



## **LA COLLABORAZIONE COCHRANE**

La Collaborazione Cochrane, un'organizzazione internazionale no-profit, è stata fondata nel 1992 nel Regno Unito, con l'obiettivo di produrre, aggiornare e diffondere revisioni sistematiche della letteratura scientifica nei diversi ambiti dell'assistenza sanitaria. La Collaborazione si è poi diffusa, coinvolgendo ricercatori, clinici e pazienti di paesi diversi, che collaborano alla conduzione delle revisioni.

## **IL GRUPPO DI REVISIONE COCHRANE SU DROGHE E ALCOOL.**

Il Gruppo editoriale Cochrane su Droghe ed Alcool, che si è costituito nel 1998, è parte della Collaborazione Cochrane e si occupa della conduzione di revisioni sistematiche dei trial sulla prevenzione, il trattamento e la riabilitazione dall'uso problematico di sostanze psicoattive. Composto di otto editori che operano in Australia, Cina, Gran Bretagna, USA ed Italia, il gruppo ha base editoriale a Roma presso il Dipartimento di Epidemiologia del Servizio Sanitario Regionale del Lazio.

La base editoriale del gruppo su Droghe ed Alcool gestisce un registro dei trial che comprende studi pubblicati e non pubblicati ricercati sistematicamente sulle basi di dati elettroniche e, manualmente, sui giornali non indicizzati. Gli studi non pubblicati sono identificati tramite contatti personali con ricercatori e case farmaceutiche. Il registro attualmente (ottobre 2010) contiene dati relativi a 7398 referenze bibliografiche (5741 RCT, 1657 CCT); di 4007 articoli sono disponibili anche le copie cartacee. Il registro è a disposizione degli autori delle revisioni.

Questo Gruppo ha fino ad oggi pubblicato 59 revisioni sistematiche, una overview di revisioni, 24 protocolli; inoltre ha 20 titoli registrati.

### **Editori**

Marina Davoli (Co-ordinating Editor), Italy  
Robert Ali (Comments and Criticism Editor), Australia  
Zhao Chengzheng, China  
Fabrizio Faggiano, Italy  
Michael Farrel, UK  
David Foxcroft, UK  
Walter Ling, USA

### **Managing Editor**

Laura Amato, Italy

### **Trial Search Coordinator and Assistant Managing Editor**

Zuzana Mitrova, Italy

### **Quality Advisor**

Silvia Minozzi, Italy

### **Statistician Advisor**

Patrizia Schifano, Italy

## **LE REVISIONI SISTEMATICHE DELLA LETTERATURA**

Lo scopo principale delle revisioni sistematiche della letteratura scientifica è di fornire informazioni circa le prove di efficacia dei trattamenti.

Gli elementi cardine di queste revisioni sono:

- L'eshaustività della ricerca della letteratura
- La metodologia rigorosa attraverso cui sono condotte.

Le revisioni sistematiche hanno proprio l'obiettivo di analizzare e sintetizzare i risultati degli studi randomizzati controllati relativi al trattamento in studio. Più recentemente si sta discutendo sulle possibilità di inserire nelle revisioni studi non randomizzati, ma la metodologia da utilizzare non è stata ancora definita.

## **COME SI FA UNA REVISIONE SISTEMATICA**

Il processo editoriale per la definizione di una revisione prevede da parte degli autori l'identificazione di un quesito di rilevanza clinica, la registrazione di un titolo e la successiva pubblicazione del protocollo.

Nel protocollo sono definiti a priori:

- gli obiettivi della revisione;
- i criteri di inclusione degli studi, in termini di partecipanti (caratteristiche dei pazienti e della condizione), tipi di trattamento (gli interventi che saranno comparati) e disegno degli studi;
- la strategia di ricerca che si intende utilizzare per l'identificazione degli studi nelle maggiori basi di dati;
- i metodi che saranno adottati per la selezione degli studi e la valutazione di qualità;
- le analisi statistiche che si intende utilizzare per la comparazione dei trattamenti.

Prima della pubblicazione il protocollo passa attraverso un processo di peer-review.

## **RICERCA BIBLIOGRAFICA**

Uno degli aspetti che distingue le revisioni sistematiche dalle tradizionali rassegne della letteratura, è l'eshaustività della ricerca bibliografica. Questo comporta la definizione di una strategia di ricerca, specifica per i singoli argomenti, attraverso basi dati elettroniche e per periodi temporali definiti. Le strategie di ricerca sono disegnate in modo da poter essere replicate e per limitare le distorsioni attribuibili a criteri soggettivi di ricerca dei dati.

La ricerca degli studi però, non si limita alle basi elettroniche. Ogni singolo articolo è analizzato nella bibliografia per l'identificazione d'ulteriori riferimenti bibliografici; un'ulteriore fonte di informazione è costituita dai registri specializzati per gli studi in corso che spesso sono accessibili via internet o in DVD.

Successivamente si procede alla selezione delle referenze ottenute. Questa fase è condotta da due o più revisori indipendentemente. I dati necessari all'analisi sono estratti attraverso l'uso di moduli standardizzati. Gli studi eleggibili, sia inclusi sia esclusi, sono descritti nella revisione con le relative ragioni di esclusione.

## VALUTAZIONE QUALITÀ METODOLOGICA DEGLI STUDI INCLUSI

La qualità metodologica degli studi inclusi nelle revisioni è valutata dagli autori secondo i criteri stabiliti dalla collaborazione Cochrane e che si riferiscono ai principali rischi di distorsione che si verificano comparando trattamenti sanitari. All'interno di ciascuna revisione vi è una tabella che permette di valutare i rischi di distorsione dei singoli studi inclusi in quella revisione. I rischi di distorsione che vengono valutati per ogni singolo studio sono:

1. Generazione dei numeri casuali valuta l'utilizzo o meno di una generazione di numeri casuali per l'assegnazione dei participant ai vari bracci di trattamento.
2. Mascheramento dell'allocazione o "allocation concealment" valuta la presenza o meno di differenze sistematiche nei criteri in base ai quali i partecipanti vengono assegnati ai gruppi in studio;
3. Cecità o meno dei partecipanti, del personale sanitario e di coloro che devono valutare le diverse misure d'esito
4. Dati incompleti rispetto alle varie misure d'esito, ad esempio può capitare che le persone che hanno abbandonato precocemente lo studio non vengono considerate nelle analisi e questo può produrre delle distorsioni sulle stime di effetto dei trattamenti.
5. Descrizione selettiva delle misure d'esito, valuta se le misure d'esito considerate nei risultati sono le stesse di quelle definite nei metodi dello studio, il rischio di distorsione è legato alla possibile selezione degli esiti sulla base dei risultati ottenuti.
6. Altri potenziali rischi, se gli autori lo ritengono opportuno, possono in questa sezione valutare altri possibili rischi di distorsioni

## SINTESI STATISTICHE DEI RISULTATI

Le analisi statistiche che si applicano nella meta analisi si differenziano per tipo di dati. In particolare il rischio relativo (RR), l'Odds ratio (OR) e la differenza tra rischi (RD) si applicano alle misure dicotomiche (discrete) mentre le medie pesate si applicano alle misure continue.

S'intende come rischio relativo il rapporto tra il rischio che un esito si verifichi nel gruppo sperimentale e il rischio che un esito si verifichi nel gruppo di controllo. Si intende come differenza tra rischi la quantità di rischio supplementare (rispetto ai non esposti) attribuibile al fattore di rischio considerato.

Un rischio relativo pari ad 1 indica l'assenza di differenze fra le frequenze dell'esito nei due gruppi. Dunque per un evento non desiderato (per es. la morte) un rischio relativo inferiore ad uno indica l'efficacia dell'intervento nel ridurre l'evento morte. La precisione della stima è misurata con gli intervalli di confidenza al 95%, quando l'intervallo include il valore 1, la differenza non è statisticamente significativa.

Per gli esiti misurati come variabili continue si utilizzano due misure: le differenze standardizzate tra medie (SMD; quando lo stesso esito è misurato con scale diverse nei vari studi) e le differenze tra medie pesate (WMD; quando gli esiti nei diversi studi sono misurati nello stesso modo).

Una differenza inferiore ad 1 indica una diminuzione della stima l'assenza di differenze fra le frequenze dell'esito nei due gruppi. Dunque per un evento non desiderato (per es. la morte) un rischio relativo inferiore ad uno indica l'efficacia dell'intervento nel ridurre l'evento morte. La precisione della stima è misurata con gli intervalli di



confidenza al 95%, quando l'intervallo include il valore 1, la differenza non è statisticamente significativa.

Poiché gli intervalli di confidenza sono sempre stati calcolati al 95% si è deciso di omettere l'informazione nel testo.

Le revisioni Cochrane vengono aggiornate annualmente.

**NB** Spesso nelle revisioni vengono inclusi studi che confrontano il trattamento sperimentale con più di un trattamento di controllo; in questi studi i partecipanti nel gruppo sperimentale sono confrontati con i partecipanti dei vari gruppi di controllo. Per questo motivo il numero totale dei partecipanti non sempre coincide con la somma del numero dei partecipanti considerati nei singoli confronti. Ad esempio nello studio X il gruppo sperimentale A può essere confrontato con i gruppi di controllo B e C, in questo caso nei confronti i partecipanti del gruppo A sono considerati 2 volte.

## **DOVE SI TROVANO LE REVISIONI PUBBLICATE**

La Cochrane Library è pubblicata come DVD e su internet, per ottenerla:

Contattare: E-mail: [onlinelibrarysales@wiley.com](mailto:onlinelibrarysales@wiley.com)

Le pubblicazioni sono indicizzate su MEDLINE dove è possibile trovare gli abstract delle revisioni, ed hanno un impact factor di 5.182.

Gli abstract delle revisioni e l'elenco dei titoli dei protocolli si possono trovare al seguente indirizzo: <http://onlinelibrary.wiley.com>

### **Per informazioni:**

Dr Laura Amato, Managing Editor, Cochrane Drugs and Alcohol Group

Dipartimento di Epidemiologia del Servizio Sanitario Regionale del Lazio, Via di Santa Costanza, 53 , 00198 Roma, ITALIA

Telefono 1: +39 06 83 060 483; Fax: +39 06 83 060 374

E-mail: [l.amato@deplazio.it](mailto:l.amato@deplazio.it); [s.mitrova@deplazio.it](mailto:s.mitrova@deplazio.it)

## **ALLEGATI**

[Alcol](#)

[Oppiacei](#)

[Psicostimolanti](#)

[Poliabuso](#)

[Prevenzione](#)



## **LE REVISIONI E I PROTOCOLLI PUBBLICATI DAL GRUPPO DROGHE ED ALCOL RELATIVE AI DISTURBI DA ABUSO/DIPENDENZA DA ALCOL**

**Aggiornato al 30/11/2011** (Cochrane Library, issue 12.2011)

**Laura Amato, Marina Davoli, Zuzana Mitrova**

**Dipartimento di Epidemiologia del Servizio Sanitario Regionale, Regione Lazio**

**Base editoriale del gruppo Cochrane su Droghe ed Alcol in collaborazione con Osservatorio Fumo, Droga ed Alcol Istituto Superiore di Sanità**

A gennaio 2012, rispetto ai disturbi da abuso/dipendenza da alcol, Il Gruppo Cochrane Droghe ed alcol ha pubblicato **12** revisioni e 8 protocolli di revisione, inoltre ha registrato 9 titoli che presto diventeranno protocolli e poi revisioni.

E' stata inoltre pubblicata una overview che sintetizza i risultati delle revisioni relative ai trattamenti farmacologici per il trattamento della sindrome di astinenza da alcol.

### **Revisioni:**

1. Antagonisti degli oppiacei per il trattamento della dipendenza da alcol
2. Anticonvulsivanti per il trattamento dell'astinenza da alcol
3. Benzodiazepine per il trattamento dell'astinenza da alcol
4. Protossido d'azoto per per il trattamento dell'astinenza da alcol
5. Acido gamma-idrossibutirrico (GHB) per il trattamento dell'astinenza da alcol e la prevenzione delle ricadute
6. Acamprosato per il trattamento della dipendenza da alcol
7. Baclofen per il trattamento dell'astinenza da alcol
8. Interventi farmacologici per donne alcoliste in trattamento durante la gravidanza
9. Alcolisti Anonimi e altri programmi dei 12 passi per la dipendenza da alcol
10. Efficacia degli interventi brevi per l'alcol somministrati nei Pronti Soccorsi
11. Interventi brevi per forti bevitori ricoverati in reparti di Medicina Generale
12. Interventi psicosociali per donne alcoliste in trattamento durante la gravidanza

### **Protocolli pubblicati**

1. Antagonisti dopaminergici per il trattamento della dipendenza da alcol
2. Anticonvulsivanti per il trattamento della dipendenza da alcol
3. Antidepressivi per il trattamento della depressione in persone dipendenti da alcol
4. Magnesio per il trattamento dell'astinenza da alcol
5. Somministrazione di questionari brevi nei Pronti Soccorsi per individuare l'uso rischioso, dannoso e la dipendenza da alcol
6. Utilizzo dell'alcol come intervento di riduzione del danno in alcolisti gravi
7. Interventi psicosociali per l'abuso di alcol nei tossicodipendenti
8. Interventi telefonici brevi per un efficace trattamento dei disturbi correlati all'uso di alcol

### **Titoli Registrati**

1. Anamnesi via computer relativa alla storia dell'assunzione di alcol paragonata con anamnesi con raccolta dei dati faccia a faccia o scritta
2. Interventi online per il trattamento dei problemi correlati all'assunzione di alcol
3. Interventi per prevenire o trattare i postumi di sbornia
4. Interventi psicosociali e culturali per ridurre il consumo di alcol durante l'allattamento
5. Agonisti parziali della nicotina per il trattamento della dipendenza da alcol
6. Antipsicotici per il trattamento della dipendenza da alcol
7. Interventi telefonici sui cellulari per il trattamento dei disturbi da alcol
8. Efficacia degli interventi brevi e di screening fatti da infermiere e ostetriche per l'uso pericoloso e dannoso di alcol
9. Interventi di terapisti via internet per il trattamento dei problem correlate all'uso di alcol



Al fine di favorire la pratica della medicina basata sulle migliori prove disponibili, prima della sintesi dei risultati delle revisioni, è stato inserito un box con le implicazioni per la pratica clinica scritte dagli autori delle revisioni stesse.

**Glossario**

RR= Rischio Relativo

RD= Differenza tra rischi

IC= Intervello di Confidenza

SMD = Differenze Standardizzate tra Medie

WMD = Differenze Pesate tra Medie

Nota bene: La precisione della stima è misurata con gli intervalli di confidenza al 95% sempre

## [1] Antagonisti degli oppiacei per la dipendenza da alcol

Rösner S, Hackl-Herrwerth A, Leucht S, Vecchi S, Srisurapanont M, Soyka M.  
Cochrane Database of Systematic Reviews **12, 2010**

### **Implicazioni per la Pratica Clinica**

Basandosi su 50 studi controllati randomizzati, con 7793 partecipanti, i risultati della revisione dimostrano l'efficacia e la sicurezza del naltrexone per il trattamento della dipendenza da alcol. Rispetto al placebo, l'antagonista degli oppiacei riduce dell'83% il rischio di ritornare a bere pesantemente, di circa il 4% i giorni in cui si assume alcol e di circa il 3% i giorni in cui si assume molto alcol. Inoltre nei giorni in cui assume alcol, i pazienti trattati con naltrexone bevono circa un bicchiere in meno di quelli trattati con placebo. Ci si può aspettare che il naltrexone prevenga le ricadute in uno su nove alcol dipendenti che altrimenti avrebbero ripreso a bere. Non vi sono, invece, prove relative all'efficacia di questo farmaco rispetto al ritornare a bere (non pesantemente). Quando si passa dalla ricerca alla pratica clinica bisogna considerare che, negli studi sperimentali, spesso la compliance al farmaco è bassa e numerosi sono gli abbandoni nella fase iniziale del trattamento, e questo porta ad ottenere in genere risultati peggiori rispetto alla pratica clinica per cui per i pazienti che assumono regolarmente naltrexone, i benefici potrebbero essere anche superiori rispetto a quelli evidenziati in questa revisione. Un altro fattore da considerare è che, negli studi inclusi nella revisione, il naltrexone è stato utilizzato in associazione con interventi psicosociali e psicoterapeutici. Per cui, in verità, i risultati della revisione dimostrano l'efficacia dell'associazione naltrexone + intervento psicologico rispetto all'associazione placebo + intervento psicologico, questo è un punto che spesso viene sottovalutato quando si commentano i risultati.

In sintesi, il naltrexone non è certamente la bacchetta magica per il trattamento dell'alcolismo anche perché, considerando la complessità dei processi coinvolti nei comportamenti additivi, probabilmente nessuna terapia da sola riesce a "curare" la dipendenza da alcol. Ma, sintetizzando e valutando la qualità delle prove disponibili, questo farmaco sembra essere un valido aiuto per aiutare i pazienti dipendenti da alcol a raggiungere l'astinenza. In ogni caso, quando si parla di prevenzione delle ricadute, il principio che le decisioni terapeutiche vanno condivise tra paziente e medico, è ancor più da seguire; questo non solo per il rispetto delle scelte del paziente ma per assicurarsi un buon livello di coinvolgimento e di compliance che sono fattori determinanti per la riuscita del trattamento stesso. I dubbi e le riserve del paziente ad assumere una sostanza per combattere la dipendenza da un'altra sostanza vanno presi seriamente in considerazione nell'informare il paziente sul tipo di farmaco proposto e sui rischi e benefici ad esso associati.

D'altra parte bisogna cercare di implementare nella pratica clinica i trattamenti che hanno dimostrato efficacia sperimentale, particolarmente per un disturbo che ha un impatto così alto sulla salute e sulla qualità e durata della vita e per cui non vi sono trattamenti dimostratesi di indiscutibile efficacia.

**Obiettivi:** Verificare l'efficacia e la tollerabilità del trattamento con antagonisti degli oppiacei per la dipendenza da alcol.

**Strategia di ricerca:** Il registro specializzato del Gruppo Cochrane Droghe ed Alcol (Febbraio 2010), MEDLINE (dal 1966 fino a Gennaio 2010), EMBASE (dal 1988 fino a Gennaio 2010) e CINHALL (dal 1982 fino a Gennaio 2010). Per reperire ulteriori studi sono stati ricercati i riferimenti bibliografici degli articoli e sono state contattate le case farmaceutiche, inoltre, sono stati contattati anche ricercatori del campo per ottenere informazioni su studi non pubblicati.

**N° e disegno degli studi:** La ricerca in letteratura ha portato a l'identificazione di 94 studi, di questi 50, 7881 partecipanti, avevano le caratteristiche necessarie per essere inseriti nella revisione. 32 studi sono stati condotti in Nord America, 9 in Europa, 3 in Asia, 3 in Australia e 3 in Sud America.

**Risultati:**

Rispetto al placebo, il naltrexone riduce dell'83% il rischio di bere pesantemente RR 0.83 (IC da 0.76 a 0.90) e diminuisce di circa il 4% il numero di giorni in cui si assume alcol MD - 3.89 (IC da -5.75 a -2.04). Si sono osservati degli effetti statisticamente significativi anche rispetto al numero di giorni in cui si beve pesantemente MD - 3.25 (IC da -5.51 a -0.99), alla quantità di alcol assunta MD - 10.83 (IC da -19.69 a -1.97) e ai valori di gamma-glutaminttransferasi MD - 10.37 (IC da -18.99 a -1.75), mentre i risultati relativi al ritornare a bere (in qualsiasi quantità) non raggiungono la significatività statistica RR 0.96 (IC da 0.92 a 1.00). Gli effetti collaterali associati all'assunzione di naltrexone erano principalmente problemi gastrointestinali come ad esempio nausea RR 0.10 (IC da 0.07 a 0.13) ed effetti sedativi come sonnolenza diurna, RR 0.09 (IC da 0.05 a 0.14). I confronti relativi al naltrexone iniettabile e al nalmeffene erano considerati solo in pochi studi i cui risultati non erano mai statisticamente significativi. I risultati degli studi sponsorizzati dall'Industria non differivano significativamente dagli altri e il test di regressione lineare non ha indicato rischi di publication bias ( $P = 0.765$ ).

**Conclusioni:** Il naltrexone è sicuro ed efficace per trattare la dipendenza da alcol. Sebbene la grandezza dell'effetto sia modesta, questi risultati, a causa della natura recidivante del disturbo di dipendenza da alcol e delle limitate opzioni terapeutiche oggi disponibili, non vanno sottovalutati.



## **[2] Anticonvulsivanti per l'astinenza da alcol**

Minozzi S, Amato L, Vecchi S, Davoli M.

Cochrane Database of Systematic Reviews **3, 2010**

### **Implicazioni per la Pratica Clinica**

I risultati di questa revisione non forniscono prove sufficienti in favore del trattamento con anticonvulsivanti per la sindrome di astinenza da alcol. Sebbene negli studi inclusi, gli effetti collaterali non sono stati riportati in modo rigoroso, sembra che gli anticonvulsivanti ne provochino pochi.

**Obiettivi:** Valutare l'efficacia e la sicurezza dell'uso di anticonvulsivanti nel trattamento dell'astinenza da alcol.

**Strategia di ricerca:** Il registro specializzato del Gruppo Cochrane Droghe ed Alcol, (Dicembre 2009), PubMed, EMBASE, CINHAL (da Gennaio 1966 fino a Dicembre 2009), EconLIT (dal 1969 fino a Dicembre 2009). Per reperire ulteriori studi sono stati ricercati i riferimenti bibliografici degli articoli, i siti web di health technology assessment, le agenzie correlate ed i loro database.

**N° e disegno degli studi:** La ricerca in letteratura ha portato all'identificazione di 91 studi. Di questi 56, 4151 partecipanti, hanno soddisfatto tutti i criteri necessari per essere inclusi nella revisione. 33 studi sono stati condotti in Europa, 18 in Nord America, 4 in Australia ed 1 in Asia.

### **Risultati:**

Nel confronto con il placebo non si sono evidenziate differenze statisticamente significative per nessuno dei sei esiti considerati.

Nel confronto con altri farmaci, 19 esiti considerati, i risultati sono in favore degli anticonvulsivi solo nel confronto tra carbamazepina e le benzodiazepine oxazepam e lorazepam, valutato in 3 studi con un totale di 262 partecipanti, relativo ai sintomi astinenziali valutati con la scala CIWA-Ar score, MD -1.04 (IC da -1.89 a -0.20). Per tutti gli altri esiti i risultati non sono mai statisticamente significativi.

Confrontando tra loro diversi anticonvulsivi, i risultati dei due esiti considerati non sono mai statisticamente significativi.

Confrontando l'associazione anticonvulsivi più altri farmaci verso altri farmaci (3 esiti considerati), i risultati di uno studio con 72 partecipanti, sono in favore della paraldeide associata al cloralio idrato confrontata con il clordiazepossido per quanto attiene agli effetti collaterali potenzialmente mortali, RR 0.12 (IC da 0.03 a 0.44).

**Conclusioni:** I risultati di questa revisione non forniscono prove sufficienti in favore del trattamento con anticonvulsivanti per la sindrome di astinenza da alcol. Sebbene negli studi inclusi, gli effetti collaterali non sono stati riportati in modo rigoroso, sembra che gli anticonvulsivanti ne provochino pochi.

### [3] Benzodiazepine per l'astinenza da alcol

Amato L, Minozzi S, Vecchi S, Davoli M.

Cochrane Database of Systematic Reviews **3, 2010**

#### **Implicazioni per la Pratica Clinica**

Se paragonate col placebo, le benzodiazepine sono efficaci nel controllare i sintomi astinenziali, in particolare sono efficaci contro le crisi convulsive. Non è possibile trarre conclusioni definitive circa la relativa efficacia e sicurezza delle benzodiazepine rispetto ad altri farmaci per il trattamento dell'astinenza da alcol e ciò a causa della grande eterogeneità degli studi sia in termini di tipo di interventi che di misure di esito considerati. In ogni caso, per quanto attiene ad un esito definito genericamente come "tasso di successi" del trattamento, i dati disponibili non mostrano differenze tra le benzodiazepine e gli altri farmaci considerati. I dati relativi ai potenziali rischi sono pochi e frammentari.

**Obiettivi:** Valutare l'efficacia e la sicurezza delle benzodiazepine nel trattamento dell'astinenza da alcol.

**Strategia di ricerca:** Il registro specializzato del Gruppo Cochrane Droghe ed Alcol, (Dicembre 2009), PubMed, EMBASE, CINHALL (da Gennaio 1966 fino a Dicembre 2009), EconLIT (dal 1969 fino a Dicembre 2009). Per reperire ulteriori studi sono stati ricercati i riferimenti bibliografici degli articoli, i siti web di health technology assessment e le agenzie correlate ed i loro database.

**N° e disegno degli studi:** La ricerca in letteratura ha portato all'identificazione di 91 studi. Di questi 64, 4331 partecipanti, hanno soddisfatto tutti i criteri necessari per essere inclusi nella revisione. 32 studi sono stati condotti in Nord America, 26 in Europa, 3 in Asia, 2 in Sud Africa ed 1 in Australia

**Risultati:** Nel confronto tra benzodiazepine e placebo, i risultati sono in favore delle benzodiazepine per quanto attiene all'esito "crisi convulsive" considerato in 3 studi con 324 partecipanti, RR 0.16 (IC da 0.04 a 0.69); nessun'altra differenza statisticamente significativa è stata osservata.

Nel confronto con altri farmaci, si evidenzia un trend in favore delle benzodiazepine per quanto attiene al controllo delle crisi convulsive, al delirio, agli effetti collaterali potenzialmente mortali, al numero di abbandoni, al numero di abbandoni dovuti agli effetti collaterali e ai valori relativi alla valutazione globale di efficacia fatta dal medico alla fine del trattamento. Un trend in favore del gruppo di controllo è stato osservato per quanto attiene ai sintomi astinenziali valutati con la scala CIWA-Ar a 48 ore dall'inizio ed alla fine del trattamento. Tuttavia l'unico risultato statisticamente significativo proviene da uno studio con 61 partecipanti ed è in favore del controllo per quanto attiene all'ansia valutata con la scala di Hamilton, MD -1.60 (IC da -2.59 a -0.61).

Confrontando tra loro diverse benzodiazepine, i risultati non sono mai statisticamente significativi ma il clordiazepossido è il principio attivo che sembra essere più efficace.

Confrontando l'associazione benzodiazepine più altri farmaci verso altri farmaci, non si osservano differenze statisticamente significative.

Nel confronto tra regimi di scalaggio basati su dosaggi fissi verso dosaggi aggiustati secondo le condizioni del paziente, i risultati sono in favore di quest'ultima modalità per quanto attiene ai sintomi astinenziali valutati con la scala CIWA-Ar alla fine del trattamento, MD -1.10 (IC da -3.27 a -1.07) questo risultato proviene da uno studio con 159 partecipanti e, in generale, i risultati provenienti da un solo studio vanno considerati con molta cautela.

**Conclusioni:** Il trattamento con benzodiazepine per la sindrome astinenziale da alcol se paragonato col placebo è efficace rispetto agli attacchi epilettici, se paragonato con altri farmaci risulta essere potenzialmente protettivo per numerosi esiti. Tuttavia, non è possibile giungere a conclusioni definitive circa la loro efficacia e sicurezza a causa della eterogeneità degli studi inclusi sia per quanto riguarda gli interventi considerati che il modo in cui vengono riportate le misure di esito.

#### **[4] Trattamenti con il protossido d'azoto per il trattamento dell'astinenza da alcol**

Gillman MA, Lichtigfeld FJ, Young TN.

Cochrane Database of Systematic Reviews **4, 2008**

##### **Implicazioni per la Pratica Clinica**

I risultati della revisione, basati su pochi studi e pochi partecipanti, indicano che il trattamento con protossido d'azoto (PAN) può essere un trattamento efficace per le sindromi astinenziali leggere o moderate. La velocità dell'effetto terapeutico del protossido d'azoto, associato al fatto che richiede una sedazione minima, può favorire un ingresso più rapido dei pazienti nei trattamenti psicosociali. A causa dei pochi studi disponibili, la revisione non fornisce prove né in favore né contro l'utilizzo del protossido d'azoto rispetto ai sedativi. I clinici che desiderassero utilizzare il protossido d'azoto dovrebbero iniziare ad usarlo all'interno di studi sperimentali e non ancora nella pratica clinica.

**Obiettivi:** Valutare l'efficacia del protossido di azoto (PAN) nel trattare l'astinenza da alcol

**Strategia di ricerca:** Il Registro Cochrane dei trial controllati (CENTRAL, Cochrane Library Issue 2, 2005), MEDLINE, EMBASE, CINAHL (tutti fino a maggio 2005), siti Internet, riferimenti bibliografici degli articoli, abstract delle Conferenze sull'alcolismo e contatti con i ricercatori delle industrie farmaceutiche per individuare eventuali studi non pubblicati. Senza restrizioni di linguaggio o di pubblicazione.

**N° e disegno degli studi:** La ricerca in letteratura ha portato all'identificazione di 15 studi. Di questi 5, 212 partecipanti, hanno soddisfatto tutti i criteri necessari per essere inclusi nella revisione. Tutti e 5 gli studi sono stati condotti in Sud Africa.

##### **Risultati:**

Nel confronto con le benzodiazepine, non si sono osservate differenze statisticamente significative per nessuno dei due esiti considerati.

I risultati, di singoli studi, indicano che il trattamento con PAN può essere un trattamento rapidamente efficace per il miglioramento dei sintomi astinenziali RR 1.35 (IC da 1.01 a 1.79), e della funzionalità psicomotoria WMD -8.71 (IC da -13.71 a -3.71). Ad un'ora dall'intervento non si sono osservate differenze statisticamente significative per quanto attiene alla depressione, WMD -2.40 (IC da -8.70 a +3.89) e l'ansia WMD -3.70 (IC da -10.53 a +3.12). Nessuno degli studi inclusi ha riportato eventi avversi gravi per nessuno dei trattamenti in studio. La velocità dell'effetto terapeutico del PAN, associato al fatto che richiede una sedazione minima, può favorire un ingresso più rapido dei pazienti nei trattamenti psicosociali.

##### **Conclusioni:**

I risultati della revisione non sono forti e generalizzabili a causa del basso numero di studi e di partecipanti inclusi. Gli autori auspicano lo sviluppo di studi di buona qualità e con alto numero di partecipanti in grado di confermare questi risultati e di fare una valutazione costo-efficacia del trattamento.

## **[5] Acido gamma-idrossibutirrico (GHB) per il trattamento dell'astinenza da alcol e la prevenzione delle ricadute alcol**

Leone MA, Vigna-Taglianti F, Avanzi G, Brambilla R, Faggiano F.

Cochrane Database of Systematic Reviews **2, 2010**

### **Implicazioni per la Pratica Clinica**

Non vi sono prove sperimentali sufficienti per essere sicuri che vi siano differenze tra l'acido gamma idrossibutirrico (GHB) ed il placebo, o per determinare se il GHB sia più o meno efficace di altri farmaci per il trattamento dell'astinenza da alcol e la prevenzione delle ricadute. I risultati di un piccolo studio controllato randomizzato mostrano che il GHB potrebbe essere più efficace del placebo nel trattamento della sindrome astinenziale, ma non vi sono differenze rispetto alle benzodiazepine ed all'anticonvulsivo clormetiazolo.

Basandosi su altri due studi di piccole dimensioni, al follow up di 3 mesi il GHB potrebbe essere più efficace del placebo nel prevenire le ricadute ed il craving e nel mantenere astinenti i pazienti precedentemente disintossicati e potrebbe essere più efficace del naltrexone e del disulfiram nel prevenire il craving e nel mantenere l'astinenza.

Dato il suo potenziale di abuso, il farmaco dovrebbe essere somministrato solo in un contesti di sorveglianza medica.

Poiché l'abuso e la tossicità sono più frequenti tra le persone dipendenti da più sostanze, si deve evitare di utilizzare il GHB con questi pazienti.

**Obiettivi:** Valutare l'efficacia e la tollerabilità del trattamento con GHB per la sindrome di astinenza da alcol e per prevenire le ricadute

**Strategia di ricerca:** Il registro specializzato del Gruppo Cochrane Droghe ed Alcol (Ottobre 2008), PubMed, EMBASE, CINHALL (da Gennaio 2005 fino a Ottobre 2008) e EconLIT (dal 1969 fino a Febbraio 2008). Per reperire ulteriori studi sono stati ricercati i riferimenti bibliografici degli articoli

**N° e disegno degli studi:** La ricerca in letteratura ha portato a l'identificazione di 35 studi, di questi 13, 648 partecipanti, avevano le caratteristiche necessarie per essere inseriti nella revisione. Tutti gli studi sono stati condotti in Europa (11 in Italia, 1 in Germania ed 1 in Austria).

### **Risultati:**

Rispetto al trattamento della sindrome astinenziale, nel confronto tra GHB 50 mg ed il placebo, i risultati di un solo studio con 23 partecipanti, sono in favore del GHB per quanto attiene ai sintomi astinenziali MD -12.1 (IC da -15.9 a -8.29), ma in favore del placebo per quanto attiene agli effetti collaterali: 7/11 partecipanti del gruppo GHB accusavano vertigini rispetto a 0/12 del gruppo placebo, RR 16.2 (IC da 1.04 a 254.9). Per quanto attiene agli effetti collaterali tollerabili, due studi, 99 partecipanti, non evidenziano differenze statisticamente significative tra i due trattamenti.

Nel confronto con il diazepam (benzodiazepina), i risultati di 2 studi, 102 partecipanti, non evidenziano differenze statisticamente significative.

Nel confronto tra GHB 50 mg e clormetiazolo (anticonvulsivo), in un solo studio con 21 partecipanti, i risultati sono favorevoli al GHB per i sintomi astinenziali MD -3.40 (IC da -5.09 a -1.71); nel confronto GHB 100 mg sempre verso clormetiazolo, i risultati di uno studio con 98 partecipanti sono in favore del clormetiazolo per quanto attiene agli effetti collaterali RR 1.84 (IC da 1.19 a 2.85).

Per la prevenzione delle ricadute, i risultati a tre mesi sono favorevoli al GHB nel confronto col placebo per quanto attiene al tasso di astinenti RR 5.35 (IC da 1.28 a 22.4), al controllo dell'assunzione di alcol RR 2.13 (IC da 1.07 to 5.54), alle ricadute RR 0.36 (IC da 0.21 a 0.63) e al numero di bevande alcoliche assunte quotidianamente MD -4.60 (IC da -6.18 a -3.02); questi risultati provengono da un solo studio con 71 partecipanti.

Per quanto attiene al numero di astinenti, il GHB è risultato più efficace del naltrexone a tre mesi, 2 studi, 64 partecipanti, RR 2.59 (IC da 1.35 a 4.98 e senza differenze statisticamente significative rispetto al disulfiram a 12 mesi, 1 studio, 59 partecipanti, RR 1.66 (IC da 0.99 a 2.80).



L'associazione di GHB più naltrexone era più efficace del naltrexone da solo per il numero di persone astinenti a 3 mesi, 1 studio, 35 partecipanti, RR 12.3 (IC da 1.79 a 83.9). L'associazione di GHB più Escitalopram era più efficace dell'Escitalopram da solo per il numero di persone astinenti, 1 studio, 23 partecipanti, a 3 mesi RR 2.02 (IC da 1.03 a 3.94) e a 6 mesi RR 4.58 (IC da 1.28 a 16.5). Per quanto attiene al craving, misurato con l'Alcohol Craving Scale, i risultati erano in favore del GHB a 3 mesi rispetto al placebo, 1 studio, 71 partecipanti, MD -4.50 (IC da -5.81 a -3.19) ed a 12 mesi rispetto al Disulfiram, 1 studio, 41 partecipanti MD -1.40 (IC da -1.86 a -0.94).

Tutti gli altri confronti non davano risultati statisticamente significativi per nessuno degli esiti considerate.

Va notato che, nel considerare risultati provenienti da un solo studio, bisogna essere molto cauti, data l'impossibilità di generalizzare i risultati stessi.

**Conclusioni:** Vi sono poche prove e di bassa qualità che dimostrino che il GHB è più efficace del placebo per il trattamento dell'astinenza e per prevenire, al follow up di tre mesi, le ricadute ed il craving in persone disintossicate, ma vi è una più alta incidenza di eventi avversi nelle persone trattate con GHB. I risultati della revisione non offrono prove in favore del GHB rispetto alle benzodiazepine ed al clometiazolo per il trattamento della sindrome astinenziale. Comunque il GHB sembra essere meglio del naltrexone e del disulfiram nel prevenire il craving e le ricadute a medio termine. Gli eventi avversi non sono diversi da quelli sperimentati con benzodiazepine, naltrexone o disulfiram. Vi sono preoccupazioni circa il rischio di diventare dipendenti da GHB o di farne un uso improprio o abuso soprattutto per le persone dipendenti da più sostanze. Al momento le prove disponibili non permettono di valutare se i benefici di un trattamento con GHB siano superiori ai danni.

**[6] Acamprosato per il trattamento della dipendenza da alcol**

Rösner S, Hackl-Herrwerth A, Leucht S, Lehert P, Vecchi S, Soyka M.  
Cochrane Database of Systematic Reviews **9, 2010**

**Implicazioni per la Pratica Clinica**

Basandosi su 24 studi controllati randomizzati, con 6915 partecipanti, i risultati di questa revisione confermano l'efficacia dell'acamprosato per il trattamento dell'alcolismo. Rispetto al placebo, l'acamprosato diminuisce fino all'86% il rischio di ritornare a bere dopo il trattamento disintossicante ed aumenta di circa 3 giorni il numero di giorni di astinenza in un mese. Ci si può aspettare che l'acamprosato prevenga le ricadute in uno su nove alcol dipendenti che altrimenti sarebbero ricaduti a bere. Questi risultati dimostrano l'efficacia sperimentale del farmaco, quando si passa dalla ricerca alla pratica clinica bisogna considerare che, negli studi sperimentali, spesso la compliance al farmaco è bassa e numerosi sono gli abbandoni nella fase iniziale del trattamento, e questo porta ad ottenere in genere risultati peggiori rispetto alla pratica clinica per cui, per i pazienti che assumono regolarmente l'acamprosato, i benefici potrebbero essere anche superiori rispetto a quelli evidenziati in questa revisione.

Un altro fattore da considerare è che l'acamprosato è stato utilizzato negli studi in associazione con interventi psicosociali e psicoterapeutici. Per cui, in verità, i risultati della revisione dimostrano l'efficacia dell'associazione acamprosato + intervento psicologico rispetto all'associazione placebo + interventi psicologico, questo è un punto che spesso viene sottovalutato quando si commentano i risultati.

In sintesi, l'acamprosato non è certamente la bacchetta magica per il trattamento dell'alcolismo anche perché, considerando la complessità dei processi coinvolti nei comportamenti additivi, probabilmente nessuna terapia da sola riesce a "curare" la dipendenza da alcol. Ma, sintetizzando e valutando la qualità delle prove disponibili, questo farmaco sembra essere un valido aiuto per mantenere l'astinenza nei pazienti dipendenti da alcol. In ogni caso il principio che le decisioni terapeutiche vanno condivise tra paziente e medico, è ancor più da seguire quando si parla di prevenzione delle ricadute; questo non solo per il rispetto delle scelte del paziente ma per assicurarsi un livello di coinvolgimento e di compliance che sono fattori determinanti per la riuscita del trattamento stesso. Nell'informare il paziente sul tipo di farmaco proposto e sui rischi e benefici ad esso associati vanno presi seriamente in considerazione i dubbi e le riserve del paziente ad assumere una sostanza per combattere la dipendenza da un'altra sostanza. Allo stesso tempo bisogna cercare di implementare nella pratica clinica i trattamenti che hanno dimostrato efficacia sperimentale, particolarmente per un disturbo che ha un impatto così alto sulla salute e sulla qualità e durata della vita e per cui non vi sono trattamenti dimostratesi di indiscutibile efficacia.

**Obiettivi:** Valutare l'efficacia e la tollerabilità del trattamento con acamprosato paragonato col placebo e/o con altri farmaci.

**Strategia di ricerca:** Il registro specializzato del Gruppo Cochrane Droghe ed Alcol (Febbraio 2010), MEDLINE (dal 1966 fino a Gennaio 2010), EMBASE (dal 1988 fino a Gennaio 2010) e CINHALL (dal 1982 fino a Gennaio 2010). Per reperire ulteriori studi sono stati ricercati i riferimenti bibliografici degli articoli e sono state contattate le case farmaceutiche, inoltre, per ottenere informazioni su studi non pubblicati, sono stati contattati anche ricercatori del campo.

**N° e disegno degli studi:** La ricerca in letteratura ha portato a l'identificazione di 48 studi, di questi 24, 7059 partecipanti, avevano le caratteristiche necessarie per essere inseriti nella revisione. 19 studi sono stati condotti in Europa, 2 in Nord America, 1 in Asia, 1 in Australia ed 1 in Sud America.

**Risultati:**

Nel confronto con il placebo, l'acamprosato si è dimostrato più efficace nel ridurre il rischio di assumere alcol (qualsiasi quantità), RR 0.86 (IC da 0.81 a 0.91) e nel favorire la durata cumulativa dell'astinenza MD 10.94 (IC da 5.08 a 16.81), mentre i risultati relativi ai valori



di gammaglutamin transferasi non erano statisticamente significativi. La diarrea era l'effetto collaterale più frequentemente riportato nel gruppo trattato con acamprosato rispetto a quello trattato con placebo, RD 0.11 (IC da 0.09 a 0.13).

I risultati degli studi sponsorizzati dall'Industria non differivano significativamente dagli altri e il test di regressione lineare non ha indicato rischi di publication bias

**Conclusioni:** L'acamprosato sembra essere un trattamento efficace per aiutare le persone dipendenti da alcol a rimanere astinenti dopo la disintossicazione. Sebbene la grandezza dell'effetto sia modesto, questi risultati non vanno sottovalutati a causa della natura recidivante del disturbo di dipendenza da alcol e delle limitate opzioni terapeutiche oggi disponibili.

**[7] Baclofen per il trattamento dell'astinenza da alcol**

Liu J, Wang L.

Cochrane Database of Systematic Reviews **1, 2011****Implicazioni per la Pratica Clinica**

Per il trattamento della sindrome di astinenza da alcol, il dosaggio orale di 30mg di baclofen, somministrato in 3 dosi giornaliere per 10 giorni è sicuro e ben tollerato. Il baclofen può diminuire significativamente i punteggi CIWA-Ar (Clinical Institute Withdrawal Assessment for Alcohol scale) relativi a sudorazione, tremori, ansia ed agitazione. Sebbene questi effetti siano minori di quelli ottenuti col diazepam, l'efficacia dei due farmaci è comparabile e le differenze non sono statisticamente significative.

Tuttavia le prove disponibili provengono da un solo studio e sono quindi insufficienti per raccomandare l'utilizzo del baclofen nella pratica clinica per il trattamento dell'astinenza da alcol. C'è bisogno di studi controllati randomizzati ben disegnati e condotti per ottenere prove relative all'efficacia e alla sicurezza del farmaco.

**Obiettivi:** Valutare l'efficacia e la sicurezza del baclofen nei pazienti con sindrome di astinenza da alcol.

**Strategia di ricerca:** Il Registro Cochrane dei trial controllati (Settembre 2010), MEDLINE (dal 1966 a Settembre 2010), EMBASE (dal 1980 a Settembre 2010), CINAHL (dal 1982 a Settembre 2010), riferimenti bibliografici degli articoli, le principali fonti elettroniche di trial in corso (National Research Register, metaregister of Controlled Trials; ClinicalTrials.gov) e Atti di Congressi.

**N° e disegno degli studi:** La ricerca in letteratura ha portato all'identificazione di 7 studi. Di questi solo uno, 37 partecipanti, ha soddisfatto tutti i criteri necessari per essere incluso nella revisione. Lo studio è stato condotto in Europa e confrontava il baclofen con il diazepam.

**Risultati:** Nessun partecipante in entrambi i gruppi ha abbandonato precocemente il trattamento né ha presentato effetti collaterali. Non si sono osservate differenze rispetto alla compliance, ai punteggi CIWA-Ar relativi ad ansia, agitazione, sudorazione e tremori che diminuiscono con entrambi i trattamenti e ai cambiamenti dei valori di AST, ALT, GGT e MCV per cui di nuovo si è osservato un abbassamento dei valori in entrambi i gruppi.

**Conclusioni:** Non vi sono prove sufficienti per raccomandare il baclofen nella pratica clinica e vi è necessità di ulteriori studi che valutino la sua efficacia e sicurezza.



**[8] Interventi farmacologici per donne alcoliste in trattamento durante la gravidanza**

Smith EJ, Lui S, Terplan M.

Cochrane Database of Systematic Reviews **3, 2009****Implicazioni per la Pratica Clinica**

Poichè non sono stati trovati studi controllati randomizzati che valutassero l'efficacia di questi interventi, non è possibile, sulla base delle prove disponibili, fare delle raccomandazioni per la pratica clinica.

**Obiettivi:** Valutare l'efficacia degli interventi farmacologici in donne gravide in trattamento per problemi di alcol rispetto al parto e alla salute del neonato e, per quanto riguarda la donna, rispetto all'astinenza ed alla ritenzione in trattamento.

**Strategia di ricerca:** Il Registro Cochrane dei trial controllati (CENTRAL, Cochrane Library Issue 4, 2008), MEDLINE (dal 1950 a Giugno 2008), PsycINFO (dal 1806 a Giugno 2008), EMBASE (dal 1974 ad Agosto 2008), CINAHL (dal 1982 a Giugno 2008), riferimenti bibliografici degli articoli, le principali fonti elettroniche di trial in corso (National Research Register, metaregister of Controlled Trials; ClinicalTrials.govs) e Atti di Congressi.

**N° e disegno degli studi:** La ricerca in letteratura ha portato all'identificazione di 31 studi. Di questi nessuno ha soddisfatto tutti i criteri necessari per essere inclusi nella revisione.

**Conclusioni:** Non è possibile rispondere ai quesiti posti dalla revisione poichè nessuno studio ha soddisfatto i criteri di inclusione. Vi è necessità di studi randomizzati di buona qualità per poter valutare l'efficacia di questi interventi.

**[9] Alcolisti Anonimi ed altri programmi dei 12 passi per la dipendenza da alcol**

Ferri M, Amato L, Davoli M.

Cochrane Database of Systematic Reviews CLIB 3, 2006

**Implicazioni per la Pratica Clinica**

Le persone che vogliono iniziare un programma di alcolisti anonimi o dei dodici passi devono essere consapevoli che le prove sperimentali disponibili non consentono una valutazione dell'efficacia di questi interventi. Bisogna comunque sottolineare che in tutti gli studi disponibili, tutti questi interventi migliorano almeno alcuni degli esiti considerati. Come sempre, in mancanza di solide evidenze, la collaborazione attiva con i pazienti potrebbe aiutare nell'identificare per ciascuno il trattamento più adatto.

**Obiettivi:** Valutare l'efficacia dei programmi di Alcolisti Anonimi (AA) o dei 12 passi confrontati con altri tipi di interventi psicosociali nel ridurre l'assunzione di alcol, raggiungere l'astinenza, mantenere uno stato di astinenza, migliorare la qualità della vita degli alcolisti e delle loro famiglie e nel ridurre gli incidenti ed i problemi di salute associati al consumo di alcol.

**Strategia di ricerca:** Il Registro Cochrane dei trial controllati (CENTRAL, Cochrane Library Issue 1, 2005), MEDLINE (da Gennaio 1966 a Febbraio 2005), EMBASE (da Gennaio 1988 a Febbraio 2005), CINAHL (da Gennaio 1967 a Febbraio 2005) senza restrizioni di linguaggio.

**N° e disegno degli studi:** La ricerca in letteratura ha portato all'identificazione di 29 studi. Di questi 8, 3417 partecipanti, hanno soddisfatto tutti i criteri necessari per essere inclusi nella revisione. Tutti e 8 gli studi sono stati condotti in Nord America.

**Risultati:** E' stato impossibile condurre metanalisi a causa della diversità degli interventi studiati. I risultati di singoli studi nei confronti tra programmi dei 12 passi verso terapia cognitivo-comportamentale e verso rinforzo motivazionale, non evidenziavano differenze statisticamente significative tra i gruppi per quanto attiene alla severità della dipendenza e sue conseguenze (misurata con l'ASI); nel confronto tra programmi dei 12 passi e interventi per la prevenzione delle ricadute nessuna differenza statisticamente significativa tra i gruppi per quanto attiene alla severità della dipendenza e sue conseguenze (misurata con l'ASI) e l'abbandono del trattamento; nel confronto tra AA ed interventi educativi, risultati favorevoli ad AA per quanto attiene il numero di persone che abbandonano il trattamento; nel confronto tra AA verso trattamento standard, risultato in favore ad AA per quanto attiene all'astinenza (autoriportata).

**Conclusioni:**

Nonostante la larga diffusione di questo tipo di interventi, nessuno studio sperimentale dimostra inequivocabilmente la loro efficacia nel ridurre la dipendenza da alcol ed i problemi ad essa correlati e l'unico studio incluso di grandi dimensioni studia i fattori prognostici associati a questi interventi che si suppone essere utili piuttosto che studiare la loro efficacia. Sarebbe pertanto utile programmare e sviluppare nuovi studi che valutino l'efficacia di questi interventi.

**[10] Efficacia degli interventi brevi per l'alcol nei Pronti Soccorsi**

Kaner EFS, Beyer F, Dickinson HO, Pienaar E, Campbell F, Schlesinger C, Heather N, Saunders J, Burnand B.

Cochrane Database of Systematic Reviews **2, 2007**

**Implicazioni per la Pratica Clinica**

I dati della revisione indicano che gli interventi brevi nel contesto dei posti di pronto soccorso sono efficaci nel ridurre significativamente il consumo settimanale di alcol negli uomini, con una diminuzione media di circa 6 bicchieri a settimana rispetto ai controlli. Non sono state osservate invece diminuzioni significative nelle donne; sebbene questo risultato può probabilmente essere attribuito alla bassa potenza statistica (pochi studi con solo 499 donne coinvolte), tuttavia, sulla base di nostri risultati, l'utilizzo di interventi brevi non è ancora giustificato per le donne.

Si discute sul fatto che gli interventi brevi somministrati e valutati in studi sperimentali non siano particolarmente rappresentativi di ciò che avviene nella pratica clinica. Si potrebbe rispondere che questo è probabilmente vero sempre, ma gli studi randomizzati controllati rimangono comunque il gold standard per valutare gli esiti degli interventi psicosociali e farmacologici in Sanità. Proprio per questo riteniamo che le prove prodotte rispetto agli interventi brevi siano valide anche per la pratica clinica. A differenza di quanto avveniva in passato, gli attuali risultati degli studi randomizzati hanno una forza tale da poter consigliare questo tipo di interventi anche per la pratica clinica.

**Obiettivi:** Valutare gli effetti degli interventi brevi somministrati nel contesto dei posti di pronto soccorso nel ridurre l'uso eccessivo di alcol. Sono considerati posti di pronto soccorso tutti i presidi sanitari immediatamente accessibili dai pazienti.

**Strategia di ricerca:** Il Registro Cochrane dei trial controllati (CENTRAL, Cochrane Library Issue 2, 2006), MEDLINE, EMBASE, CINAHL, Science Citation Index, Social Science Citation Index, Alcohol and Alcohol Problems Science Database (tutti fino a febbraio 2006) e riferimenti bibliografici degli articoli.

**N° e disegno degli studi:** La ricerca in letteratura ha portato all'identificazione di 57 studi. Di questi 29, 9928 partecipanti, hanno soddisfatto tutti i criteri necessari per essere inclusi nella revisione. 16 studi sono stati condotti in Europa, 11 in Nord America ed 1 in Australia; 23 studi sono stati svolti nei pronti soccorsi e 5 nei dipartimenti di emergenza.

**Risultati:**

Una metaanalisi di 22 RCT, 5860 partecipanti, ha mostrato che i partecipanti che ricevevano un intervento breve consumavano meno alcol del gruppo di controllo al follow up ad un anno o più lungo (differenza media: -38 gram/settimana), MD -38.42 (IC da -54.16 to -22.67), ma va detto che si è osservata una grande eterogeneità tra gli studi ( $I^2 = 57\%$ ). Analisi di sottogruppi conferma il risultato positivo tra i maschi (differenza media -57 gram/settimana), 5 studi, 1171 partecipanti, MD -53.03 (IC da -93.32 a -12.74) ma non nelle femmine (differenza media -10 gram/settimana), 5 studi, 499 partecipanti, MD -9.54 (IC da -48.32 a +29.24). Interventi più lunghi non evidenziavano un effetto maggiore nella riduzione dell'assunzione di alcol rispetto agli interventi brevi (differenza media -28 gram/settimana), 4 studi, 508 partecipanti, MD -27.96 (IC da -62.19 a +6.26).

**Conclusioni:**

Gli interventi brevi, somministrati nei contesti di pronto soccorso, sono efficaci nel ridurre il consumo di alcol soprattutto negli uomini. Ricerche future dovrebbero focalizzarsi su come implementare questo tipo di interventi e su una più precisa definizione di "intervento breve".

**[11] Interventi brevi per forti bevitori ricoverati in reparti di Medicina Generale**

McQueen J, Howe TE, Allan L, Mains D.

Cochrane Database of Systematic Reviews **8, 2011****Implicazioni per la Pratica Clinica**

I principali risultati di questa revisione dimostrano che vi sono dei benefici nell'utilizzo degli interventi brevi per forti bevitori ricoverati in reparti di medicina generale. I risultati dimostrano infatti che i pazienti che ricevono gli interventi brevi durante il ricovero, al follow up di 6 mesi hanno una maggiore riduzione del consumo di alcol rispetto ai gruppi di controllo; questo risultato non è più osservabile ad un anno. Inoltre sia dopo 6 mesi che dopo un anno, sono stati osservati un minor numero di decessi tra i pazienti che ricevevano gli interventi brevi rispetto ai controlli. Questi risultati sono basati su studi che consideravano principalmente pazienti maschi. E' stato inoltre osservato che informarsi circa le abitudini relative all'assunzione di alcol dei pazienti, può avere un impatto positivo sui livelli di consumo e promuovere cambiamenti sui comportamenti di assunzione di alcol.

**Obiettivi:** Valutare se gli interventi brevi somministrati durante il ricovero ospedaliero, riducono il consumo di alcol e migliorano altri esiti nei forti bevitori.

**Strategia di ricerca** Il Registro Cochrane dei trial controllati (CENTRAL, Cochrane Library Marzo 2011) che contiene anche il registro dei trial del Gruppo Cochrane Droghe ed Alcol, MEDLINE (da Gennaio 1966 a Marzo 2011), CINAHL (dal 1982 a Marzo 2011), EMBASE (dal 1980 a Marzo 2011), www.clinicaltrials.gov fino ad Aprile 2011, riferimenti bibliografici degli articoli e ricerca della letteratura cartacea.

**N° e disegno degli studi:** La ricerca in letteratura ha portato all'identificazione di 52 studi. Di questi 14, 4041 partecipanti, hanno soddisfatto tutti i criteri necessari per essere inclusi nella revisione. 7 studi sono stati condotti in Europa, 4 in Nord America, 2 in ASIA ed 1 in Australia.

**Risultati:**

I pazienti che ricevevano gli interventi brevi durante il ricovero avevano una maggiore riduzione del consumo di alcol (basata sull'analisi delle urine) rispetto ai gruppi di controllo al follow up di 6 mesi MD -69.43 (IC da -128.14 a -10.72) e di nove mesi MD -182.88 (IC da -360.00 a -5.76) ma questo risultato non era più osservabile ad un anno. Ad un anno comunque il consumo di alcol autoriportato era più basso tra coloro che avevano ricevuto gli interventi brevi SMD -0.26 (IC da -0.50 a -0.03).

Inoltre sia dopo 6 mesi, RR 0.42 (IC da 0.19 a 0.94) che dopo un anno RR 0.60 (IC da 0.40 a 0.91), sono stati osservati un minor numero di decessi tra i pazienti che ricevevano gli interventi brevi rispetto ai controlli.

E' stato anche osservato che informarsi circa le abitudini relative all'assunzione di alcol dei pazienti, può avere un impatto positivo sui livelli di consumo e promuovere cambiamenti sui comportamenti di assunzione di alcol.

**Conclusioni:** *I risultati di questa revisione indicano che gli interventi brevi somministrati a forti bevitori ricoverati in reparti di medicina generale sono efficaci nel ridurre il consumo di alcol e la mortalità ad esso correlata. Va evidenziato che questi risultati provengono da studi che consideravano soprattutto pazienti di sesso maschile. Sono necessari ulteriori studi per determinare il contesto ottimale e il miglior setting di trattamento per la somministrazione di interventi brevi nei reparti di medicina generale; andrebbe, inoltre, studiato se questi interventi risultino più efficaci per certe tipologie di pazienti piuttosto che per altre.*

**[12] Interventi psicosociali per donne alcoliste in trattamento durante la gravidanza**

Lui S, Terplan M, Smith EJ.

Cochrane Database of Systematic Reviews **3, 2008****Implicazioni per la Pratica Clinica**

Poichè non sono stati trovati studi controllati randomizzati che valutassero l'efficacia di questi interventi, non è possibile, sulla base delle prove disponibili, fare delle raccomandazioni per la pratica clinica.

**Obiettivi:** Valutare l'efficacia degli interventi psicosociali in donne gravide in trattamento per problemi di alcol rispetto al parto e alla salute del neonato e, per quanto riguarda la donna, rispetto all'astinenza ed alla ritenzione in trattamento.

**Strategia di ricerca:** Il Registro Cochrane dei trial controllati (CENTRAL, Cochrane Library Issue 2, 2008), MEDLINE (dal 1950 a Dicembre 2007), PsycINFO (dal 1806 a Dicembre 2007), EMBASE (dal 1974 a Dicembre 2007), CINAHL (dal 1982 a Dicembre 2007), SPECTR (Aprile 2007), riferimenti bibliografici degli articoli, le principali fonti elettroniche di trial in corso (National Research Register, metaregister of Controlled Trials; Clinical Trials.govs) e Atti di Congressi.

**N° e disegno degli studi:** *La ricerca in letteratura ha portato all'identificazione di 26 studi. Di questi nessuno ha soddisfatto tutti i criteri necessari per essere inclusi nella revisione.*

**Conclusioni:**

*Non è possibile rispondere ai quesiti posti dalla revisione poichè nessuno studio ha soddisfatto i criteri di inclusione. Vi è necessità di studi randomizzati di buona qualità per poter valutare l'efficacia di questi interventi.*

## **Riferimenti bibliografici delle Revisioni relative agli interventi per l'abuso/dipendenza da alcol**

- [1] Rösner S, Hackl-Herrwerth A, Leucht S, Vecchi S, Srisurapanont M, Soyka M. Opioid antagonists for alcohol dependence. Cochrane Database of Systematic Reviews 2010, Issue 12. Art. No.: CD001867. DOI: 10.1002/14651858.CD001867.pub2.
- [2] Minozzi S, Amato L, Vecchi S, Davoli M. Anticonvulsants for alcohol withdrawal. Cochrane Database of Systematic Reviews 2010, Issue 3. Art. No.: CD005064. DOI: 10.1002/14651858.CD005064.pub3.
- [3] Amato L, Minozzi S, Vecchi S, Davoli M. Benzodiazepines for alcohol withdrawal. Cochrane Database of Systematic Reviews 2010, Issue 3. Art. No.: CD005063. DOI: 10.1002/14651858.CD005063.pub2.
- [4] Gillman MA, Lichtigfeld F, Young T. Psychotropic analgesic nitrous oxide for alcoholic withdrawal states. Cochrane Database of Systematic Reviews 2007, Issue 2. Art. No.: CD005190. DOI: 10.1002/14651858.CD005190.pub2.
- [5] Leone MA, Vigna-Taglianti F, Avanzi G, Brambilla R, Faggiano F. Gamma-hydroxybutyrate (GHB) for treatment of alcohol withdrawal and prevention of relapses. Cochrane Database of Systematic Reviews 2010, Issue 2. Art. No.: CD006266. DOI: 10.1002/14651858.CD006266.pub2
- [6] Rösner S, Hackl-Herrwerth A, Leucht S, Lehert P, Vecchi S, Soyka M. Acamprosate for alcohol dependence. Cochrane Database of Systematic Reviews 2010, Issue 9. Art. No.: CD004332. DOI: 10.1002/14651858.CD004332.pub2.
- [7] Liu J, Wang L. Baclofen for alcohol withdrawal. Cochrane Database of Systematic Reviews 2011, Issue 1. Art. No.: CD008502. DOI: 10.1002/14651858.CD008502
- [8] Smith EJ., Lui S, Terplan M. Pharmacologic Interventions for Pregnant Women Enrolled in Alcohol Treatment. Cochrane Database of Systematic Reviews 2009, Issue 3. Art. No.: CD007361. DOI: 10.1002/14651858.CD007361
- [9] Ferri MMF, Amato L, Davoli M. Alcoholics Anonymous and other 12-step programmes for alcohol dependence. Cochrane Database of Systematic Reviews 2006, Issue 3. Art. No.: CD005032. DOI: 10.1002/14651858.CD005032.pub2.
- [10] Kaner EF, Dickinson HO, Beyer FR, Campbell F, Schlesinger C, Heather N, Saunders JB, Burnand B, Pienaar ED. Effectiveness of brief alcohol interventions in primary care populations. Cochrane Database of Systematic Reviews 2007, Issue 2. Art. No.: CD004148. DOI: 10.1002/14651858.CD004148.pub3.
- [11] McQueen J, Howe TE, Allan L, Mains D. Brief interventions for heavy alcohol users admitted to general hospital wards. Cochrane Database of Systematic Reviews 2011, Issue 8. Art. No.: CD005191. DOI: 10.1002/14651858.CD005191
- [12] Lui S, Terplan M, Smith EJ. Psychosocial interventions for women enrolled in alcohol treatment during pregnancy. Cochrane Database of Systematic Reviews 2008, Issue 3. Art. No.: CD006753. DOI: 10.1002/14651858.CD006753.pub2

## Bibliografia degli studi inclusi

N. B. I numeri tra parentesi quadra indicano la revisione in cui è incluso lo studio.

1. Aalto M, Saksanen R, Laine P, Forsstrom R, Raikaa M, Kiviluoto M et al. Brief intervention for female heavy drinkers in routine general practice: a 3-year randomized, controlled study. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research* 2000;24(11):1680-6. [10]
2. Addolorato G, Balducci G, Capristo E, Attilia ML, Taggi F, Gasbarrini G et al. Gamma-hydroxybutyric acid (GHB) in the treatment of alcohol withdrawal syndrome: a randomised comparative study versus benzodiazepine. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research* 1999;23(10):1596-604. [3] e [5]
3. Addolorato G, Leggio L, Abenavoli L, Agabio R, Caputo F, Capristo E, et al. Baclofen in the treatment of alcohol withdrawal syndrome: a comparative study vs diazepam. *American Journal of Medicine* 2006;119(3):276.e13-8. [3] e [7]
4. Adinoff B. Double-blind study of alprazolam, diazepam, clonidine, and placebo in the alcohol withdrawal syndrome: preliminary findings. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research* 1994;18(4):873-8. [3]
5. Agricola R, Mazzarino M, Urani R, Gallo V, Grossi E. Treatment of acute alcohol withdrawal syndrome with carbamazepine: a double-blind comparison with tiapride. *Journal of Internal Medical Research* 1982;10(3):160-5. [2]
6. Ahmadi J, Ahmadi N. A double blind, placebo-controlled study of naltrexone in the treatment of alcohol dependence. *German Journal of Psychiatry* 2002;5:85-9. [1]
7. Alldredge BK, Lowenstein DH, Simon RP. Placebo-controlled trial of intravenous diphenylhydantoin for short-term treatment of alcohol withdrawal seizures. *American Journal of Medicine* 1989;87(6):645-8. [2]
8. Altisent R, Cordoba R, Delgado MT, Pico MV, Melus E, Aranguren F. Multicenter study on the efficacy of advice for the prevention of alcoholism in primary health care. *Medicina Clinica* 1997;109(4):121-4. [10]
9. Ansoms S, Lebon O, Pelc I, Cabri C, Poels R. Zopiclone or Lormetazepam in the treatment of insomnia and the effect on behavior and mood in patients during the post alcoholism withdrawal period. *Current Therapeutic Research, Clinical & Experimental* 1991;49(1):54-64. [3]
10. Anton RF, Kranzler HR, McEvoy JP, Moak DH, Bianca R. A double-blind comparison of Abecamil and diazepam in the treatment of uncomplicated alcohol withdrawal. *Psychopharmacology (Berl)* 1997;131(2):123-9. [3]
11. Anton RF, Moak DH, Latham P, Waid LR, Myrick H, Voronin K, et al. Naltrexone combined with either cognitive behavioral or motivational enhancement therapy for alcohol dependence. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 2005;25(4):349-57. [1]
12. Anton RF, Moak DH, Waid LR, Latham PK, Malcolm RJ, Dias JK. Naltrexone and cognitive behavioral therapy for the treatment of outpatient alcoholics: results of a placebo-controlled trial. *American Journal of Psychiatry* 1999;156(11):1758-64. [1]
13. Anton RF, O'Malley SS, Ciraulo DA, Cisler RA, Couper D, Donovan DM, et al. Combined pharmacotherapies and behavioral interventions for alcohol dependence: the COMBINE study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2006;295(17):2003-17. [1] e [6]
14. Anton RF, Pettinati H, Zweben A, Kranzler HR, Johnson B, Bohn MJ, et al. A multi-site dose ranging study of nalmefene in the treatment of alcohol dependence. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 2004;24(4):421-28. [1]
15. Antti-Poika I, Karaharju E, Roine R, Salaspuro M. Intervention of heavy drinking - A prospective and controlled study of 438 consecutive injured male patients. *Alcohol and Alcoholism* 1988;23(2):115-21. [11]
16. Auriacombe M, Robinson M, Grabot D, Tignol J. Naltrexone is ineffective to prevent relapse to alcohol in a realistic outpatient setting. A double blind one-year controlled study. *Abstract CPDD 2000*. [1]
17. Bailly D, Servant D, Blandin N, Beuscart R, Parquet PJ. Effects of beta-blocking drugs in alcohol withdrawal: a double-blind comparative study with propranolol and diazepam. *Biomedicine and Pharmacotherapy* 1992;46(9):419-24. [3]
18. Balldin J, Berglund M, Borg S, Mansson M, Bendtsen P, Franck J et al. A 6-month controlled naltrexone study: combined effect with cognitive behavioural therapy in outpatient treatment of alcohol dependence. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research* 2003;27:1142-9. [1]
19. Balldin J, Bokstrom K. Treatment of alcohol abstinence symptoms with the alpha 2-agonist clonidine. *Acta Psychiatrica Scandinavica Supplementum* 1986;327:131-43. [2]
20. Baltieri D A, De Andrade A G. Acamprosate in alcohol dependence: a randomised controlled efficacy study in a standard clinical setting. *Journal of studies on alcohol* 2004;65:136-9. [6]

21. Baltieri DA, Daro FR, Ribeiro PL, de Andrade AG. Comparing topiramate with naltrexone in the treatment of alcohol dependence. *Addiction* 2008;103(12):2035-44. [1]
22. Barrias JA, Chabac S, Ferreira L, Fonte A, Potgieter AS, Teixeira de Sousa E. Acamprosate: multicenter Portuguese efficacy and tolerance evaluation study. *Psiquiatria Clinica* 1997;18:149-60. [6]
23. Baumgartner GR, Rowen RC. Clonidine vs chlordiazepoxide in the management of acute alcohol withdrawal syndrome. *Archives of Internal Medicine* 1987;147(7):1223-6. [3]
24. Baumgartner GR, Rowen RC. Transdermal clonidine versus chlordiazepoxide in alcohol withdrawal: a randomised, controlled clinical trial. *South African Medical Journal* 1991;84(3):312-21. [3]
25. Besson J, Aeby F, Kasas A, Lehert P, Potgieter A. Combined efficacy of acamprosate and disulfiram in the treatment of alcoholism: a controlled study. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research* 1998;22:573-9. [6]
26. Bjorkqvist SE, Isohanni M, Makela R, Malinen L. Ambulant treatment of alcohol withdrawal symptoms with carbamazepine: a formal Multicentre double-blind comparison with placebo. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 1976;53(5):333-42. [2]
27. Blanchard C. Atrium 300 and Alcohol Withdrawal: Double-Blind Placebo-Controlled Study in 38 hospitalised patients [Atrium 300 et Sevrage Alcoolique. Etude en Double Aveugle Versus Placebo chez 38 malades hospitalises]. *Psychological Medicine (Paris)* 1985;17(1):159-63. [2]
28. Bonnet U, Banger M, Leweke FM, Specka M, Muller BW, Hashemi T et al. Treatment of acute alcohol withdrawal with gabapentin: results from a controlled two-centre trial. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 2003;23(5):514-9. [2]
29. Borg S, Kvande H, Valverius P. Clinical conditions and central dopamine metabolism in alcoholics during acute withdrawal under treatment with different pharmacological agents. *Psychopharmacology (Berlin)* 1986;88(1):12-7. [2] e [3]
30. Borg S. Randomized controlled trial of acamprosate versus placebo in Swedish alcoholics. Unpublished trial 2003. [6]
31. Brown ES, Carmody TJ, Schmitz JM, Caetano R, Adinoff B, Swann AC. A Randomized, Double-Blind, Placebo- Controlled Pilot Study of Naltrexone in Outpatients with Bipolar Disorder and Alcohol Dependence. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research* 2009;33(11):1863-9. [1]
32. Brown JH, Moggey DE, Shane FH. Delirium tremens: a comparison of intravenous treatment with diazepam and chlordiazepoxide. *Scottish Medical Journal* 1972;17(1):9-12. [3]
33. Brown TG, Seraganian P, Tremblay J, Annis H. Process and outcome changes with relapse prevention versus 12-Step aftercare programs for substance abusers. *Addiction* 2002;97:677-89. [9]
34. Burroughs AK, Morgan MY, Sherlock S. Double-blind controlled trial of bromocriptine, chlordiazepoxide and Chlormethiazole for alcohol withdrawal symptoms. *Alcohol and Alcoholism* 1985;20(3):263-71. [2] e [3]
35. Caputo F, Addolorato G, Lorenzini F, Domenicali, Greco G, de RE A, et al. Gamma-hydroxybutyric acid versus naltrexone in maintaining alcohol abstinence: an open randomized comparative study. *Drug and Alcohol Dependence* 2003;70:85-91. [5]
36. Caputo F, Addolorato G, Stoppo M, Francini S, Vignoli T, Lorenzini F, et al. Comparing and combining gammahydroxybutyric acid (GHB) and naltrexone in maintaining abstinence from alcohol: an open randomised comparative study. *Eur Neuropsychopharmacology* 2007;17(12):781-9. [5]
37. Ceccanti M, Attilia M, Ceccanti B, Sebastiani G, Cavalieri G, Devito R, et al. Efficacy of various therapeutic protocols for the treatment of alcohol withdrawal (AW). The GHB in the treatment of alcohol dependence. State of the art [Efficacia di vari protocolli terapeutici nel trattamento della sindrome di astinenza alcolica (SAA). Il sale sodico dell'acido 4-idrossibutirrico (GHB) nel trattamento dell'alcol-dipendenza. Stato dell'arte.]. In: Relazioni, comunicazioni e posters presentati al XIV Congresso della Società Italiana di Alcologia, Castel S. Pietro 10-12 Ottobre 1996. 1996:21-4. [5]
38. Chance JF. Emergency department treatment of alcohol withdrawal seizures with phenytoin. *Annals of Emergency Medicine* 1991;20(5):520-2. [2]
39. Chang G, Behr H, Goetz M, Hiley A, Bigby J. Women and alcohol abuse in primary care: Identification and intervention. *American Journal on Addictions* 1997;6(3):183-92. [10]
40. Chick J, Anton R, Checinski K, Croop R, Drummond DC, Farmer R et al. A multi-centre, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of naltrexone in the treatment of alcohol dependence or abuse. *Alcohol and Alcoholism* 2000;35(6):587-93. [1]
41. Chick J, Howlett H, Morgan M Y, Ritson B. United Kingdom Multicentre Acamprosate Study (UKMAS): a 6-month prospective study of acamprosate versus placebo in preventing relapse after withdrawal from alcohol. *Alcohol and Alcoholism* 2000;35:176-87. [6]



42. Chick J, Lloyd G, Crombie E. Counselling problem drinkers in medical wards a controlled study. *British Medical Journal* 1985;290:965-7. [11]
43. Choi EA, Ki SW, Kim SE, Kim JW, and Park JK. The Efficacy and Safety of Topiramate in the Treatment of Alcohol Withdrawal. *J Korean Neuropsychiatr Assoc* 2005;44:328-33. [2] e [3]
44. Cloud RN, Ziegler CH, Blondell RD. What is Alcoholics Anonymous affiliation? *Substance Use & Misuse* 2004;39(7):1117-36. [9]
45. Cordoba R, Delgado MT, Pico V, Altisent R, Fores D, Monreal A. Effectiveness of brief intervention on non-dependent alcohol drinkers (EBIAL): a Spanish multi-centre study. *Family Practice* 1998;15(6):562-8. [10]
46. Crawford MJ, Patton R, Touquet R, Drummond C, Byford S, Barrett B et al. Screening and referral for brief intervention of alcohol-misusing patients in an emergency department: a pragmatic randomised controlled trial. *Lancet* 2004;364(9442):1334-9. [10]
47. Croissant B, S. Loeber S, A. Diehl A, H. Nakovics H, F. Wagner F, F. Kiefer F. Oxcarbazepine in Combination with Tiaprid in Inpatient Alcohol-withdrawal – a RCT. *Pharmacopsychiatry* 2009;42:175-81. [2]
48. Curry SJ, Ludman EJ, Grothaus LC, Donovan D, Kim E. A randomized trial of a brief primary-care-based intervention for reducing at-risk drinking practices. *Health Psychology* 2003. [10]
49. Daepfen JB, Gache P, Landry U, Sekera E, Schweizer V, Gloor S et al. Symptom-triggered vs fixed-schedule doses of benzodiazepine for alcohol withdrawal: a randomised treatment trial. *Annals of Internal Medicine* 2002;136(10):1117-21. [3]
50. Davis WT, Campbell L, Tax J, Lieber CS. A trial of "standard" outpatient alcoholism treatment vs. a minimal treatment control. *Journal of Substance Abuse Treatment* 2002;23(1):9-19. [9]
51. Day E.J., Patel J, Georgiou G. Evaluation of a symptom-triggered front-loading detoxification technique for alcohol dependence: A pilot study. *Psychiatric Bulletin* 2004;28(11):407-10. [3]
52. de Goes e Castro, LA. Randomized, double-blind clinical trial with naltrexone and brief therapy for the in-patient treatment of alcohol dependence [Ensaio clínico duplo-cego randomizado e placebo-controlado com naltrexona associado à intervenção breve no tratamento ambulatorial da dependência álcool]. Unpublished dissertation: Federal University of São Paulo 2004. [1]
53. De Rooster C. The effectiveness of nitrous oxide in the treatment of alcohol withdrawal states [Die effektiwiteit van distikstofoksied in die behandeling van die alkohol-omtrekkingsindroom.]. Thesis accepted in partial fulfillment for the degree MA (Hons) Clinical Psychology, Rand Afrikaans University, Johannesburg, South Africa 1983. [4]
54. Dencker SJ, Wilhelmson G, Carlsson E, Beren FJ. Piracetam and Chlormethiazole in acute alcohol withdrawal: a controlled clinical trial. *Journal of Internal Medical Research* 1978;6(5):395-400. [2]
55. Di Bello MG, Gambassi F, Mugnai L, Masini E, Mannaioni PF. Gamma-hydroxybutyric acid induced suppression and prevention of alcohol withdrawal syndrome and relief of craving in alcohol dependent patients. *Alcolologia* 1995;7(2):111-8. [5]
56. Diez JF, Pena C, Garcia E, Gaité L. Brief intervention in Cantabria (Spain) in alcohol related problems [Intervencion breve en Cantabria en problemas relacionados con el alcohol]. *Adicciones* 2002;14(1):13-24. [10]
57. Dion C, Simard N, Carle R, Roberge ML. Comparative study of chlordiazepoxide and hypertonic MgSO<sub>4</sub> in the alcohol withdrawal syndrome. *Laval Medical* 1968;39(3):222-31. [3]
58. Elsing C, Schimanski U, Stremmel W. Randomized controlled trial for the treatment of alcohol withdrawal syndrome: gamma-hydroxybutyric acid abstract. *European Journal of Clinical Investigation* 1996;26 S:A17. [2] e [5]
59. Elsing C, Stremmel W, Grenda U, Herrmann T. Gamma-Hydroxybutyric Acid versus Clomethiazole for the Treatment of Alcohol Withdrawal Syndrome in a Medical Intensive Care Unit: An Open, Single-Center Randomized Study. *The American Journal of Drug and Alcohol Abuse*, 2009;35:189-92. [2]
60. Favre JD, Allain H, Aubin HJ, Frija-Orvoen E, Gillet C, Lejoyeux M, et al. Double-blind study of cyamemazine and diazepam in the alcohol withdrawal syndrome. *Human Psychopharmacology* 2005;20(7):511-9. [3]
61. Fernandez San Martin MI, Bermejo Caja CJ, Alonso PM, Herreros B, Nieto M, Novoa A et al. Effectiveness of brief medical counseling to reduce drinkers' alcohol consumption. *Atencion Primaria* 1997;19(3):127-32. [10]
62. Ferri M. Association between GHB and disulfiram for the treatment of alcohol dependence [L'associazione GHBDisulfiram nel trattamento della dipendenza alcolica]. In: Primo Congresso Nazionale SITD, Roma 25-27 October 1991. [5]
63. Fey W J. A comparative treatment study of the alcohol withdrawal syndrome: nitrous oxide and benzodiazepines. Thesis accepted in partial fulfillment BA (Hons) Clinical Psychology, University of the Witwatersrand, Johannesburg, South Africa. 1993. [4]

64. Fleming M, Brown R, Brown D. The efficacy of a brief alcohol intervention combined with %CDT feedback in patients being treated for type 2 diabetes and/or hypertension. *Journal of Studies on Alcohol* 2004;65(5):631-7. [10]
65. Fleming MF, Barry KL, Manwell LB, Johnson K, London R. Brief physician advice for problem alcohol drinkers: a randomized controlled trial in community-based primary care practices. *JAMA* 1997;277(13):1039-45. [10]
66. Fleming MF, Manwell LB, Barry KL, Adams W, Stauffacher EA. Brief physician advice for alcohol problems in older adults: a randomized community-based trial. *Journal of Family Practice* 1999;48(5):378-84. [10]
67. Flygenring J, Hansen J, Holst B, Petersen E, Sorensen A. Treatment of alcohol withdrawal symptoms in hospitalised patients. A randomised, double-blind comparison of carbamazepine (Tegretol) and barbital (Diemal). *Acta Psychiatrica Scandinavica* 1984;69(5):398-408. [2]
68. Freyer-Adam J, Coder B, Baumeister S.E, Bischof G, Riedel J, Paatsch K, Wedler B, Rumpf Hans-Jurgen, John U and Hapke U. Brief alcohol intervention for general hospital inpatients: A randomized controlled trial. *Drug and Alcohol Dependence* 2008;93:233-243. [11]
69. Funderburk FR, Allen RP, Wagman AM. Residual effects of ethanol and chlordiazepoxide treatments for alcohol withdrawal. *Journal of Nervous and Mental Disease* 1978;166(3):195-203. [3]
70. Galarza NJ, Ramirez DD, Guzman F, Caballero JA, Martinez AJ. The use of naltrexone to treat ambulatory patients with alcohol dependence. *Boletin Asociacion Medica de Puerto Rico* 1997;89(10-11-12):157-60. [11]
71. Gallimberti L, Canton G, Gentile N, Ferri M, Cibir M, Ferrara SD, et al. Gamma-hydroxybutyric acid for treatment Gamma-hydroxybutyrate (GHB) for treatment of alcohol withdrawal and prevention of relapses 48 / 86 of alcohol withdrawal syndrome. *Lancet* 1989;2:787-9. [5]
72. Gallimberti L, Ferri M, Ferrara S, Fadda F, Gessa GL. Gamma-hydroxybutyric acid in the treatment of alcohol dependence: a double-blind study. *Alcoholism Clin Exp Res* 1992;16:673-6. [5]
73. Gann H, Feige B, Cloot O, Van Wasen H, Zinzgraf D, Hohagen F et al. Polysomnography during withdrawal with Chlormethiazole or placebo in alcohol dependent patients--a double-blind and randomised study. *Pharmacopsychiatry* 2004;37:228-35. [2]
74. Garbutt JC, Kranzler HR, O'Malley SS, Gastfriend DR, Pettinati HM, Silverman BL, et al. Efficacy and tolerability of long-acting injectable naltrexone for alcohol dependence: a randomized controlled trial. *JAMA* 2005;293(13):1617-25. [11]
75. Gastpar M, Bonnet U, Boning J, Mann K, Schmidt LG, Soyka M et al. Lack of efficacy of naltrexone in the prevention of alcohol relapse: results from a German multi-centre study. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 2002;22:592-8. [11]
76. Geerlings PJ, Ansoms C, van den Brink W. Acamprosate and prevention of relapse in alcoholics. Results of a randomised, placebo-controlled, double-blind study in out-patient alcoholics in The Netherlands, Belgium and Luxembourg. *European Addiction Research* 1997;3:129-37. [6]
77. Gentilello LM, Rivara FP, Donovan DM, Jurkovich GJ, Daranciag E et al. Alcohol interventions in a trauma center as a means of reducing the risk of injury recurrence. *Annals of Surgery* 1999;230(4):473-90. [10] and [11]
78. Gillman MA, Lichtigfeld FJ. Enlarged double-blind randomised trial of benzodiazepines against psychotropic analgesic nitrous oxide for alcohol withdrawal. *Addictive Behaviors* 2004;29(6):1183-7. [3] and [4]
79. Gillman MA, Lichtigfeld FJ. Minimal sedation required with nitrous oxide - oxygen treatment of the alcohol withdrawal state. *British Journal Psychiatry* 1986;148:604-6. [4]
80. Gillmer RE. Benzocetamine and oxazepam in the management of alcohol withdrawal states. Comparison by double-blind trial. *South African Medical Journal* 1973;47(47):2267-8. [3]
81. Glatt MM, George HR, Frisch EP. Evaluation of Chlormethiazole in treatment for alcohol withdrawal syndrome. Results of a controlled trial. *Acta Psychiatrica Scandinavica Supplementum* 1966;192:121-37. [2]
82. Golbert TM, Sanz CJ, Rose HD, Leitschuh TH. Comparative evaluation of treatments of alcohol withdrawal syndromes. *Journal of the American Medical Association* 1967;201(2):99-102. [2] e [3]
83. Gual A, Lehert P. Acamprosate during and after acute alcohol withdrawal: a double-blind placebo-controlled study in Spain. *Alcohol and Alcoholism* 2001;36:413-8. [6]
84. Guardia J, Caso C, Arias F, Gual A, Sanahuja J, Ramirez M, et al. A double-blind, placebo-controlled study of naltrexone in the treatment of alcohol-dependence disorder: results from a multicenter clinical trial. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research* 2002;26(9):1381-7. [11]

85. Heather N, Champion PD, Neville RG, Maccabe D. Evaluation of a controlled drinking minimal intervention for problem drinkers in general practice (the DRAMS scheme). *Journal of the Royal College of General Practitioners* 1987;37(301):358-63. [10]
86. Heather N, Rollnick S, Bell A, Richmond R. Effects of brief counselling among male heavy drinkers identified on general hospital wards. *Drug and alcohol review* 1996;15:29-38. [11]
87. Heinala P, Alho H, Kiiamaa K, Lonnqvist J, Kuoppasalmi K, Sinclair JD. Targeted use of naltrexone without prior detoxification in the treatment of alcohol dependence: a factorial double-blind placebo-controlled trial. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 2001;21(3):287-92. [1]
88. Hersh D, Van Kirk JR, Kranzler HR. Naltrexone treatment of comorbid alcohol and cocaine use disorders. *Psychopharmacology (Berl)* 1998;139(1-2):44-52. [1]
89. Holloway AS, Watson HE, Arthur AJ, Starr G, McFadyyn AK, McIntosh J. The effect of brief interventions on alcohol consumption among heavy drinkers in a general hospital setting. *Addiction* 2007;102(11):1762-70. [11]
90. Huang MC, Chen CH, Yu JM, Chen CC. A double-blind, placebo-controlled study of naltrexone in the treatment of alcohol dependence in Taiwan. *Addiction Biology* 2005;10(3):289-92. [1]
91. Huas D, Pessione F, Bouix J, Demeaux J, Alemand H, Rueff B. Efficacy of a brief intervention for problematic alcohol users [Efficacite a un an d'une intervention breve aupres des consommateurs d'alcool a problemes]. *Rev Pract Med Gen* 2002;16:1343-8. [10]
92. Israel Y, Hollander O, Sanchez-Craig M, Booker S. Screening for problem drinking and counseling by the primary care physician-nurse team. *Alcoholism: Clinical & Experimental Research* 1996;20(8):1443-50. [10]
93. Janks A. The use of nitrous oxide in the treatment of the alcohol withdrawal syndrome. Thesis accepted in partial fulfillment for the degree BA (Hons) Clinical Psychology, University of the Witwatersrand, Johannesburg, South Africa. 1992. [4]
94. Jauhar P, Anderson J. Is daily single dosage of diazepam as effective as chlordiazepoxide in divided doses in alcohol withdrawal: a pilot study. *Alcohol and Alcoholism* 2000;35(2):212-4. [3]
95. Johnson BA, Ait Daoud N, Prihoda TJ. Combining ondansetron and naltrexone effectively treats biologically predisposed alcoholics: from hypotheses to preliminary clinical evidence. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research* 2000;24(5):737-42. [1]
96. Johnson BA, Ait-Daoud N, Aubin HJ, Van Den Brink W, Guzzetta R, Loewy J, et al. A pilot evaluation of the safety and tolerability of repeat dose administration of long-acting injectable naltrexone (Vivitrex) in patients with alcohol dependence. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research* 2004;28(9):1356-61. [1]
97. Kahler CW, Read JP, Ramsey SE, Stuart GL, McCrady BS, Brown RA. Motivational enhancement for 12-step involvement among patients undergoing alcohol detoxification. *Journal of Consulting and Clinical Psychology* 2004;72(4):736-41. [9]
98. Kaim SC, Klett CJ, Rothfeld B. Treatment of the acute alcohol withdrawal state: a comparison of four drugs. *American Journal of Psychiatry* 1969;125(12):1640-6. [3]
99. Kaim SC, Klett CJ. Treatment of delirium tremens. A comparative evaluation of four drugs. *Quarterly Journal of Studies on Alcohol* 1972;33(4):1065-72. [2] e [3]
100. Kalyoncu O, Beyazyurek M, Kuru L, Solukcu R, Yazman U. Double-Blind Comparative Trial with Carbamazepine vs Diazepam Treatment of Alcohol Withdrawal. *European Neuropsychopharmacology* 1996;6 Suppl 3:1-2. [2] e [3]
101. Kiefer F, Jahn H, Tarnaske T, Helwig H, Briken P, Holzbach R, et al. Comparing and combining naltrexone and acamprosate in relapse prevention of alcoholism: a double-blind, placebo-controlled study. *Archives of General Psychiatry* 2003;60(1):92-9. [1] e [6]
102. Killeen TK, Brady KT, Gold PB, Simpson KN, Faldowski RA, Tyson C, Anton RF. Effectiveness of naltrexone in a community treatment program. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research* 2004;28(11):1710-17. [1]
103. Koethe D, Juelicher A, Nolden BM, Braunwarth WD, Klosterkotter J, Niklewski G et al. Oxcarbazepine—efficacy and tolerability during treatment of alcohol withdrawal: a double-blind, randomised, placebo-controlled multicenter pilot study. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research* 2007;31(7):1188-94. [2]
104. Kolin IS, Linet OI. Double-blind comparison of alprazolam and diazepam for subchronic withdrawal from alcohol. *Journal of Clinical Psychiatry* 1981;42(4):169-73. [3]
105. Koppi S, Eberhardt G, Haller R, Konig P. Calcium-channel-blocking agent in the treatment of acute alcohol withdrawal--Caroverine versus meprobamate in a randomised double-blind study. *Neuropsychobiology* 1987;17(1-2):49-52. [2]
106. Kramp P, Rafaelsen OJ. Delirium tremens: a double-blind comparison of diazepam and barbital treatment. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 1978;58(2):174-90. [2] e [3]
107. Kranzler HR, Modesto Lowe V, Van Kirk J. Naltrexone versus Nefazodone for treatment of alcohol dependence: a placebo-controlled trial. *Neuropsychopharmacology* 2000;22(5):493-503. [1]

108. Kranzler HR, Modesto-Lowe V, Nuwayser ES. Sustained-release naltrexone for alcoholism treatment: a preliminary study. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research* 1998;22(5):1074-9. [1]
109. Kranzler HR, Wesson DR, Billot L. Naltrexone depot for treatment of alcohol dependence: a multicenter, randomized, placebo-controlled clinical trial. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research* 2004;28(7):1051-9. [1]
110. Krupitsky EM, Rudenko AA, Burakov AA, Slavina TY, Grinenko AA, Pittman B et al. Antiglutamatergic strategies for ethanol detoxification: comparison with placebo and diazepam. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research* 2007;31(4):604-11. [2] e [3]
111. Krystal JH, Cramer JA, Krol WF, Kirk GF, Rosenheck RA. Naltrexone in the treatment of alcohol dependence. *New England Journal of Medicine* 2001;345(24):1734-9. [1]
112. Kumar CN, Andrade C, Murthy P. A Randomized, Double-Blind Comparison of Lorazepam and Chlordiazepoxide in Patients With Uncomplicated Alcohol Withdrawal. *J. Stud. Alcohol/Drugs* 2009;70:467-474. [3]
113. Kunz MF, French MT, Bazargan-Hejazi S. Cost-effectiveness analysis of a brief intervention delivered to problem drinkers presenting at an inner-city hospital emergency department. *Journal of Studies on Alcohol* 2004;65:363-70. [10]
114. Ladewig D, Knecht T, Leher P, Fendl A. Acamprosate--a stabilizing factor in long-term withdrawal of alcoholic patients. *Therapeutische Umschau* 1993;50:182-8. [6]
115. Lambie DG, Johnson RH, Vijayasenan ME, Whiteside EA. Sodium valproate in the treatment of the alcohol withdrawal syndrome. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry* 1980;14(3):213-5. [2]
116. Lapierre YD, Bulmer DR, Oyewumi LK, Manguin ML, Knott VJ. Comparison of Chlormethiazole (Heminevrin) and chlordiazepoxide (Librium) in the treatment of acute alcohol withdrawal. *Neuropsychobiology* 1983;10(2-3):127-30. [2] e [3]
117. Latt NC, Jurd S, Houseman J, Wutzke SE. Naltrexone in alcohol dependence: a randomised controlled trial of effectiveness in a standard clinical setting. *Medical Journal of Australia* 2002;176:530-4. [1]
118. Lee A, Tan S, Lim D, Winslow RM, Wong KE, Allen J, et al. Naltrexone in the treatment of male alcoholics – an effectiveness study in Singapore.. *Drug And Alcohol Review* 2001;20(2):193-199. [1]
119. Lenzenhuber E, Muller C, Rommelspacher H, Spies C. Gamma-hydroxybutyrate for treatment of alcohol withdrawal syndrome in intensive care patients. A comparison between with two symptom-oriented therapeutic concepts. *Anaesthesist* 1999;48(2):89-96. [3]
120. Lepola U, Kokko S, Nuutila J, Gordin A. Tiapride and chlordiazepoxide in acute alcohol withdrawal. A controlled clinical trial. *International Journal of Clinical Pharmacology Research* 1984;4(5):321-6. [3]
121. Lhuentre J P, Daoust M, Moore ND, Chretien P, Saligaut C, Tran G, et al. Ability of calcium bis acetyl homotaurine, a GABA agonist, to prevent relapse in weaned alcoholics. *Lancet* 1985;1:1014-6. [6]
122. Lhuentre JP, Moore N, Tran G, Steru L, Langrenon S, Daoust M, et al. Acamprosate appears to decrease alcohol intake in weaned alcoholics. *Alcohol and Alcoholism* 1990;25:613-22. [6]
123. Liu S, Wu S, Chen S, Huang H, Sun F, Fang C, Hsu C, Huang C, Yeh H, Shih S. Randomized controlled trial of a brief intervention for unhealthy alcohol use in hospitalized Taiwanese men. *Addiction* 2011. [11]
124. Lock CA, Kaner E, Heather N, Doughty J, Crawshaw A, McNamee P et al. Effectiveness of nurse-led brief alcohol intervention: a cluster randomized controlled trial. *Journal of Advanced Nursing* 2006;54(4):426-39. [10]
125. Longabaugh R, Woolard RF, Nirenberg TD, Minugh AP, Becker B, Clifford PR, et al. Evaluating the effects of a brief motivational intervention for injured drinkers in the emergency department. *Journal of Studies on Alcohol* 2001;62:806-16. [10]
126. Longo LP, Campbell T, Hubatch S. Divalproex sodium (Depakote) for alcohol withdrawal and relapse prevention. *Journal of Addictive Diseases* 2002;21(2):55-64. [2] e [3]
127. Lucht M, Kuehn KU, Armbruster J, Abraham G, Gaensicke M, Barnow S et al. Alcohol withdrawal treatment in intoxicated vs non-intoxicated patients: a controlled open-label study with Tiapride/carbamazepine, Chlormethiazole and diazepam. *Alcohol and Alcoholism* 2003;38(2):168-75. [2] e [3]
128. Madden JS, Jones D, Frisch EP. Chlormethiazole and trifluoperazine in alcohol withdrawal. *British Journal of Psychiatry* 1969;115(527):1191-2. [2]
129. Maisto SA, Conigliaro J, McNeil M, Kraemer K, Conigliaro RL, Kelley ME. Effects of two types of brief intervention and readiness to change on alcohol use in hazardous drinkers. *Journal of Studies on Alcohol* 2001;62(5):605-14. [10]
130. Malcolm R, Ballenger JC, Sturgis ET, Anton R. Double-blind controlled trial comparing carbamazepine to oxazepam treatment of alcohol withdrawal. *American Journal of Psychiatry* 1989;146(5):617-21. [2] e [3]

131. Malcolm R, Myrick H, Roberts J, Wang W, Anton RF, Ballenger JC. The effects of carbamazepine and lorazepam on single versus multiple previous alcohol withdrawals in an outpatient randomised trial. *Journal of General Internal Medicine* 2002;17(5):349-55. [2] e [3]
132. Malcolm R, Myrick LH, Veatch LM, Boyle E and Randall PK. Self-reported sleep, sleepiness, and repeated alcohol withdrawals: a randomised, double blind, controlled comparison of lorazepam vs gabapentin. *Journal of Clinical Sleep Medicine* 2007;3(1):24-32. [2] e [3]
133. Manhem P, Nilsson LH, Moberg AL, Wadstein J, Hokfelt B. Alcohol withdrawal: effects of clonidine treatment on sympathetic activity, the renin-aldosterone system, and clinical symptoms. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research* 1985;9(3):238-43. [2]
134. Mariani JJ, Rosenthal RN, Tross S, Singh P, Anand OP. A randomised, open-label, controlled trial of gabapentin and phenobarbital in the treatment of alcohol withdrawal. *American Journal on Addictions* 2006;15(1):76-84. [2]
135. Martin JC. Controlled study on a new tranquilizing (clobazam) for chronic alcoholics with withdrawal syndrome [Essai controle d' un nouveau tranquillisant (le clobazam) chez des alcooliques chroniques en phase de sevrage]. *Journal de Pharmacologie Clinique* 1975;11:21-7. [3]
136. Martinotti G, Di Nicola M, Di Giannantonio M, Janiri L. Aripiprazole in the treatment of patients with alcohol dependence: a double-blind, comparison trial vs. naltrexone. *Journal of Psychopharmacology* 2008;23:1-7. [1]
137. Mason BJ, Goodman AM, Chabac S, Lehert P. Effect of oral acamprosate on abstinence in patients with alcohol dependence in a double-blind, placebo-controlled trial: the role of patient motivation. *Journal of Psychiatric Research* 2006;40:383-93. [6]
138. Mason BJ, Ritvo EC, Morgan RO, Salvato FR, Goldberg G, Welch B, et al. A double-blind, placebo-controlled pilot study to evaluate the efficacy and safety of oral nalmefene HCl for alcohol dependence. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research* 1994;18(5):1162-7. [1]
139. Mason BJ, Salvato FR, Williams LD, Ritvo EC, Cutler RB. A double-blind, placebo-controlled study of oral nalmefene for alcohol dependence. *Archives of General Psychiatry* 1999;56(8):719-24. [1]
140. McCrady BS, Epstein EE, Hirsch LS. Issues in the implementation of a randomized clinical trial that includes Alcoholics Anonymous: studying AA-related behaviors during treatment. *Journal of Studies on Alcohol* 1996;57(6):604-12. [9]
141. McGrath SD. A controlled trial of Chlormethiazole and chlordiazepoxide in the treatment of the acute withdrawal phase of alcoholism. *British Journal of Addiction to Alcohol and Other Drugs* 1975;70 Suppl 1:81-90. [2] e [3]
142. McIntosh MC, Leigh G, Baldwin NJ, Marmulak J. Reducing alcohol consumption. Comparing three brief methods in family practice. *Canadian Family Physician* 1997;43:1959-62. [10]
143. McLendon DM, Fabre LF. A double-blind comparison of the efficacy of alprazolam, chlordiazepoxide hydrochloride and placebo in the chronic withdrawal period from alcohol. *Current Therapeutic Research, Clinical & Experimental* 1980;28(3 II):447-55. [3]
144. McManus S, Hipkins J, Haddad P, Guthrie E, Creed F. Implementing an effective intervention for problem drinkers on medical wards. *General Hospital Psychiatry* 2003;25:332-7. [11]
145. McQueen J, Allan L, Mains D. Brief Motivational Counselling for Alcohol Abusers admitted to Medical Wards. *British Journal of Occupational Therapy* 2006;69(7):327-33. [11]
146. Mendels J, Wasserman TW, Michals TJ, Fine EW. Halazepam in the management of acute alcohol withdrawal syndrome. *Journal of Clinical Psychiatry* 1985;46(5):172-4. [3]
147. Mielke DH, Gallant DM, McFarlain RA. Clorazepate dipotassium (Tranxene): a controlled evaluation in alcoholic patients after withdrawal. *Current Therapeutic Research, Clinical & Experimental* 1976;19(5):506-11. [3]
148. Miller WC, Jr., McCurdy L. A double-blind comparison of the efficacy and safety of lorazepam and diazepam in the treatment of the acute alcohol withdrawal syndrome. *Clinical Therapeutics* 1984;6(3):364-71. [3]
149. Monterosso JR, Flannery BA, Pettinati HM, Oslin DW, Rukstalis M, O'Brien CP, et al. Predicting treatment response to naltrexone: the influence of craving and family history. *American Journal of Addiction* 2001;10(3):258-68. [1]
150. Monti PM, Rohsenow DJ, Swift RM, Gulliver SB, Colby SM, Mueller TI, et al. Naltrexone and cue exposure with coping and communication skills training for alcoholics: treatment process and 1-year outcomes. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research* 2001;25(11):1634-47. [1]
151. Morley KC, Teesson M, Reid SC, Sannibale C, Thomson C, Phung N, et al. Naltrexone versus acamprosate in the treatment of alcohol dependence: A multi-centre, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Addiction* 2006;101(10):1451-62. [1] e [6]
152. Morris PL, Hopwood M, Whelan G, Gardiner J, Drummond E. Naltrexone for alcohol dependence: a randomized controlled trial. *Addiction* 2001;96(11):1565-73. [1]

153. Mukherjee PK. A comparison of the efficacy and tolerability of clobazam and chlordiazepoxide in the treatment of acute withdrawal from alcohol in patients with primary alcoholism. *Journal of International Medical Research* 1983;11(4):205-11. [3]
154. Murphy DJ, Shaw GK, Clarke I. Tiapride and Chlormethiazole in alcohol withdrawal: A double-blind trial. *Alcohol and Alcoholism* 1983;18(3):227-37. [2]
155. Myrick H, Brady KT, Malcolm R. Divalproex in the treatment of alcohol withdrawal. *American Journal of Drug and Alcohol Abuse* 2000;26(1):155-60. [2]
156. Namkoong K, Lee BO, Lee PG, Choi MJ, Lee E. Acamprosate in Korean alcohol-dependent patients: a multi-centre, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Alcohol and Alcoholism* 2003;38:135-41. [6]
157. Naranjo CA, Sellers EM, Chater K, Iversen P, Roach C, Sykora K. Nonpharmacologic intervention in acute alcohol withdrawal. *Clinical Pharmacology & Therapeutics* 1983;34(2):214-9. [3]
158. Nava F, Premi S, Manzato E, Campagnola W, Lucchini A, Gessa GL. Gamma-hydroxybutyrate reduces both withdrawal syndrome and hypercortisolism in severe abstinent alcoholics: an open study vs. diazepam. *The American Journal of Drug and Alcohol Abuse* 2007;33(3):379-92. [3] e [5]
159. Nava F, Premi S, Manzato E, Lucchini A. Comparing treatments of alcoholism on craving and biochemical measures of alcohol consumptions. *J Psychoactive Drugs* 2006;38(3):211-7. [5]
160. Niederhofer H, Staffen W. Acamprosate and its efficacy in treating alcohol dependent adolescents. *European Child & Adolescent Psychiatry* 2003;12:144-8. [6]
161. Nimmerrichter AA, Walter H, Gutierrez-Lobos KE, Lesch OM. Double-blind controlled trial of gammahydroxybutyrate and Chlormethiazole in the treatment of alcohol withdrawal. *Alcohol and Alcoholism* 2002;37(1):67-73. [2] e [5]
162. O'Brien JE, Meyer RE, Thoms DC. Double-blind comparison of lorazepam and diazepam in the treatment of the acute alcohol abstinence syndrome. *Current Therapeutic Research, Clinical & Experimental* 1983;34(5):825-31. [3]
163. Ockene JK, Adams A, Hurley TG, Wheeler EV, Hebert JR. Brief physician- and nurse practitioner-delivered counseling for high-risk drinkers: does it work? *Archives of Internal Medicine* 1999;159(18):2198-2205. [10]
164. O'Malley SS, Jaffe AJ, Chang G, Schottenfeld RS, Meyer RE, Rounsaville B. Naltrexone and coping skills therapy for alcohol dependence. A controlled study. *Archives of General Psychiatry* 1992;49(11):881-7. [11]
165. O'Malley SS, Robin RW, Levenson AL, GreyWolf I, Chance LE, Hodgkinson CA, et al. Naltrexone alone and with sertraline for the treatment of alcohol dependence in Alaska natives and non-natives residing in rural settings: a randomized controlled trial. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research* 2008;32(7):1271-83. [1]
166. O'Malley SS, Sinha R, Grilo CM, Capone C, Farren CK, McKee SA, et al. Naltrexone and cognitive behavioral coping skills therapy for the treatment of alcohol drinking and eating disorder features in alcohol-dependent women: a randomized controlled trial. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research* 2007;31(4):625-34. [1]
167. Oslin D, Liberto JG, O'Brien J, Krois S, Norbeck J. Naltrexone as an adjunctive treatment for older patients with alcohol dependence. *American Journal of Geriatric Psychiatry* 1997;5(4):324-32. [1]
168. Oslin DW, Lynch KG, Pettinati HM, Kampman KM, Gariti P, Gelfand L, et al. A placebo-controlled randomized clinical trial of naltrexone in the context of different levels of psychosocial intervention. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research* 2008;32(7):1299-308. [1]
169. Oslin DW. Treatment of late-life depression complicated by alcohol dependence. *American Journal of Geriatric Psychiatry* 2005;13(6):491-500. [1]
170. Overall JE, Brown D, Williams JD, Neill LT. Drug treatment of anxiety and depression in detoxified alcoholic patients. *Archives of General Psychiatry* 1973;29(2):218-25. [3]
171. Paille FM, Guelfi JD, Perkins AC, Royer RJ, Steru L, Parot P. Double-blind randomised multi centre trial of acamprosate in maintaining abstinence from alcohol. *Alcohol and Alcoholism* 1995;30:239-47. [6]
172. Palestine ML, Alatorre E. Control of acute alcoholic withdrawal symptoms: a comparative study of haloperidol and chlordiazepoxide. *Current Therapeutic Research, Clinical & Experimental* 1976;20(3):289-99. [3]
173. Pelc I, Le Bon O, Lehert P, Verbanck P. Acamprosate in the treatment of alcohol dependence: A six month post detoxification study. In: Naranjo C, Sellers E, editor(s). *Novel pharmacological interventions for alcoholism*. New York: Springer, 1992:348-52. [6]
174. Pelc I, Verbanck P, Le Bon O, Gavrilovic M, Lion K, Lehert P. Efficacy and safety of acamprosate in the treatment of detoxified alcohol-dependent patients. A 90-day placebo-controlled dose-finding study. *British Journal of Psychiatry* 1997;171:73-7. [6]

175. Pena-Ramos A, Hornberger R. MMPI and drug treatment in alcohol withdrawal. *Journal of Clinical Psychiatry* 1979;40(8):361-4. [3]
176. Pena-Ramos A. Thioridazine HCl Vs. chlordiazepoxide HCl in controlling symptoms attributable to alcohol withdrawal. *Diseases of the Nervous System* 1977;38(3):143-7. [3]
177. Petrakis IL, O'Malley S, Rounsaville B, Poling J, McHugh-Strong C, Krystal JH. Naltrexone augmentation of neuroleptic treatment in alcohol abusing patients with schizophrenia. *Psychopharmacology (Berl)* 2004;172(3):291-7. [1]
178. Petrakis IL, Poling J, Levinson C, Nich C, Carroll K, Rounsaville B. Naltrexone and disulfiram in patients with alcohol dependence and comorbid psychiatric disorders. *Biologic Psychiatry* 2005;57(10):1128-37. [1]
179. Pettinati HM, Kampman KM, Lynch KG, Suh JJ, Dackis CA, Oslin DW, et al. Gender differences with high-dose naltrexone in patients with co-occurring cocaine and alcohol dependence. *Journal of Substance Abuse and Treatment* 2008;34(4):378-90. [1]
180. Pettinati HM, Kampman KM, Lynch KG, Xie H, Dackis C, Rabinowitz AR, et al. A double blind, placebo-controlled trial that combines disulfiram and naltrexone for treating co-occurring cocaine and alcohol dependence. *Addictive Behaviors* 2008;33(5):651-67. [1]
181. Poldrugo F. Acamprosate treatment in a long-term community-based alcohol rehabilitation programme. *Addiction* 1997;92:1537-46. [6]
182. Project MATCH Research Group. Matching alcoholism treatments to client heterogeneity: treatment main effects and matching effects on drinking during treatment. *Journal of Studies on Alcohol* 1998;59:631-9. [9]
183. Radouco-Thomas S, Garcin F, Guay D, Marquis PA, Chabot F, Huot J et al. Double blind study on the efficacy and safety of Tetrabamate and chlordiazepoxide in the treatment of the acute alcohol withdrawal syndrome. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry* 1989;13(1-2):55-75. [2] e [3]
184. Rathlev NK, D'Onofrio G, Fish SS, Harrison PM, Bernstein E, Hossack RW et al. The lack of efficacy of phenytoin in the prevention of recurrent alcohol-related seizures. *Annals of Emergency Medicine* 1994;23(3):513-8. [2]
185. Reoux JP, Saxon AJ, Malte CA, Baer JS, Sloan KL. Divalproex sodium in alcohol withdrawal: a randomised double blind placebo-controlled clinical trial. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research* 2001;25(9):1324-9. [2]
186. Richmond R, Heather N, Wodak A, Kehoe L, Webster I. Controlled evaluation of a general practice-based brief intervention for excessive drinking. *Addiction* 1995;90(1):119-32. [10]
187. Ritola E, Malinen L. A double-blind comparison of carbamazepine and Chlormethiazole in the treatment of alcohol withdrawal syndrome. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 1981;64(3):254-9. [2]
188. Ritson B, Chick J. Comparison of two benzodiazepines in the treatment of alcohol withdrawal: effects on symptoms and cognitive recovery. *Drug and Alcohol Dependence* 1986;18(4):329-34. [3]
189. Robinson BJ, Robinson GM, Maling TJ, Johnson RH. Is clonidine useful in the treatment of alcohol withdrawal? *Alcoholism, Clinical and Experimental Research* 1989;13(1):95-8. [2]
190. Rodriguez-Martos Dauer A, Santamarina Rubio E, Escayola Coris M, Marti Valls J. Brief intervention in alcohol-positive traffic casualties: is it worth the effort? *Alcohol and Alcoholism* 2006;41(1):76-83. [10]
191. Romelsjo A, Andersson L, Barrner H, Borg S, Granstrand C, Hultman O et al. A randomized study of secondary prevention of early stage problem drinkers in primary health care. *British Journal of Addiction* 1989;84(11):1319-27. [10]
192. Rosenthal RN, Perkel C, Singh P, Anand O, Miner CR. A pilot open randomised trial of valproate and Phenobarbital in the treatment of acute alcohol withdrawal. *American Journal on Addictions* 1998;7(3):189-97. [2]
193. Rothstein E. Prevention of alcohol withdrawal seizures: the roles of diphenylhydantoin and chlordiazepoxide. *American Journal of Psychiatry* 1973;130(12):1381-2. [2]
194. Roussaux JP, Hers D, Ferauge M. Does acamprosate diminish the appetite for alcohol in weaned alcoholics? *Journal de Pharmacie de Belgique* 1996;51:65-8. [6]
195. Runion HI, Fowler FN. A double blind study of chlordiazepoxide and hydroxyzine HCl therapy in acute alcohol withdrawal utilizing chronic electromyography for tremor assessment. *Proceedings of the Western Pharmacology Society* 1978;21:303-9. [3]
196. Saitz R, Mayo-Smith MF, Roberts MS, Redmond HA, Bernard DR, Calkins DR. Individualized treatment for alcohol withdrawal. A randomised double-blind controlled trial. *The Journal of the American Medical Association* 1994;272(7):519-23. [3]

197. Saitz R, Palfai TP, Cheng DM, Horton NJ, Freedner N, Dukes K, Kraemer KL, Roberts MS, Guerriero RT, Samet JH. Brief intervention for medical inpatients with unhealthy alcohol use. *Annals of internal medicine* 2007;146(3):167-76. [11]
198. Saletu M, Saletu B, Grunberger J, Mader R, Karobath M. Clinical symptomatology and computer analysed EEG before, during and after anxiolytic therapy of alcohol withdrawal patients. *Neuropsychobiology* 1983;9(2-3):119-34. [3]
199. Sampliner R, Iber FL. Diphenylhydantoin control of alcohol withdrawal seizures. Results of a controlled study. *Journal of the American Medical Association* 1974;230(10):1430-2. [2]
200. Santo Domingo Carrasco J, Bravo Ortiz MF, Barroso Canizares A, Caballero Martin L. Double-blind study of the efficacy of Tetrabamate and Tiapride in the treatment of alcohol deprivation syndrome. *Medicina Clinica (Barcelona)* 1985;85(13):533-6. [2]
201. Sass H, Soyka M, Mann K, Zieglgansberger W. Relapse prevention by acamprosate. Results from a placebo-controlled study on alcohol dependence. *Archives of General Psychiatry* 1996;53:673-80. [6]
202. Schermer CR, Moyers TB, Miller WR, Bloomfield LA. Trauma centre brief interventions for alcohol disorders decrease subsequent driving under the influence arrests. *The journal of trauma injury infection and critical care* 2006;60:29-34. [11]
203. Schik G, Wedegaertner FR, Liersch J, Hoy L, Emrich HM, Schneider U. Oxcarbazepine versus carbamazepine in the treatment of alcohol withdrawal. *Addiction Biology* 2005;10(3):283-88. [2]
204. Schmitz JM, Lindsay JA, Green CE, Herin DV, Stotts AL, Moeller GF. High-dose naltrexone therapy for cocaine alcohol dependence. *American Journal of Addiction* 2009;18(5):356-62.
205. Schmitz JM, Stotts AL, Sayre SL, DeLaune KA, Grabowski J. Treatment of cocaine-alcohol dependence with naltrexone and relapse prevention therapy. *American Journal of Addiction* 2004;13(4):333-41. [1]
206. Scott E, Anderson P. Randomized controlled trial of general practitioner intervention in women with excessive alcohol consumption. *Drug & Alcohol Review* 1991;10(4):313-21. [10]
207. Seifert J, Peters E, Jahn K, Metzner C, Ohlmeier M, te Wildt B et al. Treatment of alcohol withdrawal: Chlormethiazole vs. carbamazepine and the effect on memory performance-a pilot study. *Addiction Biology* 2004;9(1):43-51. [2]
208. Sellers EM, Naranjo CA, Harrison M, Devenyi P, Roach C, Sykora K. Diazepam loading: simplified treatment of alcohol withdrawal. *Clinical Pharmacology & Therapeutics* 1983;34(6):822-6. [3]
209. Sellers EM, Zilm DH, Degani NC. Comparative efficacy of propranolol and chlordiazepoxide in alcohol withdrawal. *Journal of Studies on Alcohol* 1977;38(11):2096-108. [3]
210. Senft RA, Polen MR, Freeborn DK, Hollis JF. Brief intervention in a primary care setting for hazardous drinkers. *American Journal of Preventive Medicine* 1997;13(6):464-70. [10]
211. Seppa K. Intervention in alcohol abuse among macrocytic patients in general practice. *Scandinavian Journal of Primary Health Care* 1992;10(3):217-22. [10]
212. Solomon J, Rouck LA, Koepke HH. Double-blind comparison of lorazepam and chlordiazepoxide in the treatment of the acute alcohol abstinence syndrome. *Clinical Therapeutics* 1983;6(1):52-8. [3]
213. Sommers MS, Dyehouse JM, Howe SR, Fleming M, Fargo JD, Schafer JC. Effectiveness of brief interventions after alcohol related vehicular injury: A randomised controlled trial. *The journal of trauma injury infection and critical care* 2006;61(3):523-33. [11]
214. Spies CD, Dubisz N, Neumann T, Blum S, Muller C, Rommelspacher H et al. Therapy of alcohol withdrawal syndrome in intensive care unit patients following trauma: results of a prospective, randomized trial. *Critical Care Medicine* 1996;24(3):414-22. [2] e [3]
215. Spies CD, Otter HE, Huske B, Sinha P, Neumann T, Rettig J et al. Alcohol withdrawal severity is decreased by symptom-orientated adjusted bolus therapy in the ICU. *Intensive Care Medicine* 2003;29(12):2230-8. [3]
216. Stanhope JM. The use of carbamazepine in Chormethiazole-modified withdrawal from alcohol. *Australian Drug and Alcohol Review* 1989;8:5-8. [2]
217. Stella L, Addolorato G, Rinaldi B, Capuano A, Berrino L, Rossi F, et al. An open randomized study of the treatment of escitalopram alone and combined with gamma-hydroxybutyric acid and naltrexone in alcoholic patients. *Pharmacological Research* 2008;57:312-7. [5]
218. Stuppaeck C, Whitworth A, Deisenhammer E, Honeder M, Kurz M, Telser S. Vigabatrin in the Treatment of Alcohol Withdrawal Syndrome : a Double-Blind , Randomized Study. XX1st Collegium Internationale Neuropsychopharmacologicum, Glasgow, Scotland. 12th-16th July, 1998 1998:PW13010. [2]
219. Stuppaeck CH, Pycha R, Miller C, Whitworth AB, Oberbauer H, Fleischhacker WW. Carbamazepine versus oxazepam in the treatment of alcohol withdrawal: a double-blind study. *Alcohol and Alcoholism* 1992;27(2):153-8. [2] e [3]



220. Teijeiro J. A double-blind comparative study of atrium 300 and Hemineurine in chronic alcoholics [Etude comparee en double-aveugle de l'atrium 300 et de l'hemineurine chez des alcooliques chroniques]. *Medicine et Hygiene (Geneve)* 1975; 33(1164):1141-2. [2]
221. Tempesta E, Janiri L, Bignamini A, Chabac S, Potgieter A. Acamprosate and relapse prevention in the treatment of alcohol dependence: a placebo-controlled study. *Alcohol and Alcoholism* 2000;35:202-9. [6]
222. Thompson WL, Johnson AD, Maddrey WL. Diazepam and paraldehyde for treatment of severe delirium tremens. A controlled trial. *Annals of Internal Medicine* 1975; 82(2):175-80. [2]
223. Tomson Y, Romelsjo A, Aberg H. Excessive drinking - Brief intervention by a primary health care nurse: A randomized controlled trial. *Scandinavian Journal of Primary Health Care* 1998;16(3):188-92. [10]
224. Tsai Y-F, Mei-Chu T, Yea-Pyng L and Ching-Yen C.. Brief Intervention for Problem Drinkers in a Chinese Population: A Randomized Controlled Trial in a Hospital Setting. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research* 2009;33(1):95-101. [11]
225. Tubridy P. Alprazolam versus Chlormethiazole in acute alcohol withdrawal. *British Journal of Addiction* 1988;83(5):581-5. [2] e [3]
226. Volpicelli JR, Alterman AI, Hayashida M, O'Brien CP. Naltrexone in the treatment of alcohol dependence. *Archives of General Psychiatry* 1992;49(11):876-80. [1]
227. Volpicelli JR, Rhines KC, Rhines JS, Volpicelli LA, Alterman AI, O'Brien CP. Naltrexone and alcohol dependence. Role of subject compliance. *Archives of General Psychiatry* 1997;54(8):737-42. [1]
228. Wallace P, Cutler S, Haines A. Randomised controlled trial of general practitioner intervention in patients with excessive alcohol consumption. *British Medical Journal* 1988;297(6649):663-8. [10]
229. Walsh DC, Hingson RW, Merrigan DM, Levenson SM, Cupples LA, Heeren T, et al. A randomized trial of treatment options for alcohol-abusing workers. *The New England Journal of Medicine* 1991;325(11):775-82. [9]
230. Watson HE. A study of minimal interventions for problem drinkers in acute care settings. *International Journal of Nursing Studies* 1999;36:425-34. [11]
231. Whitworth AB, Fischer F, Lesch OM, Nimmerrichter A, Oberbauer H, Platz T, et al. Comparison of acamprosate and placebo in long-term treatment of alcohol dependence. *Lancet* 1996;347:1438-42. [6]
232. Wilson A, Vulcano BA. Double-blind trial of alprazolam and chlordiazepoxide in the management of the acute ethanol withdrawal syndrome. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research* 1985;9(1):23-7. [3]
233. Worner TM. Propranolol versus diazepam in the management of the alcohol withdrawal syndrome: double-blind controlled trial. *American Journal of Drug and Alcohol Abuse* 1994;20(1):115-24. [3]
234. Zemore SE, Kaskutas LA, Ammon LN. In 12-step groups, helping helps the helper. *Addiction* 2004;99(8):1015-23. [9]
235. Ziolkowski M. Ocena skuteczności farmakoterapii w zapobieganiu nawrotowi picia u mężczyzn uzależnionych od alkoholu, Akademia Medyczna im. Wydzia Lekarski: Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy, 2000.[11]

## Appendice 1

Sintesi statistiche dei risultati delle revisioni sugli interventi per l'abuso/dipendenza da Alcol

### [1] Antagonisti degli oppiacei per la dipendenza da alcol (12, 2010)

<i>Esito</i>	<i>N. Studi</i>	<i>N.Partecipanti</i>	<i>Stima dell'effetto (95%IC)</i>	<i>Risultato</i>
<u>Naltrexone verso placebo</u>				
N. persone che ricadevano a bere pesantemente	28	4433	RR 0.83 (da 0.76 a 0.90)	in favore del naltrexone
N. persone che ricadevano a bere	27	4693	RR 0.96 (da 0.92 a 1.00),	senza differenze statisticamente significative
Giorni in cui si beve	26	3382	SMD -3.89 (da -5.75 a -2.04),	in favore del naltrexone
Giorni in cui si beve pesantemente	15	1715	SMD -3.25 (da -5.51 a -0.99)	in favore del naltrexone
Quantità di alcol assunta nei giorni in cui si beve	16	1838	SMD -10.83 (da -19.69 a -1.97),	in favore del naltrexone
Differenze nei valori di GGT	18	1645	SMD -10.37 (da -18.99 a -1.75),	in favore del naltrexone
Qualsiasi effetto collaterale	9	1021	RD 0.05 (da 0.01 a 0.09)	in favore del placebo
Dolori addominali	13	1756	RD 0.08 (da 0.04 a 0.11)	in favore del placebo
N. persone che abbandonavano il trattamento per gli effetti collaterali	22	3393	RR 1.60 (da 1.15 a 2.23)	in favore del placebo
N. persone che abbandonavano il trattamento	37	5572	RR 0.92 (da 0.83 a 1.01)	senza differenze statisticamente significative
Risultati al follow up: N. persone che ricadevano a bere pesantemente	5	1061	RR 0.86 (da 0.75 a 0.99)	in favore del naltrexone
Risultati al follow up: N. persone che ricadevano a bere	2	185	RR 0.94 (da 0.79 a 1.11)	senza differenze statisticamente significative
<u>Naltrexone iniettabile verso placebo</u>				
N. persone che ricadevano a bere	2	486	RR 0.92 (da 0.84 a 1.00)	senza differenze statisticamente significative
Giorni in cui si beve	2	335	SMD -8.54 (da -15.77 a -1.31)	in favore del naltrexone
Giorni in cui si beve pesantemente	3	357	SMD -3.05 (da -8.46 a 2.35)	senza differenze statisticamente significative
Quantità di alcol assunta nei giorni in cui si beve	16	1838	SMD -10.83 (da -19.69 a -1.97)	in favore del naltrexone
Dolori addominali	3	487	RD 0.12 (da -0.01 a 0.26)	senza differenze statisticamente significative
N. persone che abbandonavano il trattamento per gli effetti collaterali	3	969	RR 1.57 (da 0.92 a 2.69)	senza differenze statisticamente significative
N. persone che abbandonavano il trattamento	3	979	RR 0.98 (da 0.68 a 1.40)	senza differenze statisticamente significative
<u>Nalmefene verso placebo</u>				
N. persone che ricadevano a bere pesantemente	3	396	RR 0.85 (da 0.67 a 1.08)	senza differenze statisticamente significative
Insonnia	2	375	RD 0.12 (da 0.05 a 0.19)	in favore del placebo
Nausea	2	694	RD 0.20 (da 0.14 a 0.26)	in favore del placebo
N. persone che abbandonavano il trattamento per gli effetti collaterali	3	396	RR 1.43 (da 0.22 a 9.24)	senza differenze statisticamente significative
N. persone che abbandonavano il trattamento	3	396	RR 0.92 (da 0.68 a 1.25)	senza differenze statisticamente significative

**[2] Anticonvulsivanti per l'astinenza da alcol (3,2010)**

<b>Esito</b>	<b>N. Studi</b>	<b>N.Partecipanti</b>	<b>Stima dell'effetto (95%IC)</b>	<b>Risultato</b>
<b>Qualsiasi anticonvulsivante verso placebo</b>				
Crisi convulsive	9	883	RR 0.61 (da 0.31 a 1.20)	senza differenze statisticamente significative
Effetti collaterali	7	663	RR 1.56 (da 0.74 a 3.31)	senza differenze statisticamente significative
N Persone che abbandonavano il trattamento	7	344	RR 0.82 (da 0.50 a 1.34)	senza differenze statisticamente significative
N. persone che abbandonavano il trattamento a causa degli effetti collaterali	8	649	RR 0.67 (da 0.13 a 3.36)	senza differenze statisticamente significative
<b>Singoli anticonvulsivanti verso placebo</b>				
Crisi convulsive Fenitoina vs placebo	4	381	RR 0.78 (da 0.35 a 1.77)	senza differenze statisticamente significative
N Persone che abbandonavano il trattamento Clorometiazolo vs placebo	3	140	RR 1.05 (da 0.22 a 5.11)	senza differenze statisticamente significative
<b>Anticonvulsivanti verso altri farmaci</b>				
Crisi convulsive	12	880	RR 0.52 (da 0.21 a 1.31)	senza differenze statisticamente significative
Episodi di delirio	6	394	RR 0.65 (da 0.21 a 1.98)	senza differenze statisticamente significative
Sintomi astinenziali (CIWA) a 48 h	4	358	SMD -1.03 (da -2.21 a 0.15)	senza differenze statisticamente significative
Sintomi astinenziali (CIWA) alla fine del trattamento	4	358	SMD -0.17 (da -1.29 a 0.95)	senza differenze statisticamente significative
Valutazione globale di efficacia fatta dal medico	2	181	RR 1.04 (da 0.97 to 1.11)	senza differenze statisticamente significative
Effetti collaterali	14	726	RR 1.31 (da 0.99 to 1.72)	senza differenze statisticamente significative
Effetti collaterali pericolosi per la vita	12	578	RR 1.95 (da 0.25 to 15.28)	senza differenze statisticamente significative
N Persone che abbandonavano il trattamento	20	1359	RR 0.93 (0.70 to 1.24)	senza differenze statisticamente significative
N. persone che abbandonavano il trattamento per gli effetti collaterali	10	596	RR 0.82 (0.23 to 2.88)	senza differenze statisticamente significative
<b>Singoli Anticonvulsivanti verso altri farmaci</b>				
Crisi convulsive Clorometiazolo vs benzodiazepine	2	155	RR 0.35 (da 0.01 a 8.33)	senza differenze statisticamente significative
Episodi di delirio Carbamazepina vs benzodiazepine	2	125	RR 1.01 (da 0.04 a 24.43)	senza differenze statisticamente significative
Sintomi astinenziali (CIWA) a 48 h Carbamazepina vs benzodiazepine	3	260	SMD -0.60 (da -1.88 a 0.67)	senza differenze statisticamente significative
Sintomi astinenziali (CIWA) alla fine del trattamento Carbamazepina vs benzodiazepine	3	260	SMD -1.04 (da -1.89 a -0.20)	in favore della carbamazepina
Effetti collaterali Clorometiazolo vs benzodiazepine	5	235	RR 0.75 (da 0.35 a 1.59)	senza differenze statisticamente significative
Effetti collaterali pericolosi per la vita Clorometiazolo vs benzodiazepine	4	170	RR 0.69 (da 0.09 a 5.33)	senza differenze statisticamente significative
N Persone che abbandonavano il trattamento Clorometiazolo vs benzodiazepine	5	311	RR 0.68 (da 0.37 a 1.24)	senza differenze statisticamente significative
N. persone che abbandonavano il trattamento per gli effetti collaterali Clorometiazolo vs benzodiazepine	4	170	RR 1.09 (da 0.12 a 9.97)	senza differenze statisticamente significative
<b>Anticonvulsivante 1 verso Anticonvulsivante 2</b>				
Effetti collaterali Carbamazepina vs clorometiazolo	2	121	RR 3.12 (da 0.50 a 19.27)	senza differenze statisticamente significative
N Persone che abbandonavano il trattamento Carbamazepina vs clorometiazolo	2	121	RR 0.51 (da 0.08 a 3.11)	senza differenze statisticamente significative

**[3] Benzodiazepine per l'astinenza da alcol (3, 2010)**

<i>Esito</i>	<i>N. Studi</i>	<i>N.Partecipanti</i>	<i>Stima dell'effetto (95%IC)</i>	<i>Risultato</i>
<b>Benzodiazepine verso placebo</b>				
Crisi convulsive	3	324	RR 0.16 (da 0.04 a 0.69)	in favore delle benzodiazepine
Effetti collaterali	2	71	RR 3.28 (da 0.31 a 34.52)	senza differenze statisticamente significative
N Persone che abbandonavano il trattamento	3	312	RR 0.68 (da 0.38 a 1.24)	senza differenze statisticamente significative
N. persone che abbandonavano il trattamento a causa degli effetti collaterali	2	86	RR 0.36 (da 0.02 a 8.03)	senza differenze statisticamente significative
<b>Benzodiazepine verso altri farmaci</b>				
Crisi convulsive	12	1228	RR 0.52 (da 0.21 a 1.31)	senza differenze statisticamente significative
Episodi di delirio	8	893	RR 0.65 (da 0.21 a 1.98)	senza differenze statisticamente significative
Sintomi astinenziali (CIWA) a 48 h	5	355	SMD -1.03 (da -2.21 a 0.15)	senza differenze statisticamente significative
Sintomi astinenziali (CIWA) alla fine del trattamento	6	435	SMD -0.17 (da -1.29 a 0.95)	senza differenze statisticamente significative
HARS alla fine del trattamento	2	90	SMD -2.05 (da -4.37 to 0.27)	senza differenze statisticamente significative
Miglioramento globale	11	619	RR 1.01 (0.90 to 1.12)	senza differenze statisticamente significative
Valutazione globale di efficacia fatta dal medico	3	233	RR 1.04 (da 0.97 to 1.11)	senza differenze statisticamente significative
Valutazione globale di efficacia fatta dal paziente	2	140	RR 1.04 (da 0.97 to 1.12)	senza differenze statisticamente significative
Effetti collaterali	18	919	RR 1.31 (da 0.99 to 1.72)	senza differenze statisticamente significative
Effetti collaterali pericolosi per la vita	7	340	RR 1.95 (da 0.25 to 15.28)	senza differenze statisticamente significative
N Persone che abbandonavano il trattamento	22	1848	RR 0.93 (0.70 to 1.24)	senza differenze statisticamente significative
N. persone che abbandonavano il trattamento per gli effetti collaterali	8	533	RR 0.82 (0.23 to 2.88)	senza differenze statisticamente significative
<b>Benzodiazepine verso anticonvulsivanti</b>				
Crisi convulsive	7	523	RR 1.70 (da 0.39 a 7.37)	senza differenze statisticamente significative
Episodi di delirio	5	342	RR 1.90 (da 0.43 a 8.38)	senza differenze statisticamente significative
Sintomi astinenziali (CIWA) a 48 h	3	260	SMD -0.73 (da -2.88 a 1.42)	senza differenze statisticamente significative
Sintomi astinenziali (CIWA) alla fine del trattamento	3	260	SMD -1.04 (da -13.45 a 1.38)	senza differenze statisticamente significative
Miglioramento globale	6	338	RR 1.00 (da 0.87 a 1.16)	senza differenze statisticamente significative
Valutazione globale di efficacia fatta dal medico	2	181	RR 1.03 (da 0.93 a 1.14)	senza differenze statisticamente significative
Effetti collaterali	9	471	RR 1.50 (da 0.83 a 2.70)	senza differenze statisticamente significative
Effetti collaterali pericolosi per la vita	5	230	RR 1.45 (da 0.19 a 11.24)	senza differenze statisticamente significative
N Persone che abbandonavano il trattamento	11	839	RR 1.11 (da 0.75 a 1.63)	senza differenze statisticamente significative
N. persone che abbandonavano il trattamento per gli effetti collaterali	6	370	RR 0.54 (da 0.14 a 2.16)	senza differenze statisticamente significative

Benzodiazepina 1 verso Benzodiazepina 2				
Effetti collaterali Clordiazepossido vs. Diazepam	2	34	RR 3.00 (da 0.14 a 63.15)	senza differenze statisticamente significative
Effetti collaterali Lorazepam vs Diazepam	2	96	RR 2.56 (da 0.35 a 18.62)	senza differenze statisticamente significative
N Persone che abbandonavano il trattamento Alprazolam vs Diazepam	2	60	RR 0.25 (da 0.01 a 5.03)	senza differenze statisticamente significative
N Persone che abbandonavano il trattamento Clordiazepossido vs. Diazepam	2	41	RR 6.00 (da 0.37 a 96.85)	senza differenze statisticamente significative
N Persone che abbandonavano il trattamento Clordiazepossido vs. Lorazepam	2	158	RR 0.75 (da 0.24 a 2.37)	senza differenze statisticamente significative
N Persone che abbandonavano il trattamento Diazepam vs Lorazepam	3	156	RR 1.00 (da 0.54 a 2.65)	senza differenze statisticamente significative
N. persone che abbandonavano il trattamento per gli effetti collaterali Clordiazepossido vs. Alprazolam	2	143	RR 1.00 (da 0.21 a 4.72)	senza differenze statisticamente significative
N. persone che abbandonavano il trattamento per gli effetti collaterali Clordiazepossido vs. Diazepam	2	34	RR 3.00 (da 0.14 a 63.15)	senza differenze statisticamente significative
N. persone che abbandonavano il trattamento per gli effetti collaterali Diazepam vs Lorazepam	2	96	RR 0.60 (da 0.08 a 4.69)	senza differenze statisticamente significative

#### [4] Trattamenti con il protossido d'azoto per il trattamento dell'astinenza da alcol (4, 2008)

<i>Esito</i>	<i>N. Studi</i>	<i>N.Partecipanti</i>	<i>Stima dell'effetto (95%IC)</i>	<i>Risultato</i>
<u>Protossido d'azoto verso benzodiazepine</u>				
Ansia	2	47	SMD -3.70 (da -10.53 a +3.12)	senza differenze statisticamente significative
Depressione	2	47	SMD -2.40 (da -8.70 a +3.89)	senza differenze statisticamente significative

#### [5] Acido gamma-idrossibutirrico (GHB) per il trattamento dell'astinenza da alcol e la prevenzione delle ricadute alcol (2, 2010)

<i>Esito</i>	<i>N. Studi</i>	<i>N.Partecipanti</i>	<i>Stima dell'effetto (95%IC)</i>	<i>Risultato</i>
<b>Per il trattamento dell'astinenza:</b>				
<u>GHB 50mg verso diazepam</u>				
Numero di persone che abbandonavano il trattamento a 18 giorni	2	102	RR 0.50 (da 0.17 a 1.48)	senza differenze statisticamente significative
<b>Per il trattamento della dipendenza</b>				
<u>GHB 50mg verso placebo</u>				
Numero di effetti collaterali tollerabili	2	99	RR 1.91 (da 0.63 a 5.82)	senza differenze statisticamente significative
<u>GHB 50mg verso naltrexone</u>				
N. persone che abbandonavano il trattamento a 3 mesi	2	72	RR 0.68 (da 0.26 a 1.75)	senza differenze statisticamente significative
N. persone astinenti a 3 mesi	2	64	RR 2.59 (da 1.35 a 4.98)	in favore del GHB
N. persone che ritornavano a bere pesantemente	2	64	RR 3.23 (da 0.57 a 18.33)	senza differenze statisticamente significative
N. effetti collaterali tollerabili	2	72	RR 0.34 (0.10 a 1.17)	senza differenze statisticamente significative

## 16) Acamprosato per il trattamento della dipendenza da alcol (9, 2010)

<i>Esito</i>	<i>N. Studi</i>	<i>N.Partecipanti</i>	<i>Stima dell'effetto (95%IC)</i>	<i>Risultato</i>
<u>Acamprosato verso placebo</u>				
N. persone che ricadevano a bere	24	6172	RR 0.86 (da 0.81 a 0.91)	in favore dell'acamprosato
Durata cumulativa dell'astinenza	19	5224	SMD +10.94 (da +5.08 a +16.81),	in favore dell'acamprosato
N. persone che ritornavano a bere pesantemente	6	2132	RR 0.99 (da 0.94 a 1.04)	senza differenze statisticamente significative
Differenze nei valori di GGT	7	1650	SMD -11.91 (da -24.12 a +0.30),	senza differenze statisticamente significative
Diarrea	16	8972	RD 0.11 (da 0.10 a 0.13)	in favore del placebo
N. persone che abbandonavano il trattamento per gli effetti collaterali	19	5763	RR 1.35 (da 1.01 a 1.80)	in favore del placebo
N. persone che abbandonavano il trattamento	22	6111	RR 0.91 (da 0.83 a 0.99)	in favore dell'acamprosato
Risultati al follow up: N. persone che ricadevano a bere	7	1986	RR 0.91 (da 0.87 a 0.96)	in favore dell'acamprosato
Risultati al follow up: astinenza continua	9	3069	SMD +9.92 (da +5.08 a +12.77)	in favore dell'acamprosato
<u>Acamprosato verso Naltrexone</u>				
N. persone che ricadevano a bere	3	800	RR 1.03 (da 0.96 a 1.10),	senza differenze statisticamente significative
Durata cumulativa dell'astinenza	2	720	SMD +2.98 (da -7.45 a +13.42)	senza differenze statisticamente significative
N. persone che ritornavano a bere pesantemente	3	800	RR 1.04 (da 0.95 a 1.15)	senza differenze statisticamente significative
Diarrea	3	800	RD 0.27 (da 0.21 a 0.33)	in favore del naltrexone
N. persone che abbandonavano il trattamento per gli effetti collaterali	3	800	RR 0.76 (da 0.37 a 1.58)	senza differenze statisticamente significative
N. persone che abbandonavano il trattamento	3	800	RR 1.09 (da 0.91 a 1.31)	senza differenze statisticamente significative

## 10) Efficacia degli interventi brevi per l'alcol nei Pronti Soccorsi (2, 2007)

<i>Esito</i>	<i>N. Studi</i>	<i>N.Partecipanti</i>	<i>Stima dell'effetto (95%IC)</i>	<i>Risultato</i>
<u>Interventi brevi verso controllo</u>				
Quantità di alcol assunta	22	5860	WMD -38.42 (da -54.16 a -22.67)	in favore degli interventi brevi
Quantità di alcol assunta, solo studi di migliore qualità metodologica	10	2474	WMD -55.77 (da -75.17 a -36.38)	in favore degli interventi brevi
Frequenza del bere	3	1003	WMD -0.27 (da -0.58 a +0.04)	senza differenze statisticamente significative
Intensità del bere	5	1334	WMD -3.10 (da -8.85 a +2.64)	senza differenze statisticamente significative
Bevitori problematici	4	1010	RD -0.11 (da -0.19 a -0.03)	in favore degli interventi brevi
Persi al follow up	23	4436	RD 0.04 (da 0.01 a 0.07)	in favore degli interventi brevi
<u>Interventi lunghi verso interventi brevi</u>				
Quantità di alcol assunta	4	508	WMD -27.96 (da -62.19 a +6.26)	senza differenze statisticamente significative
Intensità del bere	2	299	WMD +5.84 (da -12.73 a +24.40)	senza differenze statisticamente significative

**[11] Interventi brevi per forti bevitori ricoverati in reparti di Medicina Generale (8, 2011)**

<i>Esito</i>	<i>N. Studi</i>	<i>N.Partecipanti</i>	<i>Stima dell'effetto (95%IC)</i>	<i>Risultato</i>
Interventi brevi verso controllo				
Quantità media di alcol assunta a 6 mesi (rilevata in modo oggettivo)	4	453	WMD -69.43 (da -128.14 a -10.72)	in favore degli interventi brevi
Quantità media di alcol assunta a 9 mesi (rilevata in modo oggettivo)	1	479	WMD -182.88 (da -360.00 a -5.76)	in favore degli interventi brevi
Quantità media di alcol assunta a 1 anno (rilevata in modo oggettivo)	4	1073	WMD -33.62 (da -82.27 a +15.03)	senza differenze statisticamente significative
Quantità di alcol assunta a 6 mesi (autoriportato)	2	405	SMD -0.04 (da -0.24 a +0.15)	senza differenze statisticamente significative
Quantità di alcol assunta a 1 anno (autoriportato)	1	275	SMD -0.26 (da -0.50 a -0.03)	in favore degli interventi brevi
Differenze nei valori di GGT	2	160	WMD -5.05 (da -36.82 a +26.73)	senza differenze statisticamente significative
Mortalità a 6 mesi	4	1166	RR 0.42 (da 0.19 a 0.94)	in favore degli interventi brevi
Mortalità a 1 anno	7	2396	RR 0.60 (da 0.40 a 0.91)	in favore degli interventi brevi



## **LE REVISIONI E I PROTOCOLLI PUBBLICATI DAL GRUPPO DROGHE ED ALCOOL RELATIVE AI DISTURBI DA ABUSO/DIPENDENZA DA OPIACEI**

Aggiornato al **30/11/2011** (Cochrane Library, issue 12.2011)

**Laura Amato, Marina Davoli, Zuzana Mitrova**

**Dipartimento di Epidemiologia del Servizio Sanitario Regionale, Regione Lazio**

**Base editoriale del gruppo Cochrane su Droghe ed Alcol in collaborazione con Osservatorio Fumo, Droga ed Alcol Istituto Superiore di Sanità**

A gennaio 2012, rispetto ai disturbi da abuso/dipendenza da oppiacei, il Gruppo Cochrane Droghe ed alcol ha pubblicato **21** revisioni e 6 protocolli di revisione, inoltre ha registrato 1 titolo che presto diventerà protocollo e poi revisione.

### **Revisioni**

#### *Oppiacei: trattamenti di mantenimento*

1. Terapia con metadone a mantenimento paragonata con terapie che non utilizzano oppiacei o con terapie sostitutive per la dipendenza da oppiacei
2. Terapia con metadone a mantenimento a differenti dosaggi per la dipendenza da oppiacei
3. Buprenorfina a mantenimento paragonata con il placebo o con il metadone a mantenimento per la dipendenza da oppiacei
4. LAAM (levo-alfa-acetil-metadone) a mantenimento comparato con metadone a mantenimento per la dipendenza da oppiacei
5. Eroina a mantenimento per dipendenti cronici da eroina
6. Trattamenti sostitutivi orali per dipendenti da oppiacei che assumono eroina per via endovenosa allo scopo di prevenire l'infezione HIV
7. Trattamenti di mantenimento con agonisti degli oppiacei per donne in gravidanza
8. Trattamenti di mantenimento per adolescenti dipendenti da oppiacei
9. Naltrexone a mantenimento somministrato per via orale per la dipendenza da oppiacei
10. Naltrexone a rilascio prolungato per la dipendenza da oppiacei
11. Trattamenti farmacologici per la depressione in dipendenti da oppiacei in trattamento con agonisti degli oppiacei
12. Trattamenti psicosociali associati a trattamenti di mantenimento con agonisti degli oppiacei verso trattamenti di mantenimento con agonisti degli oppiacei da soli per il trattamento della dipendenza da oppiacei
13. Trattamenti psicosociali per l'abuso e la dipendenza da oppiacei

#### *Oppiacei: trattamenti mirati alla disintossicazione*

14. Metadone a dosi scalari per la disintossicazione da oppiacei
15. Buprenorfina per la gestione dell'astinenza da oppiacei
16. Agonisti alfa adrenergici per la gestione dell'astinenza da oppiacei
17. Trattamenti disintossicanti per adolescenti dipendenti da oppiacei
18. Antagonisti degli oppiacei associati a farmaci che inducono un lieve effetto sedativo per la gestione dell'astinenza da oppiacei
19. Antagonisti degli oppiacei somministrati sotto sedazione o anestesia per l'astinenza da oppiacei
20. Trattamenti psicosociali associati a trattamenti farmacologici verso trattamenti farmacologici da soli per la disintossicazione dall'uso di oppiacei
21. Confronto tra trattamenti residenziali e trattamenti ambulatoriali per la dipendenza da oppiacei



**Protocolli pubblicati**

1. Agopuntura auricolare per la dipendenza da oppiacei effettuata nei servizi per le tossicodipendenze
2. Medicina tradizionale cinese per il trattamento dell'astinenza da oppiacei
3. Trattamenti con agonisti degli oppiacei per tossicodipendenti da oppiacei in prigione
4. Trattamenti farmacologici di mantenimento per la dipendenza da oppio
5. Trattamenti farmacologici per l'astinenza da oppio
6. Screening elettrocardiografico (ECG) per prevenire la morbidità/mortalità correlata all'allungamento dell'asse QTc in persone trattate con metadone a mantenimento

**Titoli Registrati**

1. Morfina a rilascio prolungato per dipendenti da oppiacei problematici

Al fine di favorire la pratica della medicina basata sulle migliori prove disponibili, prima della sintesi dei risultati delle revisioni, è stato inserito un box con le implicazioni per la pratica clinica scritte dagli autori delle revisioni stesse.

In Appendice 2 è possibile consultare, se disponibili nelle revisioni, le sintesi statistiche dei risultati.

**Glossario**

RR= Rischio Relativo

IC= Intervello di Confidenza

SMD = Differenze Standardizzate tra Medie

WMD = Differenze Pesate tra Medie

Nota bene: La precisione della stima è misurata con gli intervalli di confidenza al 95% sempre

## Oppiacei: trattamenti di mantenimento

### **11) Terapia con metadone a mantenimento paragonata con placebo o nessun trattamento per il trattamento della dipendenza da oppiacei**

Mattick RP, Breen C, Kimber J, Davoli M.

Cochrane Database of Systematic Reviews **3**, 2009

#### **Implicazioni per la Pratica Clinica**

Le implicazioni per la pratica clinica dei risultati ottenuti con questa revisione sono che il trattamento di mantenimento con metadone è efficace per il trattamento della dipendenza da eroina. Il trattamento con metadone favorisce la ritenzione in trattamento e riduce l'uso di eroina. Per questi motivi questo intervento andrebbe implementato e supportato.

**Obiettivi:** Valutare l'efficacia della terapia a mantenimento con metadone (MMT) per il trattamento della dipendenza da oppiacei nel confronto con trattamenti non di mantenimento o non farmacologici (ad esempio metadone a dosi scalari, programmi drug-free, placebo, liste di attesa).

**Strategia di ricerca:** I seguenti database dal 2001 fino a Dicembre 2008: il Registro Cochrane dei trial controllati, PubMed, EMBASE, CINAHL, Current Contents, Psychlit, CORK [www.state.vt.su/adap/cork], Alcohol and Drug Council of Australia (ADCA) [www.adca.org.au], Australian Drug Foundation (ADF-VIC) [www.adf.org.au], Centre for Education and Information on Drugs and Alcohol (CEIDA) [www.ceida.net.au], Australian Bibliographic Network (ABN), and Library of Congress databases, le monografie NIDA disponibili e il College on Problems of Drug Dependence Inc. proceedings e riferimenti bibliografici degli articoli.

**N° e disegno degli studi:** La ricerca in letteratura ha portato all'identificazione di 14 studi. Di questi 11, 2156 partecipanti, hanno soddisfatto tutti i criteri necessari per essere inclusi nella revisione. 7 studi sono stati condotti in Nord America, 2 in Asia, 1 in Australia ed 1 in Europa. Le dosi di metadone a mantenimento variavano da 20 a 100 mg al giorno (dose media 70 mg/giorno). La durata del trattamento variava da 6 settimane a 2 anni.

#### **Risultati:**

Il metadone si è dimostrato più efficace rispetto a nessun trattamento farmacologico nel ritenere più persone in trattamento, 4 studi, 750 partecipanti RR 4.44 (IC da 3.26 a 6.04) e nel ridurre l'uso di eroina, uso sia autoriportato che valutato con analisi delle urine o del capello, 6 studi, 1129 partecipanti, RR 0.66 (IC da 0.56 a 0.78). Non si sono evidenziate differenze statisticamente significative per quanto attiene alla mortalità, 4 studi, 576 partecipanti RR 0.48 (IC da 0.10 a 2.39) ed all'attività criminale, 3 studi, 363 partecipanti, RR 0.39 (IC da 0.12 a 1.25).

#### **Conclusioni:**

La terapia con metadone a mantenimento è efficace nel trattamento della dipendenza da eroina in quanto le persone trattate con questo tipo di intervento restano in trattamento più a lungo e assumono meno eroina rispetto a quelle trattate con terapie che non utilizzano agonisti degli oppiacei.

## **[2] Terapia con Metadone a mantenimento a differenti dosaggi per la dipendenza da oppiacei**

Faggiano F, Vigna-Taglianti F, Versino E, Lemma P.

Cochrane Database of Systematic Reviews **3, 2003**

### **Implicazioni per la Pratica Clinica**

I risultati di questa revisione sono che i dosaggi di metadone tra 60 e 100 mg/al giorno sono più efficaci dei dosaggi più bassi per ritenere i pazienti in trattamento e ridurre l'uso di eroina e di cocaina durante il trattamento. Trovare la dose ottimale del farmaco è compito dell'abilità del clinico, ma i clinici dovrebbero tenere in considerazione i risultati di questa revisione quando progettano le strategie di trattamento.

**Obiettivi:** Valutare l'efficacia di differenti dosaggi della terapia a mantenimento con metadone nel modificare gli esiti relativi alla salute fisica ed alla qualità della vita di persone dipendenti da oppiacei e nel favorirne la riabilitazione.

**Strategia di ricerca:** MEDLINE (dal 1966 al 2001), EMBASE (dal 1988 al 2001), ERIC (dal 1988 al 2001), Psycinfo (dal 1947 al 2001), Il Registro Cochrane dei trial controllati (CENTRAL 2001), il registro specializzato del Gruppo Cochrane Droghe ed Alcol (2001) e riferimenti bibliografici degli articoli.

**N° e disegno degli studi:** La ricerca in letteratura ha portato all'identificazione di 43 studi. Di questi 21, 5771 partecipanti, hanno soddisfatto tutti i criteri necessari per essere inclusi nella revisione. La durata del trattamento era in media di 55 settimane. 12 studi sono stati condotti in Nord America, 5 in Europa e 4 in Australia.

### **Risultati:**

Risultati in favore dei dosaggi alti (60-109 mg die) verso i dosaggi bassi (1-39 mg die) per la ritenzione in trattamento sia ai follow up brevi (17-26 settimane) RR 1.36 (IC da 1.13 a 1.63) che lunghi (27-40 settimane) RR 1.23 (95% IC da 1.05 a 1.45), l'uso di oppiacei, autoriportato WMD

-1.89 (IC da -3.43 a -0.35) e l'astinenza valutata con analisi delle urine sia per gli oppiacei RR 1.59 (IC da 1.16 a 2.18) che per la cocaina RR 1.81 (IC da 1.15 a 2.85). In favore dei dosaggi alti (60-109 mg) verso i dosaggi medi (40-59 mg) per la ritenzione in trattamento ai follow up lunghi (27-40 settimane) RR 1.23 (IC da 1.05 a 1.45) ma senza differenze statisticamente significative ai follow up brevi (7-13 settimane).

La maggiore efficacia delle dosi più elevate si è confermata negli studi osservazionali che consideravano l'esito mortalità da overdose al follow up a 6 anni.

### **Conclusioni:**

I risultati della revisione dimostrano che dosaggi di metadone tra i 60-100 mg al giorno sono più efficaci rispetto ai dosaggi più bassi nel ritenere le persone in trattamento e nel ridurre l'uso di oppiacei e di cocaina durante il trattamento.

Gli autori affermano che i clinici, cui sicuramente spetta il compito di stabilire la dose ottimale del farmaco, nel prendere le loro decisioni dovrebbero tenere in considerazione anche i risultati di questa revisione.

### **[3] Buprenorfina a mantenimento paragonata con il placebo o con il metadone a mantenimento per la dipendenza da oppiacei**

Mattick RP, Kimber J, Breen C, Davoli M.

Cochrane Database of Systematic Reviews **3, 2008**

#### **Implicazioni per la Pratica Clinica**

Sulla base dei risultati di questa revisione, le implicazioni per la pratica clinica sono chiare. Se confrontata con il placebo, la buprenorfina a mantenimento è un trattamento efficace per la dipendenza da eroina, ma il metadone a mantenimento, a dosaggi adeguati o flessibili, dà migliori risultati per quanto attiene alla soppressione dell'uso di eroina durante il trattamento. L'uso del trattamento di mantenimento con buprenorfina dovrebbe essere sostenuto in quei casi in cui alti dosaggi di metadone non possono essere somministrati o vi sia una intolleranza al metadone. Dovrebbero essere studiati i motivi per cui invece di sostenere un trattamento efficace come quello con metadone a dosi adeguate, vengano promossi approcci terapeutici meno efficaci. In specifici contesti clinici, la buprenorfina potrebbe essere più vantaggiosa rispetto al metadone a causa delle sue caratteristiche farmacologiche, della sua relativa sicurezza e della possibilità di somministrazione a giorni alterni.

**Obiettivi:** Valutare gli effetti del trattamento di mantenimento con buprenorfina, paragonato con il trattamento placebo o con quello con metadone a mantenimento, nel ritenere i pazienti in trattamento e nell'eliminare l'uso illegale di sostanze stupefacenti.

**Strategia di ricerca:** I seguenti database fino a novembre 2006: Il registro specializzato del Gruppo Cochrane Droghe ed Alcol, il Registro Cochrane dei trial controllati (CENTRAL), MEDLINE, EMBASE, Current Contents, Psychlit, CORK, Alcohol and Drug Council of Australia, Australian Drug Foundation, Centre for Education and Information on Drugs and Alcohol, Library of Congress database, le bibliografie NIDA disponibili, the College on Problems of Drug Dependence Inc. proceedings e riferimenti bibliografici degli articoli.

**N° e disegno degli studi:** La ricerca in letteratura ha portato all'identificazione di 45 studi. Di questi 24, 4127 partecipanti, hanno soddisfatto tutti i criteri necessari per essere inclusi nella revisione. 12 studi sono stati condotti in Nord America, 5 in Europa, 4 in Medio Oriente e 3 in Australia. 16 studi paragonavano trattamenti con metadone con trattamenti con buprenorfina, 8 studi paragonavano la buprenorfina con il placebo. 7 studi utilizzavano dosi flessibili del farmaco che venivano aggiustate a seconda dell'esigenza dei pazienti, gli altri utilizzavano dosi fisse. La maggior parte di questi ultimi studi avevano più di un gruppo di confronto, gli autori hanno perciò classificato i gruppi di trattamento come "dose bassa", "dose media", "dose alta".

Per la buprenorfina: dose bassa= 2-6 mg; dose media= 7-15 mg; dose alta= =>16 mg.

Per il metadone: dose bassa= 20-35 mg; dose media= 50-80 mg; dose alta= =>120 mg.

La durata del trattamento era in media di 20 settimane (range 2-52 settimane).

**Risultati:** La buprenorfina si è dimostrata più efficace del placebo nel ritenere un maggior numero di pazienti in trattamento sia a dosaggi bassi RR 1.50 (IC da 1.19 a 1.88) che medi RR 1.74 (IC da 1.06 a 2.87), che alti RR 1.74 (IC da 1.02 a 2.96). Per quanto attiene all'uso di eroina, i dosaggi medi SMD -0.28 (IC da -0.47 a -0.10) e alti SMD -1.23 (IC da -1.95 a -0.51) di buprenorfina ottenevano risultati migliori del placebo, mentre quelli bassi non evidenziavano differenze statisticamente significative.

La buprenorfina a dosaggi flessibili era meno efficace del metadone nel ritenere i pazienti in trattamento RR 0.85 (IC da 0.73 a 0.98), mentre non si osservavano differenze rispetto all'uso di oppiacei.

Bassi dosaggi di buprenorfina erano meno efficaci di bassi dosaggi di metadone nel ritenere le persone in trattamento RR 0.67 (IC da 0.52 a 0.87); nel confronto tra dosaggi medi la buprenorfina risultava meno efficace anche nel sopprimere l'uso di eroina SMD +0.27 (IC da +0.05 a +0.50).

**Conclusioni:** La terapia di mantenimento con buprenorfina, se paragonata col placebo, è efficace per il trattamento della dipendenza da eroina.

La terapia di mantenimento con metadone, se somministrata a dosaggi flessibili o ad alte dosi, è preferibile a quella con buprenorfina in quanto è associata ad una maggiore ritenzione in trattamento e a un minore uso di eroina durante il trattamento stesso.

#### **[4] Laam (Levo-Alfa-Acetil-Metadone) a mantenimento comparato con metadone a mantenimento per la dipendenza da oppiacei**

Clark N, Lintzeris N, Gijssbers A, Whelan G, Dunlop A, Ritter A, Ling W.

Cochrane Database of Systematic Reviews **2, 2002**

##### **Implicazioni per la Pratica Clinica**

I pazienti che volessero intraprendere un trattamento con LAAM dovrebbero essere informati che questo tipo di intervento è efficace, che i partecipanti agli studi sperimentali trattati con LAAM usavano meno eroina e avevano periodi di non uso maggiori rispetto a quelli trattati con metadone ma un maggior numero di persone abbandonava il trattamento a causa degli effetti collaterali. Prima di commercializzare il LAAM andrebbe fatta una valutazione benefici-rischi poiché ancora non è chiara l'incidenza di alcuni eventi avversi (anche potenzialmente mortali come l'aritmia dovuta al prolungamento dell'intervallo QT) associati al suo uso. Data la facile trasferibilità dei pazienti da un trattamento con metadone o buprenorfina ad uno con LAAM, non si vede l'utilità di utilizzare questo intervento come prima scelta. Il LAAM può altresì essere una valida alternativa per coloro per cui sono inefficaci sia il metadone che la buprenorfina. Comunque va fatta una valutazione benefici rischi anche tra assunzione del LAAM ed uso di eroina.

**Obiettivi:** Confrontare l'efficacia e l'accettabilità della terapia a mantenimento con LAAM paragonata con la terapia a mantenimento con metadone nel trattamento della dipendenza da oppiacei.

**Strategia di ricerca:** MEDLINE (da Gennaio 1966 ad Agosto 2000), PsycINFO (dal 1887 ad Agosto 2000), EMBASE (da Gennaio 1985 ad Agosto 2000), Il Registro Cochrane dei trial controllati (CENTRAL, Cochrane Library, Issue 2 2000), le monografie NIDA fino ad Agosto 2000 e riferimenti bibliografici degli articoli ed il registro specializzato del Gruppo Cochrane Droghe ed Alcol fino a Febbraio 2003.

**N° e disegno degli studi:** La ricerca in letteratura ha portato all'identificazione di 37 studi, di questi 17, 3036 partecipanti, hanno soddisfatto i criteri necessari per essere inclusi nella revisione. 14 studi erano RCT. 16 studi sono stati condotti in Nord America ed 1 in Australia. 5 studi riferivano i dosaggi dei farmaci che per il LAAM variava dai 30 ai 100 mg/giorno e per il metadone dai 50 ai 100 mg/giorno. La durata del trattamento variava dalle 13 alle 52 settimane.

**Risultati:** I risultati inclusi nelle metanalisi si riferiscono ai 14 RCT. L'abbandono del trattamento era più elevato nei pazienti trattati con il LAAM rispetto a quelli trattati con metadone, 10 studi, 1454 partecipanti RR 1.36 (IC da 1.09 a 1.71), così come più basso il numero di persone che usano eroina 5 studi, 983 partecipanti, RR 0.81 (IC da 0.72 a 0.91). 11 studi, 1515 partecipanti, considerano l'esito mortalità e riportano 6 decessi dovuti a varie cause, 5/6 di questi decessi si sono verificati tra le persone trattate con il LAAM, RR 2.28 (IC da 0.59 a 8.9), il risultato non è comunque statisticamente significativo. Gli abbandoni dovuti ad eventi avversi erano più frequenti nei gruppi trattati con LAAM sia negli studi che consideravano pazienti che all'inizio del trattamento assumevano eroina RR 1.88 (IC da 1.08 a 3.27) che in quelli che arruolavano pazienti in trattamento con metadone RR 2.54 (IC da 1.45 a 4.44). Esiti importanti quali la qualità della vita e l'attività criminale non sono stati analizzati a causa della mancanza di informazioni negli studi inclusi.

**Conclusioni:** I pazienti trattati con LAAM interrompono l'assunzione del farmaco più facilmente di quelli trattati con metadone, le ragioni di questo comportamento sono ancora poco chiare e sono probabilmente dovute agli effetti collaterali del LAAM ed al maggiore gradimento degli effetti soggettivi del metadone.

**[5] Eroina a mantenimento per la dipendenza da oppiacei**

Ferri M, Davoli M, Perucci CA.

Cochrane Database of Systematic Reviews **8, 2010****Implicazioni per la Pratica Clinica**

L'offerta di trattamento con eroina aggiunge poco al trattamento con metadone. Considerando l'alto tasso di seri eventi avversi, va fatta un'accurata analisi rischi-benefici relativa al trattamento con eroina prima di implementarlo nella pratica clinica. La prescrizione di eroina dovrebbe essere considerata l'ultima possibilità per le persone che non hanno ottenuto benefici da altri trattamenti di mantenimento. L'impatto sui servizi delle dipendenze e la sostenibilità economica dovrebbero essere accuratamente valutate prima di intraprendere questo intervento.

**Obiettivi:** Valutare l'efficacia e l'accettabilità del trattamento con eroina a mantenimento, paragonato con il trattamento con metadone a mantenimento o con altri trattamenti sostitutivi per la dipendenza da oppiacei, nel ritenere i pazienti in trattamento, nel ridurre l'uso illegale di sostanze stupefacenti e nel migliorare la salute e la qualità della vita della persona tossicodipendente.

**Strategia di ricerca:** Il Registro Cochrane dei trial controllati (CENTRAL, Cochrane Library Issue 4, 2008); MEDLINE (dal 1966 al 2008), EMBASE (dal 1980 al 2008), CINAHL fino al 2008 e riferimenti bibliografici degli articoli.

**N° e disegno degli studi:** La ricerca in letteratura ha portato all'identificazione di 22 studi. Di questi, 8, 2067 partecipanti, hanno soddisfatto i criteri necessari per essere inclusi nella revisione. 7 studi sono stati condotti in Europa ed 1 in Nord America.

**Risultati:**

Cinque studi, confrontavano l'eroina assunta per via endovenosa sotto supervisione associata a dosi flessibili di metadone rispetto al metadone da solo e dimostravano che l'eroina aiuta i pazienti a rimanere in trattamento (dati validi da 4 studi, 1388 partecipanti), RR 1.44 (IC da 1.19 a 1.75) ed a ridurre l'uso di sostanze illecite. Il trattamento di mantenimento con eroina non produce un effetto statisticamente significativo sulla mortalità, 4 studi, 1477 partecipanti, RR 0.65 (IC da 0.25 a 1.69), ma gli eventi avversi erano più frequenti, in modo statisticamente significativo, nel gruppo trattato con eroina, 3 studi, 373 partecipanti, RR 13.50 (IC da 2.55 a 71.53). Non è stato possibile fare sintesi statistiche dei risultati relativi all'attività criminale ed alla incarcerazione ma, i risultati dei singoli studi che consideravano questi esiti erano in favore dell'eroina. Il "funzionamento" sociale migliorava in tutti i gruppi studiati ed era leggermente migliore in quelli trattati con eroina. Se si considerano insieme i risultati di tutti gli studi che prevedono la somministrazione di eroina (con qualsiasi modalità) la direzione dell'effetto rimane favorevole all'eroina.

**Conclusioni:** Le prove disponibili suggeriscono che il trattamento con eroina a lungo termine ed associato a dosi flessibili di metadone, aggiunge valore in termini di efficacia rispetto a quello di mantenimento con solo metadone a dosi flessibili. Gli esiti che risultano migliori sono una diminuzione nell'uso di eroina da strada e di altre sostanze, minori probabilità di avere comportamenti criminali e di essere di nuovo imprigionati e aumento della ritenzione in trattamento. A causa dell'alto tasso di eventi avversi, questo trattamento dovrebbe essere considerato l'ultima scelta da proporre a chi non ha ottenuto benefici con gli altri trattamenti di mantenimento e dovrebbe essere offerto in setting clinici specializzati.

## **[6] Trattamenti sostitutivi orali per dipendenti da oppiacei che assumono eroina per via endovenosa allo scopo di prevenire l'infezione HIV**

Gowing L, Farrell M, Bornemann R, Ali R.

Cochrane Database of Systematic Reviews **8, 2011**

### **Implicazioni per la Pratica Clinica**

Le persone tossicodipendenti una volta entrate in trattamento sostitutivo, diminuiscono sia l'uso di sostanze per via iniettiva sia la loro frequenza d'uso. Questi cambiamenti sono statisticamente significativi ma, sulla base dei dati disponibili, non è possibile quantificare la grandezza dell'effetto di queste riduzioni. Anche la durata dell'effetto a lungo termine è poco chiara, al cessare del trattamento sostitutivo, la ricaduta nell'uso di sostanze è un evento frequente per cui non si riesce a valutare l'effetto di riduzione del rischio dopo la cessazione del trattamento sostitutivo.

Anche lo scambio di materiale iniettivo diminuisce significativamente all'entrata in trattamento, probabilmente anche a causa della diminuzione dell'assunzione di oppiacei illeciti. Inoltre il trattamento con farmaci sostitutivi è associato a una riduzione del numero di tossicodipendenti che riportano di avere più di un partner sessuale o di prostituirsi per ottenere droga o soldi. Il trattamento sostitutivo ha, invece, poco effetto sull'uso del condom. I dati disponibili sono pochi ma sembra chiaro che la riduzione dei comportamenti a rischio legati all'uso di droga possa spiegare l'attuale riduzione dei nuovi casi di HIV tra i dipendenti da oppiacei che ricevono trattamenti sostitutivi.

La mancanza di studi con gruppi di controllo limita la forza delle prove presentate in questa revisione ma i risultati di questa revisione si aggiungono a quelli riportati in altre revisioni che hanno dimostrato con forza l'efficacia dei trattamenti sostitutivi nel ritenere i pazienti in trattamento e nel diminuire l'uso di sostanze. Su queste basi, l'offerta di trattamenti sostitutivi per la dipendenza da oppiacei dovrebbe essere fortemente favorita e sostenuta sia nei Paesi dove i problemi correlati all'uso di droghe e al diffondersi dell'HIV sono emergenti sia in quelli dove tali problemi sono stabili.

**Obiettivi:** Valutare l'efficacia dei trattamenti sostitutivi somministrati per via orale per i dipendenti da oppiacei per via iniettiva rispetto alla prevenzione dell'infezione HIV e/o alla riduzione dei comportamenti associati ad alto rischio di trasmissione del virus HIV.

**Strategia di ricerca:** Il registro specializzato del Gruppo Cochrane Droghe ed Alcol, il Registro Cochrane dei trial controllati (CENTRAL), MEDLINE, EMBASE, PsycINFO, CINAHL, NLM Gateway dalle rispettive date di inizio fino a Maggio 2011 e riferimenti bibliografici degli articoli.

**N° e disegno degli studi:** La ricerca in letteratura ha portato all'identificazione di 117 studi. Di questi 38, 13196 partecipanti, hanno soddisfatto tutti i criteri necessari per essere inclusi nella revisione. 27 studi sono stati condotti negli USA, 6 in Europa, 4 in Australia ed 1 in Asia. I periodi di follow-up erano tra 18 e 24 mesi dopo l'inizio del trattamento. 30/33 studi utilizzavano il metadone come farmaco sostitutivo, la dose media di metadone tra 40 e 60 mg/giorno, 2 studi utilizzavano la buprenorfina ed 1 il LAAM. La durata del trattamento era in media di 55 settimane.

### **Risultati:**

La maggioranza degli studi inclusi erano studi descrittivi o i processi di randomizzazione non erano correlati con i dati estratti per questa revisione, inoltre e la maggior parte di essi presentavano alti rischi di confondimento, limitando la possibilità di sintesi quantitative dei risultati. Comunque gli studi evidenziavano in modo consistente che le persone in trattamento con farmaci sostitutivi, metadone o buprenorfina, riducevano in modo statisticamente significativo l'uso illecito di oppiacei, la loro assunzione per via iniettiva e vi era un minore scambio di materiale iniettivo. Inoltre riportavano, rispetto ai controlli, una riduzione del numero di partner sessuali e degli episodi di prostituzione. Il trattamento ha invece dimostrato poca efficacia rispetto all'uso del condom. Appare chiaro che la diminuzione di comportamenti a rischio correlati all'uso di droghe porta come conseguenza una riduzione dei casi di infezione da HIV in questa popolazione.

**Conclusioni:**

Il trattamento con farmaci sostitutivi per la dipendenza da oppiacei è associato con riduzioni statisticamente significative dell'uso di eroina, della sua frequenza di assunzione e dello scambio di siringhe. Le persone in trattamento avevano inoltre un minor numero di partner sessuali e si prostituivano meno. Il trattamento non sembra avere alcun effetto sull'uso del condom.

La riduzione dei comportamenti a rischio fa sì che tra le persone trattate sia più basso il tasso di sieroconversione. La mancanza di studi controllati randomizzati limita la forza delle prove presentate in questa revisione.



## **[7] Trattamenti di mantenimento con agonisti degli oppiacei per donne in gravidanza**

Minozzi S, Amato L, Vecchi S, Davoli M.

Cochrane Database of Systematic Reviews **2, 2008**

### **Implicazioni per la Pratica Clinica**

Non sono state trovate differenze significative tra i farmaci considerati in questa revisione (metadone verso buprenorfina o morfina a rilascio lento) né per gli esiti relativi alla madre né per quelli riguardanti il bambino. In ogni caso, gli studi inclusi sono troppo pochi e includono troppo pochi partecipanti per poter considerare queste conclusioni come definitive. Per le stesse ragioni è impossibile definire quale sia il trattamento farmacologico da preferire per trattare le donne gravide dipendenti da oppiacei.

**Obiettivi:** Valutare l'efficacia di qualsiasi trattamento farmacologico di mantenimento da solo o associato a trattamenti psicosociali per donne in gravidanza

**Strategia di ricerca:** Il registro specializzato del Gruppo Cochrane Droghe ed Alcol (Giugno 2007), PubMed (dal 1966 al 2007), CINAHL (dal 1982 al 2007), riferimenti bibliografici degli articoli, il registro dei trial (National Research Register, meta-Register of Controlled Trials, Clinical Trials.gov, Agenzia Italiana del Farmaco), atti di Convegni (College on Problems of Drug Dependence -CPDD) e agenzie nazionali di ricerca (ad esempio, National Institute of Drug Abuse [NIDA], National Drug & Alcohol Research Centre [NDARC]).

**N° e disegno degli studi:** La ricerca in letteratura ha portato all'identificazione di 11 studi. Di questi 3, 96 donne partecipanti, hanno soddisfatto i criteri per l'inclusione nella revisione. 2 studi sono stati condotti in Europa ed 1 in Nord America. La durata media degli studi era di 16,3 settimane (range da 15 a 18 settimane), con un età gestazionale media tra le 23 settimane e il momento del parto.

### **Risultati**

Due studi confrontavano il metadone con la buprenorfina ed uno il metadone con la morfina orale a rilascio lento. Nel confronto tra metadone e buprenorfina, non si sono osservate differenze né rispetto all'uso di eroina RR 2.50 (IC da 0.11 a 54.87) né rispetto al numero di donne che abbandonavano precocemente il trattamento RR 1.00 (IC da 0.41 a 2.44), mentre le donne trattate con la morfina a rilascio lento si astenevano dall'assumere eroina in maggior numero rispetto a quelle trattate con metadone RR 2.40 (IC da 1.00 a 5.77) ma quest'ultimi risultati provengono da un solo studio con 48 partecipanti.

Per quanto riguarda i neonati, uno studio riportava che i nati da madri trattate con buprenorfina avevano un maggior peso alla nascita rispetto a quelli nati da madri trattate con metadone WMD -530 gr (IC da -662 a -397), ma questi risultati non erano confermati nel secondo studio. Per quanto attiene all'indice di APGAR, entrambi gli studi non hanno osservato differenze statisticamente significative tra gli interventi in studio, così come non sono state osservate differenze rispetto alla sindrome di astinenza neonatale. Nel confronto tra metadone e morfina a rilascio lento, non sono state osservate differenze rispetto al peso alla nascita ed alla durata dell'astinenza neonatale. Lo studio non considerava l'indice APGAR.

### **Conclusioni**

I risultati della revisione non evidenziano differenze significative tra i farmaci studiati sia per quanto riguarda le madri che i neonati. Gli studi inclusi sono troppo pochi ed il campione studiato troppo poco numeroso per poter trarre conclusioni circa la superiorità di un trattamento rispetto ad un altro.

Vi è urgente bisogno di studi controllati randomizzati di grandi dimensioni che valutino l'efficacia di questi interventi.

**[8] Trattamenti di mantenimento per adolescenti dipendenti da oppiacei**

Minozzi S, Amato L, Vecchi S, Davoli M.

Cochrane Database of Systematic Reviews **2, 2009****Implicazioni per la Pratica Clinica**

Non è possibile trarre alcuna conclusione utile per la pratica clinica sulla base di soli due studi e con soli 189 partecipanti.

**Obiettivi:** Valutare l'efficacia di qualsiasi trattamento farmacologico di mantenimento da solo o associato a trattamenti psicosociali per adolescenti (13-18 anni) dipendenti da oppiacei

**Strategia di ricerca:** Il registro specializzato del Gruppo Cochrane Droghe ed Alcol (Agosto 2007), PubMed (dal 1966 al 2008), EMBASE (dal 1980 al 2008), CINAHL (dal 1982 al 2008), registri dei trial in corso via Internet ai seguenti indirizzi: <http://www.controlled-trials.com>; <http://clinicalstudyresults.org>; <http://centrewatch.com>; allo scopo di individuare ulteriori studi possibilmente rilevanti per la revisione, sono stati considerati i riferimenti bibliografici degli articoli ritrovati, gli Atti di Convegni quali Annual Scientific Meeting of the College on Problems of Drug Dependence, European College of Neuropsychopharmacology, American Psychiatric Association e sono stati contattati gli autori dei trial identificati per chiedere loro se fossero a conoscenza di eventuali ulteriori studi pubblicati o meno.

**N° e disegno degli studi:** La ricerca in letteratura ha portato all'identificazione di 9 studi. Di questi 2, 196 adolescenti, hanno soddisfatto i criteri per l'inclusione nella revisione. Entrambi gli studi sono stati condotti in Nord America.

**Risultati:** Non è stato possibile condurre delle metanalisi cumulative a causa della eterogeneità degli studi. Uno studio confrontava due trattamenti di mantenimento: il LAAM verso il metadone, e non osservava differenze statisticamente significative fra i due trattamenti rispetto a uso di sostanze durante il trattamento, effetti collaterali e "funzionamento sociale" (integrazione a scuola o al lavoro e relazioni familiari). L'altro studio confrontava un trattamento di mantenimento con buprenorfina+naloxone verso un trattamento disintossicante con buprenorfina. I risultati erano in favore del trattamento di mantenimento per la ritenzione in trattamento e per il numero di persone ricadute nell'uso di sostanze al follow up; nessuna differenza statisticamente significativa per l'uso di sostanze durante il trattamento e gli effetti collaterali.

Un caso di overdose letale avvenne nel gruppo di mantenimento in un paziente che però aveva abbandonato il trattamento dopo le prime 3 somministrazioni del farmaco.

**Conclusioni** Gli autori affermano che è difficile trarre conclusioni sulla base di due soli studi con oltretutto pochi partecipanti.

Vi è un urgente bisogno di studi randomizzati controllati che confrontino l'efficacia degli interventi di mantenimento con quelli disintossicanti e con gli interventi psicosociali piuttosto che confrontare differenti trattamenti farmacologici di mantenimento. Questi studi, inoltre, dovrebbero prevedere periodi di follow up abbastanza lunghi per consentire la valutazione del numero di persone ricadute nell'uso di oppiacei dopo il trattamento e la "funzionalità sociale" (integrazione a scuola e a lavoro, rapporti familiari) dei giovani.

## **[9] Naltrexone a mantenimento somministrato per via orale per la dipendenza da oppiacei**

Minozzi S, Amato L, Vecchi S, Davoli M, Kirchmayer U, Verster A.

Cochrane Database of Systematic Reviews **4, 2011**

### **Implicazioni per la Pratica Clinica**

I risultati di questa revisione suggeriscono che la terapia di mantenimento con naltrexone associata a interventi psicosociali non è più efficace del placebo o di nessun intervento farmacologico, a parte che nel diminuire il numero di re-incarcerazioni.

Nel confronto con altri trattamenti farmacologici come benzodiazepine e buprenorfina, non si sono osservate differenze statisticamente significative. In tutti gli studi inclusi, la percentuale di persone ritenute in trattamento era bassa (28%).

La principale conclusione di questa revisione è che ad oggi gli studi condotti non permettono un'adeguata valutazione del trattamento con naltrexone, somministrato oralmente, per il trattamento della tossicodipendenza. Di conseguenza, questa terapia non può essere considerata un intervento per cui esistono solide prove scientifiche che dimostrino la sua superiorità rispetto ad altri tipi di interventi. Il naltrexone può essere un valido coadiuvante, specialmente per quelle persone che temono di poter avere severe conseguenze spiacevoli se non riescono ad interrompere l'assunzione di oppiacei, come, ad esempio, personale sanitario che rischia di perdere il lavoro o persone in libertà condizionale che rischiano la re-incarcerazione. In conclusione, è un intervento probabilmente utile per tutte le persone altamente motivate ma in ogni caso, c'è bisogno di ulteriori studi che confermino quest'impressione.

La probabilità di riuscita del trattamento è probabilmente influenzata da una serie di circostanze favorevoli quali stabili contatti sociali (partner, famiglia, amici), un'occupazione ed una buona relazione terapeuta-paziente oltre a chiare ed esaustive informazioni sul trattamento stesso cui le persone dovrebbero accedere solo dopo che hanno dato un consenso informato. Va detto che queste circostanze favoriscono qualsiasi trattamento non solo quello con naltrexone.

**Obiettivi:** Valutare l'efficacia della terapia con naltrexone a mantenimento confrontato con il placebo o con altri trattamenti per prevenire la ricaduta nell'uso di oppiacei dopo un trattamento disintossicante.

**Strategia di ricerca:** Il registro specializzato del Gruppo Cochrane Droghe ed Alcol (Gennaio 2005), il Registro Cochrane dei trial controllati (CENTRAL, Cochrane Library Issue 1, 2005), MEDLINE (dal 1973-primo anno in cui il naltrexone è stato utilizzato per gli uomini a Gennaio 2005), EMBASE (dal 1974 a Gennaio 2005), PsycINFO (da Gennaio 1985 a Gennaio 2004) e riferimenti bibliografici degli articoli.

**N° e disegno degli studi:** La ricerca in letteratura ha portato all'identificazione di 43 studi. Di questi, 13, 1158 partecipanti, hanno soddisfatto tutti i criteri necessari per essere inclusi. 5 studi sono stati condotti in Europa, 4 in USA, 2 in Asia e 2 in Medio Oriente. Durata media degli studi sei mesi (range 1-10 mesi). Il dosaggio di naltrexone variava all'interno degli studi: tre volte a settimana: 4 studi (100-100-150 mg 3 studi e 50-50-50 uno studio); due volte a settimana (100- 150 mg): 2 studi; 50 mg ogni giorno: 4 studi; sei giorni a settimana: 1 studio che non specificava i dosaggi; 100 mg for 5 giorni e 150 mg il sabato: 1 studio ed infine 1 studio non specificava né i dosaggi né la frequenza di somministrazione.

### **Risultati:**

Nel confronto tra naltrexone verso placebo o nessun trattamento farmacologico non si sono osservate differenze statisticamente significative per nessuno degli esiti principali. L'unico risultato statisticamente favorevole al naltrexone si riferiva ad un esito secondario, la re-incarcerazione RR 0.47 (IC da 0.26 a 0.84) ma il risultato proviene da solo due studi con un totale di 86 partecipanti. Considerando solo gli studi in cui i pazienti erano forzati all'aderenza al trattamento, si sono osservati risultati in favore del naltrexone per la ritenzione e l'astineza RR 2.93 (IC da 1.66 a 5.18).



Nel confronto tra naltrexone e psicoterapia, non si sono osservate differenze statisticamente significative. Infine il naltrexone non ha dato risultati migliori rispetto alle benzodiazepine ed alla buprenorfina per quanto attiene la ritenzione in trattamento, l'astinenza e gli effetti avversi, ma questi risultati provengono non da stime cumulative ma da singoli studi.

**Conclusioni:** I risultati di questa revisione suggeriscono che il naltrexone per via orale non è più efficace del placebo o nessun trattamento farmacologico, a parte che per il numero di re-incarcerazioni durante il periodo in studio. Non si sono osservate differenze statisticamente significative nel confronto con le benzodiazepine e la buprenorfina. Gli studi inclusi non forniscono una definitiva dimostrazione dell'efficacia del trattamento con naltrexone a mantenimento nella dipendenza da oppiacei. Di conseguenza, questa terapia non può essere considerata un intervento per cui esistono solide prove scientifiche che dimostrino la sua superiorità rispetto ad altri tipi di interventi.

**[10] Naltrexone a rilascio prolungato per la dipendenza da oppiacei**

Lobmaier P, Kornor H, Kunoe N, Bjørndal A.

Cochrane Database of Systematic Reviews **2, 2008****Implicazioni per la Pratica Clinica**

Al momento, le prove disponibili sono insufficienti per poter valutare l'efficacia del naltrexone a rilascio prolungato per il trattamento della dipendenza da oppiacei. E' un trattamento da considerare ancora come sperimentale sebbene promettente. Gli effetti collaterali sono in linea con la ricerca sul naltrexone orale e gli effetti legati al tipo di somministrazione, come dolore sul sito dell'iniezione, effetto frequente ma generalmente di moderata intensità e limitato nel tempo. Tuttavia, i dati disponibili relativi agli effetti avversi degli impianti di naltrexone sono pochi per cui sono necessarie ulteriori ricerche prima di un eventuale uso commerciale.

**Obiettivi:** Valutare l'efficacia del naltrexone a rilascio prolungato paragonato col placebo o con altri trattamenti per la dipendenza da oppiacei e gli effetti collaterali prodotti in differenti tipi di popolazione.

**Strategia di ricerca.** Il Registro Cochrane dei trial controllati (CENTRAL, Cochrane Library, Issue 3, 2006); MEDLINE (dal 1966 al 2007), EMBASE (dal 1980 al 2007), CINAHL (dal 1982 al 2007), LILACS (dal 1980 al 2007), PsycINFO (dal 1994 al 2007), Web of Science (dal 1975 al 2007), riferimenti bibliografici degli articoli, web site rilevanti, il registro dei trial (<http://www.clinicaltrials.gov> e <http://www.controlled-trials.com>) atti di Convegni, (Annual Meetings of the College on Problems of Drug Dependence, Annual Meetings of the American Academy of Addiction Psychiatry e case farmaceutiche per ottenere eventuali trial non pubblicati.

**N° e disegno degli studi:** La ricerca in letteratura ha portato all'identificazione di 76 studi. Di questi 17, 2211 partecipanti hanno soddisfatto i criteri per l'inclusione nella revisione. 10 studi sono stati condotti in Nord America, 5 in Europa e 2 in Australia.

**Risultati:** Per l'efficacia dell'intervento solo uno studio ha soddisfatto i criteri di inclusione, in questo studio due dosaggi di naltrexone depot (192 e 384 mg) erano confrontati col placebo. Le alte dosi miglioravano significativamente i giorni in trattamento sia se paragonate col placebo WMD 21.00 (IC da 10.68 a 31.32), che con le basse dosi WMD 12.00 (IC da 1.69 a 22.31). Non si sono osservate differenze statisticamente significative tra i gruppi per l'esito ritenzione in trattamento. Per gli effetti collaterali in generale essi erano più frequenti nei gruppi trattati con naltrexone depot rispetto a quelli trattati con placebo. Nel gruppo che considerava solo alcol dipendenti, questa differenza diventava statisticamente significativa RR 1.18 (IC da 1.02 a 1.36), mentre non lo era se si consideravano solo i dipendenti da oppiacei. In generale, comunque i dati sugli effetti collaterali erano scarsi ed eterogenei.

**Conclusioni:**

Le evidenze disponibili sono insufficienti per valutare l'efficacia del naltrexone a rilascio lento nel trattamento della dipendenza da oppiacei. Per quanto attiene la somministrazione di naltrexone per via iniettiva, sono stati osservati effetti avversi nella sede dell'iniezione, ma essi sembrano poco frequenti e di breve durata. Per una valutazione rischi-benefici degli impianti di naltrexone a rilascio prolungato, sono necessari nuovi studi che forniscano dati sugli effetti collaterali avversi.

## **[11] Trattamenti farmacologici per la depressione in dipendenti da oppiacei in trattamento con agonisti degli oppiacei**

Pani PP, Vacca R, Trogu E, Amato L, Davoli M

Cochrane Database of Systematic Reviews **9, 2010**

### **Implicazioni per la Pratica Clinica**

Sebbene sia necessario essere prudenti quando i risultati derivano da un numero di studi limitato, tuttavia si può affermare che, al momento non vi sono prove sufficienti per promuovere l'uso clinico degli antidepressivi per trattare la depressione in pazienti dipendenti da oppiacei in trattamento con agonisti. Questi risultati, comunque, non possono essere considerati conclusivi principalmente a causa dei pochi partecipanti coinvolti negli studi inclusi e della eterogeneità degli studi stessi in termini di disegno dello studio, qualità metodologica, caratteristiche dei partecipanti, farmaci testati e tipo di servizi e trattamenti offerti.

**Obiettivi:** Valutare l'efficacia e l'accettabilità degli antidepressivi per il trattamento di dipendenti da oppiacei depressi trattati con agonisti degli oppiacei.

**Strategia di ricerca:** Il registro specializzato del Gruppo Cochrane Droghe ed Alcol (Dicembre 2009) Pubmed, EMBASE, CINAHL (fino ad October 2009), le principali fonti elettroniche di studi sperimentali e le referenze bibliografiche degli studi.

**N° e disegno degli studi:** La ricerca in letteratura ha portato all'identificazione di 59 studi. Di questi 7, 482 partecipanti, hanno soddisfatto i criteri per l'inclusione nella revisione. 6 studi sono stati condotti in Norda America ed 1 in Australia.

### **Risultati:**

Nel confronto tra antidepressivi e placebo, nessuna differenza rispetto al numero di persone che abbandonavano precocemente il trattamento ma, se si selezionavano solo gli studi con basso rischio di bias, i risultati erano favorevoli al placebo, RR1.40 (IC da 1.00 a 1.96). Gli studi che valutavano la severità della depressione davano risultati contrastanti, due studi, 183 partecipanti, che utilizzavano la Clinical Global Impression Scale, davano risultati in favore degli antidepressivi RR 1.92 (IC da 1.26 a 2.94), mentre un altro studio, 95 partecipanti, che utilizzava la Hamilton Depression Rating Scale, non si osservava differenze statisticamente significative RR 0.96 (IC da 0.54 a 1.71). I risultati erano in favore del placebo, 4 studi, 311 partecipanti, per quanto attiene agli effetti collaterali, RR 2.90 (IC da 1.23 a 6.86). Infine non è stato possibile cumulare i dati relativi all'uso di droghe poichè nei tre studi, 211 partecipanti, che consideravano questo esito, le misure utilizzate erano troppo diverse tra loro. Comunque i risultati dei singoli studi non mostravano differenze statisticamente significative.

Nel confronto tra differenti classi di antidepressivi e placebo, i risultati erano in favore dei triciclici per la severità della depressione, 2 studi, 183 partecipanti, RR 1.92 (IC da 1.26 a 2.94) ed in favore del placebo per gli effetti collaterali, 2 studi, 172 partecipanti, RR 3.11 (IC da 1.06 a 9.12).

### **Conclusioni:**

Al momento non vi sono prove sufficienti per promuovere l'uso clinico di antidepressivi per trattare la depressione in pazienti dipendenti da oppiacei in trattamento con agonisti. Vi è bisogno di studi sperimentali di maggiori dimensioni, ben condotti, che considerino esiti rilevanti e che riportino i risultati in modo tale da permettere il confronto tra più studi.

## **[12] Trattamenti psicosociali associati a trattamenti di mantenimento con agonisti degli oppiacei verso trattamenti di mantenimento con agonisti degli oppiacei da soli per il trattamento della dipendenza da oppiacei**

Amato L, Minozzi S, Davoli M, Vecchi S,

Cochrane Database of Systematic Reviews **10, 2011**

### **Implicazioni per la Pratica Clinica**

I risultati dei 34 studi inclusi nella revisione sembrerebbero dimostrare che, rispetto agli esiti considerati, i risultati dei 34 studi inclusi, rispetto agli esiti considerati, non dimostrano una efficacia aggiuntiva degli interventi psicosociali rispetto al trattamento standard di mantenimento. Questo è vero, inaspettatamente, anche per gli interventi di contingency management. La durata degli studi era troppo breve per analizzare esiti importanti quali, ad esempio, la mortalità.

Va sottolineato che i programmi offerti nei gruppi di controllo degli studi inclusi, offrivano di routine qualche seduta di counselling oltre al trattamento farmacologico e dunque di fatto questa revisione non valuta se sia necessario associare qualche supporto psicosociale ai trattamenti di mantenimento con agonisti, ma cerca di rispondere alla più ristretta domanda se uno specifico intervento psicosociale più strutturato sia più efficace di uno standard nel migliorare gli esiti del trattamento.

Inoltre, per valutare questo tipo di interventi probabilmente bisognerebbe utilizzare misure di esito tese a stimare i cambiamenti emotivi, interpersonali, professionali e fisici della vita del paziente.

Non è stato possibile individuare forti prove di efficacia per nessun specifico intervento psicosociale, infatti i risultati non evidenziano differenze tra i vari tipi di intervento, incluso gli approcci di contingency management.

Infine, un'altra considerazione da fare è che, così come avviene per gli altri pazienti in trattamento psicoterapeutico, anche i dipendenti da oppiacei hanno spesso problemi psichiatrici nell'area della depressione e dell'ansia. Considerando che a volte l'assunzione di droghe è un tentativo di auto medicazione di questi problemi e che gli interventi psicosociali, soprattutto le psicoterapie, possono curarli, si potrebbe affermare che questo tipo di interventi, in questo tipo di pazienti, siano in grado indirettamente anche di ridurre l'uso di sostanze. Tuttavia, di nuovo, per stimare questi effetti sarebbe necessario poter osservare i soggetti per lunghi periodi di tempo e sviluppare metodi standardizzati per misurare esiti specifici.

Fatte tutte queste premesse, i risultati di questa revisione dimostrano chiaramente che l'offerta di metadone a mantenimento dovrebbe essere mantenuta in assenza delle risorse necessarie per associarvi trattamenti psicosociali.

**Obiettivi:** Valutare l'efficacia dell'associazione di qualsiasi trattamento psicosociale a qualsiasi trattamento farmacologico nelle terapie di mantenimento per la dipendenza da oppiacei nel ritenere le persone in trattamento, ridurre l'uso di sostanze e nel migliorare le condizioni di salute psico-fisica e sociali.

**Strategia di ricerca:** Il registro specializzato del Gruppo Cochrane Droghe ed Alcol (Giugno 2011), il Registro Cochrane dei trial controllati (CENTRAL, The Cochrane Library Issue 6, 2011), MEDLINE (da Gennaio 1966 a Giugno 2011), EMBASE (da Gennaio 1980 a Giugno 2011), CINAHL (da Gennaio 2003 a Giugno 2011), PsycINFO (da Gennaio 1985 ad Aprile 2003) e riferimenti bibliografici degli articoli.

**N° e disegno degli studi:** La ricerca in letteratura ha portato all'identificazione di 97 studi. Di questi 35, 4319 partecipanti, hanno soddisfatto tutti i criteri necessari per essere inclusi nella revisione. 31 studi sono stati condotti negli USA, 2 in Europa e 2 in Asia. 28 studi utilizzavano il metadone, 6 la buprenorfina ed 1 il LAAM.

### **Risultati:**

I 35 studi inclusi consideravano 13 differenti interventi psicosociali e tre differenti trattamenti farmacologici di mantenimento. Confrontando qualsiasi intervento psicosociale associato a qualsiasi trattamento farmacologico di mantenimento verso il trattamento



farmacologico di mantenimento standard, i risultati non evidenziavano differenze statisticamente significative per la ritenzione in trattamento, 27 studi, 3124 partecipanti, RR 1.03 (IC da 0.98 a 1.07), l'astinenza da oppiacei durante il trattamento, 8 studi, 1002 partecipanti RR 1.12 (IC da 0.92 a 1.37), la compliance, tre studi, MD 0.43 (IC da -0.05 a +0.92), i sintomi psichiatrici, 3 studi, MD 0.02 (IC da -0.28 a +0.31), la depressione, 3 studi MD -1.70 (IC da -3.91 a +0.51) ed i risultati al follow up come numero di partecipanti ancora in trattamento, 3 studi, 250 partecipanti RR 0.90 (IC da 0.77 a 1.07) ed il numero di persone astinenti dagli oppiacei, 3 studi, 181 partecipanti, RR1.15 (IC da 0.98 a 1.36). Altri esiti erano considerati solo in singoli studi con un numero limitato di partecipanti limitato. Confrontando tra loro diversi approcci di tipo psicosociale, i risultati non davano mai differenze statisticamente significative per nessuno degli esiti considerati nei vari confronti.

**Conclusioni:**

I risultati dei 35 studi inclusi, rispetto agli esiti considerati, non dimostrano una efficacia aggiuntiva degli interventi psicosociali rispetto al trattamento standard di mantenimento. Questo è vero, inaspettatamente, anche per gli interventi di contingency management. La durata degli studi era troppo breve per analizzare esiti importanti quali, ad esempio, la mortalità.

Va sottolineato che i programmi offerti nei gruppi di controllo degli studi inclusi, offrivano di routine qualche seduta di counselling oltre al trattamento farmacologico e dunque di fatto questa revisione non valuta se sia necessario associare qualche supporto psicosociale ai trattamenti di mantenimento con agonisti, ma cerca di rispondere alla più ristretta domanda se uno specifico intervento psicosociale più strutturato sia più efficace di uno standard nel migliorare gli esiti del trattamento.

Inoltre, per valutare questo tipo di interventi probabilmente bisognerebbe utilizzare misure di esito tese a stimare i cambiamenti emotivi, interpersonali, professionali e fisici della vita del paziente.



**[13] Trattamenti psicosociali per l'abuso e la dipendenza da oppiacei**

Mayet S, Farrell M, Ferri M, Amato L, Davoli M.

Cochrane Database of Systematic Reviews **1,2005****Implicazioni per la Pratica Clinica**

Le prove disponibili non permettono una valutazione oggettiva poichè gli studi sono troppo pochi e di troppo piccole dimensioni. Per questo non possiamo dire se il trattamento psicosociale da solo sia o meno superiore in termini di efficacia agli altri trattamenti disponibili e, a maggior ragione, non possiamo valutare quale sia il più efficace intervento psicosociale. Inoltre non vi sono informazioni disponibili sul rapporto costi benefici.

**Obiettivi:** Valutare l'efficacia degli interventi psicosociali da soli per il trattamento della dipendenza da oppiacei paragonati con trattamenti farmacologici, trattamenti placebo o nessun trattamento.

**Strategia di ricerca:** Il registro specializzato del Gruppo Cochrane Droghe ed Alcol (21 Gennaio 2004); il Registro Cochrane dei trial controllati (CENTRAL, Cochrane Library, Issue 1, 2004); MEDLINE (dal 1966 al 2003), LILACS (dal 1982 al 2003), EMBASE (dal 1980 al 2003), PsycINFO (dal 1872 al 2003) e riferimenti bibliografici degli articoli.

**N° e disegno degli studi:** La ricerca in letteratura ha portato all'identificazione di 16 studi. Di questi 5, 389 partecipanti, hanno soddisfatto tutti i criteri necessari per essere inclusi nella revisione. 4 studi sono stati condotti in Nord America ed 1 in Europa.

**Risultati:** Non è stato possibile condurre delle metanalisi a causa della eterogeneità degli studi inclusi. I risultati dei singoli studi dimostrano che sia il counseling strutturato sia il trattamento che utilizzava come rinforzo positivo incentivi in danaro, associato ad una terapia comportamentale breve, danno risultati migliori per quanto attiene all'uso di oppiacei, alla ritenzione in trattamento o al ritornare in trattamento. Per gli altri interventi non si evidenziava nessuna differenza tra i gruppi trattati ed i controlli.

**Conclusioni:** Le prove di evidenza disponibili sono poche ed eterogenee. Basandosi su queste poche prove, i trattamenti psicosociali da soli non sembrano ottenere risultati uguali o superiori a qualsiasi altro trattamento utilizzato per la dipendenza da oppiacei.

E' importante poter sviluppare nuove prove se si vuole implementare il loro utilizzo nei servizi per tossicodipendenti.

***OPPIACEI: TRATTAMENTI MIRATI ALLA DISINTOSSICAZIONE***

**[14] Metadone a dosi scalari per la disintossicazione da oppiacei**

Amato L, Davoli M, Ferri M, Ali R.

Cochrane Database of Systematic Reviews **3, 2008****Implicazioni per la Pratica Clinica**

Le prove sperimentali disponibili evidenziano una difficoltà di confronto tra i farmaci in studio per quanto attiene ad importanti misure di esito quali ad esempio l'intensità e la durata dei sintomi astinenziali e ciò a causa dei diversi metodi usati negli studi per stimarli e valutarli. In ogni caso la terapia disintossicante della durata massima di 30 giorni ha lo svantaggio che molte persone, proprio a causa della rapidità dello scalaggio del farmaco, abbandonano precocemente il trattamento e di conseguenza, ritornano ad assumere eroina. Il ritorno all'uso di eroina è il principale motivo del pessimismo generale presente sia tra i clinici che tra i ricercatori circa l'utilità dei trattamenti disintossicanti brevi. D'altra parte va detto che questo pessimismo è probabilmente basato sulla irrealistica aspettativa che un intervento breve e poco costoso possa modificare e influenzare il decorso di un disturbo cronico recidivante quale è la dipendenza da eroina. Il trattamento disintossicante breve con metadone può essere giustificato se gli obiettivi che ci si propone sono più limitati quali la riduzione, anche se temporanea, della quantità di eroina assunta giornalmente, evento che porta di conseguenza ad una riduzione della necessità di introiti illegali nella maggior parte dei tossicodipendenti, e la possibilità di entrare in contatto con persone che altrimenti sarebbero difficilmente raggiungibili.

**Obiettivi:** Valutare l'efficacia della terapia con metadone a dosi scalari rispetto al placebo o ad altri trattamenti farmacologici per la disintossicazione da oppiacei rispetto al completamento ed all'accettabilità del trattamento ed ai tassi di ricadute.

**Strategia di ricerca:** Il Registro Cochrane dei trial controllati (CENTRAL, Cochrane Library Issue 2, 2008), MEDLINE (da Gennaio 1966 a Dicembre 2007), EMBASE (da Gennaio 1988 a Dicembre 2007), CINAHL (dal 2003 a December 2007), e riferimenti bibliografici degli articoli.

**N° e disegno degli studi:** La ricerca in letteratura ha portato all'identificazione di 70 studi. Di questi, 20, 1907 partecipanti, hanno soddisfatto tutti i criteri necessari per essere inclusi. 11 studi sono stati condotti in Europa, 6 in Nord America, 2 in Asia ed 1 in Medio Oriente. La durata del trattamento variava dai 3 ai 30 giorni. 14 studi erano effettuati in regime di ricovero ospedaliero, 6 prevedevano un trattamento ambulatoriale, di cui 1 nell'ambulatorio di una prigione.

**Risultati:** Confrontando il metadone verso qualsiasi altro trattamento farmacologico, non sono state osservate differenze in termini di completamento del trattamento RR 1.08 (IC da 0.95 a 1.24), e risultati al follow up RR 1.17 (IC da 0.72 a 1.92). Non è stato possibile cumulare i risultati relativi agli altri esiti ma i risultati dei singoli studi non riportavano differenze statisticamente significative tra i trattamenti in studio. Questi risultati vengono confermati anche nei singoli confronti, metadone verso alfa<sub>2</sub> agonisti adrenergici (11 studi), altri agonisti degli oppiacei (5 studi), ansiolitici (2 studi). Nel confronto tra metadone e placebo (2 studi), si osservavano sintomi astinenziali più gravi ed un maggior numero di abbandoni precoci del trattamento nel gruppo placebo.

I risultati indicano che i farmaci utilizzati negli studi inclusi sono simili in termini di efficacia generale sebbene i sintomi astinenziali accusati dai partecipanti differiscano a seconda del farmaco utilizzato ed al programma terapeutico adottato.

**Conclusioni:** I risultati di questa revisione indicano che il metadone a dosi scalari così come le altre sostanze usate negli studi inclusi sono efficaci per il trattamento dell'astinenza da oppiacei, sebbene i sintomi sperimentati dai soggetti varino a seconda del farmaco utilizzato o del tipo di schema di trattamento utilizzato.

La proporzione di chi riesce ad essere astinente dopo il trattamento, è molto simile indipendentemente dalla sostanza usata per la disintossicazione.

La maggioranza dei pazienti ricade nell'uso di eroina e le ricadute nell'uso di oppiacei rappresentano il principale problema della tossicodipendenza da eroina.

Gli autori affermano che, in ogni caso, un intervento breve e poco costoso come la disintossicazione a breve termine non può porsi come obiettivo la guarigione da una malattia cronica recidivante quale è la dipendenza da oppiacei.

**[15] Buprenorfina per la gestione dell'astinenza da oppiacei**

Gowing L, Ali R, White J.

Cochrane Database of Systematic Reviews **3, 2009****Implicazioni per la Pratica Clinica**

La buprenorfina è più efficace della clonidina nel ridurre i sintomi astinenziali e nell'aumentare il numero di persone che completano il trattamento. Questi risultati provengono da studi condotti sia in regime di ricovero che ambulatorialmente. L'utilizzo della buprenorfina potrebbe inoltre essere associato a più alti tassi di persone che iniziano un trattamento dopo la disintossicazione. Sulla base dei dati disponibili, non vi sono differenze in termini di efficacia tra buprenorfina e metadone, ma i sintomi astinenziali potrebbero risolversi più velocemente nelle persone trattate con buprenorfina.

Per quanto attiene alle modalità della disintossicazione dopo un periodo di mantenimento con buprenorfina, è consigliabile uno scalaggio graduale piuttosto che rapido. In ogni caso, i dati disponibili rimangono pochi e sicuramente sono necessari ulteriori studi per poter definire quale sia l'approccio farmacologico più efficace per la disintossicazione dopo una terapia di mantenimento con buprenorfina.

**Obiettivi:** Valutare l'efficacia degli interventi che utilizzano trattamenti brevi con buprenorfina rispetto alla sindrome astinenziale, al completamento del trattamento ed agli effetti collaterali.

**Strategia di ricerca:** Il Registro Cochrane dei trial controllati (CENTRAL, compreso il registro specializzato del Gruppo Cochrane Droghe ed Alcol, Cochrane Library Issue 3, 2008), MEDLINE (da Gennaio 1966 a Luglio 2008), EMBASE (da Gennaio 1985 a Luglio 2008), PsycINFO (dal 1967 ad Agosto 2008) e riferimenti bibliografici degli articoli e atti di Convegni.

**N° e disegno degli studi:** La ricerca in letteratura ed i contatti diretti con ricercatori, hanno portato all'identificazione di 90 studi, di questi 22, 1744 partecipanti, hanno soddisfatto tutti i criteri necessari per essere inseriti nella revisione. 12 studi sono stati condotti in Nord America, 6 in Europa, 2 in Medio oriente, 1 in Asia ed 1 in Australia. 12 studi confrontavano la buprenorfina con gli agonisti adrenergici e 5 studi col metadone.

**Risultati:** I principali confronti erano tra buprenorfina e metadone (5 studi) e tra buprenorfina e alfa<sub>2</sub> adrenergici (clonidina e lofexidina) (12 studi); altri 5 studi confrontavano differenti modalità di scalaggio delle dosi di buprenorfina.

Nel confronto col metadone, la severità della sindrome astinenziale era simile, ma con la buprenorfina i sintomi si risolvevano più rapidamente; il numero di persone che completavano il trattamento era lievemente maggior nel gruppo buprenorfina ma il risultato non era statisticamente significativo, RR 1.18 (IC da 0.93 a 1.49).

Nel confronto con clonidina e lofexidina, la buprenorfina si è rivelata più efficace per migliorare i sintomi dell'astinenza, far rimanere più a lungo le persone in trattamento SMD 0.92 (IC da 0.57 a 1.27) e per il completamento del trattamento, RR 1.64 (IC da 1.31 a 2.06). Nessuna differenza statisticamente significativa per l'incidenza di eventi avversi ma l'abbandono del trattamento a causa di eventi avversi era più frequente nei gruppi trattati con la clonidina.

**Conclusioni:** I risultati degli studi inclusi nella revisione, suggeriscono che la buprenorfina è più efficace degli agonisti adrenergici nel ridurre la sindrome astinenziale e nel provocare minori effetti collaterali, soprattutto di tipo ipotensivo.

Rispetto al metadone, la buprenorfina ha caratteristiche simili per quanto riguarda la sindrome astinenziale.

Molti aspetti relativi ai protocolli di trattamento ed alla loro efficacia quali le dosi farmacologiche da utilizzare, la frequenza e la via di somministrazione e la durata del trattamento meritano di essere approfonditi ulteriormente.

L'efficacia dovrà essere stabilita osservando i segni oggettivi ed i sintomi soggettivi tipici della fase acuta della disintossicazione, la natura di eventuali segni e sintomi persistenti nonostante l'assunzione di buprenorfina, il presentarsi di effetti collaterali spiacevoli dovuti al farmaco e la riuscita del trattamento disintossicante.

**[16] Agonisti alfa<sub>2</sub> adrenergici per la gestione dell'astinenza da oppiacei**

Gowing L, Farrell M, Ali R, White J.

Cochrane Database of Systematic Reviews **2, 2009****Implicazioni per la Pratica Clinica**

Quando vengono utilizzati per la disintossicazione da oppiacei gli agonisti alfa<sub>2</sub> adrenergici sono in genere somministrati per via orale, in 3-4 dosi giornaliere, fino ad un massimo di 1.2mg al giorno per la clonidina e di 2mg per la lofexidina. Entrambi questi farmaci sono più efficaci del placebo nel migliorare i sintomi astinenziali, e nell'aumentare il numero di persone che completano il trattamento, nonostante il maggior numero di effetti collaterali associati alla loro assunzione. Nel confronto col metadone, i dati disponibili, mostrano che l'intensità della sindrome astinenziale è peggiore con gli alfa<sub>2</sub> adrenergici, si evidenziano inoltre differenze circa i tempi in cui tale sindrome si manifesta, più precocemente, pochi giorni dopo la cessazione dell'assunzione di oppiacei con gli alfa<sub>2</sub> e più tardivamente, solo alla fine della somministrazione del farmaco, col metadone. Va comunque detto che tale sindrome si risolve più rapidamente con gli alfa<sub>2</sub>. Non si sono osservate differenze di rilievo tra clonidina e lofexidina per quanto attiene al numero di persone che completano il trattamento e il tipo e la durata dei sintomi astinenziali. Rispetto al metadone, la clonidina è associata ad un maggior numero di effetti collaterali che si manifestano durante il picco di astinenza quando vengono somministrate le dosi più elevate del farmaco. Gli effetti avversi associati alla clonidina sono ipotensione, sonnolenza, affaticamento, letargia e bocca secca. Non vi sono dati sufficienti per il confronto lofexidina verso metadone rispetto agli effetti collaterali ma i pochi dati disponibili indicano che non vi sono grandi differenze tra i due farmaci per quanto attiene ai valori pressori. Nel confronto diretto tra clonidina e lofexidina, i dati indicano che la lofexidina è associata a meno effetti collaterali soprattutto di tipo ipotensivo. Non vi sono studi a sufficienza per valutare l'efficacia della guanfacina. I fattori che potenzialmente spiegano la più bassa ritenzione in trattamento rispetto al metadone includono il precoce insorgere dei sintomi astinenziali, l'occorrenza di eventi avversi (anche nella fase iniziale del trattamento) e la possibile preferenza del paziente per un agonista degli oppiacei. In sintesi, per il trattamento della disintossicazione da eroina o da metadone della durata di circa 10 giorni, se trattati con metadone, i pazienti abbandonano meno il trattamento e sperimentano meno effetti collaterali. La lofexidina ha effetti simili alla clonidina ma è associata a meno effetti collaterali e pertanto dovrebbe essere preferita nei trattamenti ambulatoriali dove il monitoraggio della pressione sanguigna e il trattamento dell'ipotensione sono più difficili.

**Obiettivi:** La revisione ha come obiettivo quello di valutare l'efficacia di queste sostanze (clonidina, lofexidina, guanfacina ecc) nella disintossicazione da oppiacei

**Strategia di ricerca:** Il Registro Cochrane dei trial controllati (CENTRAL, Cochrane Library Issue 3, 2008), MEDLINE (da Gennaio 1966 a Luglio 2008), EMBASE (da Gennaio 1985 a Settembre 2008), PsycINFO (Agosto 2008) e riferimenti bibliografici degli articoli. Sono state inoltre contattate le case farmaceutiche

**N° e disegno degli studi:** La ricerca in letteratura ed i contatti diretti con ricercatori, hanno portato all'identificazione di 58 studi. Di questi 24, 1834 partecipanti, hanno soddisfatto tutti i criteri necessari per essere inseriti nella revisione. 15 studi sono stati condotti in Europa, 4 in Asia, 4 in Nord America ed 1 in Australia.

**Risultati:**

Dei 24 studi inclusi, 21 erano studi controllati randomizzati, 13 studi confrontavano gli alfa<sub>2</sub> con dosi scalari di metadone. La diversità degli studi in termini di tipo di disegno e modalità di valutazione degli esiti considerati, ha limitato la possibilità di analisi cumulative dei risultati.

Gli alfa<sub>2</sub> adrenergici erano più efficaci del placebo nel migliorare la sindrome astinenziale e, nonostante l'elevato numero di effetti collaterali, erano associati ad un più alto tasso di completamento del trattamento.



Nel confronto con il metadone a dosi scalari, i risultati dei singoli studi evidenziavano, in generale, una sindrome astinenziale simile tra i due trattamenti o lievemente maggiore con gli alfa<sub>2</sub> ma di più veloce risoluzione. Le persone trattate con metadone stavano in trattamento più a lungo. Gli effetti collaterali erano maggiori nei gruppi trattati con clonidina rispetto a quelli trattati con metadone.

Clonidina e lofexidina hanno efficacia simile ma la lofexidina non provoca ipotensione.

**Conclusioni:**

Gli studi inclusi in questa revisione indicano che i trattamenti terapeutici basati sull'uso di clonidina e lofexidina e quelli basati sulla somministrazione di dosi scalari di metadone per un periodo di circa 10 giorni, non hanno diversi livelli di efficacia.

La percentuale di persone rimaste in trattamento è più bassa nei gruppi trattati con questi farmaci rispetto al metadone, mentre simili sono le percentuali relative alla presenza di sintomi astinenziali.

**[17] Trattamenti disintossicanti per adolescenti dipendenti da oppiacei**

Minozzi S, Amato L, Davoli M.

Cochrane Database of Systematic Reviews **2, 2009****Implicazioni per la Pratica Clinica**

E' difficile trarre delle conclusioni sulla base di due soli studi sperimentali e con pochi partecipanti. Inoltre i due studi non considerano l'efficacia del metadone che rimane il farmaco più frequentemente utilizzato per il trattamento disintossicante da oppiacei. Un possibile motivo del fatto che vi siano così pochi studi può essere trovato nel fatto che è molto difficile condurre studi sperimentali con adolescenti per motivi sia pratici che etici.

**Obiettivi:** Valutare l'efficacia di qualsiasi intervento farmacologico mirato alla disintossicazione, da solo o associato ad interventi psicosociali, per trattare adolescenti (13-18 anni) dipendenti da oppiacei.

**Strategia di ricerca:** Il Registro Cochrane dei trial controllati (CENTRAL, Cochrane Library Issue 4, 2008); MEDLINE (da Gennaio 1966 ad Agosto 2008); EMBASE (da Gennaio 1988 ad Agosto 2008); CINAHL (da Gennaio 1982 ad Agosto 2008) e riferimenti bibliografici degli articoli.

**N° e disegno degli studi:** La ricerca in letteratura ha portato all'identificazione di 9 studi. Di questi 2, 190 partecipanti, hanno soddisfatto tutti i criteri necessari per essere inclusi nella revisione. Entrambi gli studi sono stati condotti negli USA.

**Risultati:**

Dei due studi inclusi, uno confrontava un trattamento disintossicante con buprenorfina con uno con clonidina; non evidenziava differenze significative per i drop out RR 0.45 (IC da 0.20 a 1.04) e i sintomi astinenziali WMD 3.97 (IC da -1.38 a +9.32). Nel gruppo trattato con buprenorfina un maggior numero di persone iniziarono un trattamento con naltrexone RR 11.00 (IC da 1.58 a 76.55).

L'altro studio confrontava un trattamento di mantenimento con buprenorfina+naloxone con un trattamento disintossicante con buprenorfina. I risultati erano in favore del trattamento di mantenimento per i drop out RR 2.67 (IC da 1.85 a 3.86) e per i risultati al follow up RR 1.36 (IC da 1.05 a 1.76); nessuna differenza statisticamente significativa per l'uso di oppiacei.

**Conclusioni:** E' difficile trarre conclusioni sulla base di solo due studi, con pochi partecipanti. Inoltre nessuno dei due studi considerava l'efficacia del metadone che è il trattamento farmacologico più utilizzato per la dipendenza da oppiacei. Una possibile causa della mancanza di studi potrebbe essere la difficoltà di condurre trial con persone giovani per motivi etici.

## **[18] Antagonisti degli oppiacei associati a farmaci che inducono un lieve effetto sedativo per la gestione dell'astinenza da oppiacei**

Gowing L, Ali R, White J.

Cochrane Database of Systematic Reviews **4**, 2009

### **Implicazioni per la Pratica Clinica**

L'associazione antagonista degli oppiacei (naltrexone, naloxone o entrambi) e agonisti alfa<sub>2</sub> adrenergici è uno dei possibili trattamenti per la gestione dell'astinenza da oppiacei. La maggior parte degli studi considerano persone astinenti da eroina, ma probabilmente quest'approccio è praticabile anche per la gestione dell'astinenza successiva all'assunzione di dosi basse o medie di metadone (40 mg/al giorno o meno). La qualità delle prove è molto bassa ma appare evidente che la sindrome astinenziale sperimentata con questo trattamento è più intensa di quella sperimentata con la somministrazione solo di clonidina o lofexidina, ma è anche in assoluto meno severa probabilmente perché i segni ed i sintomi dell'astinenza si risolvono più velocemente. Dopo la somministrazione della prima dose di antagonisti degli oppiacei, particolarmente se il naltrexone è somministrato da subito al dosaggio di 25mg o più, alcuni pazienti possono sperimentare vomito, diarrea e delirio. Per trattare appropriatamente questi effetti collaterali, è necessario prevedere un alto livello di monitoraggio e di assistenza per parecchie ore dopo la somministrazione della prima dose di antagonista degli oppiacei. Inoltre, è necessaria la somministrazione di farmaci, oltre agli agonisti adrenergici, per trattare il picco di sintomi astinenziali indotto dagli agonisti degli oppiacei. I pazienti andrebbero avvisati della possibilità dell'insorgenza di episodi deliranti nel primo giorno dell'assunzione di naltrexone. Andrebbero anche informati che la sindrome astinenziale sarà moderatamente severa e che alcuni sintomi come dolori muscolari, vomito, diarrea ed insonnia, probabilmente persisteranno nonostante l'assunzione dei farmaci. I dati riportati in questa revisione suggeriscono che, in alcune situazioni, l'astinenza indotta dagli antagonisti degli oppiacei, può essere associata, rispetto a trattamenti che utilizzano principalmente agonisti adrenergici, ad un numero più elevato di persone che completano il trattamento, ma questo risultato non è statisticamente significativo e l'ampiezza del beneficio è fortemente incerta. Le prove disponibili non sono sufficienti per determinare se l'associazione antagonista degli oppiacei più agonisti alfa<sub>2</sub> adrenergici riduca o meno la durata del trattamento disintossicante o aumenti il numero di persone che si trasferiscono in un trattamento con agonisti degli oppiacei.

**Obiettivi:** La revisione ha come obiettivo quello di valutare l'efficacia degli interventi che utilizzano gli antagonisti degli oppiacei per indurre l'astinenza associati a farmaci in grado di controllare i sintomi astinenziali inducendo un lieve effetto sedativo per il trattamento della dipendenza da oppiacei. I principali esiti considerati sono l'intensità della sindrome astinenziale, gli effetti collaterali ed il completamento del trattamento.

**Strategia di ricerca:** Il Registro Cochrane dei trial controllati (Issue 3, 2008), MEDLINE (da Gennaio 1966 a Luglio 2008), EMBASE (da Gennaio 1985 a Luglio 2008), PsycINFO (dal 1967 ad Agosto 2008) e riferimenti bibliografici degli articoli.

**N° e disegno degli studi:** La ricerca della letteratura ed i contatti diretti con ricercatori, hanno portato all'identificazione di 40 studi che sono stati valutati per l'inclusione nella revisione. Di questi 9, 837 partecipanti, hanno soddisfatto tutti i criteri necessari per esservi inseriti. 5 studi sono stati condotti in Europa e 4 in Nord America.

### **Risultati:**

La qualità delle prove è bassa, ma suggerisce che l'astinenza indotta dagli antagonisti degli oppiacei associate agli agonisti adrenergici è più severa di quella trattata con clonidina o lofexidina da sole ma dura meno. Dopo la somministrazione della prima dose di antagonisti degli oppiacei, particolarmente ad alte dosi (> 25mg di naltrexone) alcuni pazienti possono presentare episodi di delirio.

In alcuni casi col trattamento associato sono stati osservati tassi più alti di completamento del trattamento, ma questo effetto non è stato osservato stabilmente e l'ampiezza del beneficio è fortemente incerta.

**Conclusioni:**

L'associazione antagonista degli oppiacei (naltrexone, naloxone o entrambi) e agonisti alfa<sub>2</sub> adrenergici è uno dei possibili trattamenti per la gestione dell'astinenza da oppiacei. In ogni caso non è chiaro se questo tipo di approccio riduca la durata della sindrome astinenziale e/o favorisca il trasferimento a trattamenti con naltrexone di più e meglio del trattamento con soli agonisti alfa<sub>2</sub> adrenergici. Nelle prime ore dopo la somministrazione dell'antagonista degli oppiacei, è consigliabile un alto livello di monitoraggio e di supporto a causa della possibilità di insorgenza di vomito, diarrea e delirio. Per confermare l'efficacia relativa di questo intervento sono necessarie ulteriori ricerche, che dovrebbero investigare anche altre variabili che influenzano la disintossicazione quali i possibili effetti collaterali, i dosaggi più efficaci dei farmaci e gli approcci capaci di aumentare la ritenzione in trattamento e quindi facilitare l'inizio di trattamenti di mantenimento con naltrexone.



## **[19] Antagonisti degli oppiacei sotto sedazione o anestesia per l'astinenza da oppiacei**

Gowing L, Ali R, White J.

Cochrane Database of Systematic Reviews **1, 2010**

### **Implicazioni per la Pratica Clinica**

Per questo tipo di intervento non è stato possibile identificare un trattamento standard poiché i regimi di trattamento che utilizzano la somministrazione di antagonisti degli oppiacei sotto anestesia variano sia rispetto al tipo di antagonista utilizzato, al dosaggio e alle modalità di somministrazione che rispetto all'agente anestetico, alla durata dell'anestesia e agli altri farmaci co-somministrati. Inoltre vi è variabilità anche rispetto al dosaggio ed alla emivita dell'oppiaceo assunto prima della disintossicazione. La disintossicazione indotta dagli antagonisti è più intensa ma di durata minore rispetto al trattamento con dosi scalari di metadone o clonidina associata o meno a farmaci sintomatici e minore è l'intervallo di tempo che trascorre tra l'uso di oppiacei e l'inizio di un trattamento con naltrexone. La severità dei sintomi astinenziali osservati è probabilmente influenzata dal tipo di oppiaceo assunto prima della disintossicazione, dal tempo trascorso tra l'ultima assunzione e l'inizio del trattamento disintossicante con antagonisti, dalla dose di antagonista somministrata, dal tipo di anestetico utilizzato e dalla durata dell'anestesia. Tuttavia non è chiaro come e quanto questi fattori influenzino l'esito del trattamento. La somministrazione congiunta di agonisti alfa<sub>2</sub> adrenergici, di antiemetici e antidiarroici sembra essere importante per ridurre il vomito e la diarrea durante l'anestesia e per controllare gli effetti dell'aumento di catecolamine innescato dalla somministrazione di antagonisti degli oppiacei. La riduzione del vomito e della diarrea sarà inoltre utile per controllare la perdita di liquidi con relativo rischio di ipocalcemia che può portare ad aritmie cardiache e sicuramente contribuisce al benessere del paziente al risveglio dall'anestesia.

L'occorrenza di vomito durante la sedazione, di depressione respiratoria e di irregolarità cardiache fa sì che questo approccio deve essere limitato a contesti dove sia possibile, in caso di necessità, intubare il paziente, praticare la ventilazione assistita e monitorare costantemente le sue condizioni in modo da poter prestare velocemente assistenza all'insorgenza di possibili eventi avversi. Proprio l'aumentato rischio di eventi avversi significativi associato a questo tipo di intervento, rende la sua fattibilità discutibile.

Poiché l'intensità e la durata della disintossicazione così come i tassi di completamento della stessa, sono simili tra questo trattamento e quello che utilizza la sedazione leggera o dosi scalari di buprenorfina, questi due ultimi approcci sono sicuramente da preferire per quelle persone che desiderano poi essere trasferite ad un trattamento di mantenimento con naltrexone.

**Obiettivi:** Obiettivo di questa revisione è valutare l'efficacia del trattamento con antagonisti degli oppiacei sotto sedazione profonda o anestesia, nell'indurre l'astinenza da oppiacei. I principali esiti considerati sono l'intensità della sindrome astinenziale, gli effetti collaterali ed il completamento del trattamento.

**Strategia di ricerca:** Il Registro Cochrane dei trial controllati (CENTRAL, Cochrane Library, Issue 3, 2009), Medline (da Gennaio 1966 ad Agosto 2009), Embase (da Gennaio 1985 ad Agosto 2009), PsycINFO (dal 1967 a Luglio 2009) e riferimenti bibliografici degli articoli.

**N° e disegno degli studi:** La ricerca in letteratura ha portato all'identificazione di 40 studi, di questi 9 studi, 1063 partecipanti, hanno soddisfatto i criteri necessari per essere inclusi nella revisione. 6 studi sono stati condotti in Europa, 1 in Nord America, 1 in Australia ed 1 in Asia.

### **Risultati:**

La disintossicazione indotta dagli antagonisti era più intensa ma di durata minore rispetto al trattamento con dosi scalari di metadone e il dosaggio di naltrexone utile per bloccare gli effetti degli oppiacei poteva essere stabilito più facilmente rispetto al trattamento con clonidina associata a farmaci sintomatici. Il livello di sedazione non influenzava la durata e



l'intensità della sindrome astinenziale, sebbene la durata dell'anestesia può influenzare la severità di tale sindrome.

Il rischio di eventi avversi è significativamente maggiore con la sedazione profonda in confronto alla sedazione leggera RR 3.21 (IC da 1.13 a 9.12) e, probabilmente anche in confronto con altre forme di disintossicazione.

**Conclusioni:**

Rispetto alla sedazione lieve, la sedazione profonda non sembra fornire vantaggi ulteriori in termini di minore severità della sindrome astinenziale e maggior numero di persone che iniziano un trattamento con naltrexone. Data la possibile occorrenza di effetti collaterali pericolosi per la vita, questo trattamento non dovrebbe essere appoggiato. Gli alti costi e le poche risorse disponibili, suggeriscono di non implementare quest'intervento nella pratica clinica.

## **[20] Trattamenti psicosociali associati a trattamenti farmacologici verso trattamenti farmacologici da soli per la disintossicazione dall'uso di oppiacei**

Amato L, Minozzi S, Davoli M, Vecchi S

Cochrane Database of Systematic Reviews **9, 2011**

### **Implicazioni per la Pratica Clinica**

I trattamenti psicosociali offerti insieme ai trattamenti farmacologici mirati alla disintossicazione sono efficaci rispetto al completamento del trattamento, alla diminuzione dell'uso di oppiacei, al numero di partecipanti astinenti al follow up e alla compliance intesa come presentarsi agli appuntamenti clinici fissati. Purtroppo il modo in cui sono state valutate le misure d'esito all'interno degli studi inclusi è eterogeneo e questo limita la forza dei risultati ottenuti poiché su alcuni di essi non è stato possibile effettuare analisi statistiche. Tuttavia i risultati di questa revisione mostrano che l'aggiunta di un trattamento psicosociale migliora l'efficacia dei trattamenti disintossicanti e pertanto questi interventi dovrebbero essere implementati nella pratica clinica.

**Obiettivi:** L'obiettivo di questa revisione è la valutazione dell'efficacia dell'associazione di qualsiasi trattamento psicosociale con qualsiasi trattamento farmacologico per la disintossicazione da oppiacei nel favorire il completamento del trattamento, la riduzione dell'uso di sostanze e nel migliorare le condizioni di salute psico-fisica e sociali.

**Strategia di ricerca:** Il registro specializzato del Gruppo Cochrane Droghe ed Alcol (Giugno 2011), il Registro Cochrane dei trial controllati (CENTRAL, The Cochrane Library Issue 6, 2011), PUBMED (da Gennaio 1966 a Giugno 2011); EMBASE (da Gennaio 1980 a Giugno 2011); CINAHL (da Gennaio 2003 a Febbraio 2008); PsycINFO (dal 1985 a Giugno 2011) e riferimenti bibliografici degli articoli.

**.N° e disegno degli studi:** La ricerca in letteratura ha portato all'identificazione di 66 studi. Di questi 11, 1592 partecipanti, hanno soddisfatto tutti i criteri necessari per essere inclusi nella revisione. 10 studi sono stati condotti negli USA ed uno in Europa.

### **Risultati:**

Gli studi inclusi nella revisione consideravano cinque diversi interventi psicosociali e due diversi trattamenti farmacologici: metadone e buprenorfina.

Confrontando l'associazione di qualsiasi trattamento psicosociale con qualsiasi trattamento farmacologico verso il trattamento farmacologico da solo, i risultati erano in favore del trattamento associato: un minor numero di persone abbandonavano il trattamento, 6 studi, 424 partecipanti, RR 0.71 (IC da 0.59 a 0.85), usavano oppiacei durante il trattamento, 4 studi, 320 partecipanti, RR 0.82 (IC da 0.71 a 0.93) ed ai controlli al follow up, 3 studi, 208 partecipanti, RR 0.66 (IC da 0.53 a 0.82) e avevano un minor numero di assenze alle visite prefissate, 3 studi, 1138 partecipanti, RR 0.48 (IC da 0.38 a 0.59). Non è stato possibile individuare quale sia il miglior trattamento psicosociale da associare al trattamento farmacologico disintossicante,

**Conclusioni:** I risultati della revisione dimostrano che l'associazione di un qualsiasi trattamento psicosociale ad un trattamento farmacologico mirato alla disintossicazione è efficace rispetto al numero di persone che completano il trattamento, uso di oppiacei durante il trattamento ed al follow up e alla compliance. Purtroppo il modo in cui sono state valutate le misure d'esito all'interno degli studi inclusi è eterogeneo e questo limita la forza dei risultati ottenuti poiché su alcuni di essi non è stato possibile effettuare analisi statistiche. Tuttavia i risultati di questa revisione mostrano che l'aggiunta di un trattamento psicosociale migliora l'efficacia dei trattamenti disintossicanti e pertanto questi interventi dovrebbero essere implementati nella pratica clinica.

## **[21] Confronto tra trattamenti residenziali e trattamenti ambulatoriali per la dipendenza da oppiacei**

Day E, Ison J, Strang J.

Cochrane Database of Systematic Reviews **3, 2008**

### **Implicazioni per la Pratica Clinica**

Rispetto al quesito posto dalla revisione, vi è una carenza di studi di buona qualità che permettano di guidare la pratica clinica. La disintossicazione è un essenziale primo passo per raggiungere uno stato drug free, ma non è stato sufficientemente studiato quale sia il setting migliore per questo trattamento. Dati gli alti costi del trattamento in regime di ricovero, è sorprendente che vi siano solo tre studi, peraltro di bassa qualità metodologica e di cui solo uno ha soddisfatto i criteri di inclusione, che studino il confronto tra setting ambulatoriale e residenziale. L'unica conclusione che si può quindi trarre che è non vi sono prove sufficienti per guidare il clinico in questa scelta.

**Obiettivi:** L'obiettivo di questa revisione è la valutazione dell'efficacia dei trattamenti residenziali di qualsiasi tipo paragonati con i trattamenti ambulatoriali di qualsiasi tipo per la disintossicazione da oppiacei.

**Strategia di ricerca:** Il Registro Cochrane dei trial controllati (CENTRAL, Cochrane Library Issue 2, 2008); MEDLINE (da Gennaio 1966 a Maggio 2008); EMBASE (da Gennaio 1988 a Maggio 2008); PsycInfo (da Gennaio 1967 a Maggio 2008); CINAHL (da Gennaio 1982 a Maggio 2008). Inoltre sono stati cercati il Current Contents, Biological Abstracts, Science Citation Index e Social Sciences Index.

**N° e disegno degli studi:** La ricerca in letteratura ha portato all'identificazione di 3 studi. Di questi solo 1 ha soddisfatto tutti i criteri necessari per essere incluso nella revisione. Lo studio è stato condotto in Nord America e confrontava un intervento disintossicante con metadone somministrato in ambiente ospedaliero con un intervento ambulatoriale anch'esso con metadone a dosi scalari. In entrambi i gruppi il dosaggio di metadone era scalato sulla base delle esigenze individuali ma non poteva superare il dosaggio iniziale di 40 mg. A tutti i partecipanti era offerta la possibilità di usufruire di counseling individuale. La durata del trattamento era di 10 giorni.

Il numero totale dei soggetti trattati era di 40 persone, con un'età media di 22 anni, e sebbene i dati non fossero riportati, gli autori dello studio originale affermavano che il campione era composto prevalentemente da persone bianche, single e di sesso maschile. Per il 75% del campione era il primo trattamento disintossicante cui si sottoponevano.

### **Risultati:**

#### **a) Trattamento residenziale verso ambulatoriale**

- Completamento del trattamento, 7/10 (70%) nel trattamento residenziale e 11/30 (37%) in quello ambulatoriale erano disintossicati alla fine del trattamento;
- Risultati al follow-up, 3/10 (30%) nel trattamento residenziale erano persi al follow-up. Dei rimanenti 7, 1 aveva ripreso ad usare eroina dopo 24 ore, 1 dopo una settimana, 2 dopo un mese, 2 dopo due mesi ed 1 dopo tre mesi dalla dimissione. Nel gruppo del trattamento ambulatoriale, 10/30 (33%) erano persi al follow-up, 8/30 (27%) non avevano mai smesso l'uso di eroina nonostante la somministrazione di metadone, 2 avevano ripreso ad usare eroina dopo una settimana, 5 dopo due mesi ed 1 dopo un periodo non specificato dalla fine del trattamento. Gli autori non riportano né il metodo utilizzato per determinare la ricaduta nell'uso di eroina né la frequenza dei contatti con i partecipanti durante il periodo di follow-up.

**Conclusioni:** I risultati di questa revisione dimostrano che le prove disponibili non sono sufficienti per guidare i clinici nella scelta fra trattamento residenziale o ambulatoriale.

## Riferimenti bibliografici delle Revisioni

[1] Mattick RP, Breen C, Kimber J, Davoli M, Breen R. Methadone maintenance therapy versus no opioid replacement therapy for opioid dependence. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009, Issue 3. DOI: 10.1002/14651858.CD002209.

[2] Faggiano F, Vigna-Taglianti F, Versino E, Lemma P. Methadone maintenance at different dosages for opioid dependence. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2003, Issue 3. Art. No.: CD002208. DOI: 10.1002/14651858.CD002208..

[3] Mattick RP, Kimber J, Breen C, Davoli M. Buprenorphine maintenance versus placebo or methadone maintenance for opioid dependence. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008, Issue 2. Art. No.: CD002207. DOI: 10.1002/14651858.CD002207.pub3

[4] Clark NC, Lintzeris N, Gijbbers A, Whelan G, Dunlop A, Ritter A, Ling WW. LAAM maintenance vs methadone maintenance for heroin dependence. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2002, Issue 2. Art. No.: CD002210. DOI: 10.1002/14651858.CD002210.

[5] 15. Ferri MMF, Davoli M, Perucci CAA. Heroin maintenance for chronic heroin dependents. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010, Issue 8. Art. No.: CD003410. DOI: 10.1002/14651858.CD003410.pub2.

[6] Gowing L, Farrell M, Bornemann R, Sullivan LE, Ali R. Oral substitution treatment of injecting opioid users for prevention of HIV infection. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011, Issue 8. Art. No.: CD004145. DOI: 10.1002/14651858.CD004145.pub3.

[7] Minozzi S, Amato L, Vecchi S, Davoli M. Maintenance agonist treatments for opiate dependent pregnant women. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008, Issue 2. Art. No.: CD006318. DOI: 10.1002/14651858.CD006318.pub2.

[8] Minozzi S, Amato L, Davoli M. Maintenance treatments for opiate dependent adolescent. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009 , Issue 2. DOI: 10.1002/14651858.CD007210

[9] Minozzi S, Amato L, Vecchi S, Davoli M, Kirchmayer U, Verster A. Oral naltrexone maintenance treatment for opioid dependence. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011, Issue 4. Art. No.: CD001333. DOI: 10.1002/14651858.CD001333.pub2.

[10] Lobmaier P, Kornor H, Kunoe N, Bjørndal A. Sustained-Release Naltrexone For Opioid Dependence. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008, Issue 2. Art. No.: CD006140. DOI: 10.1002/14651858.CD006140.pub2

[11] Pani PP, Vacca R, Trogu E, Amato L, Davoli M. Pharmacological treatment for depression during opioid agonist treatment for opioid dependence. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010, Issue 9. Art. No.: CD008373. DOI: 10.1002/14651858.CD008373.pub2.

[12] Amato L, Minozzi S, Davoli M, Vecchi S. Psychosocial combined with agonist maintenance treatments versus agonist maintenance treatments alone for treatment of opioid dependence. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011, Issue 10. Art. No.: CD004147. DOI: 10.1002/14651858.CD004147.pub3.

[13] Mayet S, Farrell M, Ferri MMF, Amato L, Davoli M. Psychosocial treatment for opiate abuse and dependence. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2004, Issue 4. Art. No.: CD004330. DOI: 10.1002/14651858.CD004330.pub2

[14] Amato L, Davoli M, Minozzi S, Ali R, Ferri M. Methadone at tapered doses for the management of opioid withdrawal. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005, Issue 3. Art. No.: CD003409. DOI: 10.1002/14651858.CD003409.pub3.

[15] Gowing L, Ali R, White JM. Buprenorphine for the management of opioid withdrawal. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009, Issue 3. Art. No.: CD002025. DOI: 10.1002/14651858.CD002025.pub3.

[16] Gowing L, Farrell M, Ali R, White JM. Alpha2 adrenergic agonists for the management of opioid withdrawal. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009, Issue 2. DOI: 10.1002/14651858.CD002024

[17] Minozzi S, Amato L, Davoli M. Detoxification treatments for opiate dependent adolescents. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009, Issue 2. DOI: 10.1002/14651858.CD006749

[18] Gowing L, Ali R, White JM. Opioid antagonists with minimal sedation for opioid withdrawal. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009, Issue 4. Art. No.: CD002021. DOI: 10.1002/14651858.CD002021.pub3.

[19] Gowing L, Ali R, White JM. Opioid antagonists under heavy sedation or anaesthesia for opioid withdrawal. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010, Issue 1. Art. No.: CD002022. DOI: 10.1002/14651858.CD002022.pub3.

[20] Amato L, Minozzi S, Davoli M, Vecchi S. Psychosocial and pharmacological treatments versus pharmacological treatments for opioid detoxification. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011, Issue 9. DOI: 10.1002/14651858.CD005031

[21] Day E, Ison J, Strang J. Inpatient versus other settings for detoxification for opioid dependence. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008, Issue 4. DOI: 10.1002/14651858.CD004580

## Bibliografia degli studi inclusi

N. B. I numeri tra parentesi quadra indicano la revisione in cui è incluso lo studio.

1. Abbott PJ, Weller SB, Delaney HD, Moore BA. Community Reinforcement Approach in the treatment of opiate addicts. *American Journal of Drug & Alcohol Abuse* 1998;24(1):17-30 [6] and [12]
2. Abrahms J L. A Cognitive-behavioural versus nondirective group treatment program for opioid addicted persons: an adjunct to methadone maintenance. *The International Journal of Addictions* 1979;14(4):503-11. [12]
3. Ahmadi J, Ahmadi K, Ohaeri J. Controlled, randomized trial in maintenance treatment of intravenous buprenorphine dependence with naltrexone, methadone or buprenorphine: A novel study. *European Journal of Clinical Investigation* 2003;33(9):824-9. [3]
4. Ahmadi J, Babae-Beigi M, Alishahi M, Maany I, Hidari T. Twelve-month maintenance treatment of opium-dependent patients. *Journal of Substance Abuse Treatment* 2004;26(1):61-4. [3]
5. Ahmadi J. A controlled trial of buprenorphine treatment for opium dependence: The first experience from Iran. *Drug and Alcohol Dependence* 2002;66(2):111-4. [3]
6. Ahmadi J. Methadone versus buprenorphine maintenance for the treatment of heroin-dependent outpatients. *Journal of Substance Abuse Treatment* 2003;24(3):217-20. [3]

7. Amass L, Bickel WK, Higgins ST, Hughes JR. A preliminary investigation of outcome following gradual or rapid buprenorphine detoxification. *Journal of Addictive Diseases* 1994;13(3):33-45. [15]
8. Arnold-Reed DE, Hulse GK. A comparison of rapid (opioid) detoxification with clonidine-assisted detoxification for heroin-dependent persons. *Journal of Opioid Management* 2005;1(1): 17-23. [18]
9. Assadi SM, Hafezi M, Mokri A, Razzaghi EM, Ghaeli P. Opioid detoxification using high doses of buprenorphine in 24 hours: a randomised, double-blind, controlled clinical trial. *Journal Substance Abuse Treatment* 2004;27:75-82. [15]
10. Avants SK, Margolin A, Kosten TR, Rounsaville BJ, Schottenfeld RS. When is less treatment better? The role of social anxiety in matching methadone patients to psychosocial treatments. *Journal of Consulting and Clinical Psychology* 1998; 66(6):924-31 [6]
11. Avants SK, Margolin A, Usubiaga MH, Doebrick C. Targeting HIV-related outcomes with intravenous drug users maintained on methadone: a randomised clinical trial of a harm reduction group therapy. *Journal of Substance Abuse Treatment* 2004;26(2):67-78. [12]
12. Baker A, Kochan N, Dixon J, Wodak A, Heather N. HIV risk-taking behaviour among injecting drug users currently, previously and never enrolled in methadone treatment. *Addiction* 1995; 90(4):545-54 [6]
13. Batey R, Liddle C, Craig P. A placebo controlled trial of clonidine in the outpatient management of heroin withdrawal. *Australian Drug and Alcohol Review* 1987;6(1):11-4. [16]
14. Bearn J, Bennett J, Martin T, Gossop M, Strang J. The impact of naloxone/lofexidine combination treatment on the opiate withdrawal syndrome. *Addiction Biology* 2001;6(2):147-56. [18]
15. Bearn J, Gossop M, Strang J. Accelerated lofexidine treatment regimen compared with conventional lofexidine and methadone treatment for in-patient opiate detoxification. *Drug and Alcohol Dependence* 1998;50:227-32. [16]
16. Bearn J, Gossop M, Strang J. Randomised double-blind comparison of lofexidine and methadone in the in-patient treatment of opiate withdrawal. *Drug and Alcohol Dependence* 1996;43(1-2):87-91. [14] and [16]
17. Benos VJ. Clonidine in opiate withdrawal syndrome [Clonidin beim opiatentzugssyndrom]. *Fortschritte der Medizin* 1985;103(42):991-5. [16]
18. Bertschy G, Bryois C, Bondolfi G, Velardi A, Budry P, Dascal D et al. The association carbamazepine-mianserin in opiate withdrawal: a double blind pilot study versus clonidine. *Pharmacological Research* 1997;35(5):451-6. [16]
19. Beswick T, Best D, Bearn J, Gossop M, Rees S, Strang J. The effectiveness of combined naloxone/lofexidine in opiate detoxification: results from a double-blind randomized and placebo-controlled trial. *American Journal on Addictions* 2003;12(4):295-305. [18]
20. Bickel WK, Amass L, Higgins ST, Badger GJ, Esch RA. Effects of adding behavioral treatment to opioid detoxification with buprenorphine. *Journal of Consulting and Clinical Psychology* 1997;65(5):803-10. [20]
21. Bickel WK, Stitzer ML, Bigelow GE, Liebson IA, Jasinski DR, Johnson RE. A clinical trial of buprenorphine: Comparison with methadone in the detoxification of heroin addicts. *Clinical Pharmacology & Therapeutics* 1988;43(1):72-8. [15]
22. Bickel WK, Marsch LA, Buchhalter AR, Badger GJ. Computerized behavior therapy for opioid dependent outpatients: a randomised controlled trial. *Experimental Clinical Psychopharmacology* 2008;16(2):132-43. [12]
23. Britton BM. The privatization of methadone maintenance; changes in risk behavior associated with cost related detoxification. *Addiction Research* 1994; 2(2):171-81 [6]
24. Brooner R, Kidorf M, King V, Beilenson P, Svikis D, Vlahov D. Drug abuse treatment success among needle exchange participants. *Public Health Reports* 1998;113:129-39 [6]
25. Brooner RK, Kidorf MS, King VL, Stoller KB, Peirce JM, Bigelow GE, et al. Behavioral contingencies improve counselling attendance in an adaptive treatment model. *Journal of Substance Abuse Treatment* 2004;27(3):223-32. [12]
26. Buntwal N, Bearn J, Gossop M, Strang J. Naltrexone and lofexidine combination treatment compared with conventional lofexidine treatment for in-patient opiate detoxification. *Drug and Alcohol Dependence* 2000;59:183-8. [18]
27. Buydens-Branchey L, Branchey M, Reel-Brander C. Efficacy of buspirone in the treatment of opioid withdrawal. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 2005;25(3):230-6 [14]
28. Camacho LM, Bartholomew NG, Joe GW, Cloud MA, Simpson DD. Gender, cocaine and during-treatment HIV risk reduction among injection opioid users in methadone maintenance. *Drug and Alcohol Dependence* 1996;41(1):1-7 [6]

29. Cami J, De Torres S, San L, Sole A, Guerra D, Ugena B. Efficacy of clonidine and of methadone in the rapid detoxification of patients dependent on heroin. *Clinical Pharmacology and Therapeutics* 1985;38(3):336-41. [15] and [16]
30. Campbell BK, Fuller BE, Lee ES. Facilitating outpatient treatment entry following detoxification. *Psychology of Addictive Behaviours* 2009;23(2):260-70. [20]
31. Caplehorn JRM, Bell J. Methadone dosage and retention of patients in maintenance treatment. *Medical Journal of Australia* 1993;159:640. [2]
32. Caplehorn JRM, Dalton MSYN, Cluff MC, Petrenas AM. Retention in methadone maintenance and heroin addicts' risk of death. *Addiction* 1994;89:203-7. [2]
33. Caplehorn JRM, Irwig L, Saunders JB. Physicians' attitudes and retention of patients in their methadone maintenance programs. *Substance Use Misuse* 1996;31(6):663-77. [2]
34. Carnwath T, Hardman J. Randomised double-blind comparison of lofexidine and clonidine in the out-patient treatment of opiate withdrawal. *Drug and Alcohol Dependence* 1998;50(3):251-4. [16]
35. Carpenter KM, Brooks AC, Vosburg SK, Nunes EV. The effect of sertraline and environmental context on treating depression and illicit substance use among methadone maintained opiate dependent patients: a controlled clinical trial. *Drug and Alcohol Dependence* 2004;74:123-34. [11]
36. Carreño JE, Alvarez CE, Narciso GI, Bascarán MT, Díaz M, Bobes J. Maintenance treatment with depot opioid antagonists in subcutaneous implants: an alternative in the treatment of opioid dependence. *Addict Biol* 2003;8(4):429-38. [10]
37. Chatham LR, Hiller ML, Rowan-Szal GA, Joe GW, Simpson DD. Gender differences at admission and follow-up in a sample of methadone maintenance clients. *Substance Use and Misuse* 1999;34(8):1137-65 [6]
38. Chawarski MC, Mazlan M, Schottenfeld RS. Behavioral drug and HIV risk reduction counselling (BDRC) with abstinence-contingent take-home buprenorphine: a pilot randomised clinical trial. *Drug and Alcohol Dependence* 2008;94(1-3):281-4. [6] and [12]
39. Chawarski MC, Zhou W., Schottenfeld RS. Behavioral drug and HIV risk reduction counselling (BDRC) in MMT programs in Wuhan, China: A pilot randomised clinical trial. *Drug and Alcohol Dependence* 2011;115. [12]
40. Cheskin LJ, Fudala PJ, Johnson RE. A controlled comparison of buprenorphine and clonidine for acute detoxification from opioids. *Drug & Alcohol Dependence* 1994;36(2):115-21. [15]
41. Chopra MP, Landes RD, Buchhalter AR, Stitzer ML, Marsch LA, Bickel WK. Buprenorphine Medication versus Voucher Contingencies in Promoting Abstinence from Opioids and Cocaine. *Experimental Clinical Psychopharmacology* 2009;17(4):226-36. [12]
42. Collins ED, Kleber HD, Whittington RA, Heitler NE. Anesthesia-assisted vs buprenorphine- or clonidine-assisted heroin detoxification and naltrexone induction. A randomised trial. *JAMA* 2005;294(8):903-13. [15] and [19]
43. Comer SD, Collins ED, Kleber HD, Nuwayser ES, Kerrigan JH, Fischman MW. Depot naltrexone: long-lasting antagonism of the effects of heroin in humans. *Psychopharmacology* 2002;159(4):351-60. [10]
44. Comer SD, Sullivan MA, Yu E, Rothenberg JL, Kleber HD, Kampman K, et al. Injectable, sustained-release naltrexone for the treatment of opioid dependence: a randomized, placebo-controlled trial. *Archives of General Psychiatry* 2006;63(2):210-8. [10]
45. Cornish JW, Metzger D, Woody GE, Wilson D, McLellan AT, Vandergrift B et al. Naltrexone pharmacotherapy for opioid dependent federal probationers. *Journal of Substance Abuse Treatment* 1997;14(6):529-34. [9]
46. Corsi KF, Kwiatkowski CF, Booth RE. Predictors of positive outcomes for out-of-treatment opiate injectors recruited into methadone maintenance through street outreach. *Journal of Drug Issues* 2002;32:999-1016. [6]
47. Curran S, Savage C. Patients response to naltrexone: issues of acceptance, treatment effects, and frequency of administration. *NIDA Research Monograph Series* 1976;9:67-9. [9]
48. Czuchry M, Newber-McFarland D, Dansereau DF. Visual representation tools for improving addiction treatment outcomes. *Journal of Psychoactive Drugs* 2009;41(2):181-87. [12]
49. Dawe S & Gray J A. Craving and drug reward: a comparison of methadone and clonidine in detoxifying opiate addicts. *Drug and Alcohol Dependence* 1995;39(3):207-12. [14]
50. Dawe S, Pwoell J, Richards D, Gossop M, Marks I, Strang J et al. Does post-withdrawal cue exposure improve outcome in opiate addiction? A controlled trial. *Addiction* 1993;88:1233-45. [13]
51. de Jong CAJ, Laheij RJF, Krabbe PFM. General anaesthesia does not improve outcome in opioid antagonist detoxification treatment: a randomized controlled trial. *Addiction* 2005;100:206-215. [19]



52. Dean AJ, Bell J, Mascord DJ, Parker G, Christie MJ. A randomised, controlled trial of fluoxetine in methadone maintenance patients with depressive symptoms. *Journal of Affective Disorders* 2002;72:85-90. [11]
53. Del Rio M, Mino A, Perneger TV. Predictors of patient retention in a newly established methadone maintenance treatment programme. *Addiction* 1997;92(10):1353-60. [2]
54. D'Ippoliti D, Davoli M, Perucci CA, Pasqualini F, Bargagli AM. Retention in treatment of heroin users in Italy: the role of treatment type and of methadone maintenance dosage. *Drug and Alcohol Dependence*. 1998;52:167-71. [2]
55. Dolan KA, Shearer J, MacDonald M, Mattick RP, Hall W, Wodak A. A randomised controlled trial of methadone maintenance treatment versus wait list control in an Australian prison system. *Drug and Alcohol Dependence* 2003;72:59-65. [1] and [6]
56. Dole V, Robinson J, Orraca J, Towns E, Searcy P, Caine E. Methadone treatment of randomly selected criminal addicts. *New England Journal of Medicine* 1969;280:1372-5. [1]
57. Drummond D C, Turkington D, Rahman M Z, Mullin P J, Jackson P. Chlordiazepoxide vs Methadone in opiate withdrawal: a preliminary double blind trial. *Drug and Alcohol Dependence* 1989;23(1):63-71. [14]
58. Dunbar JL, Turncliff RZ, Dong Q, Silverman BL, Ehrich EW, Lassetter KC. Single- and multiple-dose pharmacokinetics of long-acting injectable naltrexone. *Alcoholism: Clinical & Experimental Research* 2006;30(3):480-90. [10]
59. Epstein DH, Schmitter J, Umbricht A, Schroeder JR, Moolchan ET, Preston KL. Promoting abstinence from cocaine and heroin with a methadone dose increase and a novel contingency. *Drug and Alcohol Dependence* 2009;101:92-100. [12]
60. Favrat B, Zimmermann G, Zullino D, Krenz S, Dorogy F, Muller J, et al. Opioid antagonist detoxification under anaesthesia versus traditional clonidine detoxification combined with an additional week of psychosocial support: A randomised clinical trial. *Drug and Alcohol Dependence* 2006; 81(2):109-16. [19]
61. Fiellin DA, Pantalon MV, Chawarski MC, Moore BA, Sullivan LE, O'Connor PG, et al. Counselling plus buprenorphine-naloxone maintenance therapy for opioid dependence. *The New England Journal of Medicine* 2006;355:365-74. [12]
62. Finch E, Groves I, Feinmann C, Farmer R. A low threshold methadone stabilisation programme - Description and first stage evaluation. *Addiction Research* 1995; 3(1):63-71 [6]
63. Fischer G, Gombas W, Eder H, Jagsch R, Peternell A, Stuhlinger G, et al. Buprenorphine versus methadone maintenance for the treatment of opioid dependence. *Addiction* 1999;94(9):1337-47. [3]
64. Fischer G, Jagsch R, Eder H, Gombas W, Etzendorfer P, Schmid-Mohl K, et al. Comparison of methadone and slow-release morphine maintenance in pregnant addicts. *Addiction* 1999;94(2):231-9. [7]
65. Fischer G, Ortner R, Rohrmeister K, Jagsch R, Baewert A, Langer M, et al. Methadone versus buprenorphine in pregnant addicts: a double-blind, double dummy comparison study. *Addiction* 2006;101(2):275-81. [7]
66. Foster J, Brewer C, Steele T. Naltrexone implants can completely prevent early (1-month) relapse after opiate detoxification: a pilot study of two cohorts totalling 101 patients with a note on naltrexone blood levels. *Addiction Biology* 2003;8(2):211-7. [10]
67. Freedman RR, Czertko G. A comparison of thrice weekly LAAM and daily methadone in employed heroin addicts. *Drug and Alcohol Dependence* 1981;8(3):215-22. [4]
68. Fudala PJ, Bridge TP, Herbert S, Williford WO, Chiang CN, Jones K, et al. Office-based treatment of opiate addiction with a sublingual-tablet formulation of buprenorphine and naloxone. *New England Journal of Medicine* 2003;349(10):949-58. [3]
69. Galloway GP, Koch M, Cello R, Smith DE. Pharmacokinetics, safety, and tolerability of a depot formulation of naltrexone in alcoholics: an open-label trial. *BMC Psychiatry* 2005;5(1):18. [10]
70. Garbutt JC, Kranzler HR, O'Malley SS, Gastfriend DR, Pettinati HM, Silverman BL, et al. Efficacy and Tolerability of Long-Acting Injectable Naltrexone for Alcohol Dependence: A Randomized Controlled Trial. *JAMA* 2005;293(13):1617-25. [10]
71. Gaughwin M, Solomon P, Ali R. Correlates of retention on the South Australian Methadone Program 1981-91. *Australian and New Zealand Journal of Public Health* 1998;22(7):771-6. [2]
72. Gerra G, Marcato A, Caccavari R, Fontanesi B, Delsignore R, Fertoni G et al. Clonidine and opiate receptor antagonists in the treatment of heroin addiction. *Journal of Substance Abuse Treatment* 1995;12(1):35-41. [16] and [18]
73. Gerra G, Zaimovic A, Rustichelli P, Fontanesi B, Zambelli U, Timpano M et al. Rapid opiate detoxification in outpatient treatment: Relationship with naltrexone compliance. *Journal of Substance Abuse Treatment* 2000;18(1):185-91. [14] and [16] and [18]
74. Ghitza UE, Epstein DH, Preston KL. Contingency management reduces injection-related HIV risk behaviours in heroin and cocaine using outpatients. *Addictive Behaviours* 2008;33(4):593-604. [12]

75. Goldstein A, Judson B. Three critical issues in the management of methadone programs: Critical Issue 3: Can the community be protected against the hazards of take-home methadone. In: Bourne P, editor(s). *Addiction*. New York: Academic Press, 1974:140-8. [4]
76. Goldstein A, Judson BA. Efficacy and side effects of three widely different methadone doses. *Proceedings of National Conference on Methadone Treatment* 1973;(1):21-44. [2]
77. Goldstein MF, Deren S, Kang SY, Des Jarlais DC, Magura S. Evaluation of an alternative program for MMTP drop-outs: impact on treatment re-entry. *Drug and Alcohol Dependence* 2002;66:181-7. [13]
78. Golz J, Partecke G. Catamnestic development of opiate addicts after Naltrexone induced detoxification under anaesthesia, Naltrexone supported relapse prevention and psychosocial outpatient aftercare [Katamnestiche Entwicklung Opiatabhängiger nach Naltrexoninduziertem Entzug unter Narkose, naltrexongestützter Rückfallprophylaxe und ambulanter psychosozialer Nachsorge]. *Suchttherapie* 2000;1(3):166-72. [10]
79. Gossop M, Marsden J, Stewart D, Rolfe A. Patterns of improvement after methadone treatment: 1 year follow-up results from the National Treatment Outcome Research Study (NTORS). *Drug and Alcohol Dependence* 2000; 60:275-86 [6]
80. Gossop M, Marsden J, Stewart D, Treacy S. Outcomes after methadone maintenance and methadone reduction treatments: two-year follow-up results from the National Treatment Outcome Research Study. *Drug Alcohol Dependence* 2001;62:255-64. [2]
81. Grella CE, Anglin D, Rawson R, Crowley R, Hasson A. What happens when a demonstration project ends. Consequences for a clinic and its clients. *Journal of Substance Abuse Treatment* 1996; 13(3):249-56 [6]
82. Grevert P, Masover B, Goldstein A. Failure of methadone and levomethadyl acetate (levo-alpha-acetylmethadol, LAAM) maintenance to affect memory. *Archives of General Psychiatry* 1977;34(7):849-53. [4]
83. Gross A, Marsh LA, Badger GJ, Bickel WK. A comparison between low magnitude voucher and buprenorphine medication contingencies in promoting abstinence from opioids and cocaine. *Environmental and Clinical Psychopharmacology* 2006;14(2):148-56. [12]
84. Gruber K, Chutuape M A, Stitzer M L. Reinforcement-based intensive outpatient treatment for inner city opiate abusers: a short-term evaluation. *Drug and Alcohol Dependence* 2000;57:211-23. [13]
85. Gruber VA, Delucchi KL, Kielstein A, Batki SL. A randomised trial of 6-month methadone maintenance with standard or minimal counselling versus 21-day methadone detoxification.. *Drug and Alcohol Dependence* 2008;94:199-206. [1]
86. Gunne L, Gronbladh L. The Swedish methadone maintenance program: A controlled study. *Drug and Alcohol Dependence* 1981;7:249-56. [1]
87. Guo S, Jiang Z, Wu Y. Efficacy of naltrexone Hydrochloride for preventing relapse among opiate-dependent patients after detoxification. *Hong Kong Journal of Psychiatry* 2001;11(4):2-8. [9]
88. Gupta AK, Jha BK. Clonidine in heroin withdrawal syndrome: A controlled study in India. *British Journal of Addiction* 1988;83(9):1079-84. [16]
89. Haasen C, Verthein U, Degwitz P, Berger J, Krausz M, Naber D. Heroin-assisted treatment for opioid dependence. Randomised controlled trial. *British Journal of Psychiatry* 2007;191:55-62. [5]
90. Hall SM, Bass A, Hargreaves WA, Loeb P. Contingency management and information feedback in outpatient heroin detoxification. *Behaviour Therapy* 1979;10:443-51. [20]
91. Hartnoll RL. Evaluation of heroin maintenance in controlled trial. *Archives of General Psychiatry* 1980;37:877-84. [5]
92. Hayes SC, Wilson KG, Gifford EV, Bissett R, Piasecki M, Batten SV, et al. A preliminary report of twelve step facilitation and acceptance and commitment therapy with polysubstance abusing methadone maintained opiate addicts. *Behavior Therapy* 2004;35(4):667-88. [12]
93. Higgins ST, Stitzer ML, Bigelow GE, Liebson IA. Contingent Methadone dose increases as a method for reducing illicit opiate use in detoxification patients. *NIDA Research Monograph* 1984;55:178-83. [20]
94. Higgins ST, Stitzer ML, Bigelow GE, Liebson IA. Contingent methadone delivery: effects on illicit opiate use. *Drug and Alcohol Dependence* 1986;17:3111-22. [20]
95. Hollister LE. Clinical evaluation of naltrexone treatment of opiate-dependent individuals. Report of the National Research Council Committee on Clinical Evaluation of Narcotic Antagonists. *Archives of General Psychiatry* 1978;35(3):335-40. [9]
96. Hopper JA, Wu J, Martus W, Pierre JD. A randomized trial of one-day vs. three-day buprenorphine inpatient detoxification protocols for heroin dependence. *J Opioid Manag* 2005;1(1):31-5. [15]

97. Howells C, Allen S, Gupta J, Stillwell G, Marsden J, Farrell M. Prison based detoxification for opioid dependence: A randomised double blind controlled trial of lofexidine and methadone. *Drug & Alcohol Dependence* 2002;67(2):169-76. [14] and [16]
98. Huang WY, Xiao XS, Liu Y, Liao XQ, Zhou DW, Dai H. The comparison of effects of rapid opiate detoxification with ketamine complex and with tramadol and naltrexone under general anesthesia with propofol. *Chinese Journal of Clinical Rehabilitation* 2002;6(23):3625-6. [19]
99. Hulse GK, Tait RJ, Comer SD, Sullivan MA, Jacobs IG, Arnold-Reed D. Reducing hospital presentations for opioid overdose in patients treated with sustained release naltrexone implants. *Drug and Alcohol Dependence* 2005;79(3):351-7. [10]
100. Iguchi MY, Belding MA, Morral AR, Lamb RJ, Husband SD. Reinforcing operant other than abstinence in drug abuse treatment: an effective alternative for reducing drug use. *Journal of Consulting and Clinical Psychology* 1997;65(3):421-8. [12]
101. Iguchi MY. Drug abuse treatment as HIV prevention: changes in social drug use patterns might also reduce risk. *Journal of Addictive Diseases* 1998; 17(4):9-18 [6]
102. Irwin S, Blachly PH, Marks J, Carlson E, Loewen J, Reade N. The behavioral, cognitive and physiologic effects of long-term methadone and methadyl treatment. 1973 [proceedings]. *NIDA Research Monograph* 1976;8:66-7. [4]
103. Janiri L, Mannelli P, Persico AM, Serretti A, Tempesta E. Opiate detoxification of methadone maintenance patients using lefetamine, clonidine and buprenorphine. *Drug & Alcohol Dependence* 1994;36(2):139-45. [15]
104. Jiang Zuo-ning et al. Rapid detoxification with clonidine for heroin addiction. A comparative study on its efficacy vs methadone. *Chinese Journal of Neurology and Psychiatry* 1993;26(1):10-3. [14] and [16]
105. Johnson BA, Ait-Daoud N, Aubin HJ, Van Den BW, Guzzetta R, Loewy J, et al. A pilot evaluation of the safety and tolerability of repeat dose administration of long-acting injectable naltrexone (Vivitrex) in patients with alcohol dependence. *Alcoholism: Clinical & Experimental Research* 2004;28(9):1356-61. [10]
106. Johnson R, Jaffe J, Fudala P. A controlled trial of buprenorphine treatment for opioid dependence. *JAMA* 1992;267(20):2750-5. [2] and [3]
107. Johnson RE, Chaturpe MA, Strain E, Walsh S, Stitzer ML, Bigelow GE. A comparison of levomethadyl acetate, buprenorphine, and methadone for opioid dependence. *New England Journal of Medicine* 2000;343:1290-7. [2] and [3] and [4]
108. Johnson RE, Eissenberg T, Stitzer M, Strain E, Liebson I, Bigelow G. A placebo controlled trial of buprenorphine as a treatment for opioid dependence. *Drug and Alcohol Dependence* 1995;40(1):17-25. [3]
109. Jones HE, Johnson RE, Jasinski DR, O'Grady KE, Chisholm CA, Choo RE, et al. Buprenorphine versus methadone in the treatment of pregnant opioid-dependent patients: effects on the neonatal abstinence syndrome. *Drug and Alcohol Dependence* 2005;79(1):1-10. [7]
110. Jovaisa T, Laurinenas G, Vosylius S, Sipylaite J, Badaras R, Ivaskevicius J. Effects of ketamine on precipitated opiate withdrawal. *Medicina (Kaunas, Lithuania)* 2006;42(8), 625-34. [19]
111. Kahn A, Mumford JP, Rogers GA, Beckford H. Double-blind study of lofexidine and clonidine in the detoxification of opiate addicts in hospital. *Drug and Alcohol Dependence* 10-1-1997;44(1):57-61. [16]
112. Kakko J, Svanborg KD, Kreek MJ, Heilig M. 1-year retention and social function after buprenorphine-assisted relapse prevention treatment for heroin dependence in Sweden: A randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2003;361(9358):662-8. [3]
113. Karp-Gelernter E, Savage C, McCabe OL. Evaluation of clinic attendance schedules for LAAM and methadone: A controlled study. *International Journal of the Addictions* 1982;17(5):805-13. [4]
114. Katz EC, Chutuape MA, Jones H, Jasinski D, Fingerhood M, Stitzer M. Abstinence incentive effects in a short-term outpatient detoxification program. *Experimental and Clinical Psychopharmacology* 2004;12(4):262-8. [20]
115. Katz EC, Brown BS, Schwartz RP, O'Grady KE, King SD, Gandhi D. Transitioning opioid dependent patients from detoxification to long term treatment: efficacy of intensive role induction. *Drug and Alcohol Dependence* 2011; in press; doi: 10.1016/j.drugalcdep.2010.12024 [20]
116. Katz EC, Chutuape MA, Jones HE, Stitzer ML. Voucher Reinforcement for Heroin and Cocaine Abstinence in an Outpatient Drug-Free Program. *Experimental and Clinical Psychopharmacology* 2002;10(2):136-43. [13]
117. Khatami M, Woody G, O'Brien C, Mintz J. Biofeedback treatment of narcotic addiction: a double blind study. *Drug and Alcohol Dependence* 1982;9:111-7. [12]
118. Kienbaum P, Scherbaum N, Thurauf N, Michel MC, Gastpar M, Peters J. Acute detoxification of opioid-addicted patients with naloxone during propofol or methohexital anaesthesia: a comparison of withdrawal symptoms, neuroendocrine, metabolic, and cardiovascular patterns. *Critical Care Medicine* 2000;28(4):969-76. [19]



119. King VL, Kidorf MS, Stoller KB, Brooner RK. Influence of psychiatric comorbidity on HIV risk behaviors: changes during drug abuse treatment. *Journal of Addictive Diseases* 2000, 19(4):65-83 [6]
120. Kinlock TW, Gordon MS, Schwartz RP, O'Grady K, Fitzgerald TT, Wilson M. A randomised clinical trial of methadone maintenance for prisoners: Results at 1 month post release. *Drug and Alcohol Dependence* 2007;91:220-7. [1]
121. Kleber HD, Riordan CE, Rounsaville B, Kosten T, Charney D, Gaspari J et al. Clonidine in outpatient detoxification from methadone maintenance. *Archives of General Psychiatry* 1985;42(4):391-4. [14] and [16]
122. Kleber HD, Weissman MM, Rounsaville BJ, Wilber CH, Prusoff BA, Riordan CE. Imipramine as treatment for depression in addicts. *Archives of General Psychiatry* 1983;40:649-53. [11]
123. Kosten T, Oliveto A, Feingold A, Poling J, Sevarino K, McCance-Katz E, et al. Desipramine and contingency management for cocaine and opiate dependence in buprenorphine maintained patients. *Drugs and Alcohol Dependence* 2003;70(3):315-25 [12]
124. Kosten T, Schottenfeld R, Ziedonis D, Falcioni J. Buprenorphine versus methadone maintenance for opioid dependence. *Journal of Nervous and Mental Disease* 1993;181(6):358-64. [2] and [3]
125. Krabbe PFM, Koning JPF, Heinen N, Laheij RJF, van Cauter RMV, de Jong CAJ. Rapid detoxification from opioid dependence under general anaesthesia versus standard methadone tapering: abstinence rates and withdrawal distress experience. *Addiction Biology* 2003;8(3):351-358. [19]
126. Kranzler HR, Modesto-Lowe V, Nuwaysir ES. Sustained-release naltrexone for alcoholism treatment: a preliminary study. *Alcoholism: Clinical & Experimental Research* 1998;22(5):1074-9. [10]
127. Kranzler HR, Wesson DR, Billot L, DrugAbuse Sciences Naltrexone Depot Study Group. Naltrexone Depot for Treatment of Alcohol Dependence: A Multicenter, Randomized, Placebo-Controlled Clinical Trial. *Alcoholism: Clinical & Experimental Research* 2004;28(7):1051-9. [10]
128. Krook AL, Brors O, Dahlberg J, Grouff K, Magnus P, Roysamb, et al. A placebo-controlled study of high dose buprenorphine in opiate dependents waiting for medication-assisted rehabilitation in Oslo, Norway. *Addiction* 2002;97(5):533-42. [3]
129. Krupitsky EM, Zvartau EE, Masalov DV, Tsoi MV, Burakov AM, Egorova VY et al. Naltrexone for heroin dependence treatment in St Petersburg, Russia. *Journal of Substance Abuse Treatment* 2004;26(4):285-94. [9]
130. Krupitsky EM, Zvartau EE, Masalov DV, Tsoy MV, Burakov AM, Egorova VY, et al. Naltrexone with or without fluoxetine for preventing relapse to heroin addiction in St. Petersburg, Russia. *Journal of Substance Abuse Treatment* 2006;31:319-28. [9]
131. Kwiatkowski CF, Booth RE. Methadone maintenance as HIV risk reduction with street-recruited injecting drug users. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes and Human Retrovirology* 2001; 26(5):483-9 [6]
132. Ladewig D. Naltrexone - an effective aid in the psychosocial rehabilitation process of former opiate dependent patients. *Therapeutische Umschau* 1990;47(3):247-50. [9]
133. Lawrinson P, Ali R, Buavirat A, Chiamwongpaet S, Dvoryak S, Habrat B, et al. Key findings from the WHO collaborative study on substitution therapy for opioid dependence and HIV/AIDS. *Addiction* 2008;103(9):1484-92. [6]
134. Lehmann WX. The use of 1-alpha-acetyl-methadol (LAAM) as compared to methadone in the maintenance and detoxification of young heroin addicts. *NIDA monograph* 1973;8:82-3. [4] and [8]
135. Lerner A, Sigal M, Bacalu A, Shiff R, Burganski I, Gelkopf M. A naltrexone double-blind placebo controlled study in Israel. *Israel Journal of Psychiatry and Related Sciences* 1992;29(1):36-43. [9]
136. Li M, Chen K, Mo Z. Use of qigong therapy in the detoxification of heroin addicts. *Alternative Therapies in Health and Medicine* 2002;8(1):50-9. [16]
137. Lin S-K, Strang J, Su L-W, Tsai C-J, Hu W-H. Double-blind randomised controlled trial of lofexidine versus clonidine in the treatment of heroin withdrawal. *Drug and Alcohol Dependence* 1997;48(2):127-33. [16]
138. Ling W, Amass L, Shoptaw S, Annon JJ, Hillhouse M et al. A multi-centre randomised trial of buprenorphine-naloxone versus clonidine for opioid detoxification: findings from the National Institute on Drug Abuse Clinical Trials Network. *Addiction* 2005;100:1090-100. [15]
139. Ling W, Charuvastra C, Collins JF, Batki S, Brown LS, Kintaudi P, et al. Buprenorphine maintenance treatment of opiate dependence: A multicenter, randomized clinical trial. *Addiction* 1998;93(4):475-86. [3]
140. Ling W, Charuvastra C, Kaim SC, Klett CJ. Methadyl acetate and methadone as maintenance treatments for heroin addicts. A veterans administration cooperative study. *Archives of General Psychiatry* 1976;33(6):709-20. [2] and [4]

141. Ling W, Klett CJ, Gillis RD. A cooperative clinical study of methadyl acetate. Three-times-a-week regimen. *Archives of General Psychiatry* 1978;35(3):345-53. [4]
142. Ling W, Wesson D, Charuvastra C, Klett J. A controlled trial comparing buprenorphine and methadone maintenance in opioid dependence. *Archives of General Psychiatry* 1996;53(5):401-7. [2] and [3]
143. Lintzeris N, Bell J, Bammer G, Jolley DJ, Rushworth L. A randomised controlled trial of buprenorphine in the management of short-term ambulatory heroin withdrawal. *Addiction* 2002;97(11):1395-404. [15]
144. Lintzeris N, Ritter A, Panjari M, Clark N, Kutin J, Bammer G. Implementing buprenorphine treatment in community settings in Australia: Experiences from the buprenorphine implementation trial. *American Journal on Addictions* 2004;13(Sup 1):29-41. [3]
145. Lintzeris N, Strang J, Metrebian N, Byford S, Hallam C, Lee S, Zador D and RIOTT Group. Methodology for the Randomised Injecting Opioid Treatment Trial (RIOTT): evaluating injectable methadone and injectable heroin treatment versus optimised oral methadone treatment in the UK. *Harm Reduction Journal* 2006;3:28. [5]
146. Lott DC, Strain EC, Brooner RK, Bigelow GE, Johnson RE. HIV risk behaviours during pharmacologic treatment for opioid dependence: A comparison of levomethadyl acetate hydrochloride, buprenorphine, and methadone. *Journal of Substance Abuse Treatment* 2006;31(2):187-94. [6]
147. Luthar SS, Suchman NE, Altomare M. Relational psychotherapy mothers' group: A randomised clinical trial for substance abusing mothers. *Development and Psychopathology* 2000;19(1):243-61. [12]
148. Maddux JF, Desmond DP. Outcomes of methadone maintenance 1 year after admission. *Journal of Drug Issues* 1997; 27(2):225-38 [6]
149. Maddux JF, Prihoda TJ, Vogtsberger KN. The relationship of methadone dose and other variables to outcomes of methadone maintenance. *Am J Addictions* 1997;6(3):246-55. [2]
150. Magura S, Blankertz L, Madison EM, Friedman E, Gomez A. An innovative job placement model for unemployed methadone patients: a randomised clinical trial. *Substance Use and Misuse* 2007;42(5):811-28. [12]
151. Magura S, Siddiqi Q, Freeman RC, Lipton DS. Changes in cocaine use after entry to methadone treatment. *Journal of Addictive Diseases* 1991; 10(4):31-45 [6]
152. March JC, Oviedo-Joekes E, Perea-Milla E, Carrasco F; PEPSA team. Controlled trial of prescribed heroin in the treatment of opioid addiction.. *Journal of Substance Abuse Treatment* 2006;31(2):203-11. [5]
153. Marcovici M, CP OB, McLellan AT, Kacian J. A clinical, controlled study of l-alpha-acetylmethadol in the treatment of narcotic addiction. *American Journal of Psychiatry* 1981;138(2):234-6. [4]
154. Margolin A, Avants SK, Warburton LA, Hawkins KA, Shi J. A randomized clinical trial of a manual-guided risk reduction intervention for HIV-positive injection drug users. *Health Psychology* 2003; 22(2):223-8 [6]
155. Mark HD, Nanda J, Davis-Vogel A, Navaline H, Scotti R, Wickrema R, et al. Profiles of self-reported HIV-risk behaviours among injection drug users in methadone maintenance treatment, detoxification, and needle exchange programs. *Public Health Nursing* 2006;23(1):11-9. [6]
156. Marsch LA, Bickel WK, Badger GJ, Jacobs EA. Buprenorphine treatment for opioid dependence: the relative efficacy of daily, twice and thrice weekly dosing. *Drug & Alcohol Dependence* 2005;77(2):195-204. [6]
157. Marsch LA, Bickel WK, Badger GJ, Stothart ME, Quesnel KJ, Stanger C, et al. Comparison of pharmacological treatments for opioid-dependent adolescents: a randomized controlled trial. *Arch Gen Psychiatry* 2005;62(10):1157-64. [15] and [17]
158. Matheson C, Johnstone A, Skea L. A Cluster Randomised Controlled Trial of Enhanced Pharmacy Services (EPS) for Methadone Patients. CSO reference number CZH/4/421 (obtained through correspondence with the author) 2010 [12]
159. Mattick RP, Ali R, White J, O'Brien S, Wolk S, Danz C. Buprenorphine versus methadone maintenance therapy: A randomised double-blind with 405 opioid-dependent patients. *Addiction* 2003;98(4):441-52.
160. McCaul ME, Stitzer ML, Bigelow GE, Liebson IA. Contingency management interventions: effects on treatment outcome during methadone detoxification. *Journal of Applied Behaviour Analysis* 1984;17(1):35-43. [20]
161. McGregor C, Ali R, White JM, Thomas P, Gowing L. A comparison of antagonist-precipitated withdrawal under anesthesia to standard inpatient withdrawal as a precursor to maintenance naltrexone treatment in heroin users: Outcomes at 6 and 12 months. *Drug & Alcohol Dependence* 2002;68(1):5-14. [19]
162. McLellan AT, Arndt IO, Metzger DS, Woody GE, O'Brien CP. The effects of psychosocial services in substance abuse treatment. *JAMA* 1993;269(15):1953-9. [12]

163. Meandzija B, O'Connor PG, Fitzgerald B, Rounsaville BJ, Kosten TR. HIV infection and cocaine use in methadone maintained and untreated intravenous drug users. *Drug and Alcohol Dependence* 1994; 36(2):109-13 [6]
164. Metzger DS, Woody GE, McLellan AT, O'Brien CP, Druley P, Navaline H et al. Human immunodeficiency virus seroconversion among intravenous drug users in- and out-of-treatment: an 18-month prospective follow-up. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes* 1993; 6(9):1049-56 [6]
165. Milby JB, Garrett C, English C, Fritschi O, Clarke C. Take-home methadone: contingency effects on drug-seeking and productivity of narcotic addicts. *Addictive Behaviours* 1978;3:215-30. [12]
166. Millson P, Challacombe L, Villeneuve PJ, Strike CJ, Fischer B, Myers T, et al. Reduction in injection-related HIV risk after 6 months in a low-threshold methadone treatment program. *AIDS Education and Prevention* 2007;19(2):124-36. [6]
167. Moss AR, Vranizan K, Gorter R, Bacchetti P, Watters J, Osmond D. HIV seroconversion in intravenous drug users in San Francisco, 1985-1990. *AIDS* 1994; 8(2):223-31 [6]
168. Neri S, Bruno CM, Pulvirenti D, Malaguarnera M, Italiano C, Mauceri B, et al. Randomised clinical trial to compare the effects of methadone and buprenorphine on the immune system in drug abusers. *Psychopharmacology* 2005;179(3):700-4. [3]
169. Neufeld KJ, Kidorf MS, Kolodner K, King VL, Clark M, Brooner RK. A behavioral treatment for opioid-dependent patients with antisocial personality. *Journal of Substance Abuse Treatment* 2008;34(1):101-11. [12]
170. Newman R, Whitehill W. Double-blind comparison of methadone and placebo maintenance treatments of narcotic addicts in Hong Kong. *Lancet* 1979;September 8:485-8. [1]
171. Nigam AK, Ray R, Tripathi BM. Buprenorphine in opiate withdrawal: a comparison with clonidine. *Journal of Substance Abuse Treatment* 1993;10(4):391-4. [15]
172. Nunes EV, Quitkin FM, Donovan SJ, Deliyannides D, Ocepek-Welikson K, Koenig T, et al. Imipramine treatment of opiate-dependent patients with depressive disorders. A placebo-controlled trial. *Archives of General Psychiatry* 1998;55:153-60. [11]
173. O'Connor PG, Carroll KM, Shi JM, Schottenfeld RS, Kosten TR, Rounsaville BJ. Three methods of opioid detoxification in a primary care setting. A randomized trial. *Annals of Internal Medicine* 1997;127(7):526-30. [15] and [18]
174. O'Connor PG, Waugh ME, Carroll KM, Rounsaville BJ, Diakogiannis IA, Schottenfeld RS. Primary care-based ambulatory opioid detoxification: the results of a clinical trial. *Journal of General Internal Medicine* 1995;10(5):255-60. [18]
175. Oliveto A, Poling J, Sevarino KA, Gonsai KR, McCance-Katz EF, Stine SM, et al. Efficacy of dose and contingency management procedure in LAAM-maintained cocaine dependent patients. *Drugs and Alcohol Dependence* 2005;79(2):157-65. [12]
176. Oliveto AH, Feingold A, Schottenfeld R, Jatlow P, Kosten TR. Desipramine in opioid-dependent cocaine abusers maintained on methadone or buprenorphine. *Archives of General Psychiatry* 1999;56(9):812-20. [3]
177. Oreskovich MR, Saxon AJ, Ellis ML, Malte CA, Reoux JP, Knox PC. A double-blind, double-dummy, randomized, prospective pilot study of the partial Mu opiate agonist, buprenorphine, for acute detoxification from heroin. *Drug & Alcohol Dependence* 2005;77(1):71-9. [15]
178. Oviedo-Joekes E, Brissette S, Marsh DC, Lauzon P, Guh D, Anis A, Schechter MT. Diacetylmorphine versus methadone for the treatment of opioid addiction. *New England Journal of Medicine* 2009;361(8):777-86. [5]
179. Pani PP, Maremmani I, Pirastu R, Tagliamonte A, Gessa GL. Buprenorphine: A controlled trial in the treatment of opioid dependence. *Drug and Alcohol Dependence* 2000;60(1):39-50.
180. Peirce JM, Petry NM, Stitzer ML, Blaine J, Kellogg S, Satterfield F, et al. Effects of lower-cost incentives on stimulant abstinence in methadone maintenance treatment: a National Drug Abuse Treatment Clinical Trials Network study. *Archives of General Psychiatry* 2006;63(2):201-8. [12]
181. Perneger TV, Giner F, del Rio M, Mino A. Randomised trial of heroin maintenance programme for addicts who fail in conventional drug treatments. *BMJ* 1998;317(7150):13-8. [5]
182. Petitjean S, Stohler R, Deglon JJ, Livoti S, Waldvogel D, Uehlinger C, et al. Double-blind randomized trial of buprenorphine and methadone in opiate dependence. *Drug and Alcohol Dependence* 2001;62(1):97-104. [3]
183. Petitjean S, von Bardeleben U, Weber M, Ladewig D. Buprenorphine versus methadone in opiate detoxification: preliminary results. In: *Drug & Alcohol Dependence*. Vol. 66. 2002:S138. [15]
184. Petrakis I, Carroll KM, Nich C, Gordon L, Kosten T, Rounsaville B. Fluoxetine treatment of depressive disorders in methadone-maintained opioid addicts. *Drug and Alcohol Dependence* 1998;50:221-6. [11]

185. Petry NM, Alessi SM, Hanson T, Sierra S. Randomized trial of contingent prizes versus vouchers in cocaine using methadone patients. *Journal of Consulting and Clinical Psychology* 2007;75(6):983-91 [12]
186. Petry NM, Martin B, Simcic F. Prize reinforcement contingency management for cocaine dependence: integration with group therapy in a methadone clinic. *Journal of Consulting and Clinical Psychology* 2005;73(2):354-9 [12] and [35]
187. Ponizovsky AM, Grinshpoon A, Margolis A, Cohen R, Rosca P. Well-being, psychosocial factors, and side-effects among heroin-dependent inpatients after detoxification using buprenorphine versus clonidine. *Addict Behav* 2006;31(11):2002-13. [15]
188. Preston KL, Umbricht A, Epstein DH. Methadone dose increase and abstinence reinforcement for treatment of continued heroin use during methadone maintenance. *Archives of General Psychiatry* 2000;57(4):395-404. [2] and [10]
189. Pycha C, Resnick RB, Galanter M. Buprenorphine: rapid and slow dose-reductions for heroin detoxification. *NIDA Research Monograph* 1994;141:453. [15]
190. Raistrick D, West D, Finnegan O, Thistlewaite G, Brearley R, Banbery J. A comparison of buprenorphine and lofexidine for community opiate detoxification: results from a randomized controlled trial. *Addiction* 2005;100(12):1860-7. [15]
191. Rawson RA, Glazer M, Callahan EJ, Liberman RP. Naltrexone and behaviour therapy for heroin addiction. *NIDA Research Monograph Series* 1979;25:26-43. [9]
192. Rawson RA, Mann AJ, Tennant FS Jr, Clabough D. Efficacy of psychotherapeutic counseling during 21-day ambulatory heroin detoxification. *NIDA Research Monograph* 1983;43:310-4. [20]
193. Resnick RB, Washton AM, Garwood J, Perzel J. LAAM instead of take-home methadone. *NIDA Research Monograph* 1982;41:473-5. [4]
194. Rhoades HM, Creson D, Ronith E, Schmitz J, Grabowski J. Retention, HIV risk, and illicit drug use during treatment: methadone dose and visit frequency. *American Journal of Public Health* 1998;88(1):34-9. [2]
195. Ritter A, Lintzeris N, Kutin J, Bammer G, Clark N, Panjari M et al. LAAM Implementation Trial. Melbourne, Australia: Turning Point Alcohol and Drug Centre, 2001. [4]
196. Robles E, Stitzer M, Strain EC, Bigelow GE, Silverman K. Voucher-based reinforcement of opiate abstinence during methadone detoxification. *Drug and Alcohol Dependence* 2002;65:179-89. [20]
197. Rounsaville BJ, Glazer W, Wilber CH, Weissman MM, Kleber HD. Short-term interpersonal psychotherapy in methadone-maintained opiate addicts. *Archives of General Psychiatry* 1983;40(6):629-36. [12]
198. Salehi M, Amanatkar M, Barekatin M. Comparison of the efficacy of methadone and tramadol in opioid-assisted detoxification. *Iranian Journal of Medical Science* 2007;32(1):28-31 [14]
199. San L, Camì J, Fernandez T, Olle J M, Peri J M, Torrens M. Assessment and management of opioid withdrawal symptoms in buprenorphine-dependent subjects. *British Journal of Addiction* 1992;87(1):55-62. [14]
200. San L, Camì J, Peri J, Mata R, Porta M. Efficacy of clonidine, guanfacine and methadone in the rapid detoxification of heroin addicts: a controlled clinical trial. *British Journal of Addiction* 1990;85(1):141-7. [14] and [16]
201. San L, Fernández T, Camí J, Gossop M. Efficacy of methadone versus methadone and guanfacine in the detoxification of heroin-addicted patients. *Journal of Substance Abuse Treatment* 1994;11(5):463-9. [14] and [16]
202. San L, Pomarol G, Peri JM, Olle JM, Cami J. Follow-up after a six-month maintenance period on naltrexone versus placebo in heroin addicts. *British Journal of Addiction* 1991;86(8):983-90. [9]
203. Savage C, Karp EG, Curran SF, Hanlon TE, McCabe OL. Methadone/LAAM maintenance: a comparison study. *Comprehensive Psychiatry* 1976;17(3):415-24. [4]
204. Schaub M, Chtenguelov V, Subata E, Weiler G, Uchtenhagen A. Feasibility of buprenorphine and methadone maintenance programmes among users of home made opioids in Ukraine. *The International Journal of Drug Policy* 2010;21(3):229-33. [6]
205. Scherbaum N, Kluwig J, Specka M, Krause D, Merget B, Finkbeiner T, et al. Group psychotherapy for opiate addicts in methadone maintenance treatment - a controlled trial. *European Addiction Research* 2005;11(4):163-71. [12]
206. Schneider U, Paetzold W, Eronat V, Huber TJ, Seifert J, Wiese B, et al. Buprenorphine and carbamazepine as a treatment for detoxification of opiate addicts with multiple drug misuse: a pilot study. *Addiction Biology* 2000;5:65-9. [15]
207. Schottenfeld R, Chawarski M, Pakes J, Pantaloni M, Carroll K, Kosten T. Methadone versus buprenorphine with contingency management or performance feedback for cocaine and opioid dependence. *American Journal of Psychiatry* 2005;162(2):340-9. [3]

208. Schottenfeld R, Pakes J, Oliveto A, Ziedonis D, Kosten T. Buprenorphine vs methadone maintenance treatment for concurrent opioid dependence and cocaine abuse. *Archives of General Psychiatry* 1997;54(8):713-20. [2] and [3]
209. Schottenfeld RS, Chawaski MC, Mazian M. Maintenance treatment with buprenorphine and naltrexone for heroin dependence in Malaysia: a randomised, double blind, placebo controlled trial. *Lancet* 2008;371:2192-200. [9]
210. Schroeder JR, Epstein DH, Umbricht A, Preston KL. Changes in HIV risk behaviours among patients receiving combined pharmacological and behavioral interventions for heroin and cocaine dependence. *Addictive Behaviors* 2006;31(5):868-79. [6]
211. Schwartz RP, Highfield DA, Jaffe JH, Brady JV, Butler CB, Rouse CO, et al. A randomised controlled trial of interim methadone maintenance. *Archives of General Psychiatry* 2006;63:102-9. [1]
212. Sees KL, Delucchi KL, Masson C, Rosen A, Clark HW, Robillard H et al. Methadone maintenance vs 180-day psychosocially enriched detoxification for treatment of opioid dependence: a randomized controlled trial. *JAMA* 2000; 283(10):1303-10 [1] and [6]
213. Seifert J, Metzner C, Paetzold W, Borsutzky M, Passle T, Rollnik J et al. Detoxification of opiate addicts with multiple drug abuse: a comparison of buprenorphine vs methadone. *Pharmacopsychiatry* 2002;35:159-64. [14] and [15]
214. Senay E, Jaffe J, diMenza S, Renault P. A 48-week study of methadone, methadyl acetate, and minimal services. In: *Opiate Addiction: Origins and Treatment*. New York: W.H. Winston and Sons, 1974. [4]
215. Senay E, Tennant FS, Washton AM. [Boehringer Ingelheim GmbH report number U85-0844]. *Boehringer Ingelheim Pty Ltd* 1983. [16]
216. Senay EC, Dorus W, Renault PF. Methadyl acetate and methadone. An open comparison. *JAMA* 1977;237(2):138-42. [4]
217. Seoane A, Carrasco G, Cabré L, Puiggrós A, Hernández E, Álvarez M et al. Efficacy and safety of two new methods of rapid intravenous detoxification in heroin addicts previously treated without success. *British Journal of Psychiatry* 1997;171:340-5. [19]
218. Serpelloni G, Carrieri MP, Rezza G, Morganti S, Gomma M, Binkin N. Methadone treatment as a determinant of HIV risk reduction among injecting drug users: a nested case-control study. *AIDS Care* 1994; 6(2):215-20 [6]
219. Shufman EN, Porat S, Witzum E, Gandacu C, Bar-Hamburger R, Ginath Y. The efficacy of naltrexone in preventing re-abuse of heroin after detoxification. *Biological Psychiatry* 1994;35(12):935-45. [9]
220. Silverman K, Robles E, Mudric T, Bigelow GE, Stitzer ML. A randomised trial of long term reinforcement of cocaine abstinence in methadone maintained patients who injected drugs. *Journal of Consulting and Clinical Psychology* 2004;72(5):839-54. [12]
221. Simpson DD, Joe GW, Rowan-Szal G, Greener J. Client engagement and change during drug abuse treatment. *Journal of Substance Abuse* 1995; 7(1):117-34 [6]
222. Sorensen J L, Hargreaves W A , Weinberg J A. Withdrawal from heroin in three or six weeks. Comparison of methadyl acetate and methadone. *Archives of General Psychiatry* 1982;39(2):167-71. [14]
223. Sos I, Kiss N, Csorba J, Gerevich J. Tizanidine in the treatment of acute withdrawal symptoms in heroin dependent patients [A tizanidin hatekonysaga heroinfuggo betegekek akut megvonasi tuneteinek kezeleseben]. *Orvosi Hetilap* 2000;141(15):783-6. [16]
224. Stark K, Mueller R, Bienzle U, Guggenmoos-Holzmann I. Methadone maintenance treatment and HIV risk-taking behaviour among injecting drug users in Berlin. *Journal of Epidemiology and Community Health* 1996; 50(5):534-7 [6]
225. Steinmann C, Artmann S, Henneberg B, Paul HW. Should methadone or buprenorphine be preferred for opiate detoxification?: [Methadon-Racemat versus Buprenorphin zur stationären Entgiftungsbehandlung Opiatabhängiger]. *Psychiatrische Praxis* 2007;34(S1):103-5 [14]
226. Steinmann C, Artmann S, Schachtschneider A, Paul HW. Methadone versus buprenorphine for inpatient detoxification treatment [Methadon-Racemat versus Buprenorphin zur stationären Entgiftungsbehandlung]. *Sucht* 2008;54(4):217-21. [15]
227. Stella L, D'Ambra C, Mazzeo F, Capuano A, Del Franco F, Avolio A, et al. Naltrexone plus benzodiazepines aids abstinence in opioid dependent patients. *Life Science* 2005;77:2717-22 [9]
228. Stitzer ML, Iguchi MY, Felch LJ. Contingent take-home incentive: effects on drug use of methadone maintenance patients. *Journal of Consulting and Clinical Psychology* 1992;60(6):927-34. [12]
229. Strain E, Stitzer M, Liebson I, Bigelow G. Buprenorphine versus methadone in the treatment of opioid dependent cocaine users. *Psychopharmacology* 1994;116(4):401-6. [3]



230. Strain E, Stitzer M, Liebson I, Bigelow G. Comparison of buprenorphine and methadone in the treatment of opioid dependence. *American Journal of Psychiatry* 1994;151(7):1025-30. [3]
231. Strain EC, Bigelow GE, Liebson IA, Stitzer ML. Moderate vs high dose methadone in the treatment of opioid dependence: a randomized trial. *JAMA* 1999;281(11):1000-5. [2]
232. Strain EC, Stitzer ML, Liebson IA, Bigelow GE. Dose-response effects of methadone in the treatment of opioid dependence. *Annals of Internal Medicine* 1993;119:23-7. [1] and [2]
233. Strang J, Marsden J, Cummins M, Farrell M, Finch E, Gossop M et al. Randomized trial of supervised injectable versus oral methadone maintenance: report of feasibility and 6-month outcome. *Addiction* 2000; 95(11):1631-45 [6]
234. Sullivan MA, Vosburg SK, Comer SD. Depot naltrexone: antagonism of the reinforcing, subjective, and physiological effects of heroin. *Psychopharmacology* 2006;189(1):37-46. [10]
235. Tait RJ, Ngo HT, Hulse GK. Mortality in heroin users 3 years after naltrexone implant or methadone maintenance treatment. 2007 *Journal of Substance Abuse Treatment* in press. [10]
236. Teesson M, Ross J, Darke S, Lynskey M, Ali R, Ritter A, et al. One year outcomes for heroin dependence: Findings from the Australian Treatment Outcome Study (ATOS). *Drug & Alcohol Dependence* 2006;83(2):174-80. [6]
237. Tennant FS Jr, Russel B A., Casas S K, Bleick R N. Heroin detoxification. A comparison of propoxyphene and methadone. *JAMA* 1975;232(10):1019-23. [14]
238. Thiede H, Hagan H, Murrill CS. Methadone treatment and HIV and hepatitis B and C risk reduction among injectors in the Seattle area. *Journal of Urban Health* 2000; 77(3):331-45 [6]
239. Thornton PI, Igleheart HC, Silverman LH. Subliminal stimulation of symbiotic fantasies as an aid in the treatment of drug abusers. *The International Journal of Addictions* 1987;22(8):751-65. [12]
240. Titievsky J, Seco G, Barranco M, Kyle EM. Doxepin as adjunctive therapy for depressed methadone maintenance patients: a double-blind study. *Journal of Clinical Psychiatry* 1982;43:454-6. [11]
241. Torrens M, Castillo C, Pérez-Solà V. Retention in a low-threshold methadone maintenance program. *Drug and Alcohol Dependence* 1996;41:55-9. [2]
242. Turncliff RZ, Dunbar JL, Dong Q, Silverman BL, Ehrich EW, Dilzer SC, et al. Pharmacokinetics of long-acting naltrexone in subjects with mild to moderate hepatic impairment. *Journal of Clinical Pharmacology* 2005;45(11):1259-67. [10]
243. Umbricht A, Hoover DR, Tucker MJ, Leslie JM, Chaisson RE, Preston KL. Opioid detoxification with buprenorphine, clonidine or methadone in hospitalized heroin dependent patients with HIV infection. *Drug and Alcohol Dependence* 2003;69:263-72. [14] and [15] and [16]
244. Umbricht A, Montoya ID, Hoover DR, Demuth KL, Chiang CT, Preston KL. Naltrexone shortened opioid detoxification with buprenorphine. *Drug and Alcohol Dependence* 1-10-1999;56(3):181-90. [18]
245. Van Ameijden EJC, Langendam MW, Coutinho RA. Dose-effect relationship between overdose mortality and prescribed methadone dosage in low-threshold maintenance programs. *Addictive Behaviours* 1999;24(4):559-63. [2]
246. van den Brink W, Hendriks Vincent M, van Ree Jan M. Medical co-prescription of heroin to chronic, treatment-resistant methadone patients in the Netherlands. *Journal of Drug Issues* 1999;29(3):587-606. [5]
247. van den Brink W, Hendriks VM, Blanken P, Koeter WJ, van Zwieten BJ, van Ree JM. Medical prescription of heroin to treatment resistant heroin addicts: two randomised controlled trials. *BMJ* 2003;327:310-6. [5]
248. Vanichseni S, Wongsuwan B, Choopanya K, Wongpanich K. A controlled trial of methadone in a population of intravenous drug users in Bangkok: implications for prevention of HIV. *International Journal of the Addictions* 1991;26(12):1313-20. [1]
249. Vilalta J, Treserra J, Garcia-Esteve L, Garcia-Giralt M, Cirera E. Methadone, clonidine and levomepromazine in the treatment of opiate abstinence syndrome: double-blind clinical trial in heroin-addicted patients admitted to a general hospital for organic pathology. [Metadona, clonidina y levomepromacina en el tratamiento del síndrome de abstinencia a opiáceos: ensayo clínico a doble ciego en pacientes heroínomanos ingresados por patología orgánica en un hospital general.]. *Medicina Clínica* 1987;88(17):674-6. [16]
250. Waal H, Christophersen AS, Frogopsahl G, Olsen LH, Morland J. [Naltrexone implants--a pilot project]. *The Journal of the Norwegian Medical Association* 2003;123(12):1660-1. [10]
251. Waal H, Frogopsahl G, Olsen L, Christophersen AS, Morland J. Naltrexone implants - duration, tolerability and clinical usefulness. A pilot study. *European Addiction Research* 2006;12(3):138-44. [10]
252. Wang RI, Young LD. Double-blind controlled detoxification from buprenorphine. *NIDA Research Monograph* 1996;162:114. [15]



253. Washton A M, Resnick R B. Clonidine versus methadone for opiate detoxification. *Lancet* 13-12-1980;2(8207):1297. [14] and [16]
254. White JM, Danz C, Kneebone J, La Vincente S, Newcombe D, Ali R. Relationship between LAAM-methadone preference and treatment outcomes. *Drug Alcohol Depend.* 2002 May 1;66(3):295-301. [4]
255. Williams AB, McNelly EA, Williams AE, D'Aquila RT. Methadone maintenance treatment and HIV type 1 seroconversion among injecting drug users. *AIDS Care* 1992; 4(1):35-41 [6]
256. Willner-Reid J, Belendiuk KA, Epstein DH, Schmittner J, Preston KL. Hepatitis C and HIV risk behaviours in polydrug users on methadone maintenance. *Journal of Substance Abuse Treatment* 2008;35:78-86. [6]
257. Wilson BK, Elms RR, Thomson CP. Outpatient versus hospital methadone detoxification: An experimental comparison. *International Journal of the Addictions* 1975;10(1):13-21. [21]
258. Woody GE, Luborsky L, McLellan AT, O'Brien CP, Beck AT, Blaine J et al. Psychotherapy for opiate addicts. Does it help? *Archives of General Psychiatry* 1983;40(6):639-45. [12]
259. Woody GE, McLellan AT, Luborsky L, O'Brien CP. Psychotherapy in community methadone programs: a validation study. *American Journal of Psychiatry* 1995;152(9):1302-8. [12]
260. Woody GE, O'Brien CP, Rickels K. Depression and anxiety in heroin addicts: a placebo-controlled study of doxepin in combination with methadone. *American Journal of Psychiatry* 1975;132:447-50. [11]
261. Woody GE, Poole SA, Subramanian G, Dugosh K, Bogenschutz M, Abbott P et al. Extended vs short term buprenorphine-naloxone for treatment of opioid addicted youth. a randomised trial. *JAMA* 2008;300(17):2003-11. [8] and [17]
262. Yancovitz S, Des Jarlais D, Peskoe Peyser N, Drew E, Friedman P, Trigg H, et al. A randomised trial of an interim methadone maintenance clinic. *Am J of Pub Health* 1991;81:1185-91. [1]
263. Yandoli D, Eisler I, Robbins C, Mulleady G, Dare C. A comparative study of family therapy in the treatment of opiate users in a London drug clinic. *The Association for Family Therapy and Systemic Practice* 2002;24:402-22. [20]
264. Yang L, Chen J, Li L, Wen P, Zhang X. Controlled Clinical Study on Paiduyangsheng Capsule in Detoxification of Heroin Abuse. *Chine Journal of Drug Abuse Prevention* 2006;12(2):86-8 [14]
265. Yu E, Miotto K, Akerele E, Montgomery A, Elkashef A, Walsh R, et al. A Phase 3 placebo-controlled, double-blind, multi-site trial of the alpha-2-adrenergic agonist, lofexidine, for opioid withdrawal. *Drug and Alcohol Dependence* 2008;97:158-68. [16]
266. Zaks A, Fink M, Freedman AM. Levomethadyl in maintenance treatment of opiate dependence. *JAMA* 1972;220(6):811-3. [4]
267. Zanis DA, McLellan T, Alterman A, Cnaan R. Efficacy of Enhanced Outreach Counselling to Re-enrol High-Risk Drug Users 1 Year After Discharge From Treatment. *American Journal of Psychiatry* 1996;153(8):1095-6. [13] and [44]

## Appendice 2

Sintesi statistiche dei risultati delle revisioni sugli interventi per l'abuso/dipendenza da Oppiacei

### [1] Terapia con metadone a mantenimento paragonata con placebo o nessun trattamento per il trattamento della dipendenza da oppiacei (3, 2009)

<i>Esito</i>	<i>N. Studi</i>	<i>N.Partecipanti</i>	<i>Stima dell'effetto (95%IC)</i>	<i>Risultato</i>
<u>MMT verso no MMT</u>				
Ritenzione in trattamento vecchi studi	3	505	RR 3.05 (da 1.75 a 5.35)	In favore di MMT
Ritenzione in trattamento nuovi studi	4	750	RR 4.44 (da 3.26 a 6.04)	In favore di MMT
Urine positive agli oppiacei o analisi del capello	6	1129	RR 0.66 (da 0.56 a 0.78)	In favore di MMT
Attività criminale	3	363	RR 0.39 (da 0.12 a 1.25)	senza differenze statisticamente significative
Mortalità	4	576	RR 0.48 (da 0.10 a 2.39)	senza differenze statisticamente significative

### [2] Terapia con Metadone a mantenimento a differenti dosaggi per la dipendenza da oppiacei (3, 2003)

<i>Esito</i>	<i>N. Studi</i>	<i>N.Partecipanti</i>	<i>Stima dell'effetto (95%IC)</i>	<i>Risultato</i>
<u>MMT 60-109 mg verso 40-59 mg/giorno</u>				
Ritenzione in trattamento a 7-13settimane (da RCT)	2	347	RR 1.01 (da 0.91 a 1.12)	senza differenze statisticamente significative
Ritenzione in trattamento a 27-40 settimane (da RCT)	3	560	RR 1.23 (da 1.05 a 1.45)	in favore degli alti dosaggi
<u>MMT 60-109 mg versus 1-39 mg/giorno</u>				
Ritenzione in trattamento a 17-26 settimane (da RCT)	5	496	RR 1.36. (da 1.13 a 1.63)	in favore degli alti dosaggi
Uso di eroina durante il trattamento (da RCT)	3	237	RR 1.59 (da 1.16 a 2.18)	in favore degli alti dosaggi
Uso di cocaina durante il trattamento (da RCT)	2	168	RR 1.81 (da 1.15 a 2.85)	in favore degli alti dosaggi
<u>Dosaggi alti verso dosaggi medi</u>				
Abbandono del trattamento (follow up 12-24 mesi) (da studi osservazionali)	2	614	RR 0.68 (da 0.51 a 0.89)	in favore degli alti dosaggi
<u>Dosaggi medi verso dosaggi bassi</u>				
Abbandono del trattamento (follow up 12-24 mesi) (da studi osservazionali)	2	575	RR 0.57 (da 0.48 a 0.67)	in favore degli alti dosaggi
<u>Dosaggi alti verso dosaggi bassi</u>				
Abbandono del trattamento (follow up 12-24 mesi) (da studi osservazionali)	3	713	RR 0.35 (da 0.27 a 0.45)	in favore degli alti dosaggi

### [3] Buprenorfina a mantenimento paragonata con il placebo o con il metadone a mantenimento per la dipendenza da oppiacei (2, 2008)

<i>Esito</i>	<i>N. Studi</i>	<i>N.Partecipanti</i>	<i>Stima dell'effetto (95%IC)</i>	<i>Risultato</i>
<u>Basse dosi di buprenorfina verso placebo</u>				
Ritenzione in trattamento	5	1131	RR 1.50 (da 1.19 a 1.88)	in favore della buprenorfina
Uso di oppiacei (urine)	2	487	SMD +0.10 (da -0.80 a +1.01)	senza differenze statisticamente significative
<u>Medie dosi di buprenorfina verso placebo</u>				
Ritenzione in trattamento	4	887	RR 1.74 (da 1.06 a 2.87)	in favore della buprenorfina
Uso di oppiacei (urine)	2	463	SMD -0.28 (da -0.47 a -0.10)	in favore della buprenorfina



<u>Alte dosi di buprenorfina verso placebo</u>				
Ritenzione in trattamento	4	728	RR 1.74 (da 1.02 a 2.96)	in favore della buprenorfina
Uso di oppiacei (urine)	3	620	SMD -1.23 (da -1.95 a -0.51)	in favore della buprenorfina
Uso di benzodiazepine (urine)	2	237	SMD -0.25 (da -0.52 a +0.02)	senza differenze statisticamente significative
<u>Dosi flessibili di buprenorfina verso dosi flessibili di metadone</u>				
Ritenzione in trattamento	8	1068	RR 0.85 (da 0.73 a 0.98)	in favore del metadone
Uso di oppiacei (urine)	6	837	SMD -0.12 (da -0.26 a +0.02)	senza differenze statisticamente significative
Uso di oppiacei (autoriportato)	3	420	SMD -0.12 (da -0.31 a +0.07)	senza differenze statisticamente significative
Uso di cocaina (urine)	5	779	SMD +0.11 (da -0.03 a +0.25)	senza differenze statisticamente significative
Usi di benzodiazepine (urine)	4	669	SMD +0.11 (da -0.04 a +0.26)	senza differenze statisticamente significative
<u>Basse dosi di buprenorfina verso basse dosi di metadone</u>				
Ritenzione in trattamento	3	253	RR 0.67 (da 0.52 a 0.87)	in favore del metadone
<u>Basse dosi di buprenorfina verso medie dosi di metadone</u>				
Ritenzione in trattamento	3	305	RR 0.67 (da 0.55 a 0.81)	in favore del metadone
<u>Medie dosi di buprenorfina verso medie dosi di metadone</u>				
Uso di oppiacei (urine)	3	314	SMD +0.27 (da +0.05 a +0.50)	in favore del metadone
<u>Medie dosi di buprenorfina verso basse dosi di metadone</u>				
Uso di oppiacei (urine)	3	317	SMD -0.23 (da -0.45 a -0.01)	in favore della buprenorfina

#### **[4] Laam (Levo-Alfa-Acetil-Metadone) a mantenimento comparato con metadone a mantenimento per la dipendenza da oppiacei (2, 2002)**

<i>Esito</i>	<i>N. Studi</i>	<i>N.Partecipanti</i>	<i>Stima dell'effetto (95%IC)</i>	<i>Risultato</i>
<u>LAAM verso Metadone</u>				
Interruzione del trattamento farmacologico	10	1454	RR 1.36 (da 1.07 a 1.73)	in favore del metadone
Uso di eroina	5	110	RR 0.88 (da 0.68 a 1.13)	senza differenze statisticamente significative
Assenza di sintomi astinenziali	3	237	RR 0.71 (da 0.57 a 0.89)	in favore del metadone
N. di abbandoni dovuti ad effetti collaterali (pz assuntori di eroina all'inizio del trattamento)	2	209	RR 1.88 (da 1.08 a 3.27)	in favore del metadone
N. di abbandoni dovuti ad effetti collaterali (pz in trattamento con metadone all'inizio del trattamento)	2	731	RR 2.54 (da 1.45 a 4.44)	in favore del metadone
Mortalità	11	1515	RR 2.28 (da 0.59 a 8.90)	senza differenze statisticamente significative

#### **[5] Eroina a Mantenimento per la dipendenza da oppiacei (8, 2010)**

<i>Esito</i>	<i>N. Studi</i>	<i>N.Partecipanti</i>	<i>Stima dell'effetto (95%IC)</i>	<i>Risultato</i>
<u>Eroina + Metadone verso Metadone</u>				
Ritenzione in trattamento	4	1388	RR 1.44 (da 1.19 a 1.75)	in favore del trattamento associato
Mortalità	4	1477	RR 0.65 (da 0.25 a 1.69)	senza differenze statisticamente significative
Effetti collaterali	3	373	RR 13.50 (da 2.55 a 71.53)	in favore del metadone da solo
<u>Eroina (varie modalità di somministrazione) verso qualsiasi altro trattamento</u>				
Ritenzione in trattamento	6	1535	RR 1.44 (da 1.16 a 1.79)	in favore dell'eroina
Mortalità	5	1573	RR 0.78 (da 0.32 a 1.89)	senza differenze statisticamente significative

### [7] Trattamenti di mantenimento con agonisti degli oppiacei per donne in gravidanza (2, 2008)

<i>Esito</i>	<i>N. Studi</i>	<i>N.Partecipanti</i>	<i>Stima dell'effetto (95%IC)</i>	<i>Risultato</i>
<u>Metadone verso buprenorfina</u>				
Abbandono del trattamento	2	48	RR 1.00 (da 0.41 a 2.44)	senza differenze statisticamente significative
N. neonati trattati per sindrome di astinenza neonatale	2	35	RR 1.28 (da 0.58 a 2.85)	senza differenze statisticamente significative

### [9] Naltrexone a mantenimento somministrato per via orale per la dipendenza da oppiacei (4, 2011)

<i>Esito</i>	<i>N. Studi</i>	<i>N.Partecipanti</i>	<i>Stima dell'effetto (95%IC)</i>	<i>Risultato</i>
<u>Naltrexone verso placebo</u>				
Ritenzione in trattamento ed astinenza	6	393	RR 1.43 (da 0.72 a 1.91)	senza differenze statisticamente significative
Ritenzione in trattamento ed astinenza, solo pazienti forzati all'aderenza	3	230	RR 2.93 (da 1.66 a 5.18)	in favore del naltrexone
Astinenza	4	143	RR 1.39 (da 0.61 a 3.17)	senza differenze statisticamente significative
Astinenza al follow up	3	116	RR 1.28 (da 0.80 a 2.05)	senza differenze statisticamente significative
Effetti collaterali	4	159	RR 1.29 (da 0.54 a 3.11)	senza differenze statisticamente significative
Re-Incarcerazioni	2	86	RR 0.47 (da 0.26 a 0.84)	in favore del naltrexone

### [10] Naltrexone a rilascio prolungato per la dipendenza da oppiacei (2, 2008)

<i>Esito</i>	<i>N. Studi</i>	<i>N.Partecipanti</i>	<i>Stima dell'effetto (95%IC)</i>	<i>Risultato</i>
<u>Naltrexone depot a bassi dosaggi verso placebo (solo alcol dipendenti)</u>				
Effetti collaterali	2	353	RR 1.06 (da 0.95 a 1.17)	senza differenze statisticamente significative
Dolore sul sito dell'iniezione	3	772	RR 1.17 (da 0.92 a 1.47)	senza differenze statisticamente significative
Indurimento sul sito dell'iniezione	2	353	RR 1.17 (da 0.76 a 1.80)	senza differenze statisticamente significative

### [11] Trattamenti farmacologici per la depressione in dipendenti da oppiacei in trattamento con agonisti degli oppiacei (9, 2010)

<i>Esito</i>	<i>N. Studi</i>	<i>N.Partecipanti</i>	<i>Stima dell'effetto (95%IC)</i>	<i>Risultato</i>
<u>Antidepressivi verso placebo</u>				
N. Abbandoni del trattamento	6	406	RR 1.15 (da 0.88 a 1.51)	senza differenze statisticamente significative
Severità della depressione (CGIS)	2	183	RR 1.92 (da 1.26 a 2.94)	in favore degli antidepressivi
Severità della depressione (HDRS)	5	346	SMD -0.31 (da -0.64 a 0.01)	senza differenze statisticamente significative
Severità della depressione (BDI)	2	68	SMD -0.58 (da -2.30 a 1.14)	senza differenze statisticamente significative
Abbandoni dovuti agli effetti collaterali	4	311	RR 2.90 (da 1.23 a 6.86)	In favore del placebo
Secchezza delle fauci	2	171	RR 1.63 (da 0.74 a 3.62)	senza differenze statisticamente significative
Affaticamento	2	171	RR 1.01 (da 0.51 a 1.99)	senza differenze statisticamente significative
Vertigini	2	171	RR 0.76 (da 0.18 a 3.29)	senza differenze statisticamente significative
Cefalea	2	171	RR 1.97 (da 0.89 a 4.39)	senza differenze statisticamente significative
Costipazione	2	171	RR 1.39 (da 0.49 a 3.95)	senza differenze statisticamente significative

Differenti classi di Antidepressivi verso placebo				
N. Abbandoni del trattamento Triciclici	3	218	RR 1.01 (da 0.74 a 1.37)	senza differenze statisticamente significative
N. Abbandoni del trattamento SSRI	3	188	RR 1.53 (da 0.91 a 2.56)	senza differenze statisticamente significative
Severità della depressione (CGIS) Triciclici	2	183	RR 1.92 (da 1.26 a 2.94)	senza differenze statisticamente significative
Severità della depressione (HDRS) Triciclici	3	207	SMD -0.57 (da -0.85 a -0.29)	in favore dei triciclici
Severità della depressione (HDRS) SSRI	2	139	SMD -0.01 (da -0.34 a 0.32)	senza differenze statisticamente significative
Abbandoni dovuti agli effetti collaterali Triciclici	2	139	RR 3.11 (da 1.06 a 9.12)	in favore del placebo
Abbandoni dovuti agli effetti collaterali SSRI	2	95	RR 2.55 (da 0.61 a 10.75)	senza differenze statisticamente significative

## [12] Trattamenti psicosociali associati a trattamenti di mantenimento con agonisti degli oppiacei verso trattamenti di mantenimento con agonisti degli oppiacei da soli per il trattamento della dipendenza da oppiacei (10, 2011)

<i>Esito</i>	<i>N. Studi</i>	<i>N. Partecipanti</i>	<i>Stima dell'effetto (95%IC)</i>	<i>Risultato</i>
<u>Qualsiasi intervento psicosociale + qualsiasi terapia di mantenimento con agonisti degli oppiacei verso trattamento standard</u>				
Ritenzione in trattamento	27	3124	RR 1.03 (da 0.98 a 1.07)	senza differenze statisticamente significative
Astinenza da oppiacei	8	1002	RR 1.12 (da 0.92 a 1.37)	senza differenze statisticamente significative
N. persone ancora in trattamento alla fine del follow up	3	250	RR 0.90 (da 0.77 a 1.07)	senza differenze statisticamente significative
N. persone astinenti alla fine del follow up	3	181	RR 1.15 (da 0.98 a 1.36)	senza differenze statisticamente significative
Compliance (N. sedute di trattamento psicosociale a cui si è partecipato)	3	685	SMD +0.43 (da -0.05 a +0.92)	senza differenze statisticamente significative
Sintomi psichiatrici	3	279	SMD +0.02 (da -0.28 a +0.31)	senza differenze statisticamente significative
Depressione	3	279	SMD -1.70 (da -3.91 a +0.51)	senza differenze statisticamente significative
<u>Qualsiasi intervento di tipo comportamentale + qualsiasi terapia di mantenimento con agonisti degli oppiacei verso trattamento standard</u>				
Ritenzione in trattamento	19	2065	RR 1.01 (da 0.95 a 1.06)	senza differenze statisticamente significative
Astinenza da oppiacei	4	448	RR 1.04 (da 0.89 a 1.21)	senza differenze statisticamente significative
N. persone ancora in trattamento alla fine del follow up	3	218	RR 0.95 (da 0.80 a 1.13)	senza differenze statisticamente significative
N. persone astinenti alla fine del follow up	3	123	RR 1.18 (da 0.98 a 1.41)	senza differenze statisticamente significative
Settimane di continua astinenza	2	138	SMD +1.91 (da +0.20 a +3.62)	in favore dell'intervento comportamentale
<u>Contingency Management + qualsiasi terapia di mantenimento con agonisti degli oppiacei verso trattamento standard</u>				
Ritenzione in trattamento	14	1616	RR 1.02 (da 0.96 a 1.08)	senza differenze statisticamente significative
<u>Qualsiasi intervento di tipo psicoanalitico + qualsiasi terapia di mantenimento con agonisti degli oppiacei verso trattamento standard</u>				
Ritenzione in trattamento	3	212	RR 0.90 (da 0.75 a 1.07)	senza differenze statisticamente significative
Astinenza da oppiacei	2	127	RR 1.21 (da 0.82 a 1.78)	senza differenze statisticamente significative
<u>Qualsiasi intervento di counselling + qualsiasi terapia di mantenimento con agonisti degli oppiacei verso trattamento standard</u>				
Ritenzione in trattamento	4	769	RR 1.07 (da 0.98 a 1.15)	senza differenze statisticamente significative
Astinenza da oppiacei	1	335	RR 0.98 (da 0.85 a 1.14)	senza differenze statisticamente significative

**[14] Metadone a dosi scalari per la disintossicazione da oppiacei (3, 2008)**

<i>Esito</i>	<i>N. Studi</i>	<i>N.Partecipanti</i>	<i>Stima dell'effetto (95%IC)</i>	<i>Risultato</i>
<u>Metadone verso qualsiasi altro trattamento farmacologico</u>				
Completamento del trattamento	14	890	RR 1.08 (da 0.94 a 1.34)	senza differenze statisticamente significative
N. partecipanti astinenti al follow-up	2	97	RR 1.17 (da 0.72 a 1.92)	senza differenze statisticamente significative
<u>Metadone verso altri agonisti degli oppiacei</u>				
Completamento del trattamento	5	204	RR 1.06 (da 0.66 a 1.69)	senza differenze statisticamente significative
<u>Metadone verso buprenorfina</u>				
Completamento del trattamento	3	86	RR 0.80 (da 0.48 a 1.32)	senza differenze statisticamente significative
<u>Metadone verso agonisti adrenergici</u>				
Completamento del trattamento	7	577	RR 1.10 (da 0.90 a 1.32)	senza differenze statisticamente significative
<u>Metadone verso ansiolitici</u>				
Completamento del trattamento	2	47	RR 0.63 (da 0.18-2.24)	senza differenze statisticamente significative
<u>Metadone verso placebo</u>				
Completamento del trattamento	2	38	RR 1.95 (da 1.25 a 8.91)	in favore del metadone

**[15] Buprenorfina per la gestione dell'astinenza da oppiacei (3, 2009)**

<i>Esito</i>	<i>N. Studi</i>	<i>N.Partecipanti</i>	<i>Stima dell'effetto (95%IC)</i>	<i>Risultato</i>
<u>Buprenorfina verso clonidina</u>				
Completamento del trattamento	10	1206	RR 1.64 (da 1.31 a 2.06)	in favore della buprenorfina
Effetti collaterali	2	458	RR 0.97 (da 0.76 a 1.23)	senza differenze statisticamente significative
Abbandoni dovuti agli effetti collaterali	3	134	RR 0.20 (da 0.04 a 1.09)	senza differenze statisticamente significative
Numero medio di giorni in trattamento	4	558	SMD +0.92 (da +0.57 a +1.27)	senza differenze statisticamente significative
Sintomi astinenziali	2	452	SMD -0.59 (da -0.79 a -0.39)	in favore della buprenorfina
Sintomi astinenziali (media dei punteggi massimi)	4	432	SMD -0.45 (da -0.64 a +0.25)	senza differenze statisticamente significative
<u>Buprenorfina verso metadone</u>				
Completamento del trattamento	4	168	RR 1.18 (da 0.93 a 1.49)	senza differenze statisticamente significative
Numero medio di giorni in trattamento	2	82	MD -1.38 (da -4.27 a +1.51)	senza differenze statisticamente significative

**[16] Agonisti alfa<sub>2</sub> adrenergici per la gestione dell'astinenza da oppiacei (2, 2009)**

<i>Esito</i>	<i>N. Studi</i>	<i>N.Partecipanti</i>	<i>Stima dell'effetto (95%IC)</i>	<i>Risultato</i>
<u>Alfa<sub>2</sub> adrenergici verso metadone</u>				
Completamento del trattamento	10	688	RR 0.95 (da 0.81 a 1.12)	senza differenze statisticamente significative
Durata del trattamento	3	458	SMD -1.07 (da -1.31 a -0.83)	in favore del metadone
Effetti collaterali	7	525	RR 2.13 (da 1.30 a 3.48)	in favore del metadone
<u>Alfa<sub>2</sub> adrenergici verso placebo</u>				
Completamento del trattamento	3	149	RR 1.90 (da 1.28 a 2.81)	in favore degli alfa <sub>2</sub>

**[19] Antagonisti degli oppiacei sotto sedazione o anestesia per l'astinenza da oppiacei (1, 2010)**

<i>Esito</i>	<i>N. Studi</i>	<i>N.Partecipanti</i>	<i>Stima dell'effetto (95%IC)</i>	<i>Risultato</i>
<u>Sedazione profonda verso sedazione leggera</u>				
Effetti collaterali	2	572	RR 3.21 (da 1.13 a 9.12)	In favore della sedazione leggera
<u>Astinenza indotta da antagonisti verso clonidina</u>				
N persone che cominciano un trattamento di mantenimento con naltrexone	3	240	RR 4.28 (da 2.91 a 6.30)	In favore degli agonisti

**[20] Trattamenti psicosociali associati a trattamenti farmacologici verso trattamenti farmacologici da soli per la disintossicazione dall'uso di oppiacei (9, 2011)**

<i>Esito</i>	<i>N. Studi</i>	<i>N.Partecipanti</i>	<i>Stima dell'effetto (95%IC)</i>	<i>Risultato</i>
<u>Qualsiasi trattamento psicosociale associato a qualsiasi trattamento farmacologico verso qualsiasi trattamento farmacologico da solo</u>				
Abbandono del trattamento	6	424	RR 0.71 (da 0.59 a 0.85)	in favore del trattamento associato
Uso di oppiacei	4	320	RR 0.82 (da 0.71 a 0.93)	in favore del trattamento associato
N. persone che assumono oppiacei alla fine del follow up	3	208	RR 0.66 (da 0.53 a 0.82)	in favore del trattamento associato
Compliance (assenze agli appuntamenti)	3		RR 0.48 (da 0.38 a 0.59)	in favore del trattamento associato
Persone che iniziano un altro trattamento	1	50	RR 3.00 (da 1.12 a 8.05)	in favore del trattamento associato
<u>Contingency Management associato a qualsiasi trattamento farmacologico verso qualsiasi trattamento farmacologico da solo</u>				
Abbandono del trattamento	4	134	RR 0.69 (da 0.50 a 0.93)	in favore del trattamento associato
Uso di oppiacei	3	270	RR 0.82 (da 0.71 a 0.97)	in favore del trattamento associato
Compliance (assenze agli appuntamenti)	2	196	RR 0.29 (da 0.15 a 0.56)	in favore del trattamento associato
<u>Contingency Management + Buprenorfina verso Buprenorfina da sola</u>				
Abbandono del trattamento	2	290	RR 0.72 (da 0.58 a 0.90)	in favore del trattamento associato





## **LE REVISIONI E I PROTOCOLLI PUBBLICATI DAL GRUPPO DROGHE ED ALCOL RELATIVE AI DISTURBI DA ABUSO/DIPENDENZA DA PSICOSTIMOLANTI**

**Aggiornato al 30/11/2011** (Cochrane Library, issue 12.2011)

**Laura Amato, Marina Davoli, Zuzana Mitrova, Simona Vecchi**

**Dipartimento di Epidemiologia del Servizio Sanitario Regionale, Regione Lazio**

**Base editoriale del gruppo Cochrane su Droghe ed Alcol in collaborazione con Osservatorio Fumo, Droga ed Alcol Istituto Superiore di Sanità**

A gennaio 2012, rispetto ai disturbi da abuso/dipendenza da psicostimolanti, Il Gruppo Cochrane Droghe ed alcol ha pubblicato **9** revisioni, 3 protocolli e ha registrato 2 titoli che presto diventeranno protocolli e poi revisioni.

### **Revisioni**

1. Anticonvulsivanti per la dipendenza da cocaina
2. Antipsicotici per la dipendenza da cocaina
3. Disulfiram per la dipendenza da cocaina
4. Efficacia degli psicostimolanti per l'abuso di cocaina
5. Agopuntura auricolare per la dipendenza da cocaina
6. *Trattamenti per la dipendenza e l'abuso di amfetamine*
7. Trattamenti per la psicosi da uso di amfetamine
8. Trattamenti per l'astinenza da amfetamine
9. Interventi psicosociali per i disturbi correlati all'uso di cocaina ed amfetamine

### **Protocolli**

1. Antidepressivi per la dipendenza da cocaina
2. Antagonisti della dopamina per la dipendenza da cocaina
3. Naltrexone per la dipendenza da cocaina

### **Titoli Registrati**

1. N-acetilcisteina per l'abuso e la dipendenza da amfetamine
2. Efficacia degli psicostimolanti per il trattamento della dipendenza da amfetamine

Al fine di favorire la pratica della medicina basata sulle migliori prove disponibili, prima della sintesi dei risultati delle revisioni, è stato inserito un box con le implicazioni per la pratica clinica scritte dagli autori delle revisioni stesse.

In Appendice 3 è possibile consultare, se disponibili nelle revisioni, le sintesi statistiche dei risultati.

### **Glossario**

RR= Rischio Relativo

IC= Intervello di Confidenza

SMD = Differenze Standardizzate tra Medie

WMD = Differenze Pesate tra Medie

Nota bene: La precisione della stima è misurata con gli intervalli di confidenza al 95% sempre

## **11 Anticonvulsivanti per la dipendenza da cocaina**

Minozzi S, Amato L, Davoli M, Farrell M, Lima Reisser AARL, Pani PP, Silva de Lima M, Soares B, Vecchi S.

Cochrane Database of Systematic Reviews **2, 2008**

### **Implicazioni per la Pratica Clinica**

Sebbene bisogna essere cauti nel trarre conclusioni da risultati provenienti da pochi studi, al momento non sembrano esserci prove sufficienti in favore dell'uso di anticonvulsivanti nella pratica clinica per il trattamento della dipendenza da cocaina. L'assenza di prove lascia al clinico la scelta tra i possibili benefici di questo intervento ed i potenziali eventi avversi ad esso collegati.

**Obiettivi:** Valutare l'efficacia e l'accettabilità degli anticonvulsivanti per la dipendenza da cocaina.

**Strategia di ricerca:** Il Registro Cochrane dei trial controllati (CLIB, issue 3, 2007), MEDLINE (dal 1966 a Marzo 2007), EMBASE (dal 1988 a Marzo 2007), CINAHL (dal 1982 a Marzo 2007), riferimenti bibliografici degli articoli, le principali fonti elettroniche di trial in corso (National Research Register; Current Controlled Trials (<http://www.controlled-trials.com/>); ClinicalTrials.gov; Osservatorio Nazionale sulla Sperimentazione Clinica dei Medicinali (<https://oss-sperclin.agenziafarmaco.it/>); [Trialsjournal.com](http://www.trialsjournal.com)) e Atti di Congressi.

**N° e disegno degli studi:** La ricerca in letteratura ha portato all'identificazione di 38 studi. Di questi 16, 1165 partecipanti, hanno soddisfatto tutti i criteri necessari per essere inclusi nella revisione; tutti e 16 gli studi sono stati condotti in Nord America

### **Risultati:**

Gli anticonvulsivanti studiati nei 16 studi inclusi erano carbamazepina, gabapentin, lamotrigina, fenitoina, tiagabina, topiramato e valproato. Nel confronto tra qualsiasi anticonvulsivante verso il placebo non si sono osservate differenze statisticamente significative per nessuno degli esiti correlati all'efficacia del trattamento. Per quanto attiene ai confronti dei singoli principi attivi verso il placebo, il placebo era superiore al gabapentin nel diminuire il numero di persone che abbandonavano precocemente il trattamento, 2 studi, 81 partecipanti, RR 3.56 (IC da 1.07 a 11.82) e superiore alla fenitoina per quanto attiene agli effetti collaterali, due studi, 56 partecipanti, RR 2.12 (IC da 1.08 a 4.17). Tutti gli altri confronti non erano statisticamente significativi.

### **Conclusioni:**

Sebbene bisogna essere cauti nel trarre conclusioni sulla base di risultati provenienti da un numero limitato di studi di piccole dimensioni, al momento non vi sono evidenze che supportano l'utilizzo degli anticonvulsivanti per il trattamento della dipendenza da cocaina. Nello sforzo di rispondere alle esigenze dei clinici, dei pazienti e delle famiglie dovremmo migliorare la ricerca primaria nel campo delle dipendenze patologiche.

## **[2] Antipsicotici per la dipendenza da cocaina**

Amato L, Minozzi S, Pani PP, Davoli M.

Cochrane Database of Systematic Reviews **3, 2007**

### **Implicazioni per la Pratica Clinica**

Sebbene bisogna essere cauti nel trarre conclusioni da risultati provenienti da pochi studi, al momento non sembrano esserci prove sufficienti in favore dell'uso di antipsicotici nella pratica clinica per il trattamento della dipendenza da cocaina, ma questi risultati non possono considerarsi conclusivi proprio a causa dei pochi studi, del limitato numero di persone trattate in essi e della mancanza di informazioni relative ad importanti misure di esito. L'assenza di prove lascia al clinico la scelta tra i possibili benefici di questo intervento ed i potenziali eventi avversi ad esso collegati.

**Obiettivi:** Valutare l'efficacia e l'accettabilità degli antipsicotici per la dipendenza da cocaina.

**Strategia di ricerca:** Il Registro Cochrane dei trial controllati (CLIB Issue 2, 2006), MEDLINE (dal 1966 a Ottobre 2006), EMBASE (dal 1988 a Ottobre 2006), CINAHL (dal 1982 a Ottobre 2006), riferimenti bibliografici degli articoli, le principali fonti elettroniche di trial in corso (National Research Register; Current Controlled Trials (<http://www.controlled-trials.com/>); ClinicalTrials.gov; Osservatorio Nazionale sulla Sperimentazione Clinica dei Medicinali (<https://oss-sperclin.agenziafarmaco.it/>); [Trialsjournal.com](http://www.trialsjournal.com)) e Atti di Congressi.

**N° e disegno degli studi:** La ricerca in letteratura ha portato all'identificazione di 19 studi. Di questi 7, 293 partecipanti, hanno soddisfatto tutti i criteri necessari per essere inclusi nella revisione. Tutti e 7 gli studi sono stati condotti in Nord America.

### **Risultati:**

Gli antipsicotici studiati nei 7 studi inclusi erano risperidone, olanzapina ed aloperidolo. Confrontando qualsiasi antipsicotico con il placebo, non si sono osservate differenze statisticamente significative per nessuna delle misure di esito considerate. Per quanto attiene ai confronti dei singoli principi attivi verso il placebo, il risperidone era superiore al placebo nel diminuire il numero di persone che abbandonavano precocemente il trattamento, 4 studi, 178 partecipanti, RR 0.77 (IC da 0.77 a 0.98). I risultati relativi all'olanzapina e all'alooperidolo provenivano da studi di dimensioni troppo piccole per poter trarre delle conclusioni generalizzabili. Va notato che la maggior parte degli studi inclusi non consideravano esiti importanti quali gli eventi avversi, l'uso di cocaina durante il trattamento ed il craving.

### **Conclusioni:**

Sebbene bisogna essere cauti nel trarre conclusioni sulla base di risultati provenienti da un numero limitato di studi di piccole dimensioni, al momento non vi sono evidenze che supportano l'utilizzo degli antipsicotici per il trattamento della dipendenza da cocaina. Inoltre la maggioranza degli studi inclusi non considerava esiti importanti quali gli effetti collaterali, l'uso di cocaina durante il trattamento ed il craving. Nello sforzo di rispondere alle esigenze dei clinici, dei pazienti e delle famiglie dovremmo migliorare la ricerca primaria nel campo delle dipendenze patologiche.

### **[3] Disulfiram per la dipendenza da cocaina**

Pani PP, Trogu E, Vacca R, Amato L, Vecchi S, Davoli M.  
Cochrane Database of Systematic Reviews **1, 2010**

#### **Implicazioni per la Pratica Clinica**

Sebbene bisogna essere cauti nel trarre conclusioni da risultati provenienti da pochi studi, al momento vi sono poche prove in favore dell'uso del disulfiram nella pratica clinica per il trattamento della dipendenza da cocaina. Questi risultati non possono considerarsi conclusivi proprio a causa della bassa qualità delle prove dovuta al tipo di disegno di studio, al campione troppo piccolo, ed alla eterogeneità degli esiti studiati negli studi inclusi. Inoltre, dovrebbe essere sicuramente approfondito lo studio della sicurezza del farmaco, particolarmente rispetto alle possibili interazioni tra disulfiram e cocaina. Queste incertezze lasciano al clinico la scelta sull'utilizzo del farmaco bilanciando i possibili benefici con i potenziali eventi avversi collegati al suo utilizzo.

**Obiettivi:** Valutare l'efficacia e l'accettabilità del disulfiram per la dipendenza da cocaina.

**Strategia di ricerca:** Il Registro Cochrane dei trial controllati (CLIB Issue 1, 2009), MEDLINE (dal 1966 a Gennaio 2009), EMBASE (dal 1988 a Gennaio 2009), CINAHL (dal 1982 a Gennaio 2009), riferimenti bibliografici degli articoli, le principali fonti elettroniche di trial in corso (National Research Register; Current Controlled Trials (<http://www.controlled-trials.com/>); ClinicalTrials.gov; Osservatorio Nazionale sulla Sperimentazione Clinica dei Medicinali (<https://oss-sper-clin.agenziafarmaco.it/>); Trialsjournal.com e Atti di Congressi.

**N° e disegno degli studi:** La ricerca in letteratura ha portato all'identificazione di 16 studi. Di questi 7, 492 partecipanti, hanno soddisfatto tutti i criteri necessari per essere inclusi nella revisione. 6 studi sono stati condotti in Nord America ed uno in Europa.

#### **Risultati:**

Disulfiram verso placebo: rispetto al numero di persone che abbandonavano precocemente, esito considerato in 2 studi con 87 partecipanti, il risultato era in favore del disulfiram sebbene la differenza non era raggiungeva la significatività statistica RR 0.82 (IC da 0.66 a 1.03); un ulteriore studio con 107 partecipanti dava un risultato in favore del disulfiram ma è stato escluso dalla meta analisi a causa della sua alta eterogeneità RR 0.34 (IC da 0.20 a 0.58). Rispetto all'esito uso di cocaina, non è stato possibile fare una sintesi statistica dei risultati dei 4 studi che consideravano questo esito, considerando i risultati dei singoli studi, fra i quattro stui che consideravano questo esito, solo uno con 20 partecipanti, dava un risultato statisticamente significativo in favore del disulfiram , WMD 4.50 (IC da 2.93 a 6.07).

Disulfiram verso naltrexone: rispetto al numero di persone che abbandonavano precocemente, esito considerato in 3 studi con 131 partecipanti, il risultato era in favore del disulfiram sebbene la differenza non era raggiungeva la significatività statistica, RR 0.67 (IC da 0.45 a 1.01). Nessuna differenza per l'uso di cocaina nell'unico studio che considerava questo esito.

Disulfiram verso nessun trattamento farmacologico: risultato statisticamente in favore del disulfiram per quanto attiene all'uso di cocaina misurato sia come numero massimo di settimane di astinenza, WMD 2.10 (IC da 0.69 a 3.51) che come numero di persone che riuscivano ad essere astinenti per 3 o più settimane consecutivamente, RR 1.88 (IC da 1.09 a 3.23); va notato che entrambi questi risultati provengono da un solo studio con 90 partecipanti.

#### **Conclusioni:**

Vi sono poche prove in favore dell'uso del disulfiram nella pratica clinica per il trattamento della dipendenza da cocaina. C'è bisogno di studi sperimentali che arruolino un maggior numero di partecipanti e che considerino importanti misure di esito, riportandole in modo tale da permettere il confronto tra i risultati dei singoli studi. I risultati degli studi in corso, verranno inclusi nella revisione, appena saranno disponibili.

#### **[4] Efficacia degli psicostimolanti per l'abuso di cocaina**

Castells X, Casas M, Pérez-Mañá C, Roncero C, Vidal X, Capellà D.  
Cochrane Database of Systematic Reviews **2, 2010**

##### **Implicazioni per la Pratica Clinica**

La terapia sostitutiva si è dimostrata efficace per trattare la dipendenza da oppiacei e quella da nicotina. Sebbene i risultati di questa revisione non permettano di consigliare la terapia sostitutiva anche per la dipendenza da psicostimolanti, tuttavia evidenziano un trend positivo rispetto all'astinenza da cocaina. Il bupropione e la dexamfetamina sono le sostanze che hanno dato migliori risultati. Le persone con diagnosi di dipendenza sia da oppiacei che da cocaina sembrano essere i migliori candidati per questo tipo di intervento.

**Obiettivi:** Valutare l'efficacia degli psicostimolanti per la dipendenza da cocaina

**Strategia di ricerca:** Il Registro Cochrane dei trial controllati (CLIB Issue 4, 2008), MEDLINE (dal 1966 a Gennaio 2009), EMBASE (dal 1988 a Gennaio 2009), CINAHL (dal 1985 a Gennaio 2009), riferimenti bibliografici degli articoli, le principali fonti elettroniche di trial in corso (National Research Register; Current Controlled Trials (<http://www.controlled-trials.com/>); <http://clinicalstudyresults.org>; <http://centerwatch.com> e Atti di Congressi.

**N° e disegno degli studi:** La ricerca in letteratura ha portato all'identificazione di 32 studi. Di questi 16, 1345 partecipanti, hanno soddisfatto tutti i criteri necessari per essere inclusi nella revisione. 15 studi sono stati condotti in Nord America ed uno in Australia.

##### **Risultati:**

Le sostanze psicostimolanti studiate nei 16 studi inclusi erano bupropione, dexamfetamina, metilfenidato, modafinil, mazindol, metamfetamina e selegina.

Nel confronto col placebo, gli psicostimolanti non riducono l'uso di cocaina, SMD 0.11, (IC da -0.07 a +0.29) ma mostrano un effetto, sia pure non statisticamente significativo, nel migliorare la ritenzione in trattamento, RR 0.97 (IC da 0.89 a 1.05). La proporzione di effetti collaterali che inducono all'abbandono del trattamento era simile nei due trattamenti, RD 0.01 (IC da -0.02 a +0.03).

Nei confronti tra singoli principi attivi e placebo, la proporzione di persone che rimanevano astinenti a lungo era maggiore in modo statisticamente significativo, nei gruppi trattati con bupropione e con dexamfetamina e anche nel gruppo trattato con modafinil sebbene in quest'ultimo caso la differenza non raggiungeva la significatività statistica. Tuttavia non si evidenziava nessun'altra differenza tra i trattamenti per tutti gli altri esiti considerati.

Nelle persone con diagnosi di dipendenza sia da eroina che da cocaina e trattate con metadone a mantenimento, il trattamento con psicostimolanti aumentava, rispetto al placebo, il numero di persone astinenti sia da cocaina che da eroina.

Questi risultati non sembrano essere influenzati dalla qualità degli studi e non vi sono evidenze di bias di pubblicazione.

##### **Conclusioni:**

I risultati di questa revisione sono controversi e comunque le prove sull'efficacia degli psicostimolanti non possono essere considerate come conclusive. Tuttavia i risultati sono promettenti per quanto attiene all'utilizzo del bupropione e della dexamfetamina nei dipendenti da cocaina e degli psicostimolanti in genere nei pazienti dipendenti sia da oppiacei che da cocaina che assumono metadone.

**[5] Agopuntura auricolare per la dipendenza da cocaina**

Gates S, Smith LA, Foxcroft DR.

Cochrane Database of Systematic Reviews **1, 2006****Implicazioni per la Pratica Clinica**

Non vi sono prove che l'agopuntura auricolare sia efficace per trattare la dipendenza da cocaina. Comunque i risultati provengono da studi di qualità non alta e non possono quindi considerarsi conclusivi. L'uso diffuso di agopuntura rimane, ad oggi, privo di basi scientifiche solide.

**Obiettivi:** Determinare se l'agopuntura auricolare è un trattamento efficace per la dipendenza da cocaina ed investigare se la sua efficacia è influenzata dal regime di trattamento.

**Strategia di ricerca:** Il Registro Cochrane dei trial controllati (CLIB Issue 3, 2004); MEDLINE (da Gennaio 1966 a Ottobre 2004), EMBASE (da Gennaio 1988 a Ottobre 2004); PsycInfo (dal 1985 a Ottobre 2004); CINAHL (dal 1982 a Ottobre 2004); SIGLE (dal 1980 a Ottobre 2004) e riferimenti bibliografici degli articoli.

**N° e disegno degli studi:** La ricerca in letteratura ha portato all'identificazione di 27 studi. Di questi, 7, 1021 partecipanti, hanno soddisfatto tutti i criteri necessari per essere inclusi. Tutti gli studi sono stati condotti in Nord America.

Le modalità di agopuntura auricolare variavano negli studi inclusi sebbene tutti gli studi utilizzavano alcuni o tutti i punti specificati dal NADA (National Acupuncture Detoxification Association). La durata del trattamento variava da 1 mese a 8 settimane ed il numero di sessioni variava da 22 a 40.

**Risultati:**

I sette studi inclusi erano in generale di qualità bassa. Nessuna differenza tra agopuntura e finta agopuntura per l'aderenza al trattamento o tra agopuntura e nessuna agopuntura per nessuno degli esiti considerati. Comunque bisogna considerare che il numero di partecipanti inclusi nelle analisi statistiche era basso e quindi il risultato deve essere letto con cautela. In nessuno degli studi veniva valutato il rapporto benefici-danni.

**Conclusioni:**

Non vi sono prove di evidenza che suggeriscono che l'agopuntura auricolare sia un trattamento efficace per la dipendenza da cocaina. In ogni caso, la qualità delle evidenze disponibili è bassa e, pertanto, i risultati non sono conclusivi; tuttavia il diffuso uso di agopuntura non è a tutt'oggi basato su prove di evidenza scientifiche.

## **[6] Trattamenti per la dipendenza e l'abuso di amfetamine**

Srisurapanont M, Jarusuraisin N, Kittiratanapaiboon P.  
Cochrane Database of Systematic Reviews **4, 2001**

### **Implicazioni per la Pratica Clinica**

Le poche prove disponibili sui trattamenti per l'abuso e/o la dipendenza da amfetamine mostrano che la fluoxetina, l'amlodipina, l'imipramina e la desipramina hanno un'efficacia molto limitata. Nei trattamenti brevi, la fluoxetina può diminuire il craving. Nei trattamenti a medio termine, l'imipramina può aumentare la durata dell'aderenza al trattamento. A parte questi, nessun altro effetto positivo è stato riscontrato. Queste poche prove portano a suggerire che nessun trattamento si è dimostrato efficace per trattare l'abuso o la dipendenza da amfetamine.

**Obiettivi:** La revisione ha come obiettivo quello di evidenziare e determinare i rischi, i benefici ed i costi dei vari trattamenti utilizzati per questo tipo di abuso o di dipendenza

**Strategia di ricerca:** Il registro specializzato del Gruppo Cochrane Droghe ed Alcol fino a Febbraio 2003, MEDLINE (dal 1966 a Dicembre 2000), EMBASE (dal 1980 a Febbraio 2001), CINAHL (dal 1982 a Gennaio 2001), il Registro Cochrane dei trial controllati (CENTRAL Cochrane Library 2000 issue 4) e riferimenti bibliografici degli articoli.

**N° e disegno degli studi:** La ricerca in letteratura ed i contatti diretti con ricercatori, hanno portato all'identificazione di 4 studi, 173 partecipanti, che, avendo soddisfatto tutti i criteri necessari, sono stati inseriti nella revisione. Tutti gli studi sono stati condotti in Nord America.

**Risultati:** Non sono state condotte metanalisi. I risultati dei quattro studi inclusi dimostrano che i farmaci in esso utilizzati offrono benefici molto limitati nel trattamento dell'abuso e della dipendenza da amfetamine. La fluoxetina può diminuire il craving negli interventi brevi mentre l'imipramina può favorire l'adesione al trattamento (compliance) nei trattamenti a medio-lungo termine. Nessuna altra prova di efficacia, in particolare a breve termine, è stata dimostrata e nessuna sostanza si è rilevata efficace nel ridurre in modo significativo l'uso di amfetamine.

### **Conclusioni:**

I risultati della revisione dimostrano che, nonostante l'alto numero di persone che nel mondo abusano di amfetamine, il numero di studi clinici randomizzati che hanno come oggetto i possibili interventi relativi a tale abuso è relativamente basso e per tale motivo le prove dell'efficacia dei trattamenti considerati sono limitate. E' quindi auspicabile un incremento degli studi relativi ai vari aspetti della dipendenza ed abuso di amfetamine ed ai possibili trattamenti disponibili.

## [7] Trattamenti per le psicosi da uso di amfetamine

Shoptaw SJ, Kao U, Ling WW. Treatment for amphetamine psychosis.  
Cochrane Database of Systematic Reviews **1, 2009**

### **Implicazioni per la Pratica Clinica**

Poche sono le prove disponibili per il trattamento della psicosi indotta dall'uso di amfetamine. E' stato possibile individuare un solo studio sperimentale che studiasse questo argomento e i risultati di questo studio mostrano che sia l'olanzapina che l'aloiperidolo, a dosi clinicamente rilevanti, sono efficaci per trattare i pazienti con psicosi da amfetamine. Le dosi medie studiate erano di 7.5 mg/giorno per l'olanzapina e di 7.8mg/giorno per l'aloiperidolo. I due farmaci sembrano avere un'efficacia simile ma i pazienti trattati con aloiperidolo presentavano più effetti collaterali di tipo extrapiramidale e, quindi, i risultati dello studio suggeriscono che, in contesti dove il costo economico non è la principale preoccupazione, l'olanzapina è da preferire perché provoca meno effetti collaterali. E' comunque importante sottolineare che questi risultati provengono da un solo studio, con pochi partecipanti, e quindi non permettono di poter raccomandare questo trattamento nella pratica clinica. Vi sono poi altri due lavori che, a causa del loro disegno di studio, non sono stati inclusi nella revisione e che dimostrano che l'agitazione ed alcuni sintomi psicotici possono scomparire in un'ora se l'antipsicotico è somministrato per via endovenosa. E' difficile valutare quanto queste limitate prove possano essere generalizzabili.

**Obiettivi:** Obiettivo di questa revisione è quello di individuare e determinare i rischi, i benefici ed i costi dei vari trattamenti utilizzati per la psicosi da uso di amfetamine.

**Strategia di ricerca:** MEDLINE (dal 1966 al 2007), EMBASE (dal 1980 al 2007), CINAHL (dal 1982 al 2007), PsychINFO (dal 1806 al 2007), CENTRAL (Cochrane Library 2008 issue 1) e riferimenti bibliografici degli articoli.

**N° e disegno degli studi:** La ricerca in letteratura ed i contatti diretti con ricercatori, hanno portato all'identificazione di 8 studi di cui 1, 58 partecipanti, ha soddisfatto tutti i criteri necessari, per essere inserito nella revisione. Lo studio è stato condotto in Asia e confronta l'efficacia e la tollerabilità di due antipsicotici, l'olanzapina (utilizzata come intervento) e l'aloiperidolo (utilizzato come controllo) nel trattare le psicosi indotte da amfetamine.

### **Risultati**

I risultati evidenziavano che sia l'olanzapina che l'aloiperidolo utilizzati a dosaggi adeguati erano efficaci nel risolvere i sintomi psicotici. L'olanzapina si è dimostrata più sicura e con meno effetti collaterali di tipo extrapiramidale dell'aloiperidolo.

### **Conclusioni:**

I risultati provengono da un solo studio che dimostra l'efficacia dei due antipsicotici studiati nel trattare i sintomi psicotici indotti dalle amfetamine. L'olanzapina, un antipsicotico di nuova generazione e il più costoso fra i due dimostra una maggiore tollerabilità. E' difficile valutare quanto questi risultati provenienti da un solo studio siano generalizzabili. Bisognerebbe indagare l'efficacia di altri antipsicotici sia di vecchia che di nuova generazione e delle benzodiazepine.



## **[8] Trattamenti per l'astinenza da amfetamine**

Shoptaw SJ, Kao U, Heinzerling K, Ling W.

Cochrane Database of Systematic Reviews **2, 2009**

### **Implicazioni per la Pratica Clinica**

Poche sono le prove disponibili per il trattamento della astinenza da amfetamine. L'unico farmaco che sembra avere un'efficacia limitata è l'amineptina ma è stata ritirata dal commercio. La mirtazapina non sembra essere efficace. Tuttavia va detto che i risultati provengono da pochi studi e quindi si deve affermare che ad oggi non sono disponibili indicazioni chiare per guidare nella selezione del farmaco più efficace per trattare l'astinenza da amfetamine.

**Obiettivi:** La revisione ha come obiettivo quello di ricercare ed evidenziare i rischi, i benefici ed i costi dei trattamenti utilizzati per gestire la sindrome d'astinenza da amfetamine.

**Strategia di ricerca:** MEDLINE (dal 1966 al 2008), CINAHL (dal 1982 al 2008), PsycINFO (dal 1806 al 2008), Il Registro Cochrane dei trial controllati (CENTRAL, Cochrane Library issue 2, 2008), e riferimenti bibliografici degli articoli.

**N° e disegno degli studi:** La ricerca in letteratura ed i contatti diretti con ricercatori, hanno portato all'identificazione di 9 studi di cui 4, 126 partecipanti, hanno soddisfatto i criteri necessari per essere inclusi. 3 studi sono stati condotti in Asia ed 1 in Australia.

### **Risultati:**

Dei quattro studi inclusi, due hanno mostrato che, nel confronto con il placebo, l'amineptina riduceva il numero di persone che abbandonavano precocemente il trattamento e migliorava le condizioni cliniche ma non riduceva i sintomi astinenziali ed il craving. I benefici della mirtazapina rispetto al placebo nel ridurre i sintomi astinenziali sono poco chiari: uno studio suggeriva che la mirtazapina riduceva l'ipervigilanza ed i sintomi ansiosi associati all'astinenza, mentre un altro, più recente, non evidenziava alcun beneficio per la mirtazapina rispetto al placebo né rispetto ai sintomi astinenziali né per la ritenzione in trattamento.

### **Conclusioni:**

Non vi sono evidenze che dimostrino l'efficacia di un farmaco per il trattamento dell'astinenza da amfetamine. L'amineptina, confrontata con il placebo, si è dimostrata efficace rispetto ai dropout ed al miglioramento delle condizioni cliniche dei pazienti ma non rispetto al craving. A dispetto di questi, se pur limitati benefici, l'amineptina è un farmaco che è stato ritirato dal commercio a causa del suo potenziale d'abuso. I potenziali benefici della mirtazapina, confrontata col placebo, sono meno chiari, i due studi che valutavano questo farmaco avevano risultati contrastanti, uno mostrava un'efficacia nel controllo dei sintomi astinenziali mentre nell'altro questo beneficio non veniva osservato. Futuri studi dovrebbero valutare l'efficacia di sostanze, compresa la mirtazapina che attivano il sistema nervoso centrale coinvolgendo i neurotrasmettitori della dopamina, norepinefrina e/o della serotonina.

**[9] Interventi psicosociali per disturbi correlati all'uso di cocaina ed amfetamine**

Knapp WP, Soares B, Farrell M, Silva de Lima M.

Cochrane Database of Systematic Reviews **3, 2007****Implicazioni per la Pratica Clinica**

Fin quando non saranno disponibili ulteriori studi sull'efficacia clinica e sperimentale degli interventi psicosociali per i disturbi correlati all'uso di psicostimolanti, i clinici possono considerare le tecniche di contingency management un buon approccio da utilizzare nella pratica. Essi devono inoltre considerare che anche la migliore offerta terapeutica non risulta efficace se non viene presa in considerazione e affrontata la disponibilità o meno del paziente ad essere trattato. Questo vuol dire che le procedure di intervento devono essere adeguate al tipo di paziente ed alla fase in cui si trova nel momento in cui richiede il trattamento.

In generale gli studi inclusi nella revisione evidenziano che, dopo un intervento psicosociale, è possibile osservare importanti cambiamenti comportamentali con riduzione della quantità di droga assunta. Comunque, sulla base delle prove disponibili, non è possibile identificare un singolo trattamento in grado di affrontare nella sua complessità e risolvere un disturbo cronico recidivante quale è quello di dipendenza da sostanze.

**Obiettivi:** Condurre una revisione sistematica di tutti gli studi controllati randomizzati che valutano l'efficacia degli interventi psicosociali per il trattamento dell'abuso di psicostimolanti.

**Strategia di ricerca:** Il Registro Cochrane dei trial controllati (CENTRAL, Cochrane Library Issue 2, 2006), MEDLINE (dal 1966 a Maggio 2006), EMBASE (dal 1988 a Maggio 2006), CINAHL (dal 1982 a Maggio 2006), riferimenti bibliografici degli articoli e libri specialistici sui trattamenti per l'uso di psicostimolanti quali Lowinson 1997.

**N° e disegno degli studi:** La ricerca in letteratura ha portato all'identificazione di 56 studi. Di questi 26, 3270 partecipanti, hanno soddisfatto tutti i criteri necessari per essere inclusi nella revisione. 25 studi sono stati condotti in Nord America ed 1 in Australia.

**Risultati:**

Vi era una grande eterogeneità tra gli interventi valutati negli studi inclusi e questo non ha permesso di poter fare una stima cumulativa dell'effetto ed una sintesi chiara dei risultati. I confronti tra diversi tipi di interventi comportamentali hanno mostrato risultati in favore del Contingency management sia rispetto al numero di persone che abbandonavano il trattamento che rispetto ad un minore consumo di cocaina.

**Conclusioni:**

I risultati evidenziano pochi cambiamenti significativi rispetto ai tassi di uso di sostanze nelle persone trattate con gli interventi studiati nella revisione. Inoltre sulla base delle prove disponibili, non è possibile identificare un singolo trattamento in grado di affrontare nella sua complessità e risolvere un disturbo cronico recidivante quale è quello di dipendenza da sostanze.

## Riferimenti bibliografici delle Revisioni

[1] Minozzi S, Amato L, Davoli M, Farrell M, Lima Reisser AARL, Pani PP, Silva de Lima M, Soares B, Vecchi S. Anticonvulsants for cocaine dependence. Cochrane Database of Systematic Reviews 2008, Issue 2. Art. No.: CD006754. DOI: 10.1002/14651858.CD006754.pub2

[2] Amato L, Minozzi S, Pani PP, Davoli M. Antipsychotic medications for cocaine dependence. Cochrane Database of Systematic Reviews 2007, Issue 3. Art. No.: CD006306. DOI: 10.1002/14651858.CD006306.pub2.

[3] Pani PP, Trogu E, Vacca R, Amato L, Vecchi S, Davoli M. Disulfiram for the treatment of cocaine dependence. Cochrane Database of Systematic Reviews 2010, Issue 2 . Art. No.: CD007024. DOI: 10.1002/14651858.CD007024 .

[4] Castells X, Casas M, Pérez-Mañá C, Roncero C, Vidal X, Capellà D. Efficacy of Psychostimulant Drugs for Cocaine Dependence. Cochrane Database of Systematic Reviews 2010, Issue 2. Art. No.:CD007380.DOI: 10.1002/14651858.CD007380.pub2

[5] Gates S, Smith LA, Foxcroft D. Auricular acupuncture for cocaine dependence. Cochrane Database of Systematic Reviews 2006, Issue 1. Art. No.: CD005192. DOI: 10.1002/14651858.CD005192.pub2.

[6] Srisurapanont M, Jarusuraisin N, Kittirattanapaiboon P. Treatment for amphetamine dependence and abuse. Cochrane Database of Systematic Reviews 2001, Issue 4. Art. No.: CD003022. DOI: 10.1002/14651858.CD003022.

[7] Shoptaw SJ, Kao U, Ling W. Treatment for amphetamine psychosis. Cochrane Database of Systematic Reviews 2009, Issue 1. Art. No.: CD003026. DOI: 10.1002/14651858.CD003026.pub3

[8] Shoptaw SJ, Kao U, Heinzerling K , Ling W. Treatment for amphetamine withdrawal. Cochrane Database of Systematic Reviews 2009, Issue 2. DOI: 10.1002/14651858.CD003021

[9] Knapp WP, Soares B, Farrell M, Silva de Lima M. Psychosocial interventions for cocaine and psychostimulant amphetamines related disorders. Cochrane Database of Systematic Reviews 2007, Issue 3. Art. No.: CD003023. DOI: 10.1002/14651858.CD003023.pub2.

## Bibliografia degli studi inclusi

N. B. I numeri tra parentesi quadra indicano la revisione in cui è incluso lo studio.

1. Berger PS, Winhusen TM, Somoza EC, Harrer JM, Mezinskis JP, Leiderman DB et al. A medication screening trial evaluation of reserpine, gabapentin and lamotrigine pharmacotherapy of cocaine dependence. *Addiction* 2005;100(Suppl 1):58-67. [1]
2. Bisaga A, Aharonovich E, Garawi F, Levin FR, Rubin E, Raby WN et al. A randomized placebo-controlled trial of gabapentin for cocaine dependence. *Drug and alcohol Dependence* 2006;81(3):267-74. [1]
3. Campbell JL, Thomas HM, Gabrielli W, Liskow BI, Powell BJ. Impact of Desipramine or Carbamazepine on patient retention in outpatient cocaine treatment: preliminary findings. *Journal of Addictive Diseases* 1994;13(4):191-9. [1] and [31]

4. Campbell J, Nickel EJ, Penick EC, Wallace D, Gabrrelli WF, Rowe C et al. Comparison of desipramine or carbamazepine to placebo for crack cocaine dependent patients. *Am J Addict* 2003;12:122-36. [1]
5. Cornish JW, Manny I, Fudala PJ, Neal S, Poole SA, Volpicelli P, et al. Carbamazepine treatment for cocaine dependence. *Drug and Alcohol Dependence* 1995;38(3):221-7. [1]
6. Crosby RD, Pearson VL, Eller C, Winegarten T, Graves NL. Phentoin in the treatment of cocaine abuse: a double blind study. *Clinical Pharmacology & Therapeutics* 1996;59(4):458-68. [1]
7. Gonzalez G, Sevarino K, Sofuoglu M, Poling J, Oliveto A, Gonsai K et al. Tiagabine increases cocaine-free urines in cocaine-dependent methadone-treated patients: results of a randomized pilot study. *Addiction* 2003;98(11):1625-32. [1]
8. Gonzalez G, Desai R, Sofuoglu M, Poling J, Oliveto A, Gonsai K et al. Clinical efficacy of gabapentin versus tiagabine for reducing cocaine use among cocaine dependent methadone-treated patients. *Drug and Alcohol Dependence* 2007;87(1):1-9. [1]
9. Halikas JA, Crosby RD, Pearson VL, Graves NM. A randomized double-blind study of carbamazepine in the treatment of cocaine abuse. *Clinical Pharmacology and Therapeutics* 1997;62(1):89-105. [1]
10. Kampan KM, Pettinati H, Lynch KG, Dackis C, Sparkman T, Weigley C et al. A pilot trial of topiramate for the treatment of cocaine dependence. *Drug and Alcohol Dependence* 2004;75(3):233-40. [1]
11. Kranzler HR, Bauer LO, Hersh D, Klinghoffer V. Carbamazepine treatment of cocaine dependence: a placebo-controlled trial. *Drug and Alcohol Dependence* 1995;38(3):203-11. [1]
12. Montoya ID, Levin FR, Fudala PJ, Gorelick DA. Double-blind comparison of carbamazepine and placebo for treatment of cocaine dependence. *Drug and Alcohol Dependence* 1995;38(3):213-9. [1]
13. Reid MS, Casadonte P, Baker S, Sanfilippo M, Braunstein D, Hitzemann R et al. A placebo-controlled screening trial of olanzapine, valproate and coenzyme Q10/L-carnitine for the treatment of cocaine dependence. *Addiction* 2005;100(Suppl 1):43-57. [1]
14. Rosse RB, Alim TN, Fay-McCarthy M, Collins JP, Vocci FJ, Lindquist T et al. Nimodipine pharmacotherapeutic adjuvant therapy for inpatient treatment of cocaine dependence. *Clinical Neuropharmacology* 1994;17(4):348-58. [1]
15. Sofuoglu M, Pentel PR, Bliss RL, Goldman AI, Hatsukami DK. Effects of phenytoin on cocaine self-administration in humans. *Drug and Alcohol Dependence* 1999;53(3):273-5. [1]
16. Winhusen TM, Somoza EC, Harrer JM, Mezinskis JP, Montgomery MA, Goldsmith RJ et al. A placebo-controlled screening trial of tiagabine, sertraline and donepezil as cocaine dependence treatments. *Addiction* 2005;100(Suppl 1):68-77. [1]
17. Berger SP, Hall S, Mickallan JD, Reid MS, Crawford CA, Delucchi K et al. Haloperidol antagonism of cue-elicited cocaine craving. *Lancet* 1996;347(9000):504-8. [2]
18. Grabowski J, Rhoades H, Stotts A, Cowan K, Kopecky C, Dougherty A et al (a). Agonist-like or antagonist-like treatment for cocaine dependence with methadone for heroin dependence: two double-blind randomized clinical trials. *Neuropsychopharmacology* 2004;29(7):969-81. [2]
19. Kampan KM, Pettinati H, Lynch KG, Sparkman T, O'Brien CP. A pilot trial of olanzapine for the treatment of cocaine dependence. *Drug and Alcohol Dependence* 2003;70(3):265-73. [2]
20. Levin FR, McDowell D, Evans SM, Brooks D, Spano C, Nunes EV. Pergolide mesylate for cocaine abuse: a controlled preliminary trial. *The American Journal on Addiction* 1999;8(2):120-7. [2]
21. Reid MS, Casadonte P, Baker S, Sanfilippo M, Braunstein D, Hitzemann R et al. A placebo-controlled screening trial of olanzapine, valproate and coenzyme Q10/L-carnitine for the treatment of cocaine dependence. *Addiction* 2005;100(Sup 1):43-57. [2]
22. Smelson DA, Williams J, Ziedonis D, Sussner BD, Losonczy MF, Engelhart C et al. A double-blind placebo controlled pilot study of risperidone for decreasing cue-elicited craving in recently withdrawn cocaine dependent patients. *Journal of Substance Abuse Treatment* 2004;27(1):45-9. [2]
23. Smelson DA, Ziedonis D, Williams J, Losonczy MF, Williams J, Steinberg ML et al. The efficacy of olanzapine for decreasing cue-elicited craving in individuals with schizophrenia and cocaine dependence. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 2006;26(1):9-12. [2]
24. Carroll K, Ziedonis D, O'Malley S, McCance-Katz E, Gordon L, Rounsaville B. Pharmacological interventions for alcohol- and cocaine-abusing individuals: A pilot study of disulfiram vs. naltrexone. *American Journal on Addictions* 1993;2:77-9. [3]
25. Carroll KM, Ball SA, McCance E, Rounsaville B. Treatment for cocaine and alcohol dependence with psychotherapy and disulfiram. *Addiction* 1998;93(5):713-28. [3]
26. Carroll KM, Fenton LR, Ball SA, Nich CN, Frankforter TL, Shi J, et al. Efficacy of Disulfiram and cognitive behavioral therapy in cocaine-dependent outpatients. *Archives General Psychiatry* 2004;61:264-72. [3]

27. George TP, Chawarski MC, Pakes J, Carroll KM, Kosten TDR, Schottenfeld RS. Disulfiram versus placebo for cocaine dependence in Buprenorphine-maintained subjects: a preliminary trial. *Biological Psychiatry* 2000;47:1080-6. [3]
28. Grassi MC, Cioce AM, Giudici FD, Antonilli L, Nencini P. Short-term efficacy of Disulfiram or Naltrexone in reducing positive urinalysis for both cocaine and cocaethylene in cocaine abusers: a pilot study. *Pharmacological Research* 2007;55(2):117-21. [3]
29. Petrakis IL, Carroll KM, Nich C, Gordon LT, McCance-Katz EF, Frankfort T, et al. Disulfiram treatment for cocaine dependence in Methadone maintained opioid addicts. *Addiction* 2000;95(2):219-28. [3]
30. Pettinati HM, Kampman KM, Lynch KG, Xie H, Dackis C, Rabinowitz AR, et al. A double blind, placebo-controlled trial that combines disulfiram and naltrexone for treating co-occurring cocaine and alcohol dependence. *Addict Behav* 2008;33(5):651-67. [3]
31. Dackis CA, Kampman KM, Lynch KG, Pettinati H, O'Brien CP. A double-blind, placebo-controlled trial of modafinil for cocaine dependence. *Neuropsychopharmacology* 2005;30:205-11. [4]
32. Elkashef A, Fudala PJ, Gordon L, Li S-H, Kahn R, Chiang N et al. Double-blind, placebo-controlled trial of selegiline transdermal system (STS) for the treatment of cocaine dependence. *Drug and Alcohol Dependence* 2007;85:191-7. [4]
33. Grabowski J, Roache JD, Schmitz JM, Rhoades H, Creson D, Korszun A. Replacement medication for cocaine dependence:methylphenidate. *J Clin Pharmacol* 1997;17:485-8. [4]
34. Grabowski J, Rhoades H, Schmitz J, Stotts A, AnnDaruzska L, Creson D et al. Dextroamphetamine for cocaine dependence treatment: a double-blind randomised clinical trial. *J Clin Pharmacol* 2001;21:522-6. [4]
35. Grabowski J, Rhoades H, Scotts A, Cowan K, Kopecky C, Dougherty A et al. Agonist-like or antagonist-like treatment for cocaine dependence with methadone for heroin dependence:two double-blind randomized clinical trials. *Neuropsychopharmacology* 2004;29:969-81. [4]
36. Levin FR, Evans SM, Brooks DJ, Garawi F. Treatment of cocaine dependent treatment seekers with adult ADHD:double-blind comparison of methylphenidate and placebo. *Drug Alcohol Depend* 2007;87:20-9. [4]
37. Margolin A a, Kosten TR, Avants SK, Wilkins J, Ling W, Beckson M et al. A multicenter trial of bupropion for cocaine dependence in methadone-maintained patients. *Drug and Alcohol Dependence* 1995;40:125-31. [4]
38. Margolin A b, Avants SK, Kosten TR. Mazindol for relapse prevention to cocaine abuse in methadone-maintained patients. *Am J Drug Alcohol Abuse* 1995;21:469-81. [4]
39. Margolin A, Avants K, Malison RT, Kosten TR. High- and low-dose mazindol for cocaine dependence in methadone-maintained patients:a preliminary evaluation. *Subst Abuse* 1997;18:125-31. [4]
40. Mooney ME, Herin DV, Schmitz JM, Moukaddam N, Green CE, Grabowski J. Effects of oral methamphetamine on cocaine use: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Drug and Alcohol Dependence* 2009;101:34-41. [4]
41. Perry EB, Gil R, Miles D, Brenner L, MacDougall L, Johnson R, et al. Mazindol augmentation of antipsychotic treatment for schizophrenic patients with comorbid cocaine abuse or dependence: a preliminary double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *J Dual Diagn* 2004;1:37-47. [4]
42. Poling J, Oliveto A, Petry N, Sofuoglu M, Gonsai K, Gonzalez G, et al. Six-month trial of bupropion with contingency management for cocaine dependence in a methadone-maintained population. *Arch Gen Psychiatry* 2006;63:219-28. [4]
43. Schubiner H, Saules KK, Arfken CL, Johanson C-E, Schuster CR, Lockhart N et al. Double-blind placebo-controlled trial of methylphenidate in the treatment of adult ADHD patients with comorbid cocaine dependence. *Exp Clin Psychopharmacol* 2002;10:286-94. [4]
44. Shearer J, Wodak A, van Beek I, Mattick RP, Lewis J. Pilot randomized double blind placebo-controlled study of dexamphetamine for cocaine dependence. *Addiction* 2003;98:1137-41. [4]
45. Shoptaw S, Heinzerling KG, Rotheram-Fuller E, Kao UH, Wang P-C, Bholat MA, et al. Bupropion hydrochloride versus placebo, in combination with cognitive behavioral therapy, for the treatment of cocaine abuse/dependence. *J Addict Dis* 2008;27:13-23. [4]
46. Stine SM, Krystal JH, Kosten TR, Charney DS. Mazindol treatment for cocaine dependence. *Drug Alcohol Depend* 1995;39:245-52. [4]
47. Avants SK, Margolin A, Chang P, Kosten TR, Birch S. Acupuncture for the treatment of cocaine addiction: Investigation of a needle puncture control. *Journal of Substance Abuse Treatment* 1995;12(3):195-205. [5]
48. Avants SK, Margolin A, Holford TR, Kosten TR. A randomised controlled trial of auricular acupuncture for cocaine dependence. *Archives of Internal Medicine* 2000;160(15):2305-12. [5]

49. Bullock ML, Kiresuk TJ, Pheley AM, Culliton PD, Lenz SK. Auricular acupuncture in the treatment of cocaine abuse: A study of efficacy and dosing. *Journal of Substance Abuse Treatment* 1999;16(1):31-8. [5]
50. Lipton DS, Brewington V, Smith M. Acupuncture for crack-cocaine detoxification: Experimental evaluation of efficacy. *Journal of Substance Abuse Treatment* 1994;11(3):205-15. [5]
51. Margolin A, Kleber HD, Avants AK, Konefal J, Gawin F, Stark E et al. Acupuncture for the treatment of cocaine addiction: A randomised controlled trial. *JAMA* 2002;287(1):55-63. [5]
52. Otto KC, Quinn C, Sung YF. Auricular acupuncture as an adjunctive treatment for cocaine addiction: A pilot study. *American Journal of Addiction* 1998;7:164-70. [5]
53. Richard AJ, Montoya ID, Nelson R, Spence RT. Effectiveness of adjunct therapies in crack cocaine treatment. *Journal of Substance Abuse Treatment* 1995;12(6):401-13. [5]
54. Batki SL, Moon J, Bradley M, Hersh D, Smolar S, Mengis M et al. Fluoxetine in methamphetamine dependence -- a controlled trial: preliminary analysis. In: Harris LS, editor(s). *Problems of drug dependence 1999: Proceedings of the 61st annual scientific meeting of the College on Problems of Drug Dependence, Inc (NIDA Research Monograph, 180, NIH Pub. No. 00-4737)*. Washington, DC: U.S. Government Printing Office, 2000:235. [6]
55. Batki SL, Moon J, Delucchi K, Hersh D, Bradley M, Aguilon-Doms C et al. Amlodipine treatment of methamphetamine dependence, a controlled outpatient trial: preliminary analysis. Personal communication with Dr. Steven L Batki. [6]
56. Galloway GP, Newmeyer J, Knapp T, Stalcup SA, Smith D. A controlled trial of imipramine for the treatment of methamphetamine dependence. *Journal of Substance Abuse Treatment* 1996;13(6):493-7. [6]
57. Tennant RS Jr, Tarver A, Pumphrey E, Seecof R. Double-blind comparison of desipramine and placebo for treatment of phencyclidine or amphetamine dependence. *NIDA Research Monograph* 1986;67:310-7. [6]
58. Leelahanj T, Kongsakon R, Netrakom P. A 4-week, double-blind comparison of olanzapine with haloperidol in the treatment of amphetamine psychosis. *Journal of the Medical Association of Thailand*. 2005;88 (Suppl 3): 45-52 [7]
59. Cruickshank CC, Montebello ME, Dyer KR, Quigley A, Blaszczyk J, Tomkins S, Shand D. A placebo-controlled trial of mirtazapine for the management of methamphetamine withdrawal. *Drug Alcohol Review* 2008;27(3):326-33. [8]
60. Jittiwutikan J, Srisurapanont M, Jarusuraisin N. Amineptine in the treatment of amphetamine withdrawal: a placebo-controlled, randomised, double-blind study. *Journal of the Medical Association of Thailand* 1997;80(9):587-91. [8]
61. Kongsakon R, Papadopoulos K, Saguansiritham R. Mirtazapine in amphetamine detoxification: a placebo-controlled pilot study. *International Clinical Psychopharmacology* 2005;20(5):253-256. [8]
62. Srisurapanont M, Jarusuraisin N, Jittiwutikan J. Amphetamine withdrawal: II. A placebo-controlled, randomised, double-blind study of amineptine treatment. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry* 1999b;33:94-98. [8]
63. Baker A, Boggs TG, Lewin TJ. Randomized controlled trial of brief cognitive-behavioural interventions among regular users of amphetamine. *Addiction* 2001;96:1279-87. [9]
64. Carrol KM, Rounsaville BJ, Gawin FH. A Comparative Trial of Psychotherapies for Ambulatory Cocaine Abusers: Relapse Prevention and Interpersonal Psychotherapy. *American Journal of Drug and Alcohol Abuse* 1991;17(3):229-47. [9]
65. Carroll Km, Rounsaville BJ, Gordon LT, Nich C, Jatlow P, Bisighini RM et al. Psychotherapy and Pharmacotherapy for Ambulatory Cocaine Abusers. *Archives of General Psychiatry* 1994;51:177-87. [9]
66. Carroll KM, Nich C, Ball SA, McCance E, Rounsaville BJ. Treatment of cocaine and alcohol dependence with psychotherapy and disulfiram. *Addiction* 1998;93(5):713-28. [9]
67. Crits-Christoph P, Siqueland L, Blaine J, Frank A, Luborsky L, Onken LS, et al. Psychosocial treatments for cocaine dependence: National Institute of Drug Abuse Collaborative Cocaine Treatment Study. *Arch Gen Psychiatry* 1999;56:493-502. [9]
68. Gottheil E, Weinstein SP, Sterling RC, Lundy A, Serota RD. A randomized controlled study of the effectiveness of intensive outpatient treatment for cocaine dependence. *Psychiatric Services* 1998;49(6):782-7. [9]
69. Hall SM, Tunis S, Triffleman E, Banys P, Clark HW, Tusel D et al. Continuity of Care and Desipramine in Primary Cocaine Abusers. *The Journal of Nervous and Mental Disease* 1994;182:570-5. [9]
70. Higgins ST, Budney AJ, Bickel WK, Hughes JR, Foerg FE, Badger GJ.. Achieving Cocaine Abstinence With a Behavioral Approach.. *American Journal of Psychiatry* 1993;150(5):763-9. [9]
71. Higgins ST, Budney AJ, Bickel WK, Foerg FE, Donham R, Badger GJ. Incentives Improve Outcome in Outpatient Behavioral treatment of Cocaine Dependence. *Archives of General Psychiatry* 1994;51(July):568-76. [9]

72. Higgins ST, Wong CJ, Badger GJ, Ogden DEH, Dantona RL. Contingent Reinforcement Increases Cocaine Abstinence During Outpatient Treatment and 1 Year of Follow-Up. *Journal of Consulting and Clinical Psychology* 2000;68(1):64-72. [9]
73. Higgins ST, Sigmon SC, Wong CJ, Heil SH, Badger GJ, Donham R, et al. Community reinforcement therapy for cocaine-dependent outpatients. *Archives of General Psychiatry* 2003;60(10):1043-52. [9]
74. Hoffman JA, Caudill BD, Koman JJ, Luckey JW, Flynn PM, Hubbard RL. Comparative Cocaine Abuse Treatment Strategies: Enhancing Client Retention and Treatment Exposure. *Journal of Addictive Diseases* 1994;13(4):115-28. [9]
75. Jones HE, Wong CJ, Tuten M, Stitzer ML. Reinforcement-based therapy: 12-month evaluation of an outpatient drug-free treatment for heroin abusers. *Drug Alcohol Depend* 2005;79(2):119-28. [9]
76. Kirby KC, Marlowe DB, Lamb RJ, Platt JJ. Schedule of Voucher Delivery Influences Initiation of Cocaine Abstinence. *Journal of Consulting and Clinical Psychology* 1998;66(5):761-7. [9]
77. Magura S, Rosenblum A, Lovejoy M, Handelsman L, Foote J, Stimmel B. Neurobehavioral Treatment for Cocaine-Using Methadone Patients: A Preliminary Report. *Journal of Addictive Diseases* 1994;13(4):143-60. [9]
78. Maude-Griffin PM, Hohenstein JM, Humfleet GL, Reilly PM, Tusel DJ, Hall SM. Superior Efficacy of Cognitive-Behavioral Therapy for Urban Crack Cocaine Abusers: Main and Matching Effects. *Journal of Consulting and Clinical Psychology* 1998;66(5):832-7. [9]
79. McKay JR, Alterman AI, Cacciola JS, Rutherford MJ, O'Brien CP, Koppenhaver J. Group Counseling Versus Individualized Relapse Prevention Aftercare Following Intensive Outpatient Treatment for Cocaine Dependence: Initial Results. *Journal of Consulting and Clinical Psychology* 1997;65(5):778-88. [9]
80. Monti PM, Rohsenow DJ, Michalec E, Martin RA, Abrams DB. Brief coping skills treatment for cocaine abuse: substance use outcomes at three months. *Addiction* 1997;99(12):1717-28. [9]
81. Petry NM, Peirce JM, Stitzer ML, Blaine J, Roll JM, Cohen A, et al. Effect of prize-based incentives on outcomes in stimulant abusers in outpatient psychosocial treatment programs: a national drug abuse treatment clinical trials network study. *Archives of General Psychiatry* 2005;62(10):1148-56. [9]
82. Petry NM, Martin B, Simcic F. Prize reinforcement contingency management for cocaine dependence: integration with group therapy in a methadone clinic. *J Consult Clin Psychol* 2005;73(2):354-9. [8] and [9]
83. Rawson RA, Huber A, McCann M, Shoptaw S, Farabee D, Reiber C et al. A comparison of contingency management and cognitive-behavioral approaches during methadone maintenance treatment for cocaine dependence. *Arch Gen Psychiatry* 2002;59(9):817-24. [9]
84. Rosenblum A, Magura S, Kayman DJ, Fong C. Motivationally enhanced group counseling for substance users in a soup kitchen: a randomized clinical trial. *Drug Alcohol Depend* 2005;80(1):91-103. [9]
85. Schmitz JM, Oswald LM, Jacks SD, Rustin T, Rhoades HM, Grabowski J. Relapse Prevention Treatment for Cocaine Dependence: Group Vs Individual Format. *Addictive Behaviors* 1997;22(3):405-18. [9]
86. Silverman K, Higgins ST, Brooner RK, Montoya ID, Cone EJ, Schuster CR, et al. Sustained Cocaine Abstinence in Methadone Maintenance patients Through Voucher-Based Reinforcement Therapy. *Archives of General Psychiatry* 1996;53(5):409-15. [9]
87. Silverman K, Wong CJ, Umbricht-Schneiter A, Montoya ID, Schuster CR, Preston KL. Broad Beneficial Effects of Cocaine Abstinence Reinforcement Among Methadone Patients. *Journal of Consulting and Clinical Psychology* 1998;66(5):811-24. [9]
88. Silverman K, Svikis D, Robles E, Stitzer ML, Bigelow GE. A Reinforcement-Based Therapeutic Workplace for the Treatment of Drug Abuse. Six-Month Abstinence Outcomes. *Experimental and Clinical Psychopharmacology* 2001;9(1):14-23. [9]

### Appendice 3

Sintesi statistiche dei risultati delle revisioni sugli interventi per abuso/dipendenza da Psicostimolanti

#### [11] Anticonvulsivanti per la dipendenza da cocaina (2, 2008)

<i>Esito</i>	<i>N. Studi</i>	<i>N.Partecipanti</i>	<i>Stima dell'effetto (95%IC)</i>	<i>Risultato</i>
<u>Qualsiasi anticonvulsivante verso placebo</u>				
N. persone che abbandonavano il trattamento	16	940	RR 1.05 (da 0.92 a 1.19)	senza differenze statisticamente significative
Uso di cocaina	10	225	RR 1.05 (da 0.88 a 1.25)	senza differenze statisticamente significative
Effetti collaterali	10	550	RR 1.30 (da 0.83 a 2.04)	senza differenze statisticamente significative
Craving	4	114	WMD +0.28 (da -0.55 a +1.11)	senza differenze statisticamente significative
Severità della dipendenza	4	114	WMD +0.26 (da -0.22 a +0.74)	senza differenze statisticamente significative
Depressione	4	112	WMD -0.44 (da -2.42 a +1.54)	senza differenze statisticamente significative
Ansia	4	110	WMD -0.46 (da -2.04 a +1.12)	senza differenze statisticamente significative
<u>Carbamazepina verso placebo</u>				
N. persone che abbandonavano il trattamento	6	464	RR 0.99 (da 0.87 a 1.13)	senza differenze statisticamente significative
Uso di cocaina	4	214	RR 0.96 (da 0.71 a 1.31)	senza differenze statisticamente significative
Effetti collaterali	4	305	RR 1.24 (da 0.79 a 1.97)	senza differenze statisticamente significative
<u>Tiagabina verso placebo</u>				
N. persone che abbandonavano il trattamento	4	144	RR 1.33 (da 0.59 a 2.99)	senza differenze statisticamente significative
Uso di cocaina	2	80	RR 1.05 (da 0.71 a 1.54)	senza differenze statisticamente significative
Effetti collaterali	2	60	RR 0.60 (da 0.08 a 4.28)	senza differenze statisticamente significative
<u>Gabapentin verso placebo</u>				
N. persone che abbandonavano il trattamento	2	81	RR 3.56 (da 1.07 a 11.82)	senza differenze statisticamente significative
Uso di cocaina	2	146	RR 1.05 (da 0.85 a 1.29)	senza differenze statisticamente significative
<u>Fenitoina verso placebo</u>				
N. persone che abbandonavano il trattamento	2	57	RR 1.07 (da 0.73 a 1.56)	senza differenze statisticamente significative
Uso di cocaina	2	56	RR 2.12 (da 1.08 a 4.17)	senza differenze statisticamente significative



## [2] Antipsicotici per la dipendenza da cocaina (3, 2007)

<i>Esito</i>	<i>N. Studi</i>	<i>N.Partecipanti</i>	<i>Stima dell'effetto (95%IC)</i>	<i>Risultato</i>
<u>Qualsiasi antipsicotico verso il placebo</u>				
N. persone che abbandonavano il trattamento	5	208	RR 0.79 (da 0.62 a 1.01)	senza differenze statisticamente significative
<u>Risperidone verso placebo</u>				
N. persone che abbandonavano il trattamento	4	178	RR 0.77 (da 0.61 a 0.98)	in favore del risperidone
<u>Olanzapina verso placebo</u>				
Craving	2	61	MD -0.57 (da -1.17 a +0.02)	senza differenze statisticamente significative
Severità della dipendenza (ASI),	2	61	MD -0.03 (da -0.13 a +0.07)	senza differenze statisticamente significative
Severità della dipendenza (CGIS)	2	61	MD +0.05 (da -0.71 a +0.80)	senza differenze statisticamente significative
Depressione (Hamilton Depression Rating Scale),	2	61	MD -1.44 (da -3.94 a +1.05)	senza differenze statisticamente significative
Ansia (Hamilton Anxiety Rating Scale),	2	61	MD +0.01 (da -3.46 a +3.48)	senza differenze statisticamente significative

## [3] Disulfiram per la dipendenza da cocaina (1, 2010)

<i>Esito</i>	<i>N. Studi</i>	<i>N.Partecipanti</i>	<i>Stima dell'effetto (95%IC)</i>	<i>Risultato</i>
<u>Disulfiram verso placebo</u>				
N. persone che abbandonavano il trattamento	3	194	RR 0.64 (da 0.35 a 1.20)	senza differenze statisticamente significative
<u>Disulfiram verso naltrexone</u>				
N. persone che abbandonavano il trattamento	3	131	RR 0.67 (da 0.45 a 1.01)	senza differenze statisticamente significative
<u>Disulfiram verso trattamento psicosociale</u>				
Uso di cocaina (settimane di continua astinenza)	2	90	SMD +2.10 (da +0.69 a +3.51)	in favore del disulfiram
Uso di cocaina (persone con 3 o più settimane di continua astinenza)	2	90	RR 1.88 (da 1.09 a 3.23)	in favore del disulfiram

## [4] Efficacia degli psicostimolanti per l'abuso di cocaina (2, 2010)

<i>Esito</i>	<i>N. Studi</i>	<i>N.Partecipanti</i>	<i>Stima dell'effetto (95%IC)</i>	<i>Risultato</i>
<u>Psicostimolanti verso placebo</u>				
Uso di cocaina	7	469	SMD +0.11 (da -0.07 a +0.29)	senza differenze statisticamente significative
Astinenza prolungata	8	811	RR 1.41 (da 0.98 a 2.02)	senza differenze statisticamente significative
Ritenzione in trattamento	16	1345	RR 0.97 (da 0.89 a 1.07)	senza differenze statisticamente significative
Craving	3	340	SMD +0.06 (da -0.15 a +0.27)	senza differenze statisticamente significative
Sintomi depressivi	2	90	SMD +0.06 (da -0.48 a +0.35)	senza differenze statisticamente significative
N. persone che abbandonavano il trattamento a causa degli eventi avversi	11	964	RD +0.01 (da -0.02 a +0.03)	senza differenze statisticamente significative
N. persone che abbandonavano il trattamento a causa di eventi avversi cardiovascolari	7	417	RD 0.00 (da -0.03 a +0.02)	senza differenze statisticamente significative

**[15] Agopuntura auricolare per la dipendenza da cocaina(1, 2006)**

<i>Esito</i>	<i>N. Studi</i>	<i>N.Partecipanti</i>	<i>Stima dell'effetto (95%IC)</i>	<i>Risultato</i>
<u>Agopuntura verso finta agopuntura</u>				
Uso di cocaina	3	520	RR 1.01 (da 0.94 a 1.08)	senza differenze statisticamente significative
N. persone che abbandonavano il trattamento	4	556	RR 1.05 (da 0.89 a 1.23)	senza differenze statisticamente significative
<u>Agopuntura verso nessuna agopuntura</u>				
Uso di cocaina (meno di 8 settimane)	2	472	RR 0.99 (da 0.92 a 1.05)	senza differenze statisticamente significative
Uso di cocaina (più di 8 settimane)	2	522	RR 0.92 (da 0.84 a 1.01)	senza differenze statisticamente significative
N. persone che abbandonavano il trattamento	2	472	RR 1.06 (da 0.90 a 1.26)	senza differenze statisticamente significative

**[18] Trattamenti per l'astinenza da amfetamine (4, 2001)**

<i>Esito</i>	<i>N. Studi</i>	<i>N.Partecipanti</i>	<i>Stima dell'effetto (95%IC)</i>	<i>Risultato</i>
<u>Qualsiasi trattamento farmacologico verso placebo</u>				
N. persone che abbandonavano il trattamento	4	125	RR 0.52 (da 0.29 a 0.94)	in favore del trattamento farmacologico
Stato globale (CGIS)	3	103	WMD -0.27 (da -0.54 a -0.01)	in favore del trattamento farmacologico
Sintomi astinenziali	3	74	WMD -0.08 (da -0.54 a +0.38)	senza differenze statisticamente significative
<u>Amineptina verso placebo</u>				
N. persone che abbandonavano il trattamento	2	73	RR 0.22 (da 0.07 a 0.70)	in favore dell'amineptina
Stato globale (CGIS)	2	72	WMD -0.54 (da -0.82 a -0.26)	in favore dell'amineptina
<u>Mirtazapina verso placebo</u>				
N. persone che abbandonavano il trattamento	2	51	RR 0.98 (da 0.49 a 1.97)	senza differenze statisticamente significative

**[19] Interventi psicosociali per disturbi correlati all'uso di cocaina ed amfetamine (3, 2007)**

<i>Esito</i>	<i>N. Studi</i>	<i>N.Partecipanti</i>	<i>Stima dell'effetto (95%IC)</i>	<i>Risultato</i>
<u>Terapia supportivo-espressiva verso counselling</u>				
Uso di cocaina a 6 mesi	2	492	RR 1.08 (da 0.94 a 1.25)	senza differenze statisticamente significative
Uso di cocaina alla fine del trattamento	2	492	RR 1.08 (da 0.76 a 1.55)	senza differenze statisticamente significative
<u>Terapia cognitivo-comportamentale (CBT) + contingency verso CBT + bonus</u>				
Uso di cocaina per almeno 5 settimane consecutive	2	77	RR 0.51 (da 0.36 a 0.71)	in favore di CBT + contingency
N. persone che abbandonavano il trattamento	2	107	RR 1.16 (da 0.54 a 2.46)	senza differenze statisticamente significative
<u>CBT (individuale e di gruppo) verso CBT (di gruppo)</u>				
N. persone che abbandonavano il trattamento	2	165	RR 0.86 (da 0.71 a 1.04)	senza differenze statisticamente significative



## **LE REVISIONI E I PROTOCOLLI PUBBLICATI DAL GRUPPO DROGHE ED ALCOOL RELATIVE AI DISTURBI DA ABUSO/DIPENDENZA DA PSICOSTIMOLANTI**

**Aggiornato al 30/11/2011** (Cochrane Library, issue 12.2011)

**Laura Amato, Marina Davoli, Zuzana Mitrova, Simona Vecchi**  
**Dipartimento di Epidemiologia del Servizio Sanitario Regionale, Regione Lazio**  
**Base editoriale del gruppo Cochrane su Droghe ed Alcol in collaborazione con**  
**Osservatorio Fumo, Droga ed Alcol Istituto Superiore di Sanità**

A gennaio 2012, rispetto disturbi da abuso/dipendenza da più sostanze, Il Gruppo Cochrane Droghe ed alcol ha pubblicato **5** revisioni, **6** protocolli e ha registrato **5** titoli che presto diventeranno protocolli e poi revisioni.

### **Revisioni**

1. Comunità Terapeutiche per disturbi correlati all'uso di sostanze
2. Interventi farmacologici e/o psicosociali per abuso di sostanze somministrati nei tribunali, nelle carceri o in comunità per tossicodipendenti che hanno commesso reati
3. Continuità assistenziale per i disturbi da uso di sostanze
4. Interventi psicosociali per donne in gravidanza somministrati in ambulatori per il trattamento delle tossicodipendenze
5. Intervista motivazionale per l'abuso di sostanze

### **Protocolli**

1. Efficacia e sicurezza del topiramato per persone dipendenti da alcol e droghe
2. Interventi sui luoghi di lavoro per i problemi legati all'uso di alcol e droghe
3. Interventi psicosociali per favorire la ritenzione in trattamento dei dipendenti da sostanze
4. Interventi psicosociali per adolescenti dipendenti da alcol e droghe
5. Terapia cognitivo comportamentale per l'abuso di sostanze tra giovani delinquenti
6. Interventi brevi somministrati nelle scuole ed esiti comportamentali per giovani adolescenti che assumono droghe

### **Titoli Registrati**

1. Trattamenti obbligatori confrontati con trattamenti volontari per persone che usano sostanze illegali
2. Interventi psicosociali per persone con diagnosi di depressione e di dipendenza da sostanze
3. Trattamenti psicosociali per madri con bambini piccoli che abusano di sostanze
4. Neurofeedback per disturbi da uso di sostanze
5. Contingency management per i disturbi da uso di sostanze

Al fine di favorire la pratica della medicina basata sulle migliori prove disponibili, prima della sintesi dei risultati delle revisioni, è stato inserito un box con le implicazioni per la pratica clinica scritte dagli autori delle revisioni stesse.

In Appendice 3 è possibile consultare, se disponibili nelle revisioni, le sintesi statistiche dei risultati.

**Glossario**

RR= Rischio Relativo

OR= Odds Ratio

IC= Intervello di Confidenza

SMD = Differenze Standardizzate tra Medie

WMD = Differenze Pesate tra Medie

Nota bene: La precisione della stima è misurata con gli intervalli di confidenza al 95% sempre

**[1] Comunità Terapeutiche per disturbi correlati all'uso di sostanze**

Smith LA, Gates S, Foxcroft D. Data della prima pubblicazione  
Cochrane Database of Systematic Reviews **1, 2006**

**Implicazioni per la Pratica Clinica**

L'efficacia delle comunità terapeutiche per il trattamento dell' abuso e della dipendenza da droghe non si basa su solide prove scientifiche. Bisogna comunque dire che gli studi disponibili non sono di buona qualità per cui i risultati non possono essere considerati conclusivi. Il rapporto costo-efficacia di quest'intervento è, al momento, sconosciuto.

**Obiettivi:** Determinare l'efficacia delle comunità terapeutiche per le persone dipendenti da sostanze confrontate con altre opzioni di trattamento ed investigare se l'efficacia possa essere modificata dalle caratteristiche del paziente o dal tipo di trattamento.

**Strategia di ricerca:** Il Registro Cochrane dei trial controllati (CENTRAL, Cochrane Library Issue 2, 2005); MEDLINE, EMBASE, Psycinfo, CINAHL, SIGLE dal loro inizio fino a Marzo 2004 e riferimenti bibliografici degli articoli.

**N° e disegno degli studi:** La ricerca in letteratura ha portato all'identificazione di 29 studi. Di questi, 8 hanno soddisfatto tutti i criteri necessari per essere inclusi. Il numero totale dei partecipanti era di 4766 persone. Tutti e 8 gli studi sono stati condotti in Nord America.

**Risultati:**

A causa della eterogeneità degli studi, nessuno studio valutava interventi simili con gruppi di controllo simili, non è stato possibile condurre analisi statistiche quantitative per cui, nella revisione, sono riportati i risultati dei singoli studi.

Comunità terapeutica (CT) verso comunità residenziale: nessuna differenza significativa rispetto al completamento del trattamento;

Comunità residenziale verso comunità diurna: l'aderenza al trattamento e il tasso di astinenti a sei mesi erano significativamente più bassi nel gruppo residenziale;

CT standard verso CT più breve ed intensa : il numero di persone con un lavoro era significativamente maggiore nella CT standard RR 0.78 (IC da 0.63 a 0.96);

CT confronto tra programmi di 3 mesi verso 6 mesi e tra 6 mesi e 12 mesi; maggior numero di persone completavano il trattamento nel gruppo di 3 mesi e la ritenzione in trattamento era maggiore nel gruppo di 12 mesi rispetto a quello di 6.

Due studi valutavano la CT all'interno di prigioni: uno studio, che confrontava la CT verso nessun trattamento, riportava un minor numero di re-incarcerazioni nel gruppo CT RR 0.68 (IC da 0.57 a 0.81). Nell'altro studio che confrontava la CT verso programmi di trattamento della salute mentale, nel gruppo CT, 12 mesi dopo il rilascio dalla prigione, si osservavano un minor numero di re-incarcerazioni RR 0.28 (IC da 0.13 a 0.63), di attività criminali RR 0.69 (IC da 0.52 a 0.93) e di reati collegati all'uso di droghe RR 0.62 (IC da 0.43 a 0.90).

**Conclusioni:** Vi sono deboli evidenze di efficacia degli interventi di comunità terapeutica confrontati con altri trattamenti residenziali, o di un tipo di comunità terapeutica rispetto ad un'altra. L'intervento di CT in prigione può essere più efficace degli interventi di salute mentale nel prevenire l'attività criminale dopo la scarcerazione. In ogni caso non si possono trarre delle conclusioni certe a causa dei limiti delle prove disponibili.

## **[2] Interventi farmacologici e/o psicosociali per abuso di sostanze somministrati nei tribunali, nelle carceri o in comunità per tossicodipendenti che hanno commesso reati**

Perry A, Coulton S, Glanville J, Godfrey C, Lunn J, McDougall C, Neale Z  
Cochrane Database of Systematic Reviews **3, 2006**

### **Implicazioni per la Pratica Clinica**

Molto poche sono le conclusioni prodotte da questa revisione circa l'efficacia dei trattamenti per delinquenti che si trovano in regime giudiziario. Risultati promettenti sembrano poter venire dalle comunità terapeutiche che offrono servizi dopo la dimissione. Il successo di questi programmi potrebbe essere attribuibile al gran numero di partecipanti che hanno completato il programma stesso.

Infatti, la ritenzione in trattamento di questo tipo di persone è particolarmente difficile a causa del loro caotico stile di vita e la mancanza di continuità nei trattamenti sicuramente pregiudica la loro riuscita. In futuro bisognerebbe disegnare studi che usino misure di esito standardizzate e bisognerebbe definire un range di interventi e di setting in cui gli interventi in studio sono somministrati

**Obiettivi:** Obiettivo della revisione è valutare l'efficacia degli interventi nei tribunali, nelle carceri od in comunità per tossicodipendenti che hanno commesso reati, nel ridurre l'attività criminale e l'uso di sostanze. Per persone che hanno commesso reati si intendono persone che, all'inizio dello studio, sono state riferite alla giustizia sia che fossero in custodia della polizia, sia sotto processo, in carcere o in comunità per carcerati.

**Strategia di ricerca:** MEDLINE (1966-Ottobre 2004); EMBASE (1980-Ottobre 2004); PsycINFO (1978-Gennaio 2004); Pascal (1973-Novembre 2004); SciSearch (Science Citation Index) (1974-Novembre 2004); Social SciSearch (Social Science Citation Index) (1972-Novembre 2004); ASSIA (1987-Novembre 2004); Wilson Applied Science and Technology Abstracts (1983-Ottobre 2004); Inside Conferences (1993-Novembre 2004); Dissertation Abstracts (1961-Ottobre 2004); NTIS (1964-Novembre 2004); Sociological Abstracts (1963-Settembre 2004); HMIC (Fino a Settembre 2004); PAIS (1972-Ottobre 2004); SIGLE (1980-Giugno 2004); Criminal Justice Abstracts (1968-Dicembre 2003); National Research Register (Marzo 2004); Current Controlled Trials (Gennaio 2004); Drugscope (Febbraio 2004); SPECTR (Marzo 2004); rilevanti siti internet quail Home office, National Institute of Drug Abuse (NIDA), European association of libraries and information services on alcohol and other drugs (ELISAD) ed OMNI (<http://www.omni.ac.uk>)

**N° e disegno degli studi:** La ricerca in letteratura ha portato all'identificazione di 27 studi. Di questi, 15 hanno soddisfatto tutti i criteri necessari per essere inclusi. Il numero totale dei partecipanti era di 9203 persone. 14 studi sono stati condotti in Nord America ed 1 in Australia

**Risultati:** Nel confronto tra interventi nei tribunali verso test per le droghe, i risultati rispetto agli arresti a 90 giorni, erano in favore dei test per droghe, 2 studi, 1124 partecipanti, OR 1.33 (IC da 1.04 a 1.70). Il confronto tra interventi di Comunità terapeutica con offerta di servizi dopo la dimissione verso routine, ha dato risultati in favore del trattamento di Comunità rispetto alle incarcerazioni dopo 12 mesi, OR 0.37 (IC da 0.16 a 0.87). Nel confronto tra supervisione intensiva verso routine, i risultati erano in favore del trattamento di routine per le recidive ad 1 anno, 4 studi, 399 partecipanti, OR 1.98 (IC da 1.01 a 3.87), e senza differenze statisticamente significative nel controllo ad 1 anno per arresti, arresti per droga, condanne, ed incarcerazione. Confrontando la supervisione intensiva con aumentata sorveglianza verso la supervisione intensiva da sola, nessuna differenza statisticamente significativa è stata osservata ad un anno per recidive, arresti, arresti per droga, condanne ed incarcerazioni.

**Conclusioni:** Poche e limitate conclusioni possono essere tratte da questa revisione circa l'efficacia dei trattamenti farmacologici e/o psicosociali per abuso di sostanze somministrati nei tribunali, nelle carceri o in comunità per tossicodipendenti che hanno commesso reati. Ciò è parzialmente dovuto alla grande eterogeneità degli interventi considerati negli studi inclusi ed al modo in cui i risultati sono presentati negli studi stessi. Gli interventi di comunità terapeutiche mostrano risultati promettenti rispetto all'uso di droghe ed all'attività criminale. Una maggiore standardizzazione delle misure di risultato e della loro misurazione e descrizione sicuramente migliorerebbe la qualità della ricerca in questa area.

### **[3] Continuità assistenziale per i disturbi da uso di sostanze**

Hesse M, Vanderplasschen W, Rapp R, Broekaert E, Fridell M.

Cochrane Database of Systematic Reviews **4, 2007**

#### **Implicazioni per la Pratica Clinica**

I risultati di questa revisione suggeriscono l'implementazione di interventi di continuità assistenziale (specifici e standardizzati) sono efficaci per le persone che abusano di sostanze e che necessitano di più servizi di assistenza (ad esempio trattamento della dipendenza/abuso, inserimento lavorativo, assistenza sanitaria e non per i loro figli ecc).

In ogni caso, sulla base dei risultati ottenuti, sembrerebbe che gli interventi di continuità assistenziale non sono direttamente efficaci su esiti primari quali l'uso di sostanze, le attività criminali o il lavoro. Appare chiaro che questo tipo di interventi non possono sostituire altri tipi di interventi per cui esistono solide prove di efficacia ma piuttosto devono essere considerati come un complemento ed un rinforzo delle altre attività già svolte dai servizi di assistenza ai tossicodipendenti.

L'approccio di continuità assistenziale più efficace sembra essere il "strengths-based case management" ma è stato testato solo in due studi nord americani. Va detto che nel momento in cui si decide di implementare gli interventi di continuità assistenziale, questi ultimi seguono procedure precise e standardizzate. Resta da chiarire se siano efficaci o meno training e supervisioni per le persone che devono prestare questo servizio.

Nonostante vi siano delle prove circa l'efficacia di questo intervento per le persone che abusano di sostanze, ancora non è chiaro quali siano gli elementi e le modalità che lo rendono efficace. Alcuni autori (Rapp 2006)

**Obiettivi:** Condurre una revisione sistematica di tutti gli RCT sulla continuità assistenziale per aiutare i tossicodipendenti sia in trattamento che non. Gli esiti includono gli agganci positivi con altri Servizi.

**Strategia di ricerca:** Il Registro Cochrane dei trial controllati (CENTRAL, Cochrane Library Issue 4, 2006), MEDLINE (1966 - 2006), EMBASE (1980 - 2006), LILACS (1982 - 2006), PsycINFO (1973 - 2006), Biological Abstracts (1982 - 2000), riferimenti bibliografici degli articoli, atti di Convegni, comunicazioni personali e capitoli di libri sulla continuità assistenziale.

**N° e disegno degli studi:** La ricerca in letteratura ha portato all'identificazione di 51 studi. Di questi, 15 hanno soddisfatto tutti i criteri necessari per essere inclusi. Il numero totale dei partecipanti era di 6537 persone. 14 studi sono stati condotti in Nord America ed 1 in Europa.

#### **Risultati:**

I risultati del confronto tra interventi di continuità assistenziale verso routine, ha dato risultati in favore della continuità assistenziale per quanto attiene agli agganci positivi con altri servizi durante il periodo di osservazione, 11 studi, SMD +0.23 (IC da +0.01 a +0.44), ed al follow up, 11 studi, SMD +0.36 (IC da +0.29 a +0.42) e risultati favorevoli alla routine per quanto attiene alla condizione generale di vita, 3 studi, SMD +0.23 (IC da +0.01 a +0.44). I risultati relativi a uso di droghe durante l'intervento ed al follow up, uso di alcol, problemi legali e comportamenti criminali, sintomi psichiatrici, e comportamenti a rischio per l'infezione HIV non hanno evidenziato differenze statisticamente significative. Per quanto attiene alla riduzione dell'uso di droghe, un unico studio, di grosse dimensioni, ha dato risultati favorevoli agli interventi di continuità assistenziale rispetto ad interventi di psico educazione e counselling sulle droghe.

**Conclusioni:** I risultati evidenziano l'efficacia della continuità assistenziale nel favorire l'aggancio con altri servizi. Per quanto attiene alla riduzione dell'uso di sostanze, i risultati non sono conclusivi.

#### **[4] Interventi psicosociali per donne in gravidanza somministrati in ambulatori per il trattamento delle tossicodipendenze**

Terplan M, Lui S.

Cochrane Database of Systematic Reviews **4, 2007**

##### **Implicazioni per la Pratica Clinica**

Gli interventi psicosociali considerate nel loro insieme non producono esiti migliori né per il neonate né per la madre e non sono associati ad un minor consumo di droghe da parte delle donne gravide. Quando si considera solo il contingency management, si osserva una migliore ritenzione in trattamento. Un trend verso una migliore ritenzione in trattamento si osserva anche con l'intervista motivazionale. Non sono stati trovati studi che valutavano il rapporto costo/beneficio. E' importante che studi futuri considerino l'efficacia di questi interventi sugli esiti ostetrici e neonatali.

**Obiettivi:** Valutare l'efficacia degli interventi psicosociali per donne gravide trattamento presso servizi per le dipendenze patologiche. Il quesito posto è gli interventi psicosociali per donne tossicodipendenti gravide sono efficaci nel diminuire l'uso di sostanze e nel favorire esiti migliori rispetto al neonato

**Strategia di ricerca:** Il Registro Cochrane dei trial controllati (CENTRAL, Cochrane Library Issue 3, 2005), MEDLINE (1966 – Agosto 2006), EMBASE (1980 – Agosto 2006), CINAHL (1982- Agosto 2006), riferimenti bibliografici degli articoli

**N° e disegno degli studi:** La ricerca in letteratura ha portato all'identificazione di 44 studi. Di questi, 9 hanno soddisfatto tutti i criteri necessari per essere inclusi. Il numero totale dei partecipanti era di 612 donne gravide. 8 studi sono stati condotti in Nord America ed 1 in Australia. Cinque studi consideravano interventi di contingency management e quattro interventi basati su manuali come l'intervista motivazionale

##### **Risultati:**

Il confronto tra qualsiasi trattamento psicosociale verso controllo non ha evidenziato differenze statisticamente significative.

Il principale risultato osservato è stato che il contingency management migliora la ritenzione nello studio, ma purtroppo a causa dell'alta eterogeneità statistica, non è stato possibile condurre un'analisi cumulativa dei risultati. E' stato anche osservato un effetto minimo di questo intervento sull'astinenza da sostanze illecite. L'intervista motivazionale non migliora la ritenzione in trattamento, 3 studi, 226 partecipanti, RR 0.93 (da 0.81 a 1.06). Per entrambi gli interventi non si è osservato nessun miglioramento degli esiti relativi alla nascita ed al neonato, ma si tratta di esiti difficilmente valutabili da questo tipo di studi.

##### **Conclusioni:**

I risultati suggeriscono che tecniche di contingency management sono efficaci nel favorire la ritenzione in trattamento e nel ridurre transitoriamente l'uso di sostanze nelle donne gravide. Non vi sono prove sufficienti per supportare l'utilizzo di tecniche di intervista motivazionale. In generale le evidenze disponibili sono poche per cui è stato impossibile valutare l'efficacia di questi interventi sugli esiti ostetrici e neonatali. E' importante sviluppare nuove e migliori prove per valutare quali tipi di interventi psicosociali siano migliori per questo tipo di popolazione.



## **[5] Intervista motivazionale per l'abuso di sostanze**

Smedslund G, Berg RC, Hammerstrøm KT, Steiro A, Leiknes KA, Dahl HM, Karlsen K.  
Cochrane Database of Systematic Reviews **5, 2011**

### **Implicazioni per la Pratica Clinica**

L'intervista motivazionale è un intervento breve, che di norma prevede 1-4 incontri. L'intervista motivazionale, se somministrata da terapisti esperti, è più efficace rispetto a nessun intervento. Nel confronto con la terapia cognitivo-comportamentale, i risultati sono troppo deboli per poter giudicare quale dei due interventi sia più efficace (prove di qualità bassa/moderata).

**Obiettivi:** To assess the effectiveness of motivational interviewing for substance abuse on drug use, retention in treatment, readiness to change, and number of repeat convictions.

**Strategia di ricerca:** Il Registro Cochrane dei trial controllati (30 Novembre 2010, 2004); MEDLINE (dal 1983 a Novembre 2010), EMBASE (dal 1983 a Novembre 2010); PsycInfo (dal 1983 a Novembre 2010); PsychExtra (dal 1983 a Gennaio 2008); C2-SPECTR (30 Novembre 2010); International Bibliography of the Social Sciences (1983 a Novembre 2009); Sociological Abstracts (30 Novembre 2010); ISI Web of Science (30 Novembre 2010); SveMed+ (30 Novembre 2010), CINCH (30 Novembre 2010); NCJRS (30 Novembre 2010); SpringerLink (Ottobre 2010); Wiley Interscience (Ottobre 2010); DrugScope Library (Ottobre 2010), Electronic Library of the National Documentation Centre on Drug Use (Ottobre 2010), Google Scholar, and Google (Febbraio 2010) e riferimenti bibliografici degli articoli.

**N° e disegno degli studi:** La ricerca in letteratura ha portato all'identificazione di 202 studi. Di questi, 59, 13342 partecipanti, hanno soddisfatto tutti i criteri necessari per essere inclusi. 46 studi sono stati condotti in Nord America, 6 in Australia, 7 in Europa.

### **Risultati:**

L'intervista motivazionale (IM), nel confronto con nessun intervento, ha dimostrato una maggiore efficacia nel ridurre la quantità di sostanze assunte sia subito dopo l'intervento SMD 0.79, (da 0.48 a 1.09), che al follow-up a breve SMD 0.17 (da 0.09 a 0.26), ed a medio termine SMD 0.15 (da 0.04 a 0.25). Questo effetto non è più statisticamente significativo al follow-up a lungo termine SMD 0.06 (da -0.16 a 0.28). Non si sono osservate differenze statisticamente significative nel confronto tra IM e trattamento abituale. Nel confronto con interventi di valutazione e feedback, IM è risultata più efficace nel follow-up a medio termine SMD 0.38 (da 0.10 a 0.66), mentre l'effetto non era significativo per il follow-up a breve termine. Nel confronto con gli altri interventi "attivi", i risultati non erano mai statisticamente significativi. I dati non erano sufficienti per valutare l'efficacia di IM rispetto agli esiti secondari.

### **Conclusioni:**

L'intervista motivazionale confrontata con nessun intervento può ridurre la quantità di sostanze assunte. Le prove sono di cattiva qualità e, pertanto, sono necessarie ulteriori ricerche che potrebbero modificare sostanzialmente i risultati qui presentati

## Riferimenti bibliografici delle Revisioni

- [1] Smith LA, Gates S, Foxcroft D. Therapeutic communities for substance related disorder. Cochrane Database of Systematic Reviews 2006, Issue 1. Art. No.: CD005338. DOI: 10.1002/14651858.CD005338.pub2.
- [2] Perry A, Coulton S, Glanville J, Godfrey C, Lunn J, McDougall C, Neale Z. Interventions for drug-using offenders in the courts, secure establishments and the community.. Cochrane Database of Systematic Reviews 2006, Issue 3. Art. No.: CD005193. DOI: 10.1002/14651858.CD005193.
- [3] Hesse M, Vanderplasschen W, Rapp R, Broekaert E, Fridell M. Case management for persons with substance use disorders. Cochrane Database of Systematic Reviews 2007, Issue 4. Art. No.: CD006265. DOI: 10.1002/14651858.CD006265
- [4] Terplan M, Lui S. Psychosocial interventions for pregnant women in outpatient illicit drug treatment programs compared to other interventions. Cochrane Database of Systematic Reviews 2007, Issue 4. Art. No.: CD006037. DOI: 10.1002/14651858.CD006037
- [5] Smedslund G, Berg RC, Hammerstrøm KT, Steiro A, Leiknes KA, Dahl HM, Karlsen K. Motivational interviewing for substance abuse. CochraneDatabase of Systematic Reviews 2011, Issue 5. Art.No.:CD008063. DOI: 10.1002/14651858.CD008063

## Bibliografia degli studi inclusi

N. B. I numeri tra parentesi quadra indicano la revisione in cui è incluso lo studio.

1. Anton RF, Moak DH, Latham P, Waid LR, Myrick H, VoroninK, et al. Naltrexone combined with either cognitive behavioral or motivational enhancement therapy for alcohol dependence. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 2005;25(4):349–57. [5]
2. Ball SA, Martino S, Nich C, Frankforter TL, Van Horn D, Crits-Christoph P, et al. Site matters: multi site randomised trial of motivational enhancement therapy in community drug abuse clinics. *Journal of Consulting & Clinical Psychology* 2007;75(4):556–67. [5]
3. Ball SA, Todd M, Tennen H, Armeli S, Mohr C, Affleck G, et al. Brief motivational enhancement and coping skills interventions for heavy drinking. *Addictive Behaviors* 2007;32(6):1105–18. [5]
4. Barnett NP, Murphy JG, Colby SM, Monti PM. Efficacy of counsellor vs. computer-delivered intervention with mandated college students. *Addictive Behaviors* 2007;32(11):2529–48. [5]
5. Bazargan-Hejazi S, Bing E, Bazargan M, Der-Martirosian C, Hardin E, Bernstein J, et al. Evaluation of a brief intervention in an inner-city emergency department. *Annals of Emergency Medicine* 2005;46(1):67–76. [5]
6. Bell JB. Volitional control, self-regulation, and motivational interviewing in veterans with alcohol problems. Dissertation Abstracts International: Section B: The Sciences and Engineering 2007; Vol. 68, issue 7–B:2008pp–B. [5]
7. Bernstein E, Edwards E, Dorfman D, Heeren T, Bliss C, Bernstein J. Screening and brief intervention to reduce marijuana use among youth and young adults in a pediatric emergency department. *Academic Emergency Medicine* 2009;16(11):1174–85. [5]
8. Bien TH, Miller WR, Borouhgs JM. Motivational interviewing with alcohol outpatients. *Behavioural Psychotherapy* 1993;21(4): 347–56. [5]
9. Borsari B, Carey KB. Two brief alcohol interventions for mandated college students. *Psychology of Addictive Behaviors* 2005; 19(3):296–302. [5]
10. Braucht GN, Reichardt CS, Geissler LJ, Bormann CA, Kwiatkowski CF, Kirby MW Jr.. Effective services for homeless substance abusers. *Journal of Addictive Diseases* 1995;14(4):87-109. [3]
11. Britt IC, Gottfredson MR, Goldkamp JS. Drug testing and pretrial misconduct: An experiment on the specific deterrent effects of drug monitoring defendants on pretrial release. *Journal of Research in Crime and Delinquency* 1992;29(1):62-78. [2]

12. Brown TG, Dongier M, Ouimet MC, Tremblay J, Chanut F, Legault L, et al. Brief motivational interviewing for DWI recidivists who abuse alcohol and are not participating in DWI intervention: a randomised controlled trial. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research* 2010;34(2):1-10. [5]
13. Carey KB, Carey MP, Maisto SA, Henson JM. Brief motivational interventions for heavy college drinkers: A randomised controlled trial. *Journal of Consulting and Clinical Psychology* 2006;74(5):943-54. [5]
14. Carrol M, Chang G, Behr H, Clinton B, Kosten T. Improving Treatment Outcome in Pregnant, Methadone-Maintained Women. *American Journal on Addictions* 1995;4(1):56-9. [4]
15. Carroll KM, Ball SA, Nich C, Martino S, Frankforter TL, Farentinos C, et al. Motivational interviewing to improve treatment engagement and outcome in individuals seeking treatment for substance abuse: a multisite effectiveness study. *Drug and Alcohol Dependence* 2006;81(3):301-12. [5]
16. Carroll KM, Easton CJ, Nich C, Hunkele KA, Neavins TM, Sinha R, et al. The use of contingency management and motivational/skills-building therapy to treat young adults with marijuana dependence. *Journal of Consulting and Clinical Psychology* 2006;74(5):955-66. [5]
17. Carroll KM, Martino S, Ball SA, Nich C, Frankforter T, Anez LM, et al. A multi site randomised effectiveness trial of motivational enhancement therapy for Spanish-speaking substance users. *Journal of Consulting and Clinical Psychology* 2009; 77(5):993-9. [5]
18. Chanut F, Dongier M, Legault L, Tremblay J, Nadeau L, Ouimet MC, et al. Pilot study of motivational interviewing among persons convicted of driving under the influence. *Drogues, sante et societe* 2007;6(2):83-115. [5]
19. Condelli WS, Koch MA, Fletcher B. Treatment refusal/attrition among adults randomly assigned to programs at a drug treatment campus. The New Jersey substance abuse treatment campus, Seacaucus, NJ. *Journal of Substance Abuse Treatment* 2000;18(4):395-407. [1]
20. Connors GJ, Walitzer KS, Dermen KH. Preparing clients for alcoholism treatment: effects on treatment participation and outcomes. *Journal of Consulting and Clinical Psychology* 2002;70(5):1161-9. [5]
21. Copeland J, Swift W, Rees V. Clinical profile of participants in a brief intervention program for cannabis use disorder. *Journal of Substance Abuse Treatment* 2001;20:45-52. [5]
22. Cornish JW, Metzger D, Woody GE, Wilson D, McLellan A.T, Vandergrift B et al. Naltrexone pharmacotherapy for opioid dependent federal probationers. *Journal of Substance Abuse Treatment* 1997;14(6):529-34. [2]
23. Corsi, KF; Kwiatkowski, CF; Booth, RE. Treatment Entry and Predictors Among Opiate-Using Injection Drug Users. *American Journal of Drug and Alcohol Abuse* 2007;33:121-7. [3]
24. Cosden M, Ellens JK, Schnell JL, Yamini-Diouf Y, Wolfe MM. Evaluation of a mental health treatment court with assertive community treatment. *Behavioral Sciences & the Law* 2003;21(4):415-27. [2]
25. Coviello DM, Zanis DA, Wesnoski SA, Alterman AI. The effectiveness of outreach case management in re-enrolling discharged methadone patients. *Drug and Alcohol Dependence* 2006;85(1):56-65. [3]
26. Cox GB, Walker RD, Freng SA, Short BA, Meijer L. Outcome of a Controlled Trial of the Effectiveness of Intensive Case Management for Chronic Public Inebriates. *Journal of Studies on Alcohol* 1998;59(5):523-32. [3]
27. D'Amico EJ, Miles JN, Stern SA, Meredith LS. Brief motivational interviewing for teens at risk of substance use consequences: a randomised pilot study in a primary care clinic. *Journal of Substance Abuse Treatment* 2008;35(1):53-61. [5]
28. De Wildt WA, Schippers GM, van den Brink W, Potgieter AS, Deckers F, Bets D. Does psychosocial treatment enhance the efficacy of Acamprosate in patients with alcohol problems?. *Alcohol and alcoholism (Oxford, Oxfordshire)* 2002;37(4):375-382. [5]
29. Deschenes EP, Greenwood PW. Maricopa-County Drug Court - an innovative program for 1st-time drug offenders on probation. *Justice System Journal* 1994;17(1):99-115. [2]
30. Dolan K A, Shearer J, MacDonald M, Mattick RP, Hall W, Wodak AD. A randomised controlled trial of methadone maintenance treatment versus wait list control in an Australian prison system. *Drug and Alcohol Dependence* 2003;72(1):59-65. [2]
31. Elk R, Mangus L, Rhoades H, Andres R, Grabowski J. Cessation of cocaine use during pregnancy: effects of contingency management interventions on maintaining abstinence and complying with prenatal care. *Addictive Behaviors* 1998;23(1):57-64. [4]
32. Emmen MJ, Schippers GM, Wollersheim H, Bleijenberg G. Adding psychologist's intervention to physicians' advice to problem drinkers in the outpatient clinic. *Alcohol and Alcoholism* 2005;40(3):219-26. [5]

33. Feldstein SW, Forcehimes AA. Motivational interviewing with underage college drinkers: a preliminary look at the role of empathy and alliance. *American Journal of Drug and Alcohol Abuse* 2007;33(5):737-46.
34. Freyer-Adam J, Coder B, Baumeister SE, Bischof G, Riedel J, Paatsch K, et al. Brief alcohol intervention for general hospital inpatients: A randomised controlled trial. *Drug and Alcohol Dependence* 2008;93(3):233-43. [5]
35. Gottfredson DC, Exum ML. The Baltimore City drug treatment court: One-year results from a randomized study. *Journal of Research in Crime and Delinquency* 2002;39(3):337-56. [2]
36. Guydish J, Werdegar D, Clark W, Sorensen JL, Acampora A. Drug abuse day treatment: A randomised clinical trial comparing day and residential treatment programs. *Journal of Consulting and Clinical Psychology* 1998;66(2):280-9. [1]
37. Haapanen R, Britton L. Drug testing for youthful offenders on parole: An experimental evaluation. *Criminology and Public Policy* 2002;1(2):217-44. [2]
38. Hanlon TE, Bateman RW, O'Grady KE. The relative effects of three approaches to the parole supervision of narcotic addicts and cocaine abusers. *Prison Journal* 1999;79(2):163-81. [2]
39. Haug N, Svikis D, DiClemente C. Motivational enhancement therapy for nicotine dependence in methadone- maintained pregnant women. *Psychology of Addictive Behaviors* 2004;18(3):289-92. [4]
40. Henggeler SW, Pickrel SG, Brondino MJ. Multisystemic treatment of substance-abusing and dependent delinquents: outcomes, treatment fidelity, and transportability. *Mental Health Services Research* 1999;1(3):171-84. [2]
41. Jones HE, Haug N, Silverman K, Stitzer M, Svikis D. The effectiveness of incentives in enhancing treatment attendance and drug abstinence in methadone-maintained pregnant women. *Drug and Alcohol Dependence* 2001;61(3):297-306. [4]
42. Jones HE, Stitzer M, Svikis D. Improving treatment outcomes for pregnant drug-dependent women using low-magnitude voucher incentives. *Addictive Behaviors* 2000;25(2):263-7. [4]
43. Kadden RM, Litt MD, Kabela-Cormier E, Petry NM. Abstinence rates following behavioral treatments for marijuana dependence. *Addictive Behaviors* 2007;32(6):1220-36. [5]
44. Kahler CW, Read JP, Ramsey SE, Stuart GL, McCrady BS, Brown RA. Motivational enhancement for 12-step involvement among patients undergoing alcohol detoxification. *Journal of Consulting and Clinical Psychology* 2004;72(4):736-41. [5]
45. Kavanagh DJ, Young R, White A, Saunders JB, Wallis J, Shockley N, Jenner L, et al. A brief motivational intervention for substance misuse in recent-onset psychosis. *Drug and Alcohol Review* 2004;23(2):151-5. [5]
46. Kay-Lambkin FJ, Baker AL, Lewin TJ, Carr VJ. Computer-based psychological treatment for comorbid depression and problematic alcohol and/or cannabis use: a randomized controlled trial of clinical efficacy. *Addiction* 2009;104:378-88. [5]
47. Kelly AB, Halford WK, Young RM. Maritally distressed women with alcohol problems: the impact of a short-term alcohol-focused intervention on drinking behaviour and marital satisfaction. *Addiction* 2000;95(10):1537-49. [5]
48. Maisto SA, Conigliaro J, McNeil M, Kraemer K, Conigliaro RL, Kelley ME. Effects of two types of brief intervention and readiness to change on alcohol use in hazardous drinkers. *Journal of Studies on Alcohol* 2001;62(5):605-14. [5]
49. Marijuana Treatment Project Research Group. Brief treatments for cannabis dependence: findings from a randomized multi site trial. *Journal of Consulting and Clinical Psychology* 2004;72(3):455-66. [5]
50. Marsden J, Stillwell G, Barlow H, Boys A, Taylor C, Hunt N, et al. An evaluation of a brief motivational intervention among young ecstasy and cocaine users: no effect on substance and alcohol use outcomes. *Addiction* 2006;101(7):1014-26. [5]
51. Martin G, Copeland J. The adolescent cannabis check-up: Randomized trial of a brief intervention for young cannabis users. *Journal of Substance Abuse Treatment* 2008;34(4):407-14. [5]
52. Martin SS, Scarpitti SR. An intensive case management approach for paroled IV drug users. *Journal of Drug Issues* 1993;23(1):43-59. [2] and [3]
53. Martino S, Carroll KM, Nich C, Rounsaville BJ. A randomized controlled pilot study of motivational interviewing for patients with psychotic and drug use disorders. *Addiction* 2006;101(10):1479-92. [5]
54. Mastroleone NR, Turrisi R, Carney JV, Ray AE, Larimer ME. Examination of post training supervision of peer counsellors in a motivational enhancement intervention to reduce drinking in a sample of heavy-drinking college students. *Journal of Substance Abuse Treatment* 2010;39:289-97. [5]

55. MATCH Project Research Group. Project MATCH (Matching Alcoholism Treatment to Client Heterogeneity): rationale and methods for a multisite clinical trial matching patients to alcoholism treatment. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research* 1993;17(6):1130-45. [5]
56. McCambridge J, Slym RL, Strang J. Randomized controlled trial of motivational interviewing compared with drug information and advice for early intervention among young cannabis users. *Addiction* 2008;103(11):1809-18. [5]
57. McCusker J, Bigelow C, Vickers-Lahti M, Spotts D, Garfield R, Frost R. Planned duration of residential drug abuse treatment: efficacy versus effectiveness. *Addiction* 1997;92(11):1467-78. [1]
58. McCusker J, Vickers-Lahti M, Stoddard A, Hindin R, Bigelow C, Zorn M et al. The effectiveness of alternative planned durations of residential drug abuse treatment. *American Journal of Public Health* 1995;85(10):1426-9. [1]
59. Miller WR, Yahne CE, Tonigan JS. Motivational interviewing in drug abuse services: a randomised trial. *Journal of Consulting and Clinical Psychology* 2003;71(4):754-63. [5]
60. Morgenstern J, Blanchard KA, McCrady BS, McVeigh KH, Morgan TJ, Pandina RJ. Effectiveness of intensive case management for substance-dependent women receiving temporary assistance for needy families. *American Journal of Public Health* 2006;96(11):2016-23. [3]
61. Morgenstern J, Bux DA, Parsons J, Hagman BT, Wainberg M, Irwin T. Randomized trial to reduce club drug use and HIV risk behaviours among men who have sex with men. *Journal of Consulting and Clinical Psychology* 2009;77(4):645-56. [5]
62. Morse GA, Calsyn RJ, Klinkenberg WD, Wolf N, Drake RE, et al. Treating homeless clients with severe mental illness and substance use disorders: costs and outcomes. *Community Mental Health Journal* 2006;42(2):377-404. [3]
63. Mullins SM, Suarez M, Ondersman SJ, Page MC. The impact of motivational interviewing on substance abuse treatment retention: A randomized control trial of women involved with child welfare. *Journal of Substance Abuse Treatment* 2004;27(1):51-8. [4]
64. Naar-King S, Wright K, Parsons JT, Frey M, Templin T, Lam P, et al. Healthy Choices: Motivational enhancement therapy for health risk behaviours in HIV-positive youth. *AIDS Education and Prevention* 2006;18(1):1-11. [5]
65. Naber D, Haasen C. The German model project for heroin assisted treatment of opioid dependent patients - a multi-centre randomised, controlled treatment study. Hamburg, DE: Centre for Interdisciplinary Addiction Research of Hamburg University, 2006. [3]
66. Nemes S, Wish ED, Messina N. Comparing the impact of standard and abbreviated treatment in a therapeutic community. Findings from the district of Columbia treatment initiative experiment. *Journal of Substance Abuse Treatment* 1999;17(4):339-47. [1]
67. Nielsen AL, Scarpitti FR, Inciardi J A. Integrating the therapeutic community and work release for drug-involved offenders The CREST Program. *Journal of Substance Abuse Treatment* 1996;13(4):349-58. [2]
68. Nuttbrock LA, Rahav M, Rivera JJ, Ng-Mak DS, Link BG. Outcomes of homeless mentally ill chemical abusers in community residences and a therapeutic community. *Psychiatric Services* 1998;49(1):68-76. [1]
69. O'Neill K, Baker A, Cooke M, Collins E, Heather N, Wodak A. Evaluation of a cognitive-behavioural intervention for pregnant injecting drug users at risk of HIV infection. *Addiction* 1996;91(8):1115-25. [4]
70. Parsons JT, Golub SA, Rosof E, Holder C. Motivational interviewing and cognitive-behavioral intervention to improve HIV medication adherence among hazardous drinkers: a randomized controlled trial. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes* 2007;46(4):443-50. [5]
71. Petersilia J, Turner S, Deschenes EP. Intensive supervision programs for drug offenders. In: JM Byrne & AJ Lurigio, editor(s). *Smart sentencing: The emergence of intermediate sanctions*. Thousand Oaks, CA: Sage Publications Inc, 1992:18-37. [2]
72. Peterson PL, Baer JS, Wells EA, Ginzler JA, Garrett SB. Shortterm effects of a brief motivational intervention to reduce alcohol and drug risk among homeless adolescents. *Psychology of Addictive Behaviors* 2006;20(3):254-64. [5]
73. Rapp RC, Siegal HA, Li L, Saha P. Predicting postprimary treatment services and drug use outcome: a multivariate analysis. *American Journal of Drug and Alcohol Abuse* 1998;24(4):603-15. [3]
74. Rapp RC, Xu J, Carr CA, Lane DT, Wang J, Carlson RG. Treatment barriers identified by substance abusers assessed at a centralized intake unit. *Journal of Substance Abuse Treatment* 2006;30(3):227-35. [3]
75. Rhodes W, Gross M. Case management reduces drug use and criminality among drug-involved arrestees: An experimental evaluation of and HIV prevention intervention. Washington DC: National Institute of Justice, 1997. [3]

76. Rohsenow DJ, Monti PM, Martin RA, Colby SM, Myers MG, Gulliver SB, et al. Motivational enhancement and coping skills training for cocaine abusers: effects on substance use outcomes. *Addiction* 2004;99(7):862-74. [5]
77. Rossman S, Sridharan S, Gouvis C, Buck J, Morley E. Impact of the Opportunity to Succeed (OPTS) aftercare program for substance-abusing felons: Comprehensive final report. Washington D.C.: Urban Institute, 1999. [2]
78. Sacks S, Sacks JY, McKendrick K, Banks S, Stommel J. Modified TC for MICA inmates in correctional settings: crime outcomes. *Behavioural Sciences and the Law* 2004;22(4):477-501 [1] and [2]
79. Saitz R, Palfai TP, Cheng DM, Horton NJ, Freedner N, Dukes K, et al. Brief intervention for medical inpatients with unhealthy alcohol use: a randomised, controlled trial. *Annals of Internal Medicine* 2007;146(3):167-76. [5]
80. Schaus JF, Sole ML, McCoy TP, Mullett N, O'Brien MC. Alcohol screening and brief intervention in a college student health centre: a randomised controlled trial. *Journal of Studies on Alcohol and Drugs* 2009;Supplement 16:131-41. [5]
81. Scott CK., Sherman RE, Foss MA, Godley L. Impact of centralized intake on case management services. *Journal of Psychoactive Drugs* 2002;34(1):31-7. [3]
82. Sellman JD, Sullivan PF, Dore GM, Adamson SJ, MacEwan I. A randomised controlled trial of motivational enhancement therapy (MET) for mild to moderate alcohol dependence. *Journal of Studies on Alcohol* 2001;62(3):389-96. [5]
83. Silverman K, Svikis D, Eobles E, Stitzer M, Bigelow GE. A reinforcement-based therapeutic workplace for the treatment of drug abuse: six-month abstinence outcomes. *Experimental and clinical psychopharmacology* 2001;9(1):14-23. [4]
84. Sorensen JL, Dilley J, London J, Okin RL, Delucchi KL, Phibbs CS. Case management for substance abusers with HIV/AIDS: a randomized clinical trial. *American Journal of Drug and Alcohol Abuse* 2003;29(1):133-50. [3]
85. Sorensen JL, Masson CL, Delucchi K, Sporer K, Barnett PG, Mitsuishi F, et al. Randomized trial of drug abuse treatment-linkage strategies. *Journal of Consulting and Clinical Psychology* 2005;73(6):1026-35. [3]
86. Stein MD, Caviness CM, Anderson BJ, Hebert M, Clarke JG. A brief alcohol intervention for hazardously drinking incarcerated women. *Addiction* 2010;105:466-75. [5]
87. Stein MD, Charuvastra A, Maksad J, Anderson BJ. A randomized trial of a brief alcohol intervention for needle exchangers (BRAINE). *Addiction* 2002;97(6):691-700. [5]
88. Stein MD, Herman DS, Anderson BJ. A motivational intervention trial to reduce cocaine use. *Journal of Substance Abuse Treatment* 2009;36(1):118-25. [5]
89. Stephens RS, Roffman RA, Fearer SA, Williams C, Burke RS. The Marijuana Check-up: promoting change in ambivalent marijuana users. *Addiction* 2007;102(6):947-57. [5]
90. Stotts AL, Potts GF, Ingersoll G, George MR, Martin LE. Preliminary feasibility and efficacy of a brief motivational intervention with psychophysiological feedback for cocaine abuse. *Substance Abuse* 2006;27(4):9-20. [5]
91. Stotts AL, Schmitz JM, Rhoades HM, Grabowski J. Motivational interviewing with cocaine-dependent patients: a pilot study. *Journal of Consulting and Clinical Psychology* 2001;69(5):858-62. [5]
92. Svikis D, Lee JH, Haug N, Stitzer M. Attendance incentives for outpatient treatment: effects in methadone- and nonmethadone-maintained pregnant drug dependent women. *Drug and Alcohol Dependence* 1997;48(1):33-41. [4]
93. Thush C, Wiers RW, Moerbeek M, Ames SL, Grenard JL, Sussman S, et al. Influence of motivational interviewing on explicit and implicit alcohol-related cognition and alcohol use in at-risk adolescents. *Psychology of Addictive Behaviors* 2009;23(1):146-51. [5]
94. UKATT Research Team. Effectiveness of treatment for alcohol problems: findings of the randomised UK alcohol treatment trial (UKATT). *BMJ* 2005;331(7516):541. [5]
95. Walitzer KS, Dermen KH, Barrick C. Facilitating involvement in Alcoholics Anonymous during outpatient treatment: a randomized clinical trial. *Addiction* 2009;104(3):391-401. [5]
96. Walker DD, Roffman RA, Stephens RS, Wakana K, Berghuis J, Kim W. Motivational enhancement therapy for adolescent marijuana users: a preliminary randomised controlled trial. *Journal of Consulting and Clinical Psychology* 2006;74(3):628-32. [5]
97. Walters ST, Vader AM, Harris TR, Field CA, Jouriles EN. Dismantling motivational interviewing and feedback for college drinkers: a randomised clinical trial. *Journal of Consulting and Clinical Psychology* 2009;77(1):64-73. [5]
98. Wexler HK, DeLeon G, Thomas G, Kressel D, Peters J. The Amity prison TC evaluation - reincarceration outcomes. *Criminal Justice and Behavior* 1999;26(2):147-67. [1] and [2]



99. White HR, Morgan TJ, Pugh LA, Celinska K, Labouvie EW, Pandina RJ. Evaluating two brief substance-use interventions for mandated college students. *Journal of Studies on Alcohol* 2006;67: 309-17. [5]
100. Winhusen T, Kropp F, Babcock D, Hague D, Erickson SJ, Renz C, et al. Motivational enhancement therapy to improve treatment utilization and outcome in pregnant substance users. *Journal of Substance Abuse Treatment* 2008;35:161-73. [5]
101. Winters KC, Leitten W. Brief intervention for drug-abusing adolescents in a school setting. *Psychology of Addictive Behaviors* 2007;21(2):249-54. [5]
102. Wood MD, Capone C, Laforge R, Erickson DJ, Brand NH. Brief motivational intervention and alcohol expectancy challenge with heavy drinking college students: A randomised factorial study. *Addictive Behaviors* 2007;32(11):2509-28. [5]
103. Zanis DA., McLellan TA., Alterman AI, Cnaan RA. Efficacy of enhanced outreach counseling to reenroll high-risk drug users 1 year after discharge from treatment. *American Journal of Psychiatry* 1996;153(8):1095-6. [3]

### Appendice 3

Sintesi statistiche dei risultati delle revisioni sugli interventi per poliabuso

#### **[2] Interventi farmacologici e/o psicosociali per abuso di sostanze somministrati nei tribunali, nelle carceri o in comunità per tossicodipendenti che hanno commesso reati (3, 2006)**

<i>Esito</i>	<i>N. Studi</i>	<i>N.Partecipanti</i>	<i>Stima dell'effetto (95%IC)</i>	<i>Risultato</i>
<u>Interventi nei tribunali: test per le droghe verso routine</u>				
Arresti a 90 giorni	2	1124	OR 1.33 (da 1.04 a 1.70)	In favore dei test
<u>Interventi in strutture protette: Comunità terapeutica e controlli dopo la dimissione verso routine</u>				
Incarcerazioni ad 1 anno	2	951	OR 0.66 (da 0.38 a 1.15)	senza differenze statisticamente significative
<u>Interventi di Comunità: supervisione intensiva verso routine</u>				
Recidive ad 1 anno	4	399	OR 1.98 (da 1.01 a 3.87)	In favore della routine
Arresti ad 1 anno	4	399	OR 1.49 (da 0.88 a 2.51)	senza differenze statisticamente significative
Arresti per droga ad 1 anno,	4	399	OR 1.10 (da 0.50 a 2.39)	senza differenze statisticamente significative
Condanne ad 1 anno	4	399	OR 0.93 (da 0.55 a 1.58)	senza differenze statisticamente significative
Incarcerazione ad 1 anno	4	399	OR 0.88 (da 0.50 a 1.54)	senza differenze statisticamente significative
<u>Interventi di Comunità: supervisione intensiva e sorveglianza verso supervisione intensiva</u>				
Recidive ad 1 anno	3	150	OR 2.09 (da 0.86 a 5.07)	senza differenze statisticamente significative
Arresti ad 1 anno	3	150	OR 1.22 (da 0.51 a 2.88)	senza differenze statisticamente significative
Arresti per droga ad 1 anno,	3	150	OR 1.29 (da 0.35 a 4.85)	senza differenze statisticamente significative
Condanne ad 1 anno	3	150	OR 1.14 (da 0.22 a 5.91)	senza differenze statisticamente significative
Incarcerazione ad 1 anno	3	150	OR 1.30 (da 0.39 a 4.30)	senza differenze statisticamente significative

#### **[3] Continuità assistenziale per i disturbi da uso di sostanze (4, 2007)**

<i>Esito</i>	<i>N. Studi</i>	<i>N.Partecipanti</i>	<i>Stima dell'effetto (95%IC)</i>	<i>Risultato</i>
<u>Continuità assistenziale verso routine</u>				
Uso di droghe	8	2391	SMD +0.12 (da -0.06 a +0.29)	senza differenze statisticamente significative
Uso di droghe al follow up	8	2544	SMD +0.16 (da +0.08 a +0.24)	In favore della routine
Uso di alcol	2	340	SMD +0.01 (da -0.40 a +0.42)	senza differenze statisticamente significative
Problemi legali e comportamenti criminali	4	1848	SMD +0.05 (da -0.05 a +0.14)	senza differenze statisticamente significative
Sintomi psichiatrici	2	254	SMD +0.01 (da -0.23 a +0.26)	senza differenze statisticamente significative
Situazione generale di vita	3	344	SMD +0.23 (da +0.01 a +0.44)	in favore della continuità assistenziale
Comportamenti a rischio HIV	4	1516	SMD +0.04 (da -0.06 a +0.15)	senza differenze statisticamente significative
Agganci positivi con altri servizi	11	3132	SMD +0.23 (da +0.01 a +0.44)	in favore della continuità assistenziale
Agganci positivi con altri servizi follow up	11	3661	SMD +0.36 (da +0.29 a +0.42)	in favore della continuità assistenziale
<u>Continuità assistenziale verso altri trattamenti specifici</u>				
Uso di droghe	2	711	SMD +0.23 (da +0.08 a +0.38)	in favore del controllo
Salute fisica	2	711	SMD +0.07 (da -0.08 a +0.22)	senza differenze statisticamente significative
Agganci positivi con altri servizi	2	887	SMD +0.22 (da +0.08 a +0.35)	in favore della continuità assistenziale



#### **[4] Interventi psicosociali per donne in gravidanza somministrati in ambulatori per il trattamento delle tossicodipendenze (4, 2007)**

<i>Esito</i>	<i>N. Studi</i>	<i>N.Partecipanti</i>	<i>Stima dell'effetto (95%IC)</i>	<i>Risultato</i>
<u>Qualsiasi trattamento psicosociale verso controllo</u>				
Ritenzione in trattamento	7	439	RR 1.02 (da 0.92 a 1.13)	senza differenze statisticamente significative
Ritenzione ad 1 mese o più	3	239	RR 1.02 (da 0.87 a 1.33)	senza differenze statisticamente significative
<u>Intervista motivazionale verso controllo</u>				
Ritenzione in trattamento	3	226	RR 0.93 (da 0.81 a 1.06)	senza differenze statisticamente significative

#### **[5] Intervista motivazionale per l'abuso di sostanze (5, 2011)**

<i>Esito</i>	<i>N. Studi</i>	<i>N.Partecipanti</i>	<i>Stima dell'effetto (95%IC)</i>	<i>Risultato</i>
<u>Nessun intervento verso Intervista motivazionale</u>				
Uso di sostanze subito dopo l'intervento	4	202	SMD +0.79 (da +0.48 a +1.09)	in favore della intervista motivazionale
Uso di sostanze al follow up a breve termine	15	2327	SMD +0.17 (da +0.09 a +0.26)	in favore della intervista motivazionale
Uso di sostanze al follow up a medio termine	12	2326	SMD +0.15 (da +0.04 a +0.25)	in favore della intervista motivazionale
Uso di sostanze al follow up a lungo termine	1	363	SMD +0.06 (da -0.16 a +0.28)	senza differenze statisticamente significative
Disponibilità al cambiamento	5	1495	SMD +0.06 (da -0.11 a +0.22)	senza differenze statisticamente significative
Ritenzione in trattamento	2	427	SMD +0.06 (da 0.00 a +0.52)	in favore della intervista motivazionale
<u>Trattamento standard verso Intervista motivazionale</u>				
Uso di sostanze subito dopo l'intervento	9	1940	SMD +0.01 (da -0.09 a +0.11)	senza differenze statisticamente significative
Uso di sostanze al follow up a breve termine	10	2102	SMD +0.01 (da -0.08 a +0.10)	senza differenze statisticamente significative
Uso di sostanze al follow up a medio termine	5	890	SMD +0.08 (da -0.05 a +0.21)	senza differenze statisticamente significative
Ritenzione in trattamento	4	1354	SMD -0.11 (da -0.41 a +0.19)	senza differenze statisticamente significative
<u>Interventi di valutazione e feedback verso Intervista motivazionale</u>				
Uso di sostanze subito dopo l'intervento	7	986	SMD +0.12 (da -0.01 a +0.24)	senza differenze statisticamente significative
Uso di sostanze al follow up a breve termine	2	265	SMD +0.38 (da +0.10 a +0.66)	in favore della intervista motivazionale
<u>Altri interventi "attivi" verso Intervista motivazionale</u>				
Uso di sostanze subito dopo l'intervento	2	185	SMD -0.07 (da -0.37 a +0.23)	senza differenze statisticamente significative
Uso di sostanze al follow up a breve termine	12	2137	SMD +0.02 (da -0.07 a +0.12)	senza differenze statisticamente significative
Uso di sostanze al follow up a medio termine	6	1586	SMD -0.02 (da -0.16 a +0.13)	senza differenze statisticamente significative
Uso di sostanze al follow up a lungo termine	2	437	SMD -0.03 (da -0.21 a +0.14)	senza differenze statisticamente significative
Disponibilità al cambiamento	2	350	SMD -0.03 (da -0.24 a +0.18)	senza differenze statisticamente significative
Ritenzione in trattamento	5	447	SMD +0.01 (da -0.45 a +0.47)	senza differenze statisticamente significative



## **LE REVISIONI E I PROTOCOLLI PUBBLICATI DAL GRUPPO DROGHE ED ALCOL RELATIVE AGLI INTERVENTI DI PREVENZIONE**

Aggiornato al **31/11/2011** (Cochrane Library, issue 12.2011)

**Laura Amato, Marina Davoli, Zuzana Mitrova**

**Dipartimento di Epidemiologia del Servizio Sanitario Regionale, Regione Lazio**

**Base editoriale del gruppo Cochrane su Droghe ed Alcol in collaborazione con Osservatorio Fumo, Droga ed Alcol Istituto Superiore di Sanità**

A gennaio 2012, rispetto agli interventi di prevenzione, Il Gruppo Cochrane Droghe ed alcol ha pubblicato **7** revisioni e 2 protocolli di revisione, inoltre ha registrato 1 titolo che presto diventerà protocollo e poi revisione.

E' stata inoltre pubblicata una overview che sintetizza i risultati delle revisioni relative ai trattamenti farmacologici per il trattamento della sindrome di astinenza da alcol.

### **Revisioni:**

1. Interventi nelle scuole per la prevenzione dell'uso di sostanze illegali
2. Interventi per la prevenzione dell'uso di droghe svolti in setting non scolastici
3. Interventi che utilizzano le "norme sociali" per ridurre l'abuso di alcol tra i giovani nelle Università o nei College
4. Programmi di prevenzione universale per l'abuso di alcol nei giovani svolti nelle scuole
5. Programmi di prevenzione universale con più componenti per l'abuso di alcol nei giovani
6. Programmi familiari di prevenzione universale per l'abuso di alcol nei giovani
7. Mentoring di bambini e adolescenti per prevenire l'uso di alcol e droghe

### **Protocolli pubblicati**

1. Intervista motivazionale per prevenire l'abuso di alcol nei giovani
2. Campagne di mass media per la prevenzione dell'uso di sostanze illegali tra i giovani

### **Titoli Registrati**

1. Approcci di tipo comportamentale nella scuola primaria per la prevenzione dell'uso di alcol e droghe

Al fine di favorire la pratica della medicina basata sulle migliori prove disponibili, prima della sintesi dei risultati delle revisioni, è stato inserito un box con le implicazioni per la pratica clinica scritte dagli autori delle revisioni stesse.

### **Glossario**

RR= Rischio Relativo

IC= Intervello di Confidenza

SMD = Differenze Standardizzate tra Medie

WMD = Differenze Pesate tra Medie

Nota bene: La precisione della stima è misurata con gli intervalli di confidenza al 95% sempre

**[1] Interventi nelle scuole per la prevenzione dell'uso di sostanze illegali**

Faggiano F, Vigna-Taglianti FD, Versino E, Zambon A, Borraccino A, Lemma P.  
Cochrane Database of Systematic Reviews **2, 2005**

**Implicazioni per la Pratica Clinica**

I risultati di questa revisione sistematica dimostrano che i programmi che favoriscono lo sviluppo di capacità individuali sono l'intervento più efficace tra quelli condotti in ambiente scolastico e tesi a prevenire l'uso di droghe tra i giovanissimi. I programmi condotti a scuola che offrono solo informazioni o che sono focalizzati soltanto sull'affettività, dovrebbero essere svolti solo in contesti sperimentali per consentirne un'accurata valutazione.

**Obiettivi:** Valutare l'efficacia degli interventi preventivi nelle scuole paragonati con le normali attività curricolari od altri tipi di interventi scolastici nel dare conoscenze specifiche, sviluppare capacità specifiche o nel promuovere cambiamenti negli atteggiamenti e nei comportamenti allo scopo di ridurre l'incidenza del primo uso, della frequenza e della quantità di sostanza stupefacente assunta e la prevalenza di assuntori di sostanze fra gli alunni della scuola dell'obbligo e secondaria.

**Strategia di ricerca:** Il registro specializzato del Gruppo Cochrane Droghe ed Alcol fino a Febbraio 2004, il Registro Cochrane dei trial controllati (CENTRAL, Cochrane Library Issue 2, 2004), MEDLINE (1966 - Febbraio 2004), EMBASE (1988 - Febbraio 2004) e riferimenti bibliografici degli articoli.

**N° e disegno degli studi:** La ricerca in letteratura ha portato all'identificazione di 82 studi, di questi 32 avevano le caratteristiche necessarie per essere inseriti nella revisione; il numero totale degli studenti era di 50224. Tutti e 32 gli studi sono stati condotti in Nord America

**Risultati:***Risultati da studi controllati randomizzati*

Gli interventi mirati all'acquisizione di conoscenze verso attività curricolari, sono efficaci nell'aumentare le conoscenze sulle droghe, SMD 0.91 (IC da 0.42 a 1.39).

Gli interventi sull'acquisizione di capacità di relazione sociale verso attività curricolari migliorano l'acquisizione di conoscenze sulle droghe WMD +2.60 (IC da +1.17 a +4.03), la capacità di prendere decisioni SMD +0.78 (da +0.46 a +1.09), l'autostima SMD +0.22 (IC da +0.03 a +0.40) e la resistenza alle pressioni dei pari RR 2.05 (IC da 1.24 a 3.42), sono inoltre efficaci nel ridurre l'uso di cannabinoidi RR 0.82 (IC da 0.73 a 0.92) e di droghe "pesanti" RR 0.45 (IC da 0.24 a 0.85).

Il confronto tra interventi sull'acquisizione di capacità di relazione sociale e quelli mirati all'acquisizione di conoscenze non ha evidenziato differenze statisticamente significative.

Gli interventi sull'acquisizione di capacità di relazione sociale verso quelli mirati ad intervenire sulla sfera emotiva si sono dimostrati più efficaci solo nel migliorare l'autostima WMD +1.90 (IC da +0.25 a +3.55).

*Risultati da CPS*

Non è stato possibile condurre metanalisi sui risultati di questi studi, nei confronti effettuati nei singoli studi non emergono differenze significative tra i confronti.

**Conclusioni:** I risultati di questa revisione dimostrano che gli interventi di prevenzione in ambito scolastico tesi a sviluppare capacità sociali specifiche sono quelli più efficaci per prevenire l'uso precoce di sostanze. Gli interventi mirati all'acquisizione di migliori conoscenze o quelli focalizzati soltanto sulla dimensione affettiva dovrebbero ancora essere oggetto di studi di valutazione.

## **[2] Interventi per la prevenzione dell'uso di droghe svolti in setting non scolastici**

Gates S, McCambridge J, Smith LA, Foxcroft DR.

Cochrane Database of Systematic Reviews **1, 2006**

### **Implicazioni per la Pratica Clinica**

Nessuno degli interventi studiati ha dimostrato di essere inequivocabilmente efficace, ed il rapporto costi benefici non è stato valutato. E' pertanto difficile poter raccomandare il loro utilizzo almeno finchè non vengano condotte nuove ricerche.

**Obiettivi:** 1. Valutare l'efficacia degli interventi di prevenzione svolti in setting non scolastici e mirati a prevenire o a ridurre l'uso di droghe nei giovani con meno di 25 anni; 2. Studiare se l'effetto di questi interventi è modificato dal tipo di intervento proposto, dal setting e dall'età della popolazione a cui viene proposto; 3. Identificare le aree per cui sono necessari nuovi studi.

**Strategia di ricerca:** Il Registro Cochrane dei trial controllati (CENTRAL, Cochrane Library Issue 4, 2004), MEDLINE (1966 - 2004), EMBASE (1980 - 2004), PsycInfo (1972 - 2004), SIGLE (1980 - 2004), CINAHL (1982 - 2004) and ASSIA (1987 - 2004) e riferimenti bibliografici degli articoli.

**N° e disegno degli studi:** La ricerca in letteratura ha portato all'identificazione di 49 studi. Di questi, 17, hanno soddisfatto tutti i criteri necessari per essere inclusi. Il numero totale di adolescenti trattati era di 24482 persone ma due studi non riportavano il numero di partecipanti. 16 studi sono stati condotti in Nord America, ed 1 in Asia.

### **Risultati:**

I diciassette studi inclusi valutavano quattro differenti tipi di intervento: intervista motivazionale o intervento breve, training educativi o mirati all'acquisizione di capacità sociali, interventi familiari e interventi di comunità che utilizzavano multicomponenti. Non è stato possibile condurre delle metaanalisi a causa della diversità degli interventi studiati. Molti studi avevano seri problemi metodologici soprattutto un'alta percentuale di persi al follow up, per cui i risultati attendibili si basano su pochi studi. Uno studio che considerava l'intervista motivazionale dimostra che questo intervento è utile rispetto all'uso di cannabinoidi. Tre differenti interventi familiari (Focus on Families, Iowa Strengthening Families Program and Preparing for the Drug-Free Years), ognuno dei quali valutato in diversi singoli studi, sembravano essere utili nel prevenire l'uso di cannabinoidi. Gli studi di comunità con multi componenti non hanno dimostrato effetti significativi per quanto riguarda l'uso di droghe ed infine due studi sui training educativi o mirati all'acquisizione di capacità sociali non hanno evidenziato differenze rispetto ai gruppi di controllo.

**Conclusioni:** Vi è una mancanza di evidenza circa l'efficacia degli interventi considerati. L'intervista motivazionale ed alcuni interventi familiari possono offrire qualche beneficio. Una valutazione costi-efficacia non è stata considerata in nessuno degli studi inclusi, future ricerche sono necessarie per valutare se questo tipo di interventi debbano essere raccomandati.

### **[3] Interventi che utilizzano le “norme sociali” per ridurre l’abuso di alcol tra i giovani nelle Università e nei College**

Moreira MT, Smith LA, Foxcroft D.

Cochrane Database of Systematic Reviews **3, 2009**

#### **Implicazioni per la Pratica Clinica**

I risultati di questa revisione sistematica suggeriscono che gli interventi individuali e personalizzati che utilizzano le norme sociali riducono nell'immediato e a breve termine, l'uso e l'abuso di alcol, ed i problemi ad esso correlati, tra gli studenti dei College e delle Università. L'utilizzo di questo intervento dovrebbe essere considerato anche per altri tipi di setting poiché è un intervento con un buon rapporto costo-efficacia per ridurre l'uso di alcol e i danni ad esso correlate. Per ottenere i feedback sui cambiamenti delle norme sociali, l'utilizzo dei computer e del web è sicuramente economico e funzionale. Coloro che si occupano di interventi di prevenzione e i decisori politici ed amministrativi dovrebbero considerare l'opportunità di utilizzare quest'approccio per la prevenzione dell'abuso di alcol.

**Obiettivi:** Determinare se i feedback sulle “norme sociali” riducono l'abuso di alcol tra gli studenti dei College e delle Università

**Strategia di ricerca** Il Registro Cochrane dei trial controllati (CENTRAL, Cochrane Library Issue 2, 2008), MEDLINE; EMBASE; PsylInfo; CINAHL (fino a Marzo 2008).

**N° e disegno degli studi:** La ricerca in letteratura ha portato all'identificazione di 58 studi, di questi 22, 9610 studenti, avevano le caratteristiche necessarie per essere inseriti nella revisione; 19 studi sono stati condotti in Nord America e 3 in Australia

#### **Risultati:**

I feedback via web sono risultati efficaci nel ridurre i problemi correlati all'uso di alcol, SMD -0.31 (IC da -0.59 a -0.02), la frequenza del bere SMD -0.38 (IC da -0.63 a -0.13), il picco alcolico ematico, SMD -0.77 (IC da -1.26 a -0.28), la quantità di alcol assunta SMD -0.35 (IC da -0.51 a -0.18), le ubriacature gravi SMD -0.47 (IC da -0.92 a -0.03) e le norme sociali relative all'assunzione di alcol SMD -0.75 (IC da -0.98 a -0.52).

I feedback individuali faccia a faccia sono risultati efficaci per la frequenza del bere SMD -0.39 (IC da -0.66 a -0.12), mentre quelli di gruppo per la quantità di alcol assunta SMD -0.32 (IC da -0.63 a -0.02) e le ubriacature gravi SMD -0.38 (IC da -0.35 a -0.14)

Il feedback postale non dava risultati statisticamente significativi per i problemi correlati all'uso di alcol. La frequenza del bere, il picco alcolico ematico

Tutti gli altri confronti non evidenziavano differenze statisticamente significative.

**Conclusioni:** Il feedback via web e quello con incontri faccia a faccia sono probabilmente efficaci nel ridurre il consumo di alcol. Negli studi non viene mai effettuato un confronto tra queste due modalità, ma il feedback via web sembrerebbe dare migliori risultati su un maggior numero di esiti ed ha sicuramente un costo più basso rispetto agli incontri faccia a faccia per cui dovrebbe essere la modalità preferibile. Gli effetti migliori si notano nei periodi di follow up più brevi (3 mesi).

Per il feedback per posta, per quello che utilizza incontri in gruppo e per le campagne di marketing sulle norme sociali, i risultati degli studi non sono nel complesso favorevoli in modo significativo e per questo queste modalità non dovrebbero essere raccomandate.

#### **[4] Programmi di prevenzione universale per l'abuso di alcol nei giovani svolti nelle scuole**

Foxcroft DR, Tsertsvadze A.

Cochrane Database of Systematic Reviews **5, 2011**

##### **Implicazioni per la Pratica Clinica**

Le prove disponibili suggeriscono che alcuni programmi di prevenzione basati su generici interventi psicosociali e mirati allo sviluppo possono essere efficaci e possono essere considerati una valida opzione sia per lo sviluppo di politiche di prevenzione che nella pratica. Questi programmi sono il "Life Skills Training Program" in Nord America, "Unplugged" in Europa e "Good Behaviour Game" sia in Nord America che in Europa.

Comunque, a causa della variabilità dei risultati sia fra gli studi che fra i sottogruppi dei singoli studi, si raccomanda una particolare attenzione rispetto ai contenuti del programma da adottare ed al contesto in cui viene proposto. Per implementare questi programmi in contesti diversi da quelli in cui sono stati studiati, sarebbero necessari studi valutativi specifici per i singoli contesti.

**Obiettivi:** Valutare sistematicamente l'efficacia dei Programmi di prevenzione universale per l'abuso di alcol nei giovani (fino ai 18 anni) svolti nelle scuole.

**Strategia di ricerca:** Registro Cochrane dei trial controllati (CENTRAL, Cochrane Library Issue 4, 2009), MEDLINE, EMBASE, Project CORK, PsycINFO (tutti da Gennaio 2002 a Luglio 2010)

**N° e disegno degli studi:** La ricerca in letteratura ha portato all'identificazione di 101 studi, di questi 53, 122107 studenti, avevano le caratteristiche necessarie per essere inseriti nella revisione; 41 studi sono stati condotti in Nord America, 6 in Australia 5 in Europa ed 1 in Asia.

##### **Risultati:**

Gli studi inclusi erano di bassa qualità, ed a causa della diversità degli interventi, delle popolazioni e degli esiti considerati, non è stato possibile fare delle sintesi quantitative dei risultati che vengono riportati solo in modo qualitativo. 6/11 studi che valutavano interventi alcol-specifici hanno dimostrato di essere più efficaci delle normali attività curricolari di prevenzione. 14/39 studi che valutavano l'efficacia di interventi di prevenzione generici, hanno registrato una diminuzione dell'uso di alcol osservabile in tutto il campione o in sottogruppi. L'efficacia degli interventi era diversa a seconda del genere, dell'uso di alcol al baseline e dell'etnicità. I risultati dei 3 studi che valutavano interventi mirati alla prevenzione di cannabinoidi, alcol e/o tabacco erano inconsistenti.

**Conclusioni:** I risultati degli studi inclusi non sono univoci, alcuni dimostrano l'efficacia dell'intervento in studio, altri no. Non è facile individuare i possibili parametri che causano questa diversità di risultati. In ogni caso gli effetti positivi più frequentemente osservati erano relativi alle ubriacature e all'assunzione compulsiva di alcol (binge drinking). Le prove disponibili suggeriscono che alcuni programmi di prevenzione basati su generici interventi psicosociali e mirati allo sviluppo possono essere efficaci e possono essere considerati una valida opzione sia per lo sviluppo di politiche di prevenzione che nella pratica. Questi programmi sono il "Life Skills Training Program", "Unplugged" e "Good Behavior Game". In future la ricerca dovrebbe focalizzarsi sui contenuti dei vari programmi rispetto ai contesti in cui vengono proposti.

## **[5] Programmi di prevenzione universale con più componenti per l'abuso di alcol nei giovani**

Foxcroft DR, Tsertsvadze A.

Cochrane Database of Systematic Reviews **9, 2011**

### **Implicazioni per la Pratica Clinica**

Le prove disponibili suggeriscono che i programmi di prevenzione a più componenti possano essere considerate un'opzione sia per lo sviluppo di politiche di prevenzione che nella pratica. Comunque, a causa della variabilità dei risultati sia fra gli studi che fra i sottogruppi dei singoli studi, si raccomanda una particolare attenzione rispetto ai contenuti del programma da adottare ed al contesto in cui viene proposto. Per implementare questi programmi in contesti diversi da quelli in cui sono stati studiati, sarebbero necessari studi valutativi specifici per i singoli contesti.

Le prove disponibili sono troppo poche per poter affermare che i programmi a più componenti siano più efficaci di quelli somministrati in un unico contesto.

**Obiettivi:** Valutare sistematicamente l'efficacia dei Programmi di prevenzione universale che utilizzano più componenti per l'abuso di alcol nei giovani (fino ai 18 anni).

Gli interventi oggetto della revisione erano: qualsiasi programma di prevenzione universale psicosociale o educativo che utilizzava più componenti. Per intervento con più componenti si intende un intervento che comprende interventi somministrati in contesti diversi (ad esempio sia a scuola che a casa).

**Strategia di ricerca:** Registro Cochrane dei trial controllati (CENTRAL, Cochrane Library Issue 4, 2009), MEDLINE, EMBASE, Project CORK, PsycINFO (tutti da Gennaio 2002 a Luglio 2010)

**N° e disegno degli studi:** La ricerca in letteratura ha portato all'identificazione di 67 studi, di questi 20, 53039 giovani, avevano le caratteristiche necessarie per essere inseriti nella revisione; 17 studi sono stati condotti in Nord America, 1 ciascuno in Australia, in Europa ed in Asia.

### **Risultati:**

Gli studi inclusi erano di bassa qualità, ed a causa della diversità degli interventi, delle popolazioni e degli esiti considerati, non è stato possibile fare delle sintesi quantitative dei risultati che vengono riportati solo in modo qualitativo.

12/20 studi hanno dimostrato l'efficacia dell'intervento rispetto al controllo, con una persistenza dell'effetto variabile dai 3 mesi ai 3 anni. Dei rimanenti 8 studi, uno riportava un effetto significativo ma la valutazione era fatta con un solo test e gli altri 7 non evidenziavano differenze significative tra i programmi con più componenti ed i controlli rispetto alla riduzione dell'uso di alcol.

La valutazione dei possibili benefici aggiuntivi di interventi con più componenti rispetto a quelli somministrati in un solo setting, è stata fatta in 7 studi che avevano più bracci di confronto. Solo 1/7 studi ha dimostrato l'efficacia degli interventi somministrati in più di un contesto.

**Conclusioni:** Vi è qualche prova disponibile relativa all'efficacia dei programmi con più componenti per la prevenzione dell'abuso di alcol nei giovani. Tuttavia le prove sono troppo poche per poter affermare che i programmi a più componenti siano più efficaci di quelli somministrati in un unico contesto.

**[6] Programmi familiari di prevenzione universale per l'abuso di alcol nei giovani**

Foxcroft DR, Tsertsvadze A.

Cochrane Database of Systematic Reviews **9, 2011****Implicazioni per la Pratica Clinica**

Le prove disponibili suggeriscono che alcuni programmi familiari di prevenzione possano essere considerate un'opzione sia per lo sviluppo di politiche di prevenzione che nella pratica. Comunque, a causa della variabilità dei risultati sia fra gli studi che fra i sottogruppi dei singoli studi, si raccomanda una particolare attenzione rispetto ai contenuti del programma da adottare ed al contesto in cui viene proposto. Per implementare questi programmi in contesti diversi da quelli in cui sono stati studiati, sarebbero necessari studi valutativi specifici per i singoli contesti.

**Obiettivi:** Valutare sistematicamente l'efficacia dei Programmi familiari di prevenzione universale per l'abuso di alcol nei giovani (fino ai 18 anni).

**Strategia di ricerca:** Registro Cochrane dei trial controllati (CENTRAL, Cochrane Library Issue 4, 2009), MEDLINE, EMBASE, Project CORK, PsycINFO (tutti da Gennaio 2002 a Luglio 2010)

**N° e disegno degli studi:** La ricerca in letteratura ha portato all'identificazione di 60 studi, di questi 12, 11274 giovani, avevano le caratteristiche necessarie per essere inseriti nella revisione; 11 studi sono stati condotti in Nord America, ed 1 in Europa.

**Risultati:**

Gli studi inclusi erano di bassa qualità, ed a causa della diversità degli interventi, delle popolazioni e degli esiti considerati, non è stato possibile fare delle sintesi quantitative dei risultati che vengono riportati solo in modo qualitativo.

9/12 dimostravano una qualche efficacia, rispetto ai controlli, per i programmi familiari con una persistenza dell'effetto sia a medio che a lungo termine. Quattro di questi interventi erano genere specifici, focalizzandosi solo su giovani donne. Tra questi, uno studio, con pochi partecipanti, mostrava un effetto positivo dell'intervento sebbene la differenza con il controllo non raggiungesse la significatività statistica ed altri due studi, con un maggior numero di partecipanti, non evidenziavano differenze statisticamente significative tra gli interventi familiari e quelli di controllo, nel ridurre l'uso di alcol.

**Conclusioni:** I risultati di questa revisione mostrano che le prove relative all'efficacia degli interventi familiari di prevenzione sono poche ma consistenti ed inoltre persistono a medio e a lungo termine.



## **[7] Mentoring di bambini e adolescenti per prevenire l'uso di alcol e droghe**

Thomas RE, Lorenzetti D, Spragins W

Cochrane Database of Systematic Reviews **11, 2011**

### **Implicazioni per la Pratica Clinica**

Qualità delle prove: Non vi sono prove di buona qualità che permettono di affermare che gli sforzi organizzativi e di comunità per attività di mentoring risultino in una diminuzione dell'uso di alcol.

Rapporto rischi benefici: Non è stato riportato alcun evento avverso. Solo un RCT ha riportato una diminuzione significativa dell'uso di alcol ed un altro una diminuzione dell'uso di droghe e quindi i benefici, rispetto agli sforzi per effettuare questi programmi, sono modesti. Dei benefici collaterali potrebbero essere collegati ad una aumentata consapevolezza e ad un aumento delle capacità di affrontare il problema sia a livello di comunità che di genitori che personale (questo esito non è stato considerato nella revisione).

Valori e convinzioni personali: Non vi sono prove che gli studi abbiano considerato come variabile i valori e le convinzioni personali dei mentori. Lo scopo dei coordinatori dei programmi era quello di offrire una relazione personale a lungo termine (almeno un anno) e di formare, valutare e monitorare il lavoro dei mentori.

Utilizzazione delle risorse: Uno sforzo considerevole è stato fatto per formare, valutare e monitorare il lavoro dei mentori e la struttura delle attività di comunità, ma non sono stati riportati problemi relativi al reclutamento dei mentori. Non sono stasi, altresì, riportati dati relativi ai costi degli interventi. I corsi formativi erano gratuiti ed i mentori stessi non venivano pagati per la loro attività.

Fattori che possono aver modificato i risultati sull'efficacia degli interventi in studio: tutti e 4 gli RCT inclusi in questa revisione utilizzavano programmi di formazione continua dei mentori, monitoraggio delle attività di implementazione, attività strutturate dei mentori e frequenza di contatti di supporto ai genitori: Tutte queste attività aumentano il livello di efficacia dei programmi di mentoring, come è stato dimostrato in una revisione sistematica di studi sul mentoring pubblicati tra il 1970 ed 1998 (Dubois 2002).

**Obiettivi:** Valutare l'efficacia dei Programmi di mentoring per prevenire l'uso di alcol e droghe tra gli adolescenti.

**Strategia di ricerca:** Registro Cochrane dei trial controllati (CENTRAL, Cochrane Library Issue 4, 2011), MEDLINE (dal 1950 a Luglio 2011), EMBASE (dal 1980 a Luglio 2011), 5 altri database elettronici ed 11 database di letteratura grigia, riferimenti bibliografici degli articoli e contatti con esperti di mentoring e tossicodipendenza.

**N° e disegno degli studi:** La ricerca in letteratura ha portato all'identificazione di 233 studi, di questi 4, 1,194 adolescenti, avevano le caratteristiche necessarie per essere inseriti nella revisione; tutti e 4 gli studi sono stati condotti in Nord America.

### **Risultati:**

Rispetto alla qualità, nessuno dei 4 RCT inclusi riportava le informazioni necessarie per stabilire se il processo di randomizzazione e di allocazione dei partecipanti ai gruppi di intervento e controllo fosse adeguato. Dato il tipo di intervento non era possibile la cecità, i dati riportati erano completi in 3/4 studi.

Rispetto all'uso di alcol, 3 studi confrontavano l'intervento di mentoring verso nessun intervento, 2 studi, 1116 partecipanti, dimostravano la sua efficacia RR 0.71 (IC da 0.57 a 0.90) e un terzo studio, 194 partecipanti, considerando una differenza tra medie d'uso MD -0.09 (IC da -0.32 a +0.14), non evidenziava differenze statisticamente significative. Il quarto studio, 198 partecipanti, confrontando il mentoring con intervento curricolare, non evidenziava differenze statisticamente significative tra i due interventi MD -0.08 (IC da -0.31 a +0.15)

Rispetto all'uso di droghe non è stato possibile fare sintesi statistiche dei risultati dei tre studi che consideravano questo esito, ma solo uno di loro dava risultati in favore dell'intervento di mentoring.



**Conclusioni:** Tutti e Quattro gli studi inclusi sono stati condotti negli USA ed includevano adolescenti provenienti da minoranze etniche e "deprivati". I partecipanti erano giovani di 12 anni (due studi) o tra i 9 e i 16 anni (due studi). Tutti no usavano né alcol né droghe al momento dell'arruolamento in studio. Durante il periodo osservato, due studi hanno evidenziato che le attività di mentoring riducono il numero di persone che inizia ad usare alcol ed uno studio ha evidenziato la sua efficacia rispetto al numero di persone che iniziano ad assumere droghe. La possibilità dell'intervento di dimostrare la sua efficacia era comunque limitata dal fatto che, durante il periodo di osservazione, i tassi di persone che iniziavano ad usare alcol o droghe erano comunque bassi (in uno studio l'uso di marijuana aumentava dell'1% nel gruppo sperimentale e dell'1.6% in quello di controllo ed in un altro studio l'uso di droghe aumentava del 6% nel gruppo sperimentale e del 11% in quello di controllo). Solo in un terzo studio l'uso di alcol aumentava del 19% nel gruppo mentoring e del 27% in quello di controllo. Tutti gli studi valutavano programmi di mentoring strutturati e non informali.

## Riferimenti bibliografici delle Revisioni relative agli interventi di prevenzione

- [1] Faggiano F, Vigna-Taglianti F, Versino E, Zambon A, Borraccino A, Lemma P. School-based prevention for illicit drugs' use. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005, Issue 2. Art. No.: CD003020. DOI: 10.1002/14651858.CD003020.pub2.
- [2] Gates S, McCambridge J, Smith LA, Foxcroft D. Interventions for prevention of drug use by young people delivered in non-school settings. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 1. Art. No.: CD005030. DOI: 10.1002/14651858.CD005030.pub2.
- [3] Moreira MT, Smith LA, Foxcroft D. Social norms interventions to reduce alcohol misuse in University or College students. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009 , Issue 3. Art. No.: CD006748. DOI: 10.1002/14651858.CD006748
- [4] Foxcroft DR, Tsertsvadze A. Universal school-based prevention programs for alcohol misuse in young people. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011, Issue 9.
- [5] Foxcroft DR, Tsertsvadze A. Universal multi-component prevention programs for alcohol misuse in young people. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011, Issue 9.
- [6] Foxcroft DR, Tsertsvadze A. Universal family-based prevention programs for alcohol misuse in young people. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011, Issue 9
- [7] Thomas RE, Lorenzetti D, Spragins W. Mentoring adolescents to prevent drug and alcohol use. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011 , Issue 11 . Art. No.: CD007381. DOI: 10.1002/14651858.CD007381

## Bibliografia degli studi inclusi

N. B. I numeri tra parentesi quadra indicano la revisione in cui è incluso lo studio.

1. Allison KR, Silverman G, Dignam C. Effects on students of teacher training in use of a drug education curriculum. *Journal of Drug Education* 1990; 20:31-46. [4]
2. Asetline RH, Dupre M, Lamlein P. Mentoring as a drug prevention strategy: An evaluation of 'Across Ages'. *Adolescent & Family Health* 2000;1(1):11-20. [7]
3. Baer JS, Kivlahan DR, Blume AW, McKnight P, Marlatt GA. Brief Intervention for Heavy-Drinking College Students: 4-Year Follow-Up and Natural History. *American Journal of Public Health* 2001;91(8):1310-6. [3]
4. Bauman KE, Ennett ST, Foshee VA, Pemberton M, King TS, Koch GG. Influence of a family program on adolescent smoking and drinking prevalence. *Prevention Science* 2002;3(1):35-42. [6]
5. Beaulieu MA, Jason LA. A drug abuse prevention program aimed at teaching seventh grade students problem solving strategies. *Children and Youth Services Review* 1988;10:131-49. [4]
6. Bernstein E, Woodal WG. Changing perceptions of riskiness in drinking, drugs and driving: an emergency department-based alcohol and substance abuse prevention program. *Annales of Emergency Med* 1987;16(12):1350-4. [1]
7. Biglan A, Ary DV, Smolkowski K, Duncan T, Black C. A randomised controlled trial of a community intervention to prevent adolescent tobacco use. *Tobacco Control* 2000;9(1):24-32. [2]
8. Bond L, Patton G, Glover S, Carlin JB, Butler H, Thomas L, Bowes G. The Gatehouse Project: can a multilevel school intervention affect emotional wellbeing and health risk behaviours? *Journal of Epidemiology & Community Health* 2004;58(12):997-1003. [4]
9. Borsari B, Carey KB. Two brief alcohol interventions for mandated college students. *Psychology of Addictive Behaviors* 2005;19:296-302. [3]
10. Borsari B, Carey, KB. Effects of a brief motivational intervention with college student drinkers. *Journal of Consulting and Clinical Psychology* 2000;68:728-33. [3]



11. Botvin GJ, Baker E, Dusenbury L, Botvin EM, Diaz T. Long term follow-up results of a randomised drug abuse prevention trial. *Journal of the American Medical Association* 1995;273:1106-12. [4]
12. Botvin GJ, Baker E, Dusenbury L, Tortu S et al. Preventing adolescent drug abuse through a multimodal cognitive behavioural approach: Results of a 3 year study. *Journal of Consulting and Clinical Psychology* 1990;58:437-46. [1]
13. Botvin GJ, Baker E, Renick NL, Filazzola AD, Botvin EM. A cognitive behavioural approach to substance abuse prevention. *Addictive Behaviours* 1984;9:137-47. [1] and [4]
14. Botvin GJ, Epstein JA, Baker E, Diaz T, Ifill-Williams M. School-based drug abuse prevention with inner-city minority youth. *Journal of Child and Adolescent Substance Abuse* 1997;6(1):5-19. [1]
15. Botvin GJ, Griffin KW, Diaz T, Ifill-Williams M. Drug abuse prevention among minority adolescents: posttest and one-year follow-up of a school-based preventive intervention. *Preventive science* 2001;2(1):1-13. [1]
16. Botvin GJ, Griffin KW, Diaz T, Ifill-Williams M. Preventing binge drinking during early adolescence: one- and two-year follow-up of a school-based preventive intervention. *Psychology of Addictive Behaviors* 2001;15(4):360-5. [4]
17. Botvin GJ, Griffin KW, Paul E, Macaulay AP. Preventing tobacco and alcohol use among elementary school students through life skills training. *Journal of Child and Adolescent Substance Abuse* 2003;12(4):1-17. [4]
18. Botvin GJ, Schinke SP, Epstein JA, Diaz T, Botvin EM. Effectiveness of culturally focused and generic skills training approaches to alcohol and drug abuse prevention among minority adolescents: two-year follow-up results. *Psychology of Addictive Behaviours* 1995;9:183-94. [1]
19. Brewer LC. Social skills training as a deterrent to entry level drug experimentation among 15-year-old adolescents. Unpublished Ph.D. Dissertation, University of Pennsylvania 1991. [4]
20. Brody GH, Murry VM, Kogan SM, Gerrard M, Gibbons FX, Molgaard V, et al. The Strong African American Families Program: A cluster-randomised prevention trial of long-term effects and a mediational model. *Journal of Consulting and Clinical Psychology* 2006;74(2):356-66. [6]
21. Brown EC, Catalano RF, Fleming CB, Haggerty KP, Abbott RD. Adolescent substance use outcomes in the Raising Healthy Children project: a two-part latent growth curve analysis. *Journal of Consulting and Clinical Psychology* 2005;73(4):699-710. [5]
22. Caplan M, Weissberg RP, Grober JS, Sivo PJ, Grady K, Jacoby C. Social competence promotion with inner city and suburban young adolescents: Effects on social adjustment and alcohol use. *Journal of Consulting and Clinical Psychology* 1992;60:56-63. [4]
23. Carey KB, Carey MP, Maisto SA, Henson JM. Brief motivational interventions for heavy college drinkers: A randomized controlled trial. *Journal of Consulting and Clinical Psychology* 2006;74(5):943-54. [3]
24. Catalano RF, Gaine RR, Fleming CB, Haggerty KP, Johnson NO. An experimental intervention with families of substance abusers: one year follow-up of the focus on families project. *Addiction* 1999;94(2):241-54. [2]
25. Clayton RR, Cattarello A, Walden KP. Sensation seeking as a potential mediating variable for school based prevention intervention: A two year follow-up of DARE. *Health Community* 1991;3:229-39. [1] and [4]
26. Collins SE, Carey KB, Sliwinski MJ. Mailed personalized normative feedback as a brief intervention for at-risk college drinkers. *Journal Studies on Alcohol* 2002;63(5):559-67. [3]
27. Cook R, Lawrence H, Morse C, Roehl J. An evaluation of the alternatives approach to drug abuse prevention. *International Journal of the Addictions* 1984;19:767-87. [1] and [4]
28. Corbin SKT, Jones RT, Schulman RS. Drug refusal behavior: the relative efficacy of skill-based treatment. *Journal of Paediatric Psychology* 1993;18(6):769-84. [1]
29. D'Amico EJ, Fromme K. Brief prevention for adolescent risk-taking behavior. *Addiction* 2002;97(5):563-74. [4]
30. DeJong W, Scheider SK, Towvim LG, Murphy MJ, Doerr EE, Simonsen NR, et al. A multi-site randomized trial of Social Norms Marketing Campaigns to Reduce College Student Drinking: A replication Failure. under review. [3]
31. DeJong W, Schneider SK, Towvim LG, Murphy MJ, Doerr EE, Simonsen NR et al. A multisite randomized trial of social norms marketing campaigns to reduce college student drinking. *Journal of Studies on Alcohol* 2006;67(6):868-79. [3]
32. Dembo R, Shemwell M, Pacheco K, Seeberger W, Rollie M, Schmeidler J et al. A longitudinal study of the impact of a family empowerment intervention on juvenile offender psychosocial functioning: an expanded assessment. *Journal of Child and Adolescent Substance Abuse* 2000;10:1-7. [2]
33. Dent CW, Sussman S, Stacy AW. Project Towards No Drug Abuse: generalizability to a general high school sample. *Preventive Medicine* 2001;32:514-20. [1]
34. Dielman TE, Shope JT, Butchart AT, Campanelli PC. Prevention of adolescent alcohol misuse: An elementary school program. *Journal of Pediatric Psychology* 1986;11(2):259-82. [4]

35. Durrant LH. A multi component approach to prevention of adolescent substance abuse. Unpublished Ph.D. Dissertation, University of Utah 1986. [4]
36. Duryea E, Okwumabua J, Rouse J. Preliminary 6 month follow-up results of a preventive alcohol intervention. Australian Council for Health, Physical Education and recreation national Journal 1984;104:15-8. [4]
37. Eddy JM, Reid JB, Fetrow RA. An elementary school based prevention program targeting modifiable antecedents of youth delinquency and violence: Linking the interests of families and teachers (LIFT). Journal of Emotional and Behavioral Disorders 2000;8(3):165-76. [5]
38. Eisen M, Zellman GL, Massett HA, Murray DM. Evaluating the Lions-Quest "Skills for Adolescence" drug education program: first-year behavior outcomes. Addictive Behaviors 2002;27(4):619-32. [4]
39. Ellickson PL, Bell RM. Drug prevention in junior high: a multi-site longitudinal test. Science 1990;247:1299-305 [1] and [4]
40. Ellickson PL, McCaffrey DF, Ghosh-Dastidar B, Longshore DL. New Inroads in Preventing Adolescent Drug Use: Results from a Large-Scale Trial of Project ALERT in Middle Schools. American Journal of Public Health 2003; 93(11):1830-6. [1] and [4]
41. Faggiano F, Richardson C, Bohrn K, Galanti MR, EU-Dap Study Group. A cluster randomised controlled trial of school-based prevention of tobacco, alcohol and drug use: The EU-Dap design and study population. Preventive Medicine 2007;44(2):170-3. [4]
42. Flay BR, Graumlich S, Segawa E, Burns JL, Holliday MY, for the Aban Aya Investigators. Effects of 2 prevention programs on high-risk behaviors among African-American youth: a randomized trial. Archives of Paediatric and Adolescent Medicine 2004;158(4):377-84. [2]
43. Furr-Holden CDM, Ialongo NS, Anthony JC, Petras H, Kellam SG. Developmentally inspired drug prevention: middle school outcomes in a school-based randomized prevention trial. Drug Alcohol Dependence 2004;73:149-58. [1] and [4] and [5]
44. Goldberg L, Elliot DL, MacKinnon DP, Moe EL, Kuehl KS, Yoon M, et al. Outcomes of a prospective trial of student-athlete drug testing: The Student Athlete Testing Using Random Notification (SATURN) Study. Journal of Adolescent Health 2007;41(5):421-9. [4]
45. Goldberg L, MacKinnon DP, Elliot DL, Moe EL, Clarke G, Cheong JW. The adolescents training and learning to avoid steroids program. Archives of Pediatric Adolescence Medicine 2000;154:332-8. [4]
46. Goodstadt MS, Sheppard MA. Three approaches to alcohol education. Journal of Studies on Alcohol 1983;44(2):362-80. [4]
47. Griffin JP, Holliday RC, Frazier E, Braithwaite RL. The BRAVE (Building Resiliency and Vocational Excellence) Program: evaluation findings for a career-oriented substance abuse and violence preventive intervention. Journal of Health Care for the Poor & Underserved 2009;20(3):798-816. [4]
48. Grossman JB, Tierney JP. Does mentoring work?: An impact study of the Big Brothers Big Sisters Program. Evaluation Review 1998;22(3):403-26. [7]
49. Haggerty KP, Skinner ML, MacKenzie EP, Catalano RF. A randomised trial of Parents Who Care: effects on key outcomes at 24-month follow-up. Prevention Science 2007;8(4):249-60. [6]
50. Hansen WB, Graham JW. Preventing alcohol, marijuana, and cigarette use among adolescents: Peer pressure resistance training versus establishing conservative norms. Preventive Medicine 1991;20:414-30. [1] and [4]
51. Hansen WB, Johnson CA, Flay BR, Graham JW, Sobel J. Affective and social influences approaches to the prevention of multiple substance abuse among seventh grade students: Results from project SMART. Preventive Medicine 1988;17:135-54. [1] and [4]
52. Hawkins JD, Oesterle S, Brown EC, Arthur MW, Abbott RD, Fagan AA, et al. Results of a type 2 translational research trial to prevent adolescent drug use and delinquency: A test of communities that care. Archives of Pediatrics and Adolescent Medicine 2009;163(9):789-98. [5]
53. Hecht ML, Corman SR, Miller-Rassulo M.. An evaluation of the Drug Resistance Project: a comparison of film versus live performance media. Health Communication 1993;5(2):75-88. [1]
54. Hecht ML, Marsiglia FF, Elek E, Wagstaff DA, Kulis S, Dustman P, et al. Culturally grounded substance use prevention: an evaluation of the keeping' it R.E.A.L. curriculum. Prevention Science 2003;4(4):233-48. [4]
55. Hurry J, McGurk H. An evaluation of a primary prevention programme for schools. Addiction Research 1997;5(1):23-38. [1]
56. Johnson KW, Shamblen SR, Ogilvie KA, Collins D, Saylor B. Preventing youths' use of inhalants and other harmful legal products in frontier Alaskan communities: a randomised trial. Prevention Science 2009;10(4):298-12. [4]
57. Jones RT, Corbin SKT, Sheehy L, Bruce S. Substance refusal: more than "Just Say No". Journal of Child and Adolescent Substance Abuse 1995;4(2):1-26. [1]

58. Jones RT, McDonald DW, Fiore MF, Arrington T, Randall J. A primary preventive approach to children's drug refusal behavior: the impact of Rehearsal-Plus. *J Paediatric Psychology* 1990;15(2):211-23. [1]
59. Juarez P, Walters ST, Daugherty M, Radi C. A Randomized Trial of Motivational Interviewing and Feedback With Heavy Drinking College Students. *Journal of Drug Education* 2006;36(3):233 - 46. [3]
60. Kellam SG, Brown CH, Poduska JM, Ialongo NS, Wang W, Toyinbo P, et al. Effects of a universal classroom behavior management program in first and second grades on young adult behavioral, psychiatric, and social outcomes. *Drug and Alcohol Dependence* 2008;95S:S5-S28. [4]
61. Kim S, McLeod JH, Shantzis C. An outcome evaluation of refusal skills program as a drug abuse prevention strategy. *Journal of Drug Education* 1989;19(4):363-71. [1]
62. Komro KA, Perry CL, Veblen-Mortenson S, Farbaksh K, Kugler KC, Alfano KA, et al. Cross-cultural adaptation and evaluation of a home-based program for alcohol use prevention among urban youth: the "Slick Tracy Home Team Program". *Journal of Primary Prevention* 2006;27(2):135-54. [5]
63. Koning IM, Vollebergh W, Smit F, Verdurmen J, van den Eijnden R, ter Bogt T, et al. Preventing heavy alcohol use in adolescents (PAS): Cluster randomised trial of a parent and student intervention offered separately and simultaneously. *Addiction* 2009;104(10):1669-78. [4] and [5] and [6]
64. Kypri K, Langley JD, Saunders JB, Cashell-Smith ML, Herbison P. Randomized Controlled Trial of Web-Based Alcohol Screening and Brief Intervention in Primary Care. *Archives of Internal Medicine* 2008;168(5):530-36. [3]
65. Kypri K, McAnally HM. Randomized controlled trial of a web-based primary care intervention for multiple health risk behaviors. *Preventive Medicine* 2005;41(3-4):761-6. [3]
66. Kypri K, Saunders J, Williams S, McGee RO, Langley JD, Cashell-Smith ML, Gallagher SJ. Web-based screening and brief intervention for hazardous drinking: a double-blind randomised controlled trial. *Addiction* 2004;99:1410-7. [3]
67. Lewis MA, Neighbors C, Oster-Aaland L, Kirkeby B, Larimer ME. Indicated prevention for incoming college freshmen: Personalized feedback and high risk drinking. *Addictive Behaviors* 2007;32(11):2495-2508. [3]
68. Lewis MA, Neighbors C. Optimizing Personalized Normative Feedback: The Use of Gender-Specific Referents. *Journal of Studies on Alcohol and Drugs* 2007;68:228-37. [3]
69. Lindenberg CS, Solorzano RM, Bear D, Strickland O, Galvis C, Pittman K. Reducing substance use and risky sexual behavior among young, low-income, Mexican-American women: comparison of two interventions. *Applied Nursing Research* 2002;16(3):137-48. [2]
70. Lochman JE, Wells KC. The Coping Power Program at the middle-school transition: universal and indicated prevention effects. *Psychology of Addictive Behaviours* 2002;16(4):40-54. [2]
71. Loveland-Cherry CJ, Ross LT, Kaufman SR. Effects of a home-based family intervention on adolescent alcohol use and misuse. *Journal of Studies on Alcohol* 1999 Suppl;13:94-102. [6]
72. Malvin JH, Moskowitz JM, Schaps E, Schaeffer GA. Evaluation of two school-based alternatives programs. *Journal of Alcohol and Drug Education* 1985;30(3):98-108. [1]
73. Marlatt GA, Baer JS, Kivlahan DR, Dimeff LA, Larimer ME, Quigley LA et al. Screening and Brief Intervention for High-Risk College Student Drinkers Results From a 2-Year Follow-Up Assessment. *Journal of Consulting and Clinical Psychology* 1998;66(4):604 [46] and [3]
74. McBride N, Midford R, Farrington F, Phillips M. Early results from a school alcohol harm minimization study: the School Health and Alcohol Harm Reduction Project. *Addiction* 2000;95(7):1021-42. [4]
75. McCambridge J, Strang J. The efficacy of single-session motivational interviewing in reducing drug consumption and perceptions of drug-related risk and harm among young people: results from a multi-site cluster randomized controlled trial. *Addiction* 2004;99(1):39-52. [2]
76. McGillicuddy NB, Rychtarik RG, Duquette JA, Morsheimer ET. Development of a skill training program for parents of substance-abusing adolescents. *Journal of Substance Abuse Treatment* 2001;20(1):59-68. [2]
77. McNally AM, Palfai TP. Brief group alcohol interventions with college students: examining motivational components. *Journal of Drug Education* 2003;33(2):159-76. [3]
78. Michael KD, Curtin L, Kirkley DE, Jones DL, Harris RJr. Group-Based Motivational Interviewing for Alcohol Use Among College Students: An Exploratory Study. *Professional Psychology: Research and Practice* 2006;37(6):629-34. [3]
79. Morgenstern M, Wiborg G, Isensee B, Hanewinkel R. School-based alcohol education: results of a cluster-randomised controlled trial. *Addiction* 2009;104(3):402-12. [4]
80. Moskowitz JM, Malvin JH, Schaeffer GA, Schaps E. An experimental evaluation of a drug education course. *Journal of Drug Education* 1984;14:9-22. [1] and [4]

81. Murphy JG, Duchnick JJ, Vuchinich RE, Davison JW, Karg R, Olson AM et al. Relative efficacy of a brief motivational intervention for college student drinkers. *Psychology of Addictive Behaviors* 2001;15:373-9. [3]
82. Neal DJ, Carey KB. Developing discrepancy within self-regulation theory: Use of personalized normative feedback and personal strivings with heavy-drinking college students. *Addictive Behaviors* 2004;29(2):281-97. [3]
83. Neighbors C, Lewis MA, Bergstrom RL, Larimer ME. Being controlled by normative influences: Self-determination as a moderator of a normative feedback alcohol intervention. *Health Psychology* 2006;25:571-9. [3]
84. Newman IM, Anderson CS, Farrell KA. Role rehearsal and efficacy: Two 15 month evaluations of a ninth grade alcohol education programme. *Journal of Drug Education* 1992;22(1):55-67. [4]
85. Newton NC, Andrews G, Teesson M, Vogl LE. Delivering prevention for alcohol and cannabis using the Internet: a cluster randomised controlled trial. *Preventive Medicine* 2009;48(6):579-84. [4]
86. O'Donnell L, Myint-U A, Duran R, Stueve A. Especially for Daughters: Parent Education to Address Alcohol and Sex-Related Risk Taking Among Urban Young Adolescent Girls. *Health Promotion Practice* 2010;11(Suppl 1):70S-78S. [6]
87. O'liansky DM, Wildenhaus KJ, Manlove K, Arnold T, Schoener EP. Effectiveness of brief interventions in reducing substance use among at-risk primary care patients in three community-based clinics. *Substance Abuse* 1997;18(3):95-103. [2]
88. Palinkas LA, Atkins CJ, Miller C, Ferreira D. Social Skills training for drug prevention in high-risk female adolescents. *Preventive Medicine* 1996;25(6):692-701. [46] and [2]
89. Perry CL, Grant M. Comparing peer-led to teacher-led youth alcohol education in four countries (Australia, Chile, Norway and Swaziland). *Alcohol Health and Research World* 1988;12:322-6. [4]
90. Perry CL, Komro KA, Mortenson-Veblen S, Bosma LM, Farbakhsh K, Munson KA, et al. A randomised controlled trial of the middle and junior high school D.A.R.E. and D.A.R.E. Plus programs. *Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine* 2003;157:178-184. [2] and [4] and [5]
91. Perry CL, Williams CL, Veblen-Mortenson S, Toomey TL, Komro KA, Anstine PS, et al. Project Northland: outcomes of a community wide alcohol use prevention program during early adolescence. *American Journal of Public Health* 1996;86(7):956-65. [5]
92. Reddy KS, Arora M, Perry CL, Nair B, Kohli A, Lytle LA, et al. Tobacco and alcohol use outcomes of a school-based intervention in New Dehli. *American Journal of Health Behavior* 2002;26(3):173-81. [4] and [5]
93. Ringwalt C, Ennett ST, Holt KD. An outcome evaluation of project DARE. *Health Education Research* 1991;6:327-37. [1] and [4]
94. Ringwalt CL, Clark HK, Hanley S, Shamblen SR, Flewelling RL. Project ALERT: a cluster randomised trial. *Archives of Pediatrics and Adolescent Medicine* 2009;163(7):625-32. [4]
95. Rosenbaum DP, Hanson GS. Assessing the effects of school-based drug education: a six-year multilevel analysis of project DARE. *Journal of Research Crime Delinquency* 1998;35(4):381-412. [1]
96. Rosenblum A, Magura S, Fong C, Curry P, Norwood C, Casella D. Effects of peer mentoring on HIV-affected youths' substance use risk and association with substance using friends. *Journal of Social Service Research* 2005;32(2):45-60. [7]
97. Ross C, Richard L, Potvin L. One year outcome evaluation of an alcohol and drug abuse prevention program in a Quebec high school. *Revue Canadienne Santé Publique* 1998;89(3):166-70. [1]
98. Scaggs LS. A substance abuse awareness prevention program: knowledge, attitudes and behaviours. Unpublished Ph.D. Dissertation, Ohio State University 1985. [4]
99. Schinke SP, Tepavac LO, ColeKC. Preventing substance use among native American youth: three-year results. *Addictive Behaviors* 2000;25(3):387-97. [2] and [4]
100. Schinke SP, Cole KC, Fang L. Gender-specific intervention to reduce underage drinking among early adolescent girls: A test of a computer-mediated, mother-daughter program. *Alcohol and Drugs* 2009;70(1):70-7. [6]
101. Schinke SP, Fang L, Cole KC. Computer-delivered, parent-involvement intervention to prevent substance use among adolescent girls. *Preventive Medicine* 2009;49(5):429-35. [6]
102. Schinke SP, Fang L, Cole KC. Preventing substance use among adolescent girls: 1-year outcomes of a computerized, mother-daughter program. *Addictive Behaviors* 2009;34(12):1060-4. [6]
103. Schinke SP, Schwinn TM, Di Noia J, Cole KC. Reducing the risks of alcohol use among urban youth: three-year effects of a computer-based intervention with and without parent involvement. *Journal of Studies on Alcohol* 2004;65(4):443-9. [5]
104. Sexter J, Sullivan AP, Wepner SF, Denmark R. Substance abuse: assessment of the outcomes of activities and activity clusters in school-based prevention. *International Journal of Addictions* 1984;19(1):79-92. [1]



105. Sheehan M, Schonfeld C, Ballard R, Schofield F, Najman J, Siskind V. Three Year Outcome Evaluation of a Theory Based Drink Driving Education Program. *Journal of Drug Education* 1996;26(3):295-312. [4]
106. Shortt AL, Hutchinson DM, Chapman R, Toumbourou JW. Family, school, peer and individual influences on early adolescent alcohol use: first-year impact of the Resilient Families programme. *Drug and Alcohol Review* 2007;26(6):625-34. [5]
107. Sigelman CK, Bridges LJ, Leach DB, Mack KL, Rinehart CS, Sorongon AG et al. The efficacy of an education program to teach children a scientific theory of how drugs affect behaviour. *Applied Developmental Psychology* 2003;24:573-93. [1]
108. Simons-Morton B, Haynie D, Saylor K, Crump AD, Chen R. The effects of the going places program on early adolescent substance use and antisocial behavior. *Prevention Science* 2005a;6(3):187-97. [5]
109. Slater MD, Kelly KJ, Edwards RW, Thurman PJ, Plested BA, Keefe TJ, et al. Combining in-school and community-based media efforts: reducing marijuana and alcohol uptake among younger adolescents. *Health Education Research* 2006;21(1):157-67. [5]
110. Sloboda Z, Stephens RC, Stephens PC, Grey SF, Teasdale B, Hawthorne RD, et al. The Adolescent Substance Abuse Prevention Study: A randomised field trial of a universal substance abuse prevention program. *Drug and Alcohol Dependence* 2009;102:1-10. [4]
111. Snow DL, Tebes JK, Arthur MW, Tapasak RC. Two-year follow-up of a social-cognitive intervention to prevent substance use. *Journal of Drug Education* 1992;22(2):101-14 [1]
112. Spoth R, Redmond C, Shin C, Greenberg M, Clair S, Feinberg M. Substance-use outcomes at 18 months past baseline: the PROSPER community-University Partnership Trial. *American Journal of Preventive Medicine* 2007;32(5):395-402. [5]
113. Spoth R, Reyes ML, Redmond C, Shin C. Assessing a public health approach to delay onset and progression of adolescent substance use: latent transition and log-linear analyses of longitudinal family preventive intervention outcomes. *Journal of Consulting and clinical Psychology* 1999;67(5):619-30. [2] and [6]
114. Spoth RL, Redmond C, Trudeau L, Shin C. Longitudinal substance initiation outcomes for a universal preventive intervention combining family and school programs. *Psychology of Addictive Behaviors* 2002;16(2):129-34. [2] and [4] and [5]
115. St. Pierre TL, Osgood DW, Mincemoyer CC, Kaltreider DL, Kauh TJ. Results of an independent evaluation of Project ALERT delivered in schools by Cooperative Extension. *Prevention Science* 2005;6(4):305-17. [4]
116. Stevens MM, Olson AL, Gaffney CA, Tosteson TD, Mott LA, Starr P. A paediatric, practice-based, randomised trial of drinking and smoking prevention and bicycle helmet, gun, and seatbelt safety promotion. *Pediatrics* 2002;109(3):490-7. [6]
117. Sun P, Sussman S, Dent CW, Rohrbach A. One-year follow-up evaluation of Project Towards No Drug Abuse (TND-4). *Preventive Medicine* 2008;47(4):438-42. [4]
118. Sussman S, Dent CW, Craig S, Ritt-Olsen A, McCuller WJ. Development and immediate impact of a self-instruction curriculum for an adolescent indicated drug abuse prevention trial. *Journal of Drug Education* 2002;32(2):121-37. [1]
119. Sussman S, Dent CW, Stacy AW, Craig S. One-Year Outcomes of Project Towards No Drug Abuse. *Preventive Medicine* 1998;27:632-42. [1]
120. Taylor AS, LoSciuto L, Fox M, Hilbert SM, Sonkowsky M. The mentoring factor: Evaluation of the Across Ages' intergenerational approach to drug abuse prevention. *Child & Youth Services* 1999;20(1/2):77-99. [7]
121. Valentine J, Griffith J, Ruthazer R, Gottlieb B, Keel S. Strengthening causal inference in adolescent drug prevention studies: methods and findings from a controlled study of the Urban Youth Connection Program. *Drugs and Society* 1998;12(1/2):127-45. [1]
122. van Lier PAC, Huizink A, Crijnen A. Impact of a preventive intervention targeting childhood disruptive behavior problems on tobacco and alcohol initiation from age 10 to 13 years. *Drug and Alcohol Dependence* 2009;100(3):228-33. [4]
123. Vogl L, Teesson M, Andrews G, Bird K, Steadman B, Dillon P. A computerized harm minimization prevention program for alcohol misuse and related harms: Randomized controlled trial. *Addiction* 2009;104(4):564-75. [4]
124. Walters ST, Bennett ME, Miller JE. Reducing alcohol use in college students: a controlled trial of two brief interventions. *Journal of Drug Education* 2000;30(3):361-72. [3]
125. Walters ST, Vader AM, Harris TR. A Controlled Trial of Web-Based Feedback for Heavy Drinking College Students. *Prevention Science* 2007;8(1):83-8. [3]
126. Werch C, Pappas D, Carlson J, Edgemont P, Sinder J, DiClemente C. Evaluation of a brief alcohol prevention program for urban school youth. *American Journal of Health Behavior* 2000;24(2):120-31. [5]





127. Werch C, Moore M, DiClemente CC, Owen DM, Jobli E, Bledsoe R. A sport-based intervention for preventing alcohol use and promoting physical activity among adolescents. *Journal of School Health* 2003;73(10):380-8. [5]
128. Werch CC, Moore MJ, DiClemente CC, Bledsoe R, Jobli E. A multi health behavior intervention integrating physical activity and substance use prevention for adolescents. *Prevention Science* 2005;6(3):213-26. [5]
129. Werch CC, Moore MJ, Diclemente CC. Brief image-based health behavior messages for adolescents and their parents. *Journal of Child and Adolescent Substance Abuse* 2008;17(4):19-40. [6]
130. Werch CE, Bian H, DiClemente CC, Moore MJ, Thombs D, Ames SC, et al. A brief image-based prevention intervention for adolescents. *Psychology of Addictive Behaviors* 2010;24(1):170-5. [4]
131. Werch CE, Bian H, Moore MJ, Ames SC, DiClemente CC, Thombs D, et al. Brief multiple behavior health interventions for older adolescents. *American Journal of Health Promotion* 2008;23(2):92-6. [4]
132. Werch CE, Pappas DM, Carlson JM, DiClemente CC, Chally PS, Sinder JA. Results of a Social Norm Intervention To Prevent Binge Drinking among First-Year Residential College Students. *Journal of American College Health* 2000;49(2):85-92. [3]
133. Werch CE, Young M, Clark M, Garrett C, Hooks S, Kersten C. Effects of a take-home drug prevention program on drug-related communication and beliefs of parents and children. *Journal of School Health* 1991;61(8):346-50. [1]
134. Werch CE, Moore MM, Diclemente CC, Owen DM, Carlson JM, Jobli E. Single vs. multiple drug prevention: Is more always better? A pilot study. *Substance Use and Misuse* 2005;40(8):1085-1101. [5]
135. Wilhelmsen BU, Laberg JC, Klepp KI. Evaluation of two student and teacher involved alcohol prevention programmes. *Addiction* 1994;89(9):1157-65. [4]
136. Williams AF, DiCicco LM, Unterberger H. Philosophy and evaluation of an alcohol education programme. *Quarterly Journal of Studies on Alcohol* 1968;29:685-702. [4]
137. Wolchik SA, Sandler IN, Millsap RE, Plummer BA, Greene SM, Anderson ER et al. Six-year follow-up of preventive interventions for children of divorce: a randomized controlled trial. *JAMA* 2002;288(15):1874-81. [2]
138. Wu Y, Stanton BF, Galbraith J, Kaljee L, Cottrell L, Li X, et al. Sustaining and broadening intervention impact: randomized trial of 3 adolescent risk reduction approaches. *Pediatrics* 2003;111(1):32-8. [2] and [5]
139. Wu Z, Detels R, Zhang J, Li V, Li J. Community-based trial to prevent drug use among youth in Yunnan, China. *American Journal of Public Health* 2002;92(12):1952-7. [2]

## Appendice 1

Sintesi statistiche dei risultati delle revisioni sugli interventi per l'abuso/dipendenza da Alcol

### [1] Interventi nelle scuole per la prevenzione dell'uso di sostanze illegali (2, 2005)

<i>Esito</i>	<i>N. Studi</i>	<i>N.Partecipanti</i>	<i>Stima dell'effetto (95%IC)</i>	<i>Risultato</i>
<u>Interventi mirati all'acquisizione di conoscenze verso attività curricolari</u>				
Miglioramento delle conoscenze sulle droghe	3	220	WMD +0.91 (da +0.42 a +1.39)	in favore dell'intervento
Capacità di prendere decisioni	2	55	WMD -0.06 (da -0.60 a +0.47)	senza differenze statisticamente significative
Assertività	2	55	WMD -0.13 (da -0.67 a +0.40),	senza differenze statisticamente significative
<u>Interventi sull'acquisizione di capacità verso attività curricolari</u>				
Capacità di prendere decisioni	2	1229	SMD +0.78 (da +0.46 a +1.09)	in favore dell'intervento
Autostima	2	484	SMD +0.22 (da +0.03 a +0.40)	in favore dell'intervento
Uso di droghe	2	2371	RR 0.81 (da 0.64 a 1.01)	senza differenze statisticamente significative
Uso di cannabis	4	7287	RR 0.82 (da 0.73 a 0.92)	in favore dell'intervento
<u>Interventi sull'acquisizione di capacità verso interventi mirati all'acquisizione di conoscenze</u>				
Miglioramento delle conoscenze sulle droghe	2	472	SMD +0.02 (da -0.18 a +0.22)	senza differenze statisticamente significative
Autoefficacia	2	472	SMD +0.13 (da -0.37 a +0.63)	senza differenze statisticamente significative
<u>Interventi mirati ad intervenire sulla sfera emotiva verso attività curricolari</u>				
Miglioramento delle conoscenze sulle droghe	2	63	SMD +1.88 (da +1.27 a +2.50)	in favore dell'intervento
Capacità di prendere decisioni	2	63	SMD +1.35 (da +0.79 a +1.91)	in favore dell'intervento
Assertività	2	63	SMD +0.09 (da -0.41 a +0.60)	senza differenze statisticamente significative
<u>Interventi mirati ad intervenire sulla sfera emotiva verso interventi mirati all'acquisizione di conoscenze</u>				
Miglioramento delle conoscenze sulle droghe	3	91	SMD +0.60 (da +0.18 a +1.03)	in favore dell'intervento
Capacità di prendere decisioni	2	64	SMD +1.22 (da +0.33 a +2.12)	in favore dell'intervento
Assertività	2	64	SMD +0.21 (da -0.29 a +0.70)	senza differenze statisticamente significative
<u>Tecniche interattive verso tecniche passive</u>				
Miglioramento delle conoscenze sulle droghe	2	472	SMD +0.02 (da -0.18 a +0.22)	senza differenze statisticamente significative
Autoefficacia	2	472	SMD +0.13 (da -0.37 a +0.63)	senza differenze statisticamente significative

### [3] Interventi che utilizzano le "norme sociali" per ridurre l'abuso di alcol tra i giovani nelle Università e nei College (3, 2009)

<i>Esito</i>	<i>N. Studi</i>	<i>N.Partecipanti</i>	<i>Stima dell'effetto (95%IC)</i>	<i>Risultato</i>
<u>Feedback sulle norme sociali per posta verso controllo, follow up a 3 mesi</u>				
Problemi legati all'uso di alcol	4	681	SMD +0.13 (da -0.02 a +0.28)	senza differenze statisticamente significative
Quantità di alcol assunta	3	521	SMD -0.10 (da -0.47 a +0.26)	senza differenze statisticamente significative
Numero di ubriacature	2	615	SMD -0.07 (da -0.50 a +0.36)	senza differenze statisticamente significative
Alcolemia ematica	2	66	SMD +0.16 (da -0.34 a +0.67)	senza differenze statisticamente significative
<u>Feedback sulle norme sociali per web verso controllo</u>				
Problemi legati all'uso di alcol, follow up a 3 mesi	3	278	SMD -0.31 (da -0.59 a -0.02)	in favore del feedback via web
Picco di alcolemia ematica, follow up a 3 mesi	2	198	SMD -0.77 (da -1.25 a -0.28)	in favore del feedback via web



Frequenza del bere, follow up a 3 mesi	2	243	SMD -0.38 (da -0.63 a -0.13)	in favore del feedback via web
Quantità di alcol assunta, follow up a 3 mesi	5	602	SMD -0.29 (da -0.50 a -0.09)	in favore del feedback via web
Norme sociali relative all'accol, follow up a 3 mesi	3	312	SMD -0.75 (da -0.98 a -0.52)	in favore del feedback via web
Problemi legati all'uso di alcol, follow up a 4-16 mesi	3	415	SMD -0.26 (da -0.45 a -0.07)	in favore del feedback via web
Frequenza del bere, follow up a 4-16 mesi	3	478	SMD -0.31 (da -0.49 a -0.13)	in favore del feedback via web
Quantità di alcol assunta, follow up a 4-16 mesi	4	560	SMD -0.16 (da -0.33 a +0.00)	senza differenze statisticamente significative
Norme sociali relative all'accol, follow up a 4-16 mesi	2	199	SMD -0.59 (da -1.02 a -0.17)	in favore del feedback via web
<b>Feedback sulle norme sociali con incontri individuali faccia a faccia verso controllo</b>				
Problemi legati all'uso di alcol, follow up a 3 mesi	3	278	SMD -0.24 (da -0.49 a +0.01)	senza differenze statisticamente significative
Picco di alcolemia ematica, follow up a 3 mesi	2	224	SMD -0.13 (da -0.41 a +0.15)	senza differenze statisticamente significative
Frequenza del bere, follow up a 3 mesi	2	217	SMD -0.39 (da -0.66 a -0.12)	in favore del feedback faccia a faccia
Quantità di alcol assunta, follow up a 3 mesi	3	217	SMD -0.20 (da -0.44 a +0.03)	senza differenze statisticamente significative
Numero di ubriacature, follow up a 3 mesi	3	278	SMD -0.25 (da -0.49 a -0.02)	in favore del feedback faccia a faccia
Problemi legati all'uso di alcol, follow up a 4-16 mesi	4	533	SMD -0.24 (da -0.42 a -0.07)	in favore del feedback faccia a faccia
Picco di alcolemia ematica, follow up a 4-16 mesi	2	180	SMD -0.08 (da -0.37 a +0.22)	senza differenze statisticamente significative
Frequenza del bere, follow up a 4-16 mesi	3	476	SMD -0.26 (da -0.26 a -0.08)	in favore del feedback faccia a faccia
Quantità di alcol assunta, follow up a 4-16 mesi	4	533	SMD -0.14 (da -0.31 a +0.03)	senza differenze statisticamente significative
Numero di ubriacature, follow up a 4-16 mesi	3	329	SMD -0.03 (da -0.29 a +0.22)	senza differenze statisticamente significative
<b>Feedback sulle norme sociali con incontri di gruppo faccia a faccia verso controllo</b>				
Problemi legati all'uso di alcol, follow up a 3 mesi	2	144	SMD -0.09 (da -0.49 a +0.32)	senza differenze statisticamente significative
Frequenza del bere, follow up a 3 mesi	3	211	SMD -0.26 (da -0.69 a +0.16)	senza differenze statisticamente significative
Quantità di alcol assunta, follow up a 3 mesi	3	211	SMD -0.32 (da -0.63 a -0.02)	in favore del feedback faccia a faccia
Numero di ubriacature, follow up a 3 mesi	4	264	SMD -0.38 (da -0.62 a -0.14)	in favore del feedback faccia a faccia

**[7] Mentoring di bambini e adolescenti per prevenire l'uso di alcol e droghe (11, 2011)**

<i>Esito</i>	<i>N. Studi</i>	<i>N.Partecipanti</i>	<i>Stima dell'effetto (95%IC)</i>	<i>Risultato</i>
<u>Mentoring per prevenire l'uso di alcol verso nessun intervento</u>				
Persone che hanno iniziato a bere dopo 12 o 18 mesi	2	1116	RR 0.71 (da 0.57 a 0.90)	in favore del mentoring
Uso mensile di alcol a 6 mesi	1	194	SMD -0.09 (da -0.32 a +0.14)	senza differenze statisticamente significative
<u>Mentoring per prevenire l'uso di droghe verso nessun intervento</u>				
Persone che hanno iniziato ad assumere droghe dopo 18 mesi	1	959	RR 0.54 (da 0.35 a 0.83)	in favore del mentoring
Uso mensile di marijuana a 6 mesi	1	194	SMD -0.20 (da -0.43 a +0.03)	senza differenze statisticamente significative
Uso di droghe nell'ultimo anno a 12 mesi	1	157	RR 0.64 (da 0.04 a 9.97)	senza differenze statisticamente significative
<u>Mentoring per prevenire l'uso di alcol verso curriculum</u>				
Uso mensile di alcol a 6 mesi	1	198	SMD -0.05 (da -0.28 a +0.18)	senza differenze statisticamente significative
<u>Mentoring per prevenire l'uso di droghe verso curriculum</u>				
Uso mensile di marijuana a 6 mesi	1	198	SMD -0.08 (da -0.31 a +0.15)	senza differenze statisticamente significative