



*Dipartimento
di Epidemiologia
Struttura regionale
di riferimento
per l'epidemiologia*



*Azienda
Sanitaria
Locale
RONCAGLIO*



*Regione
Lazio*

Antipsicotici per la dipendenza da cocaina: una revisione sistematica della letteratura

Amato L, Minozzi S, Pani PP, Davoli M

Una versione in inglese di questo lavoro è pubblicata sulla Cochrane Library (2007, issue 3)

Abstract

Background

La cocaina, un alcaloide derivato dalle foglie di coca, viene comunemente assunta per via intranasale o endovenosa oppure viene fumata come base libera nel crack. La dipendenza da cocaina è un disturbo cronico recidivante e rappresenta un rilevante problema di salute pubblica, anche a causa dei disturbi fisici e psichici che spesso sono associati al consumo di questa sostanza. Non esiste ancora un trattamento di provata efficacia per la dipendenza da cocaina, nonostante siano stati fatti notevoli progressi nel campo delle conoscenze sulla neurobiologia di questo disturbo.

Obiettivi

Valutare l'efficacia e l'accettabilità dell'uso di antipsicotici nel trattamento della dipendenza da cocaina.

Strategia di ricerca

Sono state ricercate le seguenti banche dati: MEDLINE (1966 - Ottobre 2006), EMBASE (1980 - Ottobre 2006), CINAHL (1982 - Ottobre 2006), Cochrane Drug and Alcohol Group Specialised Register (Ottobre 2006). Inoltre sono stati ricercati i riferimenti bibliografici degli articoli individuati, le principali fonti elettroniche relative ai trial in corso (National Research Register, meta-Register of Controlled Trials; Clinical Trials.gov) e i conference proceedings dei principali Convegni sulle dipendenze patologiche.

Tutte le ricerche erano senza restrizioni di linguaggio.

Criteri di selezione

Tutti gli studi controllati randomizzati sull'utilizzo di qualsiasi tipo di farmaco antipsicotico per la dipendenza da cocaina.

Raccolta ed analisi dei dati

Due autori separatamente hanno valutato gli studi identificati per decidere la loro inclusione/esclusione nella revisione ed hanno estratto i dati.

Risultati principali

Sette piccoli studi hanno soddisfatto i criteri necessari per l'inclusione; gli antipsicotici utilizzati erano: risperidone, olanzapina ed aloperidolo. Confrontando qualsiasi antipsicotico con il placebo, non sono state evidenziate differenze statisticamente significative per nessuna delle misure d'esito considerate. Il risperidone ha dato risultati migliori del placebo per quanto riguarda il numero di persone che abbandonavano precocemente il trattamento (dropout), 4 studi, 178 partecipanti, Rischio Relativo (RR) 0.77 (Intervallo di Confidenza (IC) 95% da 0.77 a 0.98). I risultati dei singoli confronti riguardanti l'olanzapina e l'alooperidolo provengono da studi di dimensioni troppo piccole per essere considerati conclusivi.

Conclusioni

Sebbene bisogna essere molto cauti nel trarre conclusioni su risultati ottenuti dall'analisi di pochi studi con un limitato numero di partecipanti, attualmente non vi sono prove che supportino l'uso clinico di farmaci antipsicotici per la dipendenza da cocaina. Ulteriore cautela nel trarre conclusioni deriva dal fatto che la maggior parte degli studi inclusi non riporta, o li riporta in modo che non rende possibile il loro utilizzo in analisi cumulative, risultati su esiti particolarmente importanti quali gli effetti collaterali, l'uso di cocaina durante il trattamento ed il craving.

Allo scopo di fornire risposte alla pressante domanda che proviene dai clinici, dai pazienti, dalle loro famiglie e dalla Comunità in generale per un trattamento efficace della dipendenza da cocaina, sarebbe necessario condurre studi randomizzati più grandi, che considerino esiti importanti per la valutazione del trattamento e che riportino i risultati in modo più standardizzato così da permettere un confronto tra i diversi studi. Inoltre si dovrebbe valutare l'efficacia anche di altri trattamenti, che si stanno già utilizzando nella pratica clinica, quali quelli con anticonvulsivanti.

Introduzione

La cocaina, un alcaloide derivato dalle foglie di coca, viene comunemente assunta come polvere per via intranasale o per via endovenosa oppure come base libera nel crack. La dipendenza da cocaina è un disturbo cronico recidivante e rappresenta un rilevante problema di salute pubblica, anche a causa dei disturbi fisici e psichici che spesso sono associati al consumo di cocaina. ([EMCDDA 2005](#)).

Vi è una vasta gamma di ben documentati effetti collaterali associati all'uso acuto o cronico di cocaina, problemi relativi alla salute fisica e psichica ed alla sfera sociale, compresi la diffusione di patologie infettive (ad esempio l'HIV, l'epatite e la tubercolosi), un aumento della criminalità e degli episodi di violenza e l'esposizione neonatale alla sostanza ([Higgins 1994](#)). L'uso di cocaina sia intranasale che endovenoso aumenta il rischio di contrarre l'infezione HIV ([Sorensen 1991](#)).

L'uso di cocaina ha iniziato a diventare un problema di salute pubblica in tutto il mondo. Secondo recenti indagini, tra lo 0.5 % ed il 6 % della popolazione adulta ha assunto cocaina almeno una volta nella vita, l'Italia con il 4.6 %, la Spagna con il 4.9 % e la Gran Bretagna con il 6.8 % sono i Paesi in cui questi dati di prevalenza sono fra i più alti. L'uso recente di cocaina (negli ultimi 12 mesi) è riportato da meno dell' 1 % degli adulti con un range fra lo 0.3 % e l' 1 %. In Spagna e nel Regno Unito, sono stati rilevati recentemente tassi di prevalenza maggiori del 2 %. L'uso di cocaina tra i giovani adulti è sicuramente maggiore di quello della popolazione in generale. L'uso lifetime tra persone di età fra i 15-ed i 34-anni va dall' 1 % all'11.6 %, con le percentuali più alte rilevate in Spagna (7.7 %) e nel Regno Unito (11.6 %). L'uso recente varia tra lo 0.2 % ed il 4.6 %, con la Danimarca, l'Irlanda, l'Italia ed i Paesi Bassi con un tasso intorno al 2% e la Spagna ed il Regno Unito superiore al 4 %. ([EMCDDA 2005](#)). Negli Stati uniti nel 2004, si è stimato che 2 milioni di persone (0.8% della popolazione) facevano uso di cocaina; nello stesso periodo la stima relativa ai consumatori di crack era di 467,000 persone (0.2% della popolazione) ([NSDUH 2005](#)).

Recentemente è stato osservato un aumento dell'uso di cocaina tra i tossicodipendenti che si rivolgono ai sevizi di assistenza in Italia ([Davoli in press](#); [Siliquini 2005](#)), Spagna ([Suelves 2001](#)), Australia ([Topp 2003](#)) e USA ([Craddok 1997](#); [Karch 2006](#)).

Mentre sono disponibili trattamenti di provata efficacia per la dipendenza da eroina e da alcol ([Faggiano 2003](#); [Mattick 2003](#); [Ntais 2005](#); [O'Brian 2001](#); [Polycarpou 2005](#)) non ne ve ne sono per la dipendenza da cocaina, e ciò nonostante che nel corso degli ultimi venti anni sono stati pubblicati studi che hanno valutato l'efficacia di numerosi e vari tipi di agenti farmacologici per questo disturbo.

Sono state pubblicate tre revisioni Cochrane che valutavano l'efficacia degli antidepressivi ([Lima 2003](#)), della carbamazepina ([Lima Reisser 2000](#)) e degli agonisti della dopamina ([Soares 2003](#)) per il trattamento della dipendenza da cocaina ma nessuna di queste revisioni ha trovato prove valide sull'efficacia di queste terapie.

La dipendenza da cocaina rimane quindi un disturbo per cui non esiste ancora un trattamento farmacologico dimostratosi efficace, e ciò nonostante i considerevoli sviluppi degli studi sui meccanismi neurobiologici di questo tipo di dipendenza da cui ci si poteva aspettare indicazioni utili per l'individuazione di terapie efficaci.

Si è molto discusso su quale possa essere il miglior approccio farmacologico per il trattamento della dipendenza da cocaina ed è stata considerata la possibilità di utilizzo sia degli agonisti che degli antagonisti della dopamina ([Grabowski 1997](#); [Kosten 1996](#)).

L'effetto della cocaina sembra essere correlato alla sua capacità di aumentare la disponibilità di monoamine (dopamina, serotonina e noradrenalina) nel cervello. La cocaina, così come altre sostanze quali l'eroina, l'alcol, i cannabinoidi e la nicotina, provoca un aumento della dopamina in specifiche aree cerebrali del sistema meso-limbico; l'aumento di dopamina in queste specifiche aree è una delle cause dell'effetto gratificante di queste sostanze che porta poi all'auto-somministrazione sia nell'uomo che negli animali ([Di Chiara 1988](#); [Drevets 1999](#); [Drevets 2001](#); [Volkow 2003](#)). Gli antipsicotici sono stati considerati potenzialmente utili nel trattamento della dipendenza per la loro capacità di bloccare i recettori della dopamina e controbilanciare così l'aumento dell'attività dopaminergica in seguito all'assunzione di droghe.

Tuttavia, mentre l'effetto a breve termine della cocaina è associato ad un aumento della dopamina in specifiche aree cerebrali, i sintomi astinenziali acuti e non, sono associati ad una diminuita neuro trasmissione dopaminergica. Questa diminuzione del tono dopaminergico può essere la causa del cattivo funzionamento del sistema del piacere e quindi dell'aumento del craving e del comportamento additivo ([Dackis 2002](#); [Kuhar 1996](#)). Su queste basi, la supposta efficacia degli antagonisti della dopamina per la dipendenza da cocaine, può essere messa in discussione poiché la loro somministrazione, diminuisce ulteriormente il tono dopaminergico.

Mentre queste considerazioni si applicano perfettamente anche ai neurolettici "classici" che espletano la loro azione farmacologica attraverso il sistema dopaminergico, gli antipsicotici cosiddetti "atipici", come il risperidone e l'olanzapina, agiscono su altri sistemi cerebrali che sono coinvolti nei meccanismi di dipendenza. In particolare, è stata considerata decisamente interessante la loro azione sul sistema serotoninergico a causa del coinvolgimento della neuro trasmissione della serotonina nei meccanismi di dipendenza ([Filip 2005](#)). Comunque, anche per l'utilizzo degli antipsicotici atipici nel trattamento della dipendenza da cocaina, esistono delle criticità legate al loro effetto antagonista sui recettori dopaminergici. Tuttavia la loro capacità di interferire con il sistema serotoninergico ed il fatto che provochino meno e meno severi effetti collaterali rispetto agli antipsicotici classici ([Berk 1999](#); [Leucht 1999](#)), potrebbe influenzare positivamente la compliance e promuovere una migliore ritenzione in trattamento.

Queste considerazioni sono state quelle utilizzate come supporto per l'utilizzo di antipsicotici atipici per il trattamento della dipendenza da cocaina.

Inoltre l'uso di cocaina spesso provoca sintomi che mimano una psicosi quali allucinazioni, paranoia ecc e l'uso di antipsicotici può risolvere questi sintomi.

I farmaci antipsicotici comunemente studiati per questo scopo sono stati tra gli altri l'alooperidolo, l'olanzapina, il risperidone e la lamotrigina.

Non vi sono revisioni già pubblicate sull'efficacia degli antipsicotici per la dipendenza da cocaina e questa revisione vuole valutare l'efficacia di questi farmaci.

Obiettivi

Valutare l'efficacia e l'accettabilità dei farmaci antipsicotici per la dipendenza da cocaina.

Criteri utilizzati per valutare gli studi da includere nella revisione

Tipi di studi

Studi controllati randomizzati che valutavano l'efficacia di qualsiasi farmaco antipsicotico per il trattamento della dipendenza da cocaina.

Tipi di partecipanti

Personne dipendenti da cocaina con diagnosi effettuata da uno specialista o utilizzando i criteri del DSM ([DSM IV R](#)). Sono stati inclusi pazienti con diagnosi di dipendenza da altre sostanze o con

altre comorbidità psichiatriche. Se possibile, sono state effettuate analisi di sottogruppo per questo tipo di popolazioni. Sono stati esclusi i minori di anni 18 e le donne in gravidanza a causa del possibile diverso approccio utilizzato per trattare queste categorie di pazienti.

Tipo di interventi

Intervento sperimentale:

- Qualsiasi trattamento con antipsicotici da solo o associato a trattamenti psicosociali

Interventi di controllo:

- Placebo
- Nessun intervento
- Altri interventi farmacologici
- Qualsiasi intervento psicosociale

Abbiamo condotto analisi di sottogruppo per gli studi che confrontavano tra loro diversi tipi di antipsicotici.

Inoltre abbiamo considerato come confondenti diversi fattori di cui, dove possibile, abbiamo tenuto conto nell'analisi:

- setting (ambulatoriale o in regime di ricovero)
- dose iniziale/dosaggio e tipo di scalaggio del farmaco utilizzato
- durata prevista del trattamento
- severità della dipendenza (durata dell'uso, via e frequenza di assunzione)
- stato di salute
- comorbidità psichiatrica
- offerta di altri trattamenti (psicosociali);
- stato sociale
- numero di trattamenti precedenti e loro esito

Misure d'esito

Misure d'esito principali

- (1) Dropout: numero di partecipanti che non hanno concluso il trattamento
- (2) Accettabilità del trattamento: numero e tipo di effetti collaterali occorsi durante il trattamento;
- (3) Uso di cocaina durante il trattamento sia auto riferito che come numero di partecipanti con campioni di urine positivi per i metaboliti della cocaina
- (4) Risultati al follow-up: numero di partecipanti ricaduti nell'uso di eroina al follow-up

Misure d'esito secondarie

- (5) Compliance
- (6) Craving misurato con scale validate quali ad esempio la Brief Substance Craving Scale (BSCS), Visual Analogue Scale (VAS)
- (7) Severità della dipendenza misurata con scale validate quali ad esempio l'Addiction Severity Index (ASI), la Clinical Global Impression scale (CGI-S), la Clinical Global Impression - Observer Scale (CGI-O)
- (8) Quantità di cocaina assunta (in grammi o in quantità di denaro speso)
- (9) Sintomi psichiatrici o di disturbi psicologici diagnosticati con l'utilizzo di criteri standard quali quelli del Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV) o con scale validate quali la Hamilton Depression Scale, il Profile of Mood States Scale (POMSS), la Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS)

Strategia di ricerca per l'identificazione degli studi

Ricerca su basi dati elettroniche:

E' stata fatta una ricerca esaustiva per identificare tutti gli studi rilevanti nei seguenti data base ricercati dalla prima data disponibile fino al 2006:

- (1) MEDLINE (1966 – Ottobre 2006)
- (2) EMBASE (1980 – Ottobre 2006)
- (3) CINAHL (1982- Ottobre 2006)
- (4) Il Registro Specializzato del Gruppo Cochrane Droghe ed Alcol (fino ad Ottobre 2006)

Ulteriori Ricerche:

Abbiamo inoltre cercato:

- (1) le referenze bibliografiche degli studi rilevanti per identificare possibili ulteriori studi
- (2) alcune delle principali fonti elettroniche dei trial in corso (National Research Register, meta-Register of Controlled Trials; Clinical Trials.gov)
- (3) atti dei principali convegni nel campo delle dipendenze patologiche per individuare eventuali studi utili per la revisione(College on Problem of Drug Dependence (1992 ad oggi) and European College of Neuropsychopharmacology (2003 ad oggi)

Abbiamo contattato gli autori degli studi per ottenere informazioni su trial ancora non pubblicati o con dati incomplete.

Non vi sono state restrizioni di linguaggio per nessuna delle ricerche bibliografiche effettuate.

Metodi

(1) Selezione degli studi:

Un autore (Amato) ha esaminato la lista degli studi individuati attraverso la strategia di ricerca leggendo i titolo e gli abstract. Qualsiasi studio considerato potenzialmente rilevante è stato reperito in copia cartacea ed è stato valutato per l'inclusione indipendentemente da due autori (Minozzi Amato). Eventuali dubbi sono stati risolti attraverso una discussione fra tutti gli autori.

(2) Valutazione della qualità metodologica:

Un autore (Minozzi) ha valutato la qualità metodologica degli studi utilizzando i criteri indicati nel Cochrane Reviews Handbook 4.2 ([Higgins 2006](#)):

- (1) **Distorsioni nella selezione o “allocation concealment”** (presenza di differenze sistematiche nei criteri in base ai quali i partecipanti vengono assegnati ai gruppi in studio);
- (2) **Distorsioni nell'esecuzione** (i.e. cure aggiuntive al trattamento vengono offerte solo ai partecipanti di un gruppo e non agli altri);
- (3) **Distorsioni dovute all'abbandono** (presenza di differenze sistematiche nel modo in cui i partecipanti ai gruppi in studio abbandonano il trattamento);
- (4) **Distorsioni nella valutazione** (presenza di differenze sistematiche nella stima dei risultati).

In base all'allocation concealment gli studi inclusi nelle revisioni sono stati valutati come segue:

A: I partecipanti sono stati assegnati ai gruppi in studio in modo adeguato ad esempio randomizzazione fatta centralmente da un ufficio ignaro delle caratteristiche dei pazienti, farmaci preparati dalla farmacia, randomizzazione tramite computer ecc

B: I partecipanti sono stati assegnati ai gruppi in studio in modo poco chiaro ad esempio gli autori o non riportano i metodi utilizzati per la randomizzazione o riportano metodi che non rientrano nelle categorie A e C

C: I partecipanti sono stati assegnati ai gruppi in studio in modo inadeguato, ad esempio data di nascita, giorno della settimana e comunque qualsiasi procedura che è visibile prima dell'assegnazione come una lista aperta di numeri random o altre descrizioni che fanno sospettare un'assegnazione non casuale.

La qualità metodologica degli studi non è stata considerata come criterio per l'inclusione/esclusione degli studi stessi; ma per valutare se studi di bassa qualità potessero modificare le stime di effetto dei trattamenti, sono state fatte analisi di sensitività sia includendo che escludendo gli studi valutati C dalle analisi statistiche (metanalisi).

(3) Estrazione dei dati:

I dati sono stati estratti indipendentemente da due autori (Amato, Minozzi). Qualsiasi disaccordo è stato risolto con la discussione. I risultati sono stati sintetizzati prima narrativamente e poi inseriti, se possibile, nelle meta analisi.

(4) Sintesi dei dati:

Gli esiti dicotomici sono stati analizzati calcolando il Rischio Relativo (RR) per ogni studio ed il relativo intervallo di confidenza (IC) al 95%. Gli esiti continui sono stati analizzati calcolando la Differenza Pesata delle Medie (WMD) con gli IC al 95%. Per il craving (Brief Substance Craving Scale BSCS) abbiamo considerato i punteggi medi al post-intervento del gruppo sperimentale confrontandoli con quelli del gruppo di controllo. Per la severità della dipendenza (Addiction Severity Index - Drug ASI, Clinical Global Impression - Observer CGI-S), la depressione (Hamilton Depression scale HAM-D) e l'ansia (Hamilton anxiety scale Ham-A) abbiamo confrontato le differenze tra i punteggi medi al baseline ed alla fine del trattamento nel gruppo sperimentale e nel gruppo di controllo. In caso di dati mancanti relativi alla deviazione standard della differenza pre-post trattamento, abbiamo utilizzato la deviazione standard della misura post-trattamento.

I risultati dei singoli studi sono stati raggruppati nelle metaanalisi dove possibile (confrontabilità degli interventi e delle misure d'esito considerate negli studi) usando un modello ad effetti fissi; in caso di alta eterogeneità (P-value per il test del chi quadrato inferiore a 0.05) abbiamo utilizzato il modello ad effetti random.

Per l'uso di sostanze, non abbiamo potuto utilizzare i dati relativi alle analisi delle urine poichè questi erano presentati, sia per i gruppi sperimentali che per i controlli, come numero di test delle urine positivi sul totale dei test effettuati piuttosto che come numero di persone risultate positive al controllo delle urine e questo implica un'assunzione di indipendenza dei risultati non sempre verificabile.

Abbiamo utilizzato un funnel plot (grafico della stima dell'effetto di ogni singolo studio rispetto alla dimensione del campione o all'errore standard dell'effetto) per valutare i possibili bias di pubblicazione che spesso sono correlati alla grandezza degli studi. *Vedi [Figura 01](#)*

Descrizione degli studi

Abbiamo identificato 96 studi, 74 sono stati esclusi sulla base del titolo e dell'abstract; per 22 sono state ottenute le copie cartacee per una valutazione più dettagliata, 12 di questi 22 sono stati esclusi, due sono in attesa di valutazione e 9 hanno soddisfatto i criteri necessary per essere inclusi nella revisione. *Vedi [Figura 02](#)*

Per la descrizione dettagliata degli studi *vedi le tabelle 'Caratteristiche degli studi Inclusi' e 'Caratteristiche degli Studi esclusi'*.

Inoltre abbiamo individuato cinque studi in corso in www.clinicaltrial.gov *vedi la tabella 'Caratteristiche degli studi in corso'*

Studi Esclusi

Dodici studi non hanno soddisfatto i criteri necessari per essere inseriti nella revisione. I motivi dell'esclusione erano il disegno dello studio non rientrava nei criteri di inclusione: quattro studi ([De La Garza 2005](#); [Gawin 1989](#); [Smelson 2002](#); [Stone 1993](#)); gli obiettivi e le misure d'esito

considerate negli studi non rientravano nei criteri di inclusione: quattro studi ([Evans 2001](#); [Farren 2000](#); [Price 1997](#); [Sherer 1988](#)); non è stato possibile estrarre dati utili : quattro studi ([Grabowski 2000](#); [Landabaso 2003](#); [Sayers 2005](#); [Tsuang 2002](#)).

Studi in corso

Abbiamo individuato cinque studi in corso: [Brown S](#); [Grabowski J](#); [Haney M](#); [Nejtek VA](#); [Rush CR](#)

Studi in attesa di valutazione

Abbiamo individuato due studi ([Nunes EV](#); [Price L](#)) per cui non è stato possibile fare una valutazione definitiva: [Nunes EV](#) presentò come poster al 36° Annual Meeting of the American College of Neuropsychopharmacology, nel 1997, uno studio sull'utilizzo del risperidone per la dipendenza da cocaina, non abbiamo trovato nessun articolo pubblicato dopo questa presentazione ed abbiamo scritto all'autore chiedendogli se poteva fornirci dati utili per valutare la possibilità di includere questo trial nella revisione. [Price L](#) è il primo autore di un trial sull' efficacia del risperidone verso il placebo individuato su [www.clinicaltrial.org](#), lo studio ha avuto inizio a Gennaio 1996 ed è terminato nel Gennaio 2000 ma apparentemente non è stato mai pubblicato; abbiamo scritto all'autore ed aspettiamo una risposta.

Studi Inclusi

Sette studi con 293 partecipanti hanno soddisfatto i criteri necessari per l'inclusione.

Durata degli studi:

durata media: 61 giorni (range da 5 a 168 giorni)

Regimi di trattamento e setting:

Tutti i sette studi sono stati condotti negli USA. I farmaci antipsicotici utilizzati erano: Risperidone: tre studi ([Grabowski arm a 2004](#); [Grabowski arm b 2004](#); [Levin 1999](#); [Smelson 2004](#)), dose media mean 2.27 mg/dì (range 1 mg - 4 mg); Olanzapina: tre studi ([Kampman 2003](#); [Reid 2005](#); [Smelson 2006](#)), per tutti la dose era 10 mg/dì; Aloperidolo: due studi ([Berger 1996](#); [Smelson 2006](#)), il dosaggio era rispettivamente di 4 e di 10 mg/di. Sei studi erano condotti in regime ambulatoriale e 3 in regime di ricovero.

Partecipanti:

293 dipendenti da cocaine diagnosticati con i criteri del DSM ([DSM IV R](#)). 169/293 erano maschi ma due studi ([Smelson 2004](#); [Smelson 2006](#)) non riportavano dati relativi al genere dei partecipanti; età media 40.13 anni.

Strumenti di valutazione utilizzati negli studi:

Craving:

- Brief Substance Craving Scale ([Somoza 1995](#)) utilizzata da [Kampman 2003](#) e [Reid 2005](#)
- Cocaine Craving Questionnaire ([Tiffany 1993](#)) utilizzata da [Reid 2005](#)
- Visual Analogue Scale ([McCormack 1988](#)) utilizzata da [Berger 1996](#) e [Levin 1999](#)
- Voris Cocaine Craving Questionnaire ([Smelson 1999](#)) utilizzata da [Smelson 2004](#) e [Smelson 2006](#)
- Within Session Rating Scale ([Childress 1986](#)) utilizzata da [Berger 1996](#)

Severità della dipendenza

- Addiction Severity Index ([McLellan 1992](#)) utilizzata da [Kampman 2003](#) e [Reid 2005](#)
- Clinical Global Impression Scale ([Guy 1976](#)) utilizzata da [Kampman 2003](#) e [Reid 2005](#)

Ansia

- Hamilton Anxiety Rating Scale ([Hamilton 1959](#)) utilizzata da [Kampman 2003](#) e [Reid 2005](#)

Depressione

- Hamilton Depression Rating Scale ([Hamilton 1967](#)) utilizzata da [Kampman 2003](#) e [Reid 2005](#)

Psicopatologia

- Positive and Negative Syndrome Scale ([Kay 1992](#)); utilizzata da [Smelson 2006](#)

Sintomi astinenziali

- Cocaine Selective Severity Assessment ([Kampman 1998](#)) utilizzata da [Kampman 2003](#)

Confronti:

- 01 Qualsiasi farmaco antipsicotico verso il placebo: sette studi, 293 partecipanti ([Berger 1996](#); [Grabowski arm a 2004](#); [Grabowski arm b 2004](#); [Kampman 2003](#); [Levin 1999](#); [Reid 2005](#); [Smelson 2004](#))
- 02 Risperidone verso placebo: tre studi, 144 partecipanti ([Grabowski arm a 2004](#); [Grabowski arm b 2004](#); [Smelson 2004](#))
- 03 Olanzapina verso placebo: due studi, 98 partecipanti ([Kampman 2003](#); [Reid 2005](#))
- 04 Olanzapina verso alopéridolo: uno studio, 31 partecipanti ([Smelson 2006](#))
- 05 Alopéridolo verso placebo: uno studio, 20 partecipanti ([Berger 1996](#))

Lo studio di Grabowski 2004 ha tre bracci che confrontano il risperidone 2 mg ([Grabowski arm a 2004](#)) e 4 mg ([Grabowski arm b 2004](#)) con il placebo, i 33 partecipanti del gruppo placebo sono stati considerati nei *confronti 01 e 02*.

Qualità metodologica degli studi inclusi

Sei studi erano trial controllati randomizzati. Uno studio era un trial randomizzato con disegno cross over ([Berger 1996](#))

Distorsioni nella selezione

Tre studi ([Grabowski arm a 2004](#); [Grabowski arm b 2004](#); [Reid 2005](#)) avevano un allocation concealment adeguato (valutato A); in tutti gli altri era poco chiaro (valutato B).

Distorsioni nell'esecuzione

Tutti gli studi erano in doppio cieco

Distorsioni nella valutazione

Solo in uno studio ([Reid 2005](#)) chi doveva valutare gli esiti non era a conoscenza del trattamento cui era stata sottoposta la persona che stava esaminando per la valutazione. In tutti gli altri studi questo non era chiaro.

Risultati

I risultati sono riassunti, con le analisi statistiche dove possibile, prima considerando il confronto tra qualsiasi tipo di farmaco antipsicotico ed il placebo e poi confrontando separatamente i diversi tipi di farmaci con il placebo e l'olanzapina con l'alooperidolo.

Per alcune misure d'esito riportate negli studi inclusi, è stato impossibile riassumere i risultati dei confronti e fare analisi statistiche a causa delle modalità troppo differenti tra loro con cui i risultati stessi venivano presentati negli studi.

Misure d'esito principali

- Dropout**

Numero di partecipanti che non hanno concluso il trattamento

(01) Qualsiasi antipsicotico verso il placebo

Sei studi ([Grabowski arm a 2004](#); [Grabowski arm b 2004](#); [Kampman 2003](#); [Levin 1999](#); [Reid 2005](#); [Smelson 2004](#)), 208 partecipanti, *confronto 01, esito 01*, Rischio Relativo (RR) 0.79 (95% IC da 0.62 a 1.01), il risultato non è statisticamente significativo.

(02) Risperidone verso placebo

Quattro studi ([Grabowski arm a 2004](#); [Grabowski arm b 2004](#); [Levin 1999](#) [Smelson 2004](#)), 178 partecipanti, *confronto 02, esito 01*, RR 0.77 (95% IC da 0.77 a 0.98), il risultato è in favore del risperidone in modo statisticamente significativo

(03) Olanzapina verso placebo

Uno studio ([Kampman 2003](#)), 30 partecipanti, *confronto 03, esito 01*, nessuna differenza tra l'olanzapina ed il placebo

(04) Olanzapina verso alopéridolo

Uno studio ([Smelson 2006](#)) 31 partecipanti, *confronto 05, esito 01*, nessuna differenza tra l'olanzapina e l'aloperidolo

- Accettabilità del trattamento**

Numero di partecipanti con effetti collaterali spiacevoli e tipo di effetti sperimentati

(03) Olanzapina verso placebo

Uno studio ([Reid 2005](#)) 34 partecipanti, *confronto 03, esito 02*, nessuna differenza tra l'olanzapina ed il placebo

- Uso di cocaina durante il trattamento**

Numero di partecipanti che riferivano di usare cocaina durante il trattamento

(03) Olanzapina verso placebo

Uno studio ([Reid 2005](#)) 31 partecipanti, *confronto 03, esito 03*, nessuna differenza tra l'olanzapina ed il placebo

- Risultati al follow-up**

Numero di partecipanti che assumevano cocaina al follow-up

Nessuno degli studi inclusi presentava i risultati in modo da rendere possibile il loro inserimento in una metaanalisi o una descrizione narrativa

Misure d'esito secondarie

- Compliance**

Nessuno degli studi inclusi presentava i risultati in modo da rendere possibile il loro inserimento in una metaanalisi o una descrizione narrativa

- Craving**

Gli studi inclusi utilizzavano differenti scale di valutazione e questo ha reso impossibile una stima cumulativa dei risultati

(02) Risperidone verso placebo

Scala utilizzata: Mean Increase of Visual Analog Scale

Uno studio ([Levin 1999](#)), 14 partecipanti, in una scala da 0 a 100, la percentuale di riduzione del punteggio dopo il trattamento era di -31% nel gruppo risperidone e di -49% nel gruppo placebo, il

risultato non è statisticamente significativo

(03) Olanzapina verso placebo

Scala utilizzata: Brief Substance Craving Scale

Due studi ([Kampman 2003](#); [Reid 2005](#)), 61 partecipanti *confronto 03, esito 04*, Differenza Pesata delle Medie (WMD) -0.57 (IC 95% da -1.17 a 0.02) il risultato non è statisticamente significativo

Scala utilizzata: Cocaine Craving Questionnaire

Uno studio ([Reid 2005](#)), 34 partecipanti *confronto 03, esito 05*, WMD -0.90 (IC 95% da -1.54 a -0.26) il risultato è statisticamente in favore dell'olanzapina ma, a causa del campione molto piccolo, la generalizzabilità del risultato è bassa

(04) Olanzapina verso aloperidolo

Scala utilizzata: Voris Cocaine Craving Questionnaire

Uno studio ([Smelson 2006](#)), 31 partecipanti *confronto 04, esito 02*, non vi è nessuna differenza tra olanzapina ed aloperidolo

(05) Haloperidol versus placebo

Scala utilizzata: Mean Increase of Visual Analogue Scale

Uno studio ([Berger 1996](#)), 20 partecipanti, in una scala da 0 a 100, dopo esposizione ad uno stimolo specifico, il punteggio del craving aumentava di 3.5 nel gruppo trattato con aloperidolo e di 20.4 nel gruppo placebo, $p=0.03$, il risultato è statisticamente in favore dell'alooperidolo ma, a causa del campione molto piccolo, la generalizzabilità del risultato è bassa

• Severità della dipendenza

(03) Olanzapina verso placebo

Scala utilizzata: Addiction Severity Index

Due studi ([Kampman 2003](#); [Reid 2005](#)), 61 partecipanti *confronto 03, esito 06*, WMD -0.03 (IC 95% da -0.13 a 0.07) il risultato non è statisticamente significativo

Scala utilizzata: Clinical Global Impression Scale

Due studi ([Kampman 2003](#); [Reid 2005](#)), 61 partecipanti *confronto 03, esito 07*, WMD 0.05 (IC 95% da -0.71 a 0.80) il risultato non è statisticamente significativo

• Depressione

(03) Olanzapina verso placebo

Scala utilizzata: Hamilton Depression Rating Scale

Due studi ([Kampman 2003](#); [Reid 2005](#)), 61 partecipanti *confronto 03, esito 08*, WMD -1.44 (IC 95% da -3.94 a 1.05) il risultato non è statisticamente significativo

• Ansia

(03) Olanzapina verso placebo

Scala utilizzata: Hamilton Anxiety Rating Scale

Due studi ([Kampman 2003](#); [Reid 2005](#)), 61 partecipanti *confronto 03, esito 09*, WMD 0.01 (IC 95% da -3.46 a 3.48) il risultato non è statisticamente significativo

(05) Aloperidolo verso placebo

Scala utilizzata: Mean Increase of Visual Analogue Scale

Uno studio ([Berger 1996](#)), 20 partecipanti, in una scala da 0 a 100, il punteggio dell'ansia aumentava di 0.00 nel gruppo trattato con l'alooperidolo e di 7.8 nel gruppo placebo, $p=0.01$, il risultato è statisticamente in favore dell'alooperidolo ma, a causa del campione molto piccolo, la generalizzabilità del risultato è bassa

• Psicopatologia

(04) Olanzapina verso aloperidolo

Scala utilizzata: Positive and Negative Syndrome Scale

Uno studio ([Smelson 2006](#)), 31 partecipanti, *confronto 04, esito 03*, WMD 7.80 (IC 95% da 2.97 a

12.63) il risultato è statisticamente in favore dell'alooperidolo ma, a causa del campione molto piccolo, la generalizzabilità del risultato è bassa

- **Sintomi astinenziali**

(03) Olanzapina verso placebo

Scala utilizzata: Cocaine Selective Severity Assessment

Uno studio ([Kampman 2003](#)), 30 partecipanti *confronto 03, esito 10*, WMD -5.60 (IC 95% da -11.51 a 0.31) il risultato non è statisticamente significativo

Discussione

I sette studi inclusi in questa revisione valutano l'utilizzo di vari antipsicotici (risperidone, olanzapina e alooperidolo) per il trattamento della dipendenza da cocaina e li confrontano con il placebo in sei dei sette studi, mentre uno studio ([Smelson 2006](#)) confronta l'olanzapina con l'alooperidolo.

Confrontando qualsiasi farmaco antipiscotico verso il placebo non abbiamo trovato prove dell'efficacia dei farmaci utilizzati per nessuno degli esiti considerati

Il risperidone si è dimostrato superiore al placebo per il minor numero di persone che abbandonavano il trattamento, sulla base dei risultati di 4 studi ([Grabowski arm a 2004](#); [Grabowski arm b 2004](#); [Levin 1999](#) and [Smelson 2004](#)) con 178 partecipanti. Inoltre l'olanzapina ha dato risultati migliori del placebo per il craving in uno studio con 34 partecipanti ([Reid 2005](#)) e l'alooperidolo si è dimostrato più efficace del placebo nel ridurre il craving e l'ansia in uno studio con 20 partecipanti ([Berger 1996](#)) e dell'olanzapina nel ridurre i sintomi psichiatrici connessi all'uso di cocaina in un altro studio con 31 partecipanti ([Smelson 2006](#)), ma questi tre studi hanno dimensioni troppo piccole per considerare questi risultati conclusivi.

Sebbene la qualità metodologica degli studi fosse buona, il campione considerato era piccolo e stabilire l'assenza di efficacia clinica sulla base di un piccolo numero di studi di piccole dimensioni, ci porta alla conclusione, davvero non insolita, che sono necessari studi randomizzati controllati con maggior numero di partecipanti prima di poter affermare che le evidenze disponibili non suggeriscono un uso diffuso dei farmaci antipsicotici per la dipendenza da cocaina. Ulteriore cautela nel trarre conclusioni deriva dal fatto che la maggior parte degli studi inclusi non riporta, o li riporta in modo che non rende possibile il loro utilizzo in analisi cumulative, risultati su esiti particolarmente importanti quali gli effetti collaterali, l'uso di cocaina durante il trattamento ed il craving.

Inoltre, nonostante abbiamo effettuato un'ampia ricerca bibliografica, tutti gli studi che soddisfacevano i criteri di inclusione sono stati condotti negli USA e questo è un ulteriore limite alla generalizzabilità dei risultati; infatti gli effetti sulla salute delle varie sostanze d'abuso sembrano essere fortemente dipendenti dal contesto sociale, ed il Paese dove gli studi vengono condotti può agire da modificatore nella stima dell'efficacia di un trattamento.

In conclusione, i risultati di questa revisione, non forniscono prove che supportino l'uso clinico di farmaci antipsicotici per la dipendenza da cocaina, ma questi risultati non possono essere considerati conclusivi a causa principalmente della esiguità del campione studiato e della mancanza di informazioni su esiti importanti.

Allo scopo di fornire risposte alla pressante domanda che proviene dai clinici, dai pazienti, dalle loro famiglie e dalla Comunità in generale per un trattamento efficace della dipendenza da cocaina,

si dovrebbe migliorare la ricerca scientifica disegnando studi con campioni più grandi, che considerino esiti importanti; inoltre i risultati dovrebbero essere riportati in modo tale da rendere possibile il loro inserimento in analisi cumulative.

Conclusioni

Implicazioni per la pratica

Sebbene sia necessaria molta cautela nel trarre conclusioni da risultati che provengono da pochi studi con pochi partecipanti, al momento non vi sono evidenze per suggerire l'uso clinico di farmaci antipsicotici per il trattamento della dipendenza da cocaina, ma questi risultati non possono considerarsi conclusivi a causa principalmente della numerosità del campione studiato e della mancanza di informazioni su esiti importanti.

La mancanza di prove scientifiche lascia al clinico la scelta se utilizzare o meno questi farmaci tenendo conto dei possibili benefici e dei possibili effetti avversi del trattamento.

Allo scopo di fornire risposte alla pressante domanda che proviene dai clinici, dai pazienti, dalle loro famiglie e dalla Comunità in generale per un trattamento efficace della dipendenza da cocaina, si dovrebbe valutare l'efficacia anche di altri trattamenti, che si stanno già utilizzando nella pratica clinica, quali quelli con anticonvulsivanti.

Implicazioni per la ricerca

In generale, la qualità degli studi inclusi era buona. L'assenza di efficacia clinica basata su un piccolo numero di studi di piccole dimensioni, ci porta alla conclusione, davvero non insolita, che sono necessari studi randomizzati controllati con maggior numero di partecipanti prima di poter affermare che le evidenze disponibili. Questi studi però dovrebbero considerare esiti importanti quali gli effetti collaterali, l'uso di cocaina durante il trattamento ed il craving e i risultati dovrebbero essere riportati in modo tale da rendere possibile il loro inserimento in analisi cumulative.

Inoltre si dovrebbe valutare l'efficacia anche di altri trattamenti, che si stanno già utilizzando nella pratica clinica, quali quelli con anticonvulsivanti.

Potenziali conflitti d'interesse

Nessuno

Caratteristiche degli studi inclusi

Studio	Metodi	Partecipanti	Interventi	Esiti	Allocation concealment
Berger 1996	Studio randomizzato cross over con placebo. Doppio cieco.	Partecipanti: 20, maschi, età media 47.4 anni; livello di educazione media 13.6 anni; Uso medio di cocaina: negli ultimi 30 giorni: 11.2 giorni, nella vita: 13.9 anni. Criteri di inclusione: dipendenza da cocaina (criteri del DSM IV). Criteri di esclusione: disturbo acuto dell' umore, disturbo psicotico, mancanza di risposte al test di esposizione ad uno stimolo specifico.	Dose singola, incrociata, (1) Aloperidolo 4 mg/dì (2) placebo Stimolo: 5 minuti di videocassetta u' ora dopo la somministrazione del farmaco/placebo. Trattamento residenziale. Durata: 5 giorni. Paese in cui è stato condotto lo studio: USA	Craving (VAS,WSRS)	B
Grabowski arm a 2004	Studio controllato randomizzato con utilizzo del placebo nel gruppo di controllo. Doppio cieco.	Partecipanti: 96, età media 36.9 anni; 40.6% femmine; 79.2% bianchi, 10.4% Ispanici; 10.4% Afro-americani; livello di educazione media di 12.3 anni; 68% disoccupati, 25% occupati, 7% studenti o pensionati; uso di cocaina: 20.9% meno di una volta a settimana, 6.3% una volta a settimana, 38.5% più volte a settimana, 28.1% una volta a giorno, 6.3% più di tre volte a giorno. Criteri di inclusione: dipendenza da cocaina (criteri del DSM IV), buon stato di salute e nessuna altra diagnosi psichiatrica.	(1) Risperidone 2 mg/dì (32 pazienti) verso (2) placebo (33 partecipanti). Trattamento ambulatoriale. Durata: 24 settimane. Paese in cui è stato condotto lo studio: USA	Ritenzione in trattamento, Effetti collaterali, Uso di Cocaina, Modificazioni dei parametri pressori	A
Grabowski arm b 2004	Studio controllato randomizzato con utilizzo del placebo nel gruppo di controllo. Doppio cieco.	Partecipanti 96, età media 36.9, 40.6% femmine; 79.2% bianchi, 10.4% Ispanici; 10.4% di colore; livello di educazione media di 12.3 anni; 68% disoccupati, 25% occupati, 7% studenti o pensionati; uso di cocaina: 20.9% meno di una volta a settimana, 6.3% una volta a settimana, 38.5% più volte a settimana, 28.1% una volta a giorno, 6.3% più di tre volte a giorno. Criteri di inclusione: dipendenza da cocaina (criteri del DSM IV), buon stato di salute e nessuna altra diagnosi psichiatrica.	(1) Risperidone 4 mg/dì (31 partecipanti) verso (2) placebo (33 partecipanti) Trattamento ambulatoriale. Durata: 24 settimane. Paese in cui è stato condotto lo studio: USA	Ritenzione in trattamento, Effetti collaterali, Uso di Cocaina, Modificazioni dei parametri pressori	A
Kampman 2003	Studio controllato randomizzato con utilizzo del placebo nel gruppo di controllo. Doppio cieco.	Partecipanti 30, età media 41 anni, 73.3% maschi, 93.3% Afro-American, 3.3% Caucasici, 3.3% Nativi Americani; livello di istruzione: media 12.33 anni; uso di cocaina: media nei ultimi 30 giorni media 12.5 giorni, media nel corso della vita 12 anni, numero di trattamenti precedenti media: 2.5; via di somministrazione: 10% nasale, 86.6% fumata, 10% endovenosa. Criteri di inclusione: età tra 18-60 anni, dipendenza da cocaina (certificata da uno psichiatra), dichiara di spendere almeno \$100 per acquisto di cocaina	(1) Olanzapina 10 mg/dì (15 partecipanti) verso (2) placebo (15 partecipanti). Trattamento ambulatoriale. Durata: 12 settimane. Paese in cui è stato condotto lo studio: USA	Ritenzione in trattamento, Craving (BSCS); Gravità della dipendenza (ASI); Ansia (HARS); Depressione (HDRS); Sintomi astinenziali (CSSA)	B

		nel mese precedente l'inizio dello studio. Criteri di esclusione: dipendenza da qualsiasi altra sostanza stupefacente (escluso nicotina ed alcool), psicosi, demenza, uso di farmaci psicotropi, gravidanza, ipersensibilità all'olanzapina.			
Levin 1999	Studio controllato randomizzato con utilizzo del placebo nel gruppo di controllo. Doppio cieco.	Partecipanti 14, età media 39.9 anni, 71% maschi, 43% Afroamericani, 43% Ispanici, 14% Caucasici; livello di istruzione: media 13.6 anni; uso di cocaina negli ultimi 30 giorni: media 16.1 giorni, importo medio speso nei ultimi 30 giorni \$ 70.3; via di somministrazione: 50% nasale, 50% endovena/freebase. Criteri di inclusione: dipendenza da cocaina (criteri del DSM IV). Criteri di esclusione: dipendenza fisiologica da alcool, oppiacei o sedativi; recente depressione grave oppure distimia o qualunque altro disordine di asse I che richiede trattamento psichiatrico; gravidanza.	(1) Risperidone media di 2.1 mg/di (9 partecipanti) verso (2) placebo (5 partecipanti). Trattamento ambulatoriale. Durata 12 settimane. Paese in cui è stato condotto lo studio: USA	Abbandono del trattamento, Uso di cocaina (analisi delle urine e auto dichiarato), Craving (VAS)	B
Reid 2005	Studio controllato randomizzato con utilizzo del placebo nel gruppo di controllo. Doppio cieco.	Partecipanti 68, età media 38.7 anni, 50 maschi, 7 Ispanici, 11 bianchi, 51 Afro-American, 1 altro; livello medio d'istruzione 13 anni, uso medio di cocaina nel corso della vita: di 14 anni, negli ultimi 30 giorni: 16.8 giorni; via di somministrazione: 20.8% nasale, 76% fumata, 3% endovena. Criteri di inclusione: i criteri CREST	Olanzapina 10 mg/di (18 partecipanti), verso placebo (16 partecipanti). Trattamento ambulatoriale. Durata: 8 settimane. Paese in cui è stato condotto lo studio: USA	Abbandono del trattamento; Effetti collaterali; Uso di cocaina (auto riportato); Craving (BSCS, CCQ); Severità della dipendenza (ASI, CGIS); Ansia (HARS); Depressione (HDRS)	A
Smelson 2004	Studio controllato randomizzato con utilizzo del placebo nel gruppo di controllo. Doppio cieco.	Partecipanti 34, età media 41.2 anni, uso di cocaina negli ultimi 30 giorni: media 5.4 giorni; anni di uso della cocaina, media: 6.3 anni. Criteri di inclusione: dipendenza da cocaina (criteri del DSM IV), uso minimo di cocaina nel mese precedente: almeno 6 g.; aumento del craving dopo esposizione allo stimolo. Criteri di esclusione: tutti i disordini di ASSE I e dipendenze supplementari (tranne la nicotina) secondo i criteri del DSM IV, assunzione di farmaci psicotropi prescritti, attacchi epilettici in anamnesi, gravidanza.	Risperidone 1 mg/di (19 partecipanti), Placebo (16 partecipanti). Stimolo: videocassetta. Trattamento residenziale Durata: 2 settimane. Paese in cui è stato condotto lo studio: USA	Abbandono del trattamento, Craving (VCCQ)	B
Smelson 2006	Studio controllato randomizzato con utilizzo del placebo nel gruppo di controllo. Doppio cieco.	Partecipanti 31, età media 42.9 anni, uso di cocaina negli ultimi 30 giorni: media 8.4 giorni; età media di prima assunzione: 29.3 anni. Criteri di inclusione: dipendenza da cocaina e schizofrenia (criteri del DSM IV), diminuzione del craving dopo esposizione allo stimolo. Criteri di esclusione: tutti i disturbi di ASSE I e dipendenze	Olanzapina 10 mg/di (16 partecipanti), Aloperidolo 10 mg/di (15 partecipanti). Stimolo: videocassetta. Trattamento residenziale. Durata: 6 settimane. Paese in cui è stato condotto lo studio: USA	Abbandono del trattamento; Craving (VCCQ), Psicopatologia (PNSS); Sintomi astinenziali (PNSS)	B

		supplementari (tranne la nicotina) (criteri del DSM IV), assunzione di farmaci psicotropi prescritti, attacchi epilettici in anamnesi, gravidanza., malattie croniche del sistema nervoso centrale esclusa la schizofrenia		
--	--	---	--	--

Note:

ASI: Addiction Severity Index

BSCS: Brief Substance Craving Scale

CCQ: Cocaine Craving Questionnaire

CGIS: Clinical Global Impression Scale

CREST: Cocaine Rapid Efficacy Screening Trial

CSSA: Cocaine Selective Severity Assessment

DSM: Diagnostic and statistical Manual of Mental Disorders

HARS: Hamilton Anxiety Rating Scale

HDRS: Hamilton Depression Rating Scale

PNSS: Positive and Negative Syndrome Scale

VAS: Visual Analogue Scale

VCCQ: Voris Cocaine Craving Questionnaire

WSRS: Within Session Rating Scale

Caratteristiche degli studi esclusi

Studio	Motivo dell'esclusione
De La Garza 2005	Escluso perchè il disegno di studio non rientrava nei criteri di inclusione: no RCT
Evans 2001	Escluso perchè l'obiettivo dello studio ed i risultati non rientrano nei criteri d'inclusione: il farmaco e la cocaina sono stati somministrati simultaneamente dal ricercatore per valutare i loro effetti sul sistema cardiovascolare e sulla risposta soggettiva alla cocaina
Farren 2000	Escluso perchè l'obiettivo dello studio ed i risultati non rientravano nei criteri d'inclusione: il farmaco e la cocaina sono stati somministrati simultaneamente dal ricercatore per valutare i loro effetti sul sistema cardiovascolare e sulla risposta soggettiva alla cocaina
Gawin 1989	Escluso perchè il disegno di studio non rientrava nei criteri di inclusione: no RCT
Grabowski 2000	Escluso poiché era impossibile ad estrarre i dati utili dallo studio: numero di pazienti assegnati ad ogni gruppo non dichiarato
Landabaso 2003	Escluso perchè era impossibile ad estrarre i dati utili dallo studio: per le singole misure d'esito venivano riportati solo i valori di P e non i dati grezzi
Price 1997	Escluso perchè l'obiettivo dello studio ed i risultati non rientravano nei criteri di inclusione: il farmaco e la cocaina sono stati somministrati simultaneamente dal ricercatore per valutare i loro effetti sul sistema cardiovascolare e sulla risposta soggettiva alla cocaina
Sayers 2005	Escluso perchè era impossibile estrarre i dati utili dallo studio: numero di pazienti assegnati ad ogni gruppo non dichiarato; per le singole misure d'esito venivano riportati solo i valori di P e non i dati grezzi
Sherer 1988	Escluso perchè l'obiettivo dello studio ed i risultati non rientravano nei criteri d'inclusione: il farmaco e la cocaina sono stati somministrati simultaneamente dal ricercatore per valutare i loro effetti sul sistema cardiovascolare e sulla risposta soggettiva alla cocaina
Smelson 2002	Escluso perchè il disegno di studio non rientrava nei criteri di inclusione: no RCT
Stone 1993	Escluso perchè il disegno di studio non rientrava nei criteri di inclusione: no RCT
Tsuang 2002	Escluso perchè soltanto quattro pazienti sono stati inclusi nello studio e i risultati sono stati presentati soltanto per tre pazienti

Caratteristiche degli studi in corso

Studio	Nome del trial	Partecipanti	Interventi	Esiti	Data d'inizio	Contatti
Brown S	Uno studio controllato randomizzato con utilizzo del placebo nel gruppo di controllo, in doppio cieco sull' uso della Quetiapina in pazienti bipolari e dipendenti da cocaina	100	I soggetti saranno randomizzati e riceveranno placebo o Quetiapina fino a 400 mg/dì con dosaggio supplementare flessibile fino ad un massimo di 800 mg/dì per 12 settimane	Settimanalmente HRSD17, IDS-R30, YMRS, CCQ, analisi delle urine, ASI ogni 4 settimane	Novembre 2005	David D Kim david.kim@utsouthwestern.edu Sharon Sowell sharon.sowell@utsouthwestern.edu
Grabowski J	Farmacoterapia e dosaggi in persone dipendenti da cocaina ed oppiacei	Partecipanti attesi: 200	Studio controllato randomizzato, in doppio cieco con controllo placebo della durata di 16 settimane per valutare due dosaggi di modafinil (200 e 400 mg) e di aripiprazolo (5 e 10 mg) nel trattamento di persone dipendenti da cocaina in trattamento con metadone a mantanimento. Il modafinil verrà somministrato per 7 giorni, il dosaggio iniziale sarà di 200 mg e, a seconda degli individui, potrà aumentare fino a 400 mg. L'aripiprazolo sarà somministrato in dosi crescenti iniziando da 2 mg.	Uso di sostanze, ritenzione in trattamento e compliance	Giugno 2006	Ayesha Chawdhary ayesha.chawdhary@uth.tmc.edu
Haney M	Effetti dell'aripiprazolo sul craving e sull'autosomministrazione per la dipendenza da cocaina	Partecipanti attesi: 20	Durata 42 giorni, trattamento ambulatoriale/residenziale per valutare l'effetto di un trattamento di mantenimento con l'aripiprazolo (0,15 mg/dì) verso il placebo	Craving per la cocaina, effetti soggettivi, autosomministrazione	Aprile 2005	Margaret Haney, USA 212-305-4970
Nejtek VA	Trial controllato randomizzato che confronta la quetiapina con il risperidone in pazienti ambulatoriali con disturbo bipolare e dipendenza da psicostimolanti	Partecipanti attesi: 100	Quetiapina verso risperidone	Miglioramento dei sintomi maniacali e depressivi, craving ed uso di sostanze	Ottobre 2002	Vicki A Nejtek vicki.nejtek@utsouthwestern.edu Li-Ann Chen li-ann.chen@utsouthwestern.edu
Rush CR	Prevenzione delle	Partecipanti	Esperimento 1: valutazione degli effetti	Sicurezza e	January 2006	Craig R Rush

	ricadute nell'uso di cocaina: sviluppo di farmaco-terapie	attesi: 32	fisiologici e comportamentali di varie combinazioni di cocaina e aripiprazolo. Esperimento 2: valutazione della capacità dell'aripiprazolo di ridurre gli effetti stimolanti della cocaina. Esperimento 3: valutare il ruolo che hanno le prime dosi di cocaina sul successivo uso di cocaina e come l'aripiprazolo possa influenzare l'effetto delle dosi iniziali.	tollerabilità del trattamento, vantaggi economici, effetti soggettivi della cocaine, funzione psicomotoria.			crush2@ukj.edu
--	---	------------	--	---	--	--	----------------

Note:

ASI: Addiction Severity Index

CCQ: Cocaine Craving Questionnaire

HRSD: Hamilton Rating Scale for Depression

IDS-R30: Inventory of Depression Symptomatology-Self-Report 30-item version

YMRS : Young Mania Rating Scale

Bibliografia

Riferimenti bibliografici degli studi inclusi

Berger SP, Hall S, Mickall JD, Reid MS, Crawford CA, Delucchi K et al. Haloperidol antagonism of cue-elicited cocaine craving. *Lancet* 1996;347(9000):504-8.

Grabowski J, Rhoades H, Stotts 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 (arma a). *Neuropsychopharmacology* 2004;29(7):969-81.

Grabowski J, Rhoades H, Stotts 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 (arm b). *Neuropsychopharmacology* 2004;29(7):969-81.

Kampman 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.

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.

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.

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.

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.

Riferimenti bibliografici degli studi esclusi

De La Garza R, Newton TF. Risperidone diminishes cocaine-induced craving. *Psychopharmacology* 2005;178:347-50.

Evans SM, Walsh SL, Levin FR, Foltin RW, Fischman MW, Bigelow GE. Effect of flupenthixol on subjective and cardiovascular responses to intravenous cocaine in humans. *Drug and Alcohol Dependence* 2001;64(3):271-83.

Farren CK, Hameedi FA, Rosen MA, Woods S, Jatlow P, Kosten TR. Significant interaction between clozapine and cocaine in cocaine addicts. *Drug and Alcohol Dependence* 2000;59(2):153-63.

Gawin FH, Allen D, Humblestone B. Outpatient treatment of "crack" cocaine smoking with flupenthixol decanoate. *Archives of General Psychiatry* 1989;46(4):322-5.

Grabowski J, Rhoades H, Silverman P, Schmitz JM, Stotts A, Creson D et al. Risperidone for the treatment of cocaine dependence: randomized, double trial. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 2000;20(3):305-10.

Landabaso M, Iraurgi I, Jimenez JM, Hormaechea JA, Sanz J, Larrazabal A et al. Olanzapina y consumo de cocaína en programas de mantenimiento con metadona: nuevos resultados [Olanzapina and cocaine consumption in methadone maintenance programs: new results]. *Psiq Biol* 2003;10(5):160-4.

Price LH, Pelton GH, McDougle CJ, Malison RT, Jatlow P, Carpenter L et al. Effects of acute pretreatment with risperidone on responses to cocaine in cocaine addicts. In: Poster presented at the 36th Annual Meeting of the American College of Neuropsychopharmacology, Waikoloa, Hawai, USA. 1997.

Sayers SL, Campbell EC, Kondrich J, Mann SC, Cornish J, O'Brien C et al. Cocaine abuse in schizophrenic patients with olanzapine versus haloperidol. *The Journal of Nervous and Mental Diseases* 2005;139(6):379-86.

Sherer MA, Kumor KM, Jaffe JH. Effects of intravenous cocaine are partially attenuated by haloperidol. *Psychiatry Research* 1988;27:117-25.

Smelson DA, Losonczy MF, Craig WD, Kaune M, Williams J, Ziedonis D. Risperidone decreases craving and relapses in individuals with schizophrenia and cocaine dependence.. *Canadian Journal of Psychiatry* 2002;47(7):671-3.

Stone AM, Greenstein RA, Gamble G, McLellan TA. Cocaine use by schizophrenic outpatients who receive depot neuroleptic medication. *Hospital and Community Psychiatry* 1993;44(2):176-7.

Tsuang J, Marder SR, Han A, Hsieh W. Olanzapine treatment for patients with schizophrenia and cocaine abuse. *J Clin Psychiatry* 2002;63:1180-1.

Riferimenti bibliografici degli studi in attesa di valutazione

Nunes EV {unpublished data only}

Price L {unpublished data only}

Riferimenti bibliografici degli studi in corso

Brown S {unpublished data only}

Grabowski J {published data only}

Haney M {unpublished data only}

Nejtek VA {unpublished data only}

Rush CR {unpublished data only}

Altri Riferimenti bibliografici

Berk M, Brooks S, Trandafir A. A comparison of olanzapine with haloperidol in cannabis-induced psychotic disorder: a double blind, randomized controlled trial. *Int. Clin. Psychopharmacol* 1999;14(3):177-80.

Chalmers I. The Cochrane collaboration: preparing, maintaining, and disseminating systematic reviews of the effects of health care. *Annals of the New York Academy of Sciences* 1993;703:156-63; discussion 163-5.

Childress AR, McLellan AT, O'Brien CP. Abstinent opiate abusers exhibit conditioned craving, conditioned withdrawal and reductions in both through extinction. *British Journal of Addiction* 1986;81(5):655-60.

Craddok SG, Rounds-Bryant JL, Flinn PM, Hubbard RL. Characteristics and pre-treatment behaviours of clients entering drug abuse treatment: 1969 to 1993. *American Journal of Drug and Alcohol Abuse* 1997;23(1):43-59.

Dackis CA, O'Brien CP. Cocaine dependence: the challenge for pharmacotherapy. *Current Opinion in Psychiatry* 2002;15:261-8.

Davoli M, Pasqualini F, Belleudi V, Bargagli AM, Perucci CA. Changing pattern of drug abuse among patients entering treatment in Lazio, Italy, 1996-2003: transition from heroin to cocaine use. *European Addiction Research*.

Di Chiara G, Imperato A. Drugs abused by humans preferentially increase synaptic dopamine concentrations in the mesolimbic system of freely moving rats.. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1988;85(14):5274-8.

Drevets WC, Price JC, Kupfer DJ, Kinahan PE, Lopresti B, Holt D, Mathis C.. PET Measures of Amphetamine-Induced Dopamine Release in Ventral versus Dorsal Striatum. *Neuropsychopharmacology* 1999;21(6):694-709.

Drevets WC, Gautier C, Price JC, Kupfer DJ, Kinahan PE, Grace AA, et al. Amphetamine-Induced Dopamine Release in Human Ventral Striatum Correlates with Euphoria. *Biol. Psychiatry* 2001 2001;49:81-96.

DSM- IV American Psychiatric Association (Pub.). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. 4 edition edition. Washington DC: American Psychiatric Association, 1994.

EMCDDA The state of the drugs problem in the European Union and Norway. European Monitoring Centre for Drug and Drug Abuse; Luxemburg 2005.

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.

Filip M, Frankowska M, Zaniewska M, Golda A, Przegalinski E. The serotonergic system and its role in cocaine addiction.. *Pharmacol Rep* 2005;57(6):685-700.

Grabowski J, Roache JD, Scmitz JM, Rhoades H, Creson D, Korszun A. Replacement medication for cocaine dependence. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 1997;17(6):485-8.

Guy W. Assessment Manual for Psychopharmacology. Vol. Publication ADM 76-338. Washington DC: US Department of Health Education and Welfare, 1976.

Hamilton M. The assessment of anxiety states by rating. *British Journal Med Psycol* 1959;32(1):50-5.

Hamilton M. Development of a rating scale for primary depressive illness. *British Journal Soc Clin Psychol* 1967;6(4):278-96.

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;51:568-76.

Higgins JPT, Green S, editors. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* 4.2.5 [updated May 2005]. The Cochrane Library 2006;(3).

Kampman K, Volpicelli JR, McGinnis DE, Alterman AI, Weinrieb RM, D'Angelo L et al. Reliability and validity of the cocaine selective severity assessment. *Addict Behav* 1998;23(4):449-61.

Karch SB. A Brief History of Cocaine. 2nd edition edition. New York, NY: CRC Press, 2006.

Karch SB.. A Brief History of Cocaine. Vol. 2nd edition. New York NY: CRC Press, 1992.

Kosten T, McCance E. A review of pharmacotherapies for substance abuse. *American Journal of Addiction* 1996;5:58-65.

Kuhar MJ, Pilote NS. Neurochemical changes in cocaine withdrawal. *Trends in Pharmacological Sciences* 1996;17(7):260-4.

Leucht S, Pitschel-Waltz G, Abraham D, Kissling W 1999.. Efficacy and extrapyramidal side effects of the new antipsychotics olanzapine, quetiapine, risperidone, and sertindole compared to conventional antipsychotics and placebo. A meta-analysis of randomized controlled trials. *Schizophr Res* 1999;35(1):51-68.

Lima MS, Reisser AAP, Soares BGO, Farrell M. Antidepressants for cocaine dependence. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2003, Issue 2.

Lima Reisser A, Lima MS, Soares BGO, Farrell M. Carbamazepine for cocaine dependence. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2000, Issue 2.

Mattick RP, Kimber J, Breen C, Davoli M. Buprenorphine maintenance versus placebo or methadone maintenance for opioid dependence. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2003, Issue 2.

Mc Cormack HM, Horne DJ, Sheather S. Clinical applications of visual analogue scales. A critical review. *Psychological Medicine* 1988;18:1007-19.

McLellan AT, Kushner H, Metzger D, Peters R , Smith I, Grissom G et al. The fifth edition of the Addiction Severity Index. *Journal Substance Abuse Treatment* 1992;9(3):199-213.

Moher D, Pham B, Jones A, Cook DJ, Jadad AR, Moher M et al. Does quality of reports of randomised trials affect estimates of intervention efficacy reported in meta-analyses? *Lancet* 1998;352(9128):609-13.

Moher D, Cook DJ, Eastwood S, Olkin I, Drummond R, Stroup DF for the Quorum Group. Improving the quality of reports of metaanalyses of randomised controlled trials: the QUORUM statement. *Lancet* 1999;354(9193):1896-900.

Substance Abuse and Mental Health Services Administration (2005). Overview of Findings from the 2004 National Survey on Drug Use and Health (Office of Applied Studies, NSDUH Series H-27, DHHS Publication No. SMA 05-4061). Rockville, MD..

Ntais C, Pakos E, Panayiotis K, Ioannidis JPA. Benzodiazepines for alcohol withdrawal. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005, Issue 3.

O'Brian C. Drug addiction and drug abuse. In: Hardman JG, Lee CL, editor(s). *The pharmacological basis of Therapeutics*. New York: McGraw-Hill, 2001:621-42.

Polycarpou A, Papanikolaou P, Contopoulos-Ioannidis DG, Ioannidis JPA. Anticonvulsants for the management of alcohol withdrawal. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005, Issue 3.

Schulz, KF, Chalmers I, Hayes RJ, Altman DG. Empirical evidence of bias. Dimensions of methodological quality associated with estimates of treatment effects in controlled trials. *JAMA* 1995;273(5):408-12.

Siliquini R, Morra A, Versino E, Renga G. Recreational drug consumers: who seek treatment? *European Journal of Public Health* 2005;21:Epupb ahead of prin.

Smelson DA, McGee-Caulfield E, Bergstein P, Engelhart C. Initial validation of the voris cocaine craving scale: a preliminary report. *Journal of Clinical Psychology* 1999 1999;55(1):135-9.

Soares BGO, Lima MS, Reisser AAP, Farrell M. Dopamine agonists for cocaine dependence. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2003, Issue 2.

Somoza E, Dyrenforth S, Goldsmith J, Mezinskis J, Cohen M. In search of a universal drug craving scale. In: Annual Meeting of the american Psychiatric association. 1995.

Sorensen JL, Wermuth LA, Gibson DR, Choi K, Guydish JR. Preventing AIDS in drug abusers and their sexual partners. New York: Guilford, 1991.

Suelves JM, Brugal MT, Cayla JA, Torralba L. Change in health-related problems of cocaine consumption in Catalonia, Spain. *Med Clin (Barc)* 2001;117(15):581-3.

Tiffany ST, Singleton E, Haertzen CA, Henningfield JE. The development of a cocaine craving questionnaire. *Drug and Alcohol dependence* 1993;34(1):19-28.

Topp L, Day C, Degenhardt L.. Changes in patterns of drug injection concurrent with a sustained reduction in the availability of heroin in Australia. *Drug & Alcohol Dependence* 2003;70(3):275-86.

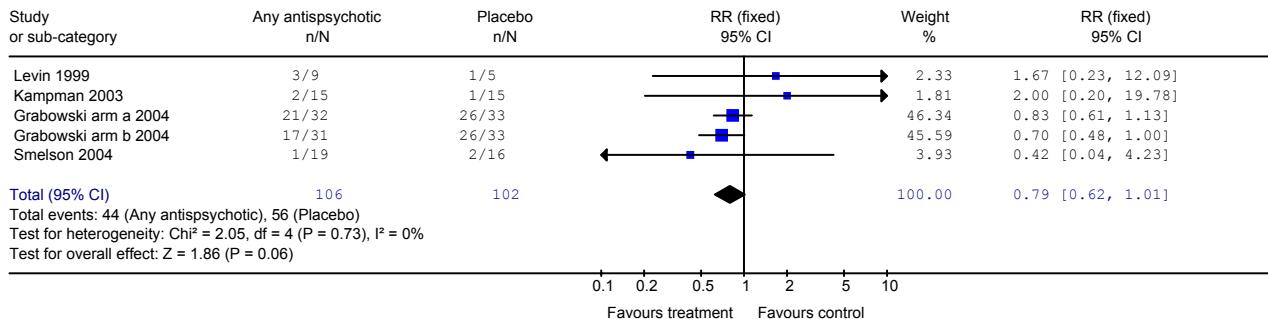
Volkow ND, Fowler JS, Wang GJ. The addicted human brain: Insights for imaging studies. *Journal of Clinical Investigation* 2003;111:1444-51.

Confronti e Meta analisi

01 Any antipsychotic versus placebo

01.01 Dropouts

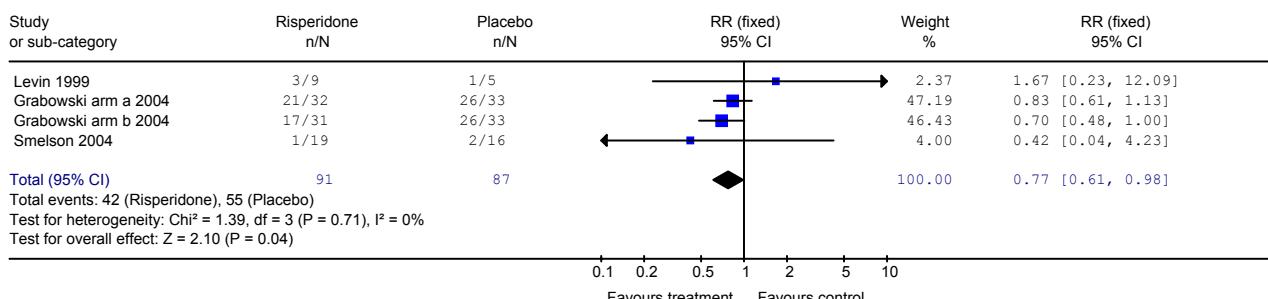
Review: Antipsychotic medications for cocaine dependence (For publication)
 Comparison: 01 Any antipsychotic versus placebo
 Outcome: 01 Dropouts



02 Risperidone versus Placebo

02.01 Dropouts

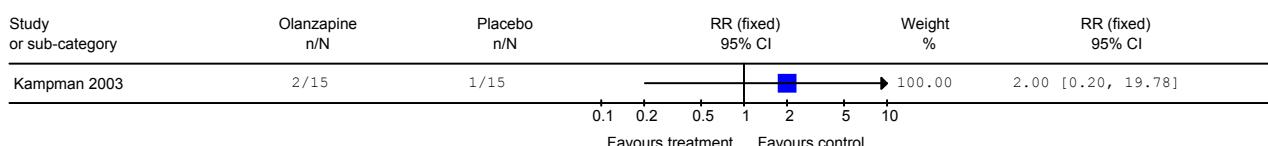
Review: Antipsychotic medications for cocaine dependence (For publication)
 Comparison: 02 Risperidone versus Placebo
 Outcome: 01 Dropouts



03 Olanzapine versus Placebo

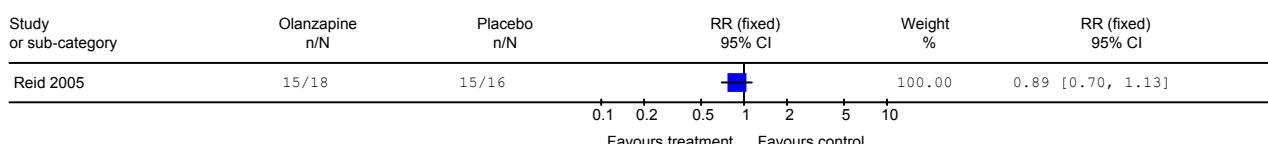
03.01 Dropouts

Review: Antipsychotic medications for cocaine dependence (For publication)
 Comparison: 03 Olanzapine versus Placebo
 Outcome: 01 Dropouts



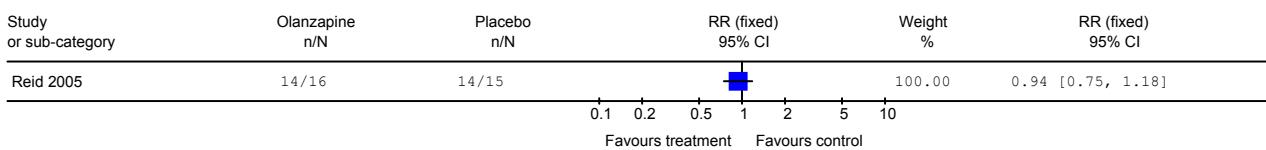
03.02 Side effects

Review: Antipsychotic medications for cocaine dependence (For publication)
 Comparison: 03 Olanzapine versus Placebo
 Outcome: 02 Side effects



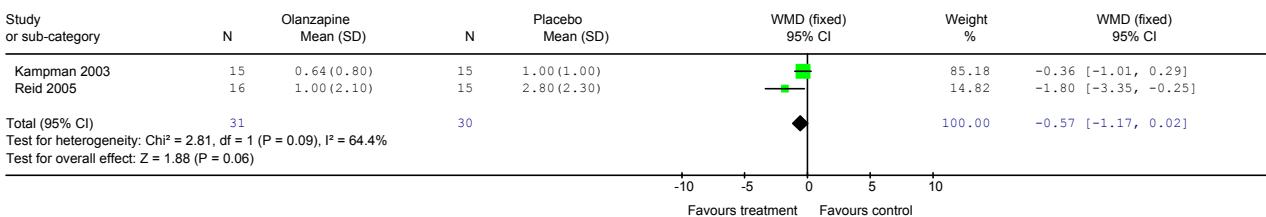
03.03 Use of cocaine during the treatment (self reported)

Review: Antipsychotic medications for cocaine dependence (For publication)
 Comparison: 03 Olanzapine versus Placebo
 Outcome: 03 Use of cocaine during the treatment (self reported)



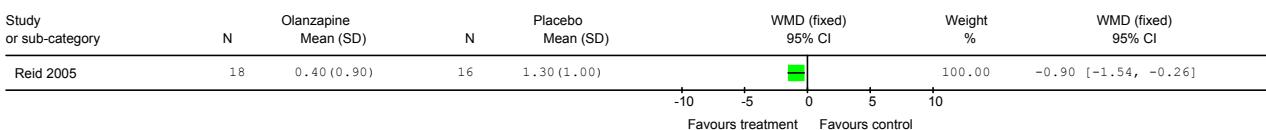
03.04 Craving (Brief Substance Craving Scale)

Review: Antipsychotic medications for cocaine dependence (For publication)
 Comparison: 03 Olanzapine versus Placebo
 Outcome: 04 Craving (Brief Substance Craving Scale)



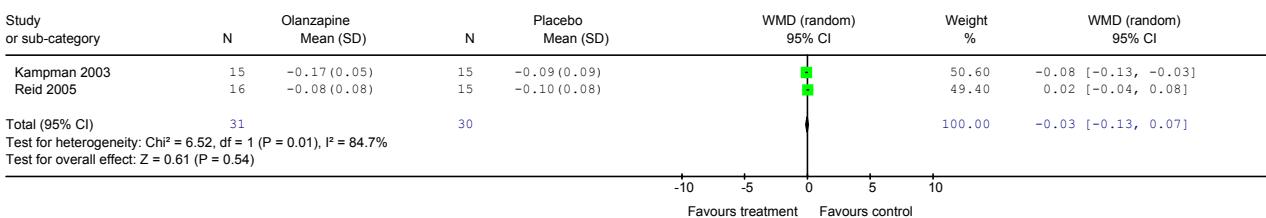
03.05 Craving (Cocaine Craving Questionnaire)

Review: Antipsychotic medications for cocaine dependence (For publication)
 Comparison: 03 Olanzapine versus Placebo
 Outcome: 05 Craving (Cocaine Craving Questionnaire)



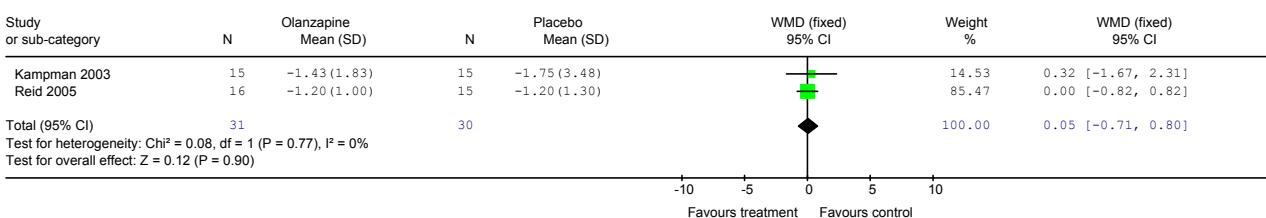
03.06 Severity of Dependence (Addiction Severity Index)

Review: Antipsychotic medications for cocaine dependence (For publication)
 Comparison: 03 Olanzapine versus Placebo
 Outcome: 06 Severity of Dependence (Addiction Severity Index)



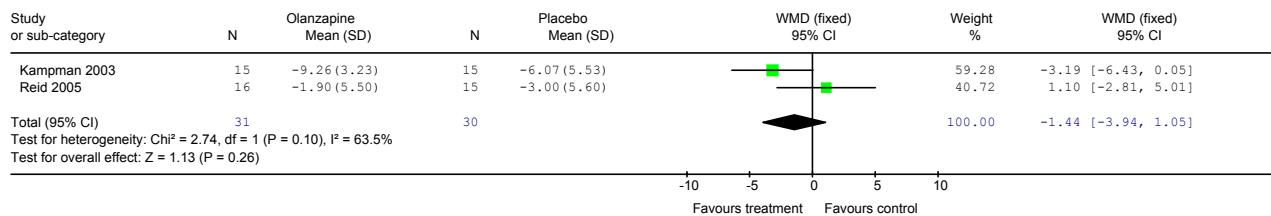
03.07 Severity of Dependence (Clinical Global Impression Scale)

Review: Antipsychotic medications for cocaine dependence (For publication)
 Comparison: 03 Olanzapine versus Placebo
 Outcome: 07 Severity of Dependence (Clinical Global Impression Scale)



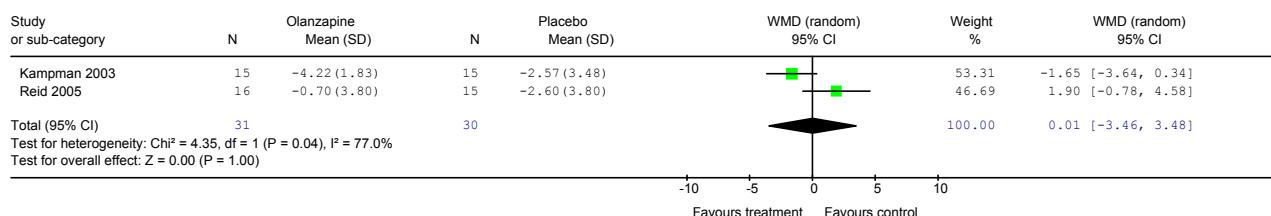
03.08 Depression (Hamilton Depression Rating Scale)

Review: Antipsychotic medications for cocaine dependence (For publication)
 Comparison: 03 Olanzapine versus Placebo
 Outcome: 08 Depression (Hamilton Depression Rating Scale)



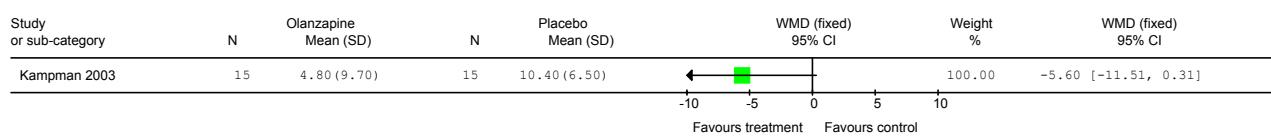
03.09 Anxiety (Hamilton Anxiety Rating Scale)

Review: Antipsychotic medications for cocaine dependence (For publication)
 Comparison: 03 Olanzapine versus Placebo
 Outcome: 09 Anxiety (Hamilton Anxiety Rating Scale)



03.10 Withdrawal symptoms (Cocaine Selective Severity Assessment)

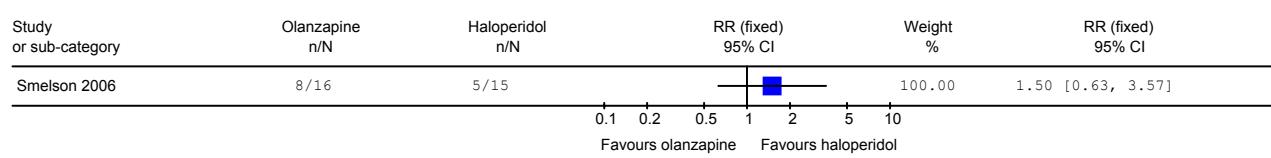
Review: Antipsychotic medications for cocaine dependence (For publication)
 Comparison: 03 Olanzapine versus Placebo
 Outcome: 10 Withdrawal symptoms (Cocaine Selective Severity Assessment)



04 Olanzapine versus Haloperidol

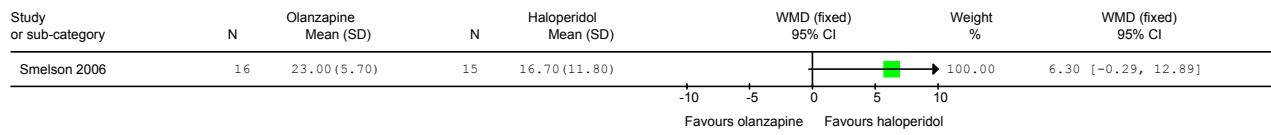
04.01 Dropouts

Review: Antipsychotic medications for cocaine dependence (For publication)
 Comparison: 04 Olanzapine versus Haloperidol
 Outcome: 01 Dropouts



04.02 Craving (Voris Cocaine Craving Questionnaire)

Review: Antipsychotic medications for cocaine dependence (For publication)
 Comparison: 04 Olanzapine versus Haloperidol
 Outcome: 02 Craving (Voris Cocaine Craving Questionnaire)



04.03 Psychopathology (Positive and Negative Syndrome Scale)

Review: Antipsychotic medications for cocaine dependence (For publication)
 Comparison: 04 Olanzapine versus Haloperidol
 Outcome: 03 Psychopathology (Positive and Negative Syndrome Scale)

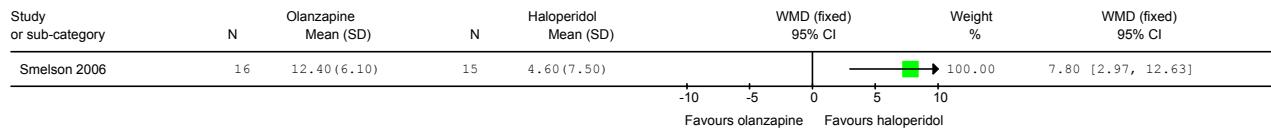


Figura 01

Review: Antipsychotic medications for cocaine dependence (For publication)
Comparison: 01 Any antipsychotic versus placebo
Outcome: 01 Dropouts

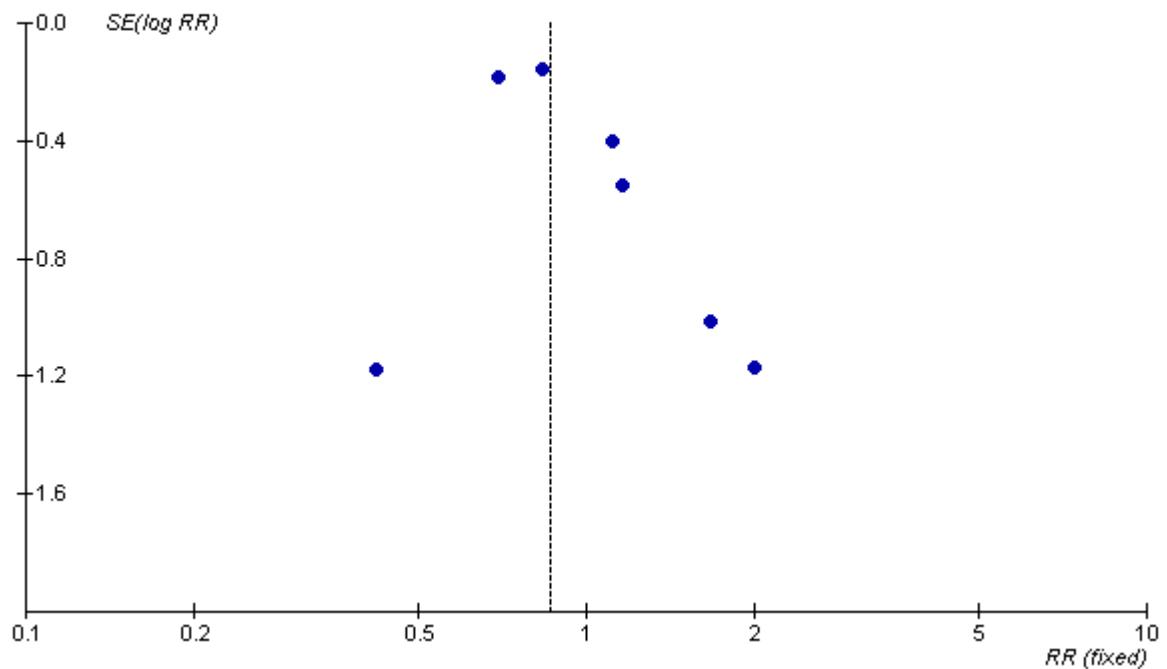


grafico della stima dell'effetto di ogni singolo studio rispetto alla dimensione del campione o all'errore standard dell'effetto

Figura 02

Flow chart del processo di identificazione degli studi inclusi nella revisione

