

## **LE REVISIONI E I PROTOCOLLI PUBBLICATI DAL GRUPPO DROGHE ED ALCOL 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 l'Osservatorio Fumo, Alcol e Droga dell'Istituto Superiore di Sanità

Ad ottobre 2011, rispetto ai disturbi da abuso/dipendenza da oppioidi, 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 oppioidi o con terapie sostitutive per la dipendenza da oppioidi
2. Terapia con metadone a mantenimento a differenti dosaggi per la dipendenza da oppioidi
3. Buprenorfina a mantenimento paragonata con il placebo o con il metadone a mantenimento per la dipendenza da oppioidi
4. LAAM (levo-alfa-acetil-metadone) a mantenimento comparato con metadone a mantenimento per la dipendenza da oppioidi
5. Eroina a mantenimento per dipendenti cronici da eroina
6. Trattamenti sostitutivi orali per dipendenti da oppioidi che assumono eroina per via endovenosa allo scopo di prevenire l'infezione HIV
7. Trattamenti di mantenimento con agonisti degli oppioidi per donne in gravidanza
8. Trattamenti di mantenimento per adolescenti dipendenti da oppioidi
9. Naltrexone a mantenimento somministrato per via orale per la dipendenza da oppioidi
10. Naltrexone a rilascio prolungato per la dipendenza da oppioidi
11. Trattamenti farmacologici per la depressione in dipendenti da oppioidi in trattamento con agonisti degli oppioidi
12. Trattamenti psicosociali associati a trattamenti di mantenimento con agonisti degli oppioidi verso trattamenti di mantenimento con agonisti degli oppioidi da soli per il trattamento della dipendenza da oppioidi
13. Trattamenti psicosociali per l'abuso e la dipendenza da oppioidi

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

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

### ***Protocolli pubblicati***

1. Agopuntura auricolare per la dipendenza da oppioidi effettuata nei servizi per le tossicodipendenze
2. Medicina tradizionale cinese per il trattamento dell'astinenza da oppioidi
3. Trattamenti con agonisti degli oppioidi per tossicodipendenti da oppioidi 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= Intervallo 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**

### **[1] 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), Psychinfo (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, autoripartato 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, Gijssbers 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, Lasseter 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, Etzardorfer P, Schmidl-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, Chatupe 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, Nuwayser 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, Maremmanni 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, Barekattain 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, Chawarski 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 dependents 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 heroinomanos 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 7-13 settimane (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
<b>Basse dosi di buprenorfina verso basse dosi di metadone</b>				
Ritenzione in trattamento	3	253	RR 0.67 (da 0.52 a 0.87)	in favore del metadone
<b>Basse dosi di buprenorfina verso medie dosi di metadone</b>				
Ritenzione in trattamento	3	305	RR 0.67 (da 0.55 a 0.81)	in favore del metadone
<b>Medie dosi di buprenorfina verso medie dosi di metadone</b>				
Uso di oppiacei (urine)	3	314	SMD +0.27 (da +0.05 a +0.50)	in favore del metadone
<b>Medie dosi di buprenorfina verso basse dosi di metadone</b>				
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>
<b>LAAM verso Metadone</b>				
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>
<b>Eroina + Metadone verso Metadone</b>				
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
<b>Eroina (varie modalità di somministrazione) verso qualsiasi altro trattamento</b>				
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>
<b>Metadone verso buprenorfina</b>				
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>
<b>Naltrexone verso placebo</b>				

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>
<b>Naltrexone depot a bassi dosaggi verso placebo (solo alcol dipendenti)</b>				
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>
<b>Antidepressivi verso placebo</b>				
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
<b>Differenti classi di Antidepressivi verso placebo</b>				
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>
<b><u>Buprenorfina verso clonidina</u></b>				
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
<b><u>Buprenorfina verso metadone</u></b>				
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>
<b><u>Alfa<sub>2</sub> adrenergici verso metadone</u></b>				
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
<b><u>Alfa<sub>2</sub> adrenergici verso placebo</u></b>				
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>
<b><u>Sedazione profonda verso sedazione leggera</u></b>				
Effetti collaterali	2	572	RR 3.21 (da 1.13 a 9.12)	In favore della sedazione leggera
<b><u>Astinenza indotta da antagonisti verso clonidina</u></b>				
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>
<b><u>Qualsiasi trattamento psicosociale associato a qualsiasi trattamento farmacologico verso qualsiasi trattamento farmacologico da solo</u></b>				
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
<b><u>Contingency Management associato a qualsiasi trattamento farmacologico verso qualsiasi trattamento farmacologico da solo</u></b>				
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

appuntamenti)				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