

**LE REVISIONI E I PROTOCOLLI PUBBLICATI DAL GRUPPO DROGHE ED ALCOL
RELATIVE AI DISTURBI DA ABUSO/DIPENDENZA DA PSICOSTIMOLANTI**
Aggiornato al 30/11/2011 (Cochrane Library, issue 12.2011)

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

Ad ottobre 2011, rispetto ai disturbi da abuso/dipendenza da psicostimolanti, il Gruppo Cochrane Droghe ed Alcol ha pubblicato **9** revisioni, 3 protocolli e ha registrato 2 titoli che presto diventeranno protocolli e poi revisioni.

Revisioni

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

Protocolli

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

Titoli Registrati

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

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

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

Glossario

RR= Rischio Relativo

IC= 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

[1] Anticonvulsivanti per la dipendenza da cocaina

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

Cochrane Database of Systematic Reviews 2, 2008

Implicazioni per la Pratica Clinica

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

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

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

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

Risultati:

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

Conclusioni:

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

[2] Antipsicotici per la dipendenza da cocaina

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

Cochrane Database of Systematic Reviews 3, 2007

Implicazioni per la Pratica Clinica

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

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

Strategia di ricerca: Il Registro Cochrane dei trial controllati (CLIB Issue 2, 2006), MEDLINE (dal 1966 a Ottobre 2006), EMBASE (dal 1988 a Ottobre 2006), CINAHL (dal 1982 a Ottobre 2006), riferimenti bibliografici degli articoli, le principali fonti elettroniche di trial in corso (National

Research Register; Current Controlled Trials (<http://www.controlled-trials.com/>); Clinical Trials.gov; Osservatorio Nazionale sulla Sperimentazione Clinica dei Medicinali (<https://oss-sperclin.agenziafarmaco.it/>); Trialsjournal.com e Atti di Congressi.

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

Risultati:

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

Conclusioni:

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

[3] Disulfiram per la dipendenza da cocaina

Pani PP, Trogu E, Vacca R, Amato L, Vecchi S, Davoli M.

Cochrane Database of Systematic Reviews 1, 2010

Implicazioni per la Pratica Clinica

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

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

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

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

Risultati:

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

considerando i risultati dei singoli studi, fra i quattro studi che consideravano questo esito, solo uno con 20 partecipanti, dava un risultato statisticamente significativo in favore del disulfiram, WMD 4.50 (IC da 2.93 a 6.07).

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

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

Conclusioni:

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

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

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

Implicazioni per la Pratica Clinica

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

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

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

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

Risultati:

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

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

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

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

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

Conclusioni:

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

[5] Agopuntura auricolare per la dipendenza da cocaina

Gates S, Smith LA, Foxcroft DR.

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

Implicazioni per la Pratica Clinica

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

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

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

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

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

Risultati:

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

Conclusioni:

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

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

Srisurapanont M, Jarusuraisin N, Kittiratanapaiboon P.

Cochrane Database of Systematic Reviews **4, 2001**

Implicazioni per la Pratica Clinica

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

Obiettivi: La revisione ha come obiettivo quello di evidenziare e determinare i rischi, i benefici ed i

costi dei vari trattamenti utilizzati per questo tipo di abuso o di dipendenza.

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

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

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

Conclusioni:

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

[7] Trattamenti per le psicosi da uso di amfetamine

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

Implicazioni per la Pratica Clinica

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

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

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

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

Risultati

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

Conclusioni:

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

[8] Trattamenti per l'astinenza da amfetamine

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

Cochrane Database of Systematic Reviews 2, 2009

Implicazioni per la Pratica Clinica

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

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

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

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

Risultati:

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

Conclusioni:

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

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

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

Cochrane Database of Systematic Reviews 3, 2007

Implicazioni per la Pratica Clinica

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

che le procedure di intervento devono essere adeguate al tipo di paziente ed alla fase in cui si trova nel momento in cui richiede il trattamento.

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

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

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

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

Risultati:

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

Conclusioni:

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

Riferimenti bibliografici delle Revisioni

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Bibliografia degli studi inclusi

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

1. Berger PS, Winhusen TM, Somoza EC, Harrer JM, Mezinkis JP, Leiderman DB et al. A medication screening trial evaluation of reserpine, gabapentin and lamotrigine pharmacotherapy of cocaine dependence. *Addiction* 2005;100(Suppl 1):58-67. [1]
2. Bisaga A, Aharonovich E, Garawi F, Levin FR, Rubin E, Raby WN et al. A randomized placebo-controlled trial of gabapentin for cocaine dependence. *Drug and alcohol Dependence* 2006;81(3):267-74. [1]
3. Campbell JL, Thomas HM, Gabrielli W, Liskow BI, Powell BJ. Impact of Desipramine or Carbamazepine on patient retention in outpatient cocaine treatment: preliminary findings. *Journal of Addictive Diseases* 1994;13(4):191-9. [1] and [31]
4. Campbell J, Nickel EJ, Penick EC, Wallace D, Gabrrelli WF, Rowe C et al. Comparison of desipramine or carbamazepine to placebo for crack cocaine dependent patients. *Am J Addict* 2003;12:122-36. [1]

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

24. Carroll K, Ziedonis D, O'Malley S, McCance-Katz E, Gordon L, Rounsaville B. Pharmacological interventions for alcohol- and cocaine-abusing individuals: A pilot study of disulfiram vs. naltrexone. *American Journal on Addictions* 1993;2:77-9. [3]
25. Carroll KM, Ball SA, McCance E, Rounsaville B. Treatment for cocaine and alcohol dependence with psychotherapy and disulfiram. *Addiction* 1998;93(5):713-28. [3]
26. Carroll KM, Fenton LR, Ball SA, Nich CN, Frankforter TL, Shi J, et al. Efficacy of Disulfiram and cognitive behavioral therapy in cocaine-dependent outpatients. *Archives General Psychiatry* 2004;61:264-72. [3]
27. George TP, Chawarski MC, Pakes J, Carroll KM, Kosten TDR, Schottenfeld RS. Disulfiram versus placebo for cocaine dependence in Buprenorphine-maintained subjects: a preliminary trial. *Biological Psychiatry* 2000;47:1080-6. [3]
28. Grassi MC, Cioce AM, Giudici FD, Antonilli L, Nencini P. Short-term efficacy of Disulfiram or Naltrexone in reducing positive urinalysis for both cocaine and cocaethylene in cocaine abusers: a pilot study. *Pharmacological Research* 2007;55(2):117-21. [3]
29. Petrakis IL, Carroll KM, Nich C, Gordon LT, McCance-Katz EF, Frankforter T, et al. Disulfiram treatment for cocaine dependence in Methadone maintained opioid addicts. *Addiction* 2000;95(2):219-28. [3]
30. Pettinati HM, Kampman KM, Lynch KG, Xie H, Dackis C, Rabinowitz AR, et al. A double blind, placebo-controlled trial that combines disulfiram and naltrexone for treating co-occurring cocaine and alcohol dependence. *Addict Behav* 2008;33(5):651-67. [3]
31. Dackis CA, Kampman KM, Lynch KG, Pettinati H, O'Brien CP. A double-blind, placebo-controlled trial of modafinil for cocaine dependence. *Neuropsychopharmacology* 2005;30:205-11. [4]
32. Elkashef A, Fudala PJ, Gordon L, Li S-H, Kahn R, Chiang N et al. Double-blind, placebo-controlled trial of selegiline transdermal system (STS) for the treatment of cocaine dependence. *Drug and Alcohol Dependence* 2007;85:191-7. [4]
33. Grabowski J, Roache JD, Schmitz JM, Rhoades H, Creson D, Korszun A. Replacement medication for cocaine dependence: methylphenidate. *J Clin Pharmacol* 1997;17:485-8. [4]
34. Grabowski J, Rhoades H, Schmitz J, Stotts A, AnnDaruzska L, Creson D et al. Dextroamphetamine for cocaine dependence treatment: a double-blind randomised clinical trial. *J Clin Pharmacol* 2001;21:522-6. [4]
35. Grabowski J, Rhoades H, Scotts A, Cowan K, Kopecky C, Dougherty A et al. Agonist-like or antagonist-like treatment for cocaine dependence with methadone for heroin dependence: two double-blind randomized clinical trials. *Neuropsychopharmacology* 2004;29:969-81. [4]
36. Levin FR, Evans SM, Brooks DJ, Garawi F. Treatment of cocaine dependent treatment seekers with adult ADHD: double-blind comparison of methylphenidate and placebo. *Drug Alcohol Depend* 2007;87:20-9. [4]
37. Margolin A a, Kosten TR, Avants SK, Wilkins J, Ling W, Beckson M et al. A multicenter trial of bupropion for cocaine dependence in methadone-maintained patients. *Drug and Alcohol Dependence* 1995;40:125-31. [4]
38. Margolin A b, Avants SK, Kosten TR. Mazindol for relapse prevention to cocaine abuse in methadone-maintained patients. *Am J Drug Alcohol Abuse* 1995;21:469-81. [4]
39. Margolin A, Avants K, Malison RT, Kosten TR. High- and low-dose mazindol for cocaine dependence in methadone-maintained patients: a preliminary evaluation. *Subst Abus* 1997;18:125-31. [4]
40. Mooney ME, Herin DV, Schmitz JM, Moukaddam N, Green CE, Grabowski J. Effects of oral methamphetamine on cocaine use: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Drug and Alcohol Dependence* 2009;101:34-41. [4]
41. Perry EB, Gil R, Miles D, Brenner L, MacDougall L, Johnson R, et al. Mazindol augmentation of antipsychotic treatment for schizophrenic patients with comorbid cocaine abuse or dependence: a preliminary double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *J Dual Diagn* 2004;1:37-47. [4]
42. Poling J, Oliveto A, Petry N, Sofuoglu M, Gonsai K, Gonzalez G, et al. Six-month trial of bupropion with contingency management for cocaine dependence in a methadone-maintained population. *Arch Gen Psychiatry* 2006;63:219-28. [4]

43. Schubiner H, Saules KK, Arfken CL, Johanson C-E, Schuster CR, Lockhart N et al. Double-blind placebo-controlled trial of methylphenidate in the treatment of adult ADHD patients with comorbid cocaine dependence. *Exp Clin Psychopharmacol* 2002;10:286-94. [4]
44. Shearer J, Wodak A, van Beek I, Mattick RP, Lewis J. Pilot randomized double blind placebo-controlled study of dexamphetamine for cocaine dependence. *Addiction* 2003;98:1137-41. [4]
45. Shoptaw S, Heinzerling KG, Rotheram-Fuller E, Kao UH, Wang P-C, Bholat MA, et al. Bupropion hydrochloride versus placebo, in combination with cognitive behavioral therapy, for the treatment of cocaine abuse/dependence. *J Addict Dis* 2008;27:13-23. [4]
46. Stine SM, Krystal JH, Kosten TR, Charney DS. Mazindol treatment for cocaine dependence. *Drug Alcohol Depend* 1995;39:245-52. [4]
47. Avants SK, Margolin A, Chang P, Kosten TR, Birch S. Acupuncture for the treatment of cocaine addiction: Investigation of a needle puncture control. *Journal of Substance Abuse Treatment* 1995;12(3):195-205. [5]
48. Avants SK, Margolin A, Holford TR, Kosten TR. A randomised controlled trial of auricular acupuncture for cocaine dependence. *Archives of Internal Medicine* 2000;160(15):2305-12. [5]
49. Bullock ML, Kiresuk TJ, Pheley AM, Culliton PD, Lenz SK. Auricular acupuncture in the treatment of cocaine abuse: A study of efficacy and dosing. *Journal of Substance Abuse Treatment* 1999;16(1):31-8. [5]
50. Lipton DS, Brewington V, Smith M. Acupuncture for crack-cocaine detoxification: Experimental evaluation of efficacy. *Journal of Substance Abuse Treatment* 1994;11(3):205-15. [5]
51. Margolin A, Kleber HD, Avants AK, Konefal J, Gawin F, Stark E et al. Acupuncture for the treatment of cocaine addiction: A randomised controlled trial. *JAMA* 2002;287(1):55-63. [5]
52. Otto KC, Quinn C, Sung YF. Auricular acupuncture as an adjunctive treatment for cocaine addiction: A pilot study. *American Journal of Addiction* 1998;7:164-70. [5]
53. Richard AJ, Montoya ID, Nelson R, Spence RT. Effectiveness of adjunct therapies in crack cocaine treatment. *Journal of Substance Abuse Treatment* 1995;12(6):401-13. [5]
54. Batki SL, Moon J, Bradley M, Hersh D, Smolar S, Mengis M et al. Fluoxetine in methamphetamine dependence -- a controlled trial: preliminary analysis. In: Harris LS, editor(s). *Problems of drug dependence 1999: Proceedings of the 61st annual scientific meeting of the College on Problems of Drug Dependence, Inc (NIDA Research Monograph, 180, NIH Pub. No. 00-4737)*. Washington, DC: U.S. Government Printing Office, 2000:235. [6]
55. Batki SL, Moon J, Delucchi K, Hersh D, Bradley M, Aguillon-Doms C et al. Amlodipine treatment of methamphetamine dependence, a controlled outpatient trial: preliminary analysis. *Personal communication with Dr. Steven L Batki*. [6]
56. Galloway GP, Newmeyer J, Knapp T, Stalcup SA, Smith D. A controlled trial of imipramine for the treatment of methamphetamine dependence. *Journal of Substance Abuse Treatment* 1996;13(6):493-7. [6]
57. Tennant RS Jr, Tarver A, Pumphrey E, Seecof R. Double-blind comparison of desipramine and placebo for treatment of phencyclidine or amphetamine dependence. *NIDA Research Monograph* 1986;67:310-7. [6]
58. Leelahanaj T, Kongsakon R, Netrakom P. A 4-week, double-blind comparison of olanzapine with haloperidol in the treatment of amphetamine psychosis. *Journal of the Medical Association of Thailand*. 2005;88 (Suppl 3): 45-52 [7]
59. Cruickshank CC, Montebello ME, Dyer KR, Quigley A, Blaszczyk J, Tomkins S, Shand D. A placebo-controlled trial of mirtazapine for the management of methamphetamine withdrawal. *Drug Alcohol Review* 2008;27(3):326-33. [8]
60. Jittiwutikan J, Srisurapanont M, Jarusuraisin N. Amineptine in the treatment of amphetamine withdrawal: a placebo-controlled, randomised, double-blind study. *Journal of the Medical Association of Thailand* 1997;80(9):587-91. [8]
61. Kongsakon R, Papadopoulos K, Saguansiritham R. Mirtazapine in amphetamine detoxification: a placebo-controlled pilot study. *International Clinical Psychopharmacology* 2005;20(5):253-256. [8]
62. Srisurapanont M, Jarusuraisin N, Jittiwutikan J. Amphetamine withdrawal: II. A placebo-controlled, randomised, double-blind study of amineptine treatment. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry* 1999b;33:94-98. [8]

63. Baker A, Boggs TG, Lewin TJ. Randomized controlled trial of brief cognitive-behavioural interventions among regular users of amphetamine. *Addiction* 2001;96:1279-87. [9]
64. Carrol KM, Rounsaville BJ, Gawin FH. A Comparative Trial of Psychotherapies for Ambulatory Cocaine Abusers: Relapse Prevention and Interpersonal Psychotherapy. *American Journal of Drug and Alcohol Abuse* 1991;17(3):229-47. [9]
65. Carroll KM, Rounsaville BJ, Gordon LT, Nich C, Jatlow P, Bisighini RM et al. Psychotherapy and Pharmacotherapy for Ambulatory Cocaine Abusers. *Archives of General Psychiatry* 1994;51:177-87. [9]
66. Carroll KM, Nich C, Ball SA, McCance E, Rounsaville BJ. Treatment of cocaine and alcohol dependence with psychotherapy and disulfiram. *Addiction* 1998;93(5):713-28. [9]
67. Crits-Christoph P, Siqueland L, Blaine J, Frank A, Luborsky L, Onken LS, et al. Psychosocial treatments for cocaine dependence: National Institute of Drug Abuse Collaborative Cocaine Treatment Study. *Arch Gen Psychiatry* 1999;56:493-502. [9]
68. Gottheil E, Weinstein SP, Sterling RC, Lundy A, Serota RD. A randomized controlled study of the effectiveness of intensive outpatient treatment for cocaine dependence. *Psychiatric Services* 1998;49(6):782-7. [9]
69. Hall SM, Tunis S, Triffleman E, Banys P, Clark HW, Tusel D et al. Continuity of Care and Desipramine in Primary Cocaine Abusers. *The Journal of Nervous and Mental Disease* 1994;182:570-5. [9]
70. Higgins ST, Budney AJ, Bickel WK, Hughes JR, Foerg FE, Badger GJ.. Achieving Cocaine Abstinence With a Behavioral Approach.. *American Journal of Psychiatry* 1993;150(5):763-9. [9]
71. Higgins ST, Budney AJ, Bickel WK, Foerg FE, Donham R, Badger GJ. Incentives Improve Outcome in Outpatient Behavioral treatment of Cocaine Dependence. *Archives of General Psychiatry* 1994;51(July):568-76. [9]
72. Higgins ST, Wong CJ, Badger GJ, Ogden DEH, Dantona RL. Contingent Reinforcement Increases Cocaine Abstinence During Outpatient Treatment and 1 Year of Follow-Up. *Journal of Consulting and Clinical Psychology* 2000;68(1):64-72. [9]
73. Higgins ST, Sigmon SC, Wong CJ, Heil SH, Badger GJ, Donham R, et al. Community reinforcement therapy for cocaine-dependent outpatients. *Archives of General Psychiatry* 2003;60(10):1043-52. [9]
74. Hoffman JA, Caudill BD, Koman JJ, Luckey JW, Flynn PM, Hubbard RL. Comparative Cocaine Abuse Treatment Strategies: Enhancing Client Retention and Treatment Exposure. *Journal of Addictive Diseases* 1994;13(4):115-28. [9]
75. Jones HE, Wong CJ, Tuten M, Stitzer ML. Reinforcement-based therapy: 12-month evaluation of an outpatient drug-free treatment for heroin abusers. *Drug Alcohol Depend* 2005;79(2):119-28. [9]
76. Kirby KC, Marlowe DB, Lamb RJ, Platt JJ. Schedule of Voucher Delivery Influences Initiation of Cocaine Abstinence. *Journal of Consulting and Clinical Psychology* 1998;66(5):761-7. [9]
77. Magura S, Rosenblum A, Lovejoy M, Handelsman L, Foote J, Stimmel B. Neurobehavioral Treatment for Cocaine-Using Methadone Patients: A Preliminary Report. *Journal of Addictive Diseases* 1994;13(4):143-60. [9]
78. Maude-Griffin PM, Hohenstein JM, Humfleet GL, Reilly PM, Tusel DJ, Hall SM. Superior Efficacy of Cognitive-Behavioral Therapy for Urban Crack Cocaine Abusers: Main and Matching Effects. *Journal of Consulting and Clinical Psychology* 1998;66(5):832-7. [9]
79. McKay JR, Alterman AI, Cacciola JS, Rutherford MJ, O'Brien CP, Koppenhaver J. Group Counseling Versus Individualized Relapse Prevention Aftercare Following Intensive Outpatient Treatment for Cocaine Dependence: Initial Results. *Journal of Consulting and Clinical Psychology* 1997;65(5):778-88. [9]
80. Monti PM, Rohsenow DJ, Michalec E, Martin RA, Abrams DB. Brief coping skills treatment for cocaine abuse: substance use outcomes at three months. *Addiction* 1997;99(12):1717-28. [9]
81. Petry NM, Peirce JM, Stitzer ML, Blaine J, Roll JM, Cohen A, et al. Effect of prize-based incentives on outcomes in stimulant abusers in outpatient psychosocial treatment programs: a national drug abuse treatment clinical trials network study. *Archives of General Psychiatry* 2005;62(10):1148-56. [9]

82. Petry NM, Martin B, Simcic F. Prize reinforcement contingency management for cocaine dependence: integration with group therapy in a methadone clinic. *J Consult Clin Psychol* 2005;73(2):354-9. [8] and [9]
83. Rawson RA, Huber A, McCann M, Shoptaw S, Farabee D, Reiber C et al. A comparison of contingency management and cognitive-behavioral approaches during methadone maintenance treatment for cocaine dependence. *Arch Gen Psychiatry* 2002;59(9):817-24. [9]
84. Rosenblum A, Magura S, Kayman DJ, Fong C. Motivationally enhanced group counseling for substance users in a soup kitchen: a randomized clinical trial. *Drug Alcohol Depend* 2005;80(1):91-103. [9]
85. Schmitz JM, Oswald LM, Jacks SD, Rustin T, Rhoades HM, Grabowski J. Relapse Prevention Treatment for Cocaine Dependence: Group Vs Individual Format. *Addictive Behaviors* 1997;22(3):405-18. [9]
86. Silverman K, Higgins ST, Brooner RK, Montoya ID, Cone EJ, Schuster CR, et al. Sustained Cocaine Abstinence in Methadone Maintenance patients Through Voucher-Based Reinforcement Therapy. *Archives of General Psychiatry* 1996;53(5):409-15. [9]
87. Silverman K, Wong CJ, Umbricht-Schneiter A, Montoya ID, Schuster CR, Preston KL. Broad Beneficial Effects of Cocaine Abstinence Reinforcement Among Methadone Patients. *Journal of Consulting and Clinical Psychology* 1998;66(5):811-24. [9]
88. Silverman K, Svikis D, Robles E, Stitzer ML, Bigelow GE. A Reinforcement-Based Therapeutic Workplace for the Treatment of Drug Abuse. Six-Month Abstinence Outcomes. *Experimental and Clinical Psychopharmacology* 2001;9(1):14-23. [9]

Appendice 3

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

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

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

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

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

Scale),				significative
---------	--	--	--	---------------

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

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

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

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

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

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

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

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

Stato globale (CGIS)	2	72	WMD -0.54 (da -0.82 a -0.26)	in favore dell'amineptina
<u>Mirtazapina verso placebo</u>				
N. persone che abbandonavano il trattamento	2	51	RR 0.98 (da 0.49 a 1.97)	senza differenze statisticamente significative

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

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