

Trattamenti  
delle tossicodipendenze  
e dell'alcolismo:  
le revisioni sistematiche  
della letteratura scientifica

Aggiornamento 2008

Dipartimento di  
Epidemiologia  
ASL RM/E



  
Istituto Superiore di Sanità  
Dipartimento del Farmaco

  
Cochrane  
Drugs and Alcohol Group

**Dott. Piergiorgio Zuccaro**

Direttore Reparto Farmacodipendenza Tossicodipendenza e Doping

Direttore Osservatorio Fumo Alcol e Droga (OssFAD)

Dipartimento del Farmaco

ISTITUTO SUPERIORE DI SANITÀ

Viale Regina Elena, 299 - 00161 Roma

Tel. 06 49902909

Fax: 06 49902016

e-mail: [zuccaro@iss.it](mailto:zuccaro@iss.it)

Le revisioni sistematiche su Alcol e Droga in versione integrale possono essere consultate e stampate dal sito web dell'OSSFAD [www.iss.it/ofad](http://www.iss.it/ofad) oppure richieste all'editore.

**Trattamenti**

**delle tossicodipendenze**

**e dell'alcolismo:**

**le revisioni sistematiche**

**della letteratura scientifica**

**Laura Amato, Marina Davoli, Simona Vecchi, Carlo A. Perucci**

Dipartimento di Epidemiologia ASL RM/E - Roma

Base editoriale del gruppo Cochrane su Droghe ed Alcol

In collaborazione con:

**Piergiorgio Zuccaro, Simona Pichini, Renata Solimini, Roberta Pacifici**

Dipartimento del Farmaco - Osservatorio Fumo Alcol e Droga

Istituto Superiore di Sanità - Roma

## **Il Gruppo editoriale Cochrane Droghe ed Alcol**

### **Editors**

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

### **Managing Editor and Review Group Co-ordinator**

Laura Amato, Italy

### **Assistant Co-ordinator**

Zuzana Mitrova, Italy

### **Trial Search Coordinator**

Simona Vecchi, Italy

### **Quality Advisor**

Silvia Minozzi, Italy

### **Assistant editors**

Amato Laura, Italy  
Broers Barbara, Switzerland  
Gowing Linda, Australia  
Marsden John, UK  
Martinez-Raga Josè, Spain  
Minozzi Silvia (Quality Advisor), Italy  
Mollica Roberto (Statistical Advisor), Italy  
Pani Pier Paolo, Italy  
Siegfried Nandi, South Africa

### **Per informazioni:**

Dr Laura Amato,  
Coordinator  
Cochrane Drugs and Alcohol Group  
Dipartimento di Epidemiologia ASL RME  
Via di Santa Costanza, 53  
00198 Roma  
ITALIA  
Telefono 1: +39 06 83 060 479  
Fax: +39 06 83 060 374  
E-mail: [amato@asplazio.it](mailto:amato@asplazio.it); [vecchi@asplazio.it](mailto:vecchi@asplazio.it); [mitrova@asplazio.it](mailto:mitrova@asplazio.it)

# Indice

**PREFAZIONE** pag. 9

**LA COLLABORAZIONE COCHRANE** pag. 11

## **OPPIACEI: TRATTAMENTI DI MANTENIMENTO**

1. Terapia con metadone a mantenimento paragonata con terapie che non utilizzano oppiacei o con terapie sostitutive per la dipendenza da oppiacei pag. 17
2. Terapia con metadone a mantenimento a differenti dosaggi per la dipendenza da oppiacei pag. 19
3. Trattamenti sostitativi per dipendenti da oppiacei che assumono eroina per via endovenosa allo scopo di prevenire l'infezione HIV pag. 22
4. Buprenorfina a mantenimento paragonata con il placebo o con il metadone a mantenimento per la dipendenza da oppiacei pag. 25
5. LAAM (levo-alfa-acetil-metadone) a mantenimento comparato con metadone a mantenimento per la dipendenza da oppiacei pag. 28
6. Eroina a mantenimento per dipendenti cronici da eroina pag. 30
7. Naltrexone a mantenimento somministrato per via orale per la dipendenza da oppiacei pag. 32
8. 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 pag. 34
9. Trattamenti psicosociali per l'abuso e la dipendenza da oppiacei pag. 37
10. Naltrexone a rilascio prolungato per la dipendenza da oppiacei pag. 39
11. Trattamenti di mantenimento con agonisti degli oppiacei per donne in gravidanza pag. 41

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

12. Metadone a dosi scalari per la disintossicazione da oppiacei pag. 45
13. Buprenorfina per la gestione dell'astinenza da oppiacei pag. 47
14. Agonisti alfa<sub>2</sub> adrenergici per la gestione dell'astinenza da oppiacei pag. 49
15. Antagonisti degli oppiacei associati a farmaci che inducono un lieve effetto sedativo per la gestione dell'astinenza da oppiacei pag. 51
16. Antagonisti degli oppiacei somministrati sotto sedazione o anestesia per l'astinenza da oppiacei pag. 53

17. Trattamenti psicosociali associati a trattamenti farmacologici verso  
trattamenti farmacologici da soli per la disintossicazione dall'uso di oppiacei pag. 55
18. Confronto tra trattamenti residenziali e trattamenti ambulatoriali per la  
dipendenza da oppiacei pag. 58

## **ALCOL**

19. Trattamenti con Antagonisti degli oppiacei per la dipendenza da alcol pag. 63
20. Trattamenti con Anticonvulsivanti per l'astinenza da alcol pag. 65
21. Trattamenti con Benzodiazepine per l'astinenza da alcol pag. 67
22. Alcolisti Anonimi e altri programmi dei 12 passi per la dipendenza da alcol pag. 69
23. Trattamenti con il protossido d'azoto per il trattamento dell'astinenza da alcol pag. 71
24. Efficacia degli interventi brevi per l'alcol somministrati nei Pronti Soccorsi pag. 73
25. Interventi psicosociali per donne alcoliste in trattamento durante  
la gravidanza pag. 75

## **PSICOSTIMOLANTI: COCAINA ED AMFETAMINE**

26. Anticonvulsivanti per la dipendenza da cocaina pag. 79
27. Antidepressivi per la dipendenza da cocaina pag. 81
28. Agonisti della dopamina per la dipendenza da cocaina pag. 83
29. Agopuntura auricolare per la dipendenza da cocaina pag. 85
30. Antipsicotici per la dipendenza da cocaina pag. 87
31. Interventi psicosociali per i disturbi correlati all'uso di cocaina ed amfetamine pag. 89
32. Trattamenti per la dipendenza e l'abuso di amfetamine pag. 91
33. Trattamenti per la psicosi da uso di amfetamine pag. 93
34. Trattamenti per l'astinenza da amfetamine pag. 95

## **CANNABINOIDI**

35. Interventi psicoterapeutici ambulatoriali per l'abuso e/o la dipendenza  
da cannabis pag. 99

## **BENZODIAZEPINE**

36. Interventi farmacologici ambulatoriali per la dipendenza da benzodiazepine pag. 103

---

**METAQUALONE**

37. Trattamenti per la dipendenza da metaqualone negli adulti pag. 107

**INTERVENTI PER PIÙ SOSTANZE**

38. Comunità Terapeutiche per disturbi correlati all'uso di sostanze pag. 111
39. Interventi farmacologici e/o psicosociali per abuso di sostanze somministrati nei tribunali, nelle carceri o in comunità per tossicodipendenti che hanno commesso reati pag. 112
40. Continuità assistenziale per i disturbi da uso di sostanze pag. 115
41. Interventi psicosociali per donne in gravidanza somministrati in ambulatori per il trattamento delle tossicodipendenze pag. 117

**INTERVENTI DI PREVENZIONE**

42. Prevenzione primaria per l'abuso di alcol nei giovani pag. 121
43. Interventi nelle scuole per la prevenzione dell'uso di sostanze illegali pag. 123
44. Interventi per la prevenzione dell'uso di droghe svolti in setting non scolastici pag. 126

**BIBLIOGRAFIA**

pag. 129





# Prefazione

Gli operatori pubblici e del privato sociale nel momento che trattano i tossicodipendenti si trovano di fronte a molteplici problemi.

Per gli oppiacei ci sono farmaci di provata efficacia e molte revisioni sistematiche che possono indicarne l'uso corretto anche se un ostacolo alla pratica clinica appropriata deriva dal permanere di ideologie e pregiudizi.

Per le altre sostanze come l'alcol, la cocaina, le amfetamine e i cannabinoidi, non ci sono farmaci specifici e gli studi controllati randomizzati sono stati fatti su molecole nate per altre patologie.

La situazione non è migliore per i trattamenti psicosociali da soli o associati ai trattamenti farmacologici.

È necessario quindi una presa di coscienza da parte delle autorità sanitarie e del mondo della ricerca sulla necessità di avviare studi controllati e di incrementare le ricerche e lo sviluppo di nuove molecole.

Le revisioni sistematiche della letteratura scientifica che vengono qui presentate rappresentano una visione aggiornata della situazione in tema di prevenzione, trattamento e riabilitazione dall'uso di sostanze psicoattive.

Il gruppo di revisione Cochrane su Droga e Alcol nato nel 1998 festeggia i primi dieci anni della sua costituzione. In tutti questi anni è stato eseguito un lavoro incessante per fare in modo che il mondo scientifico e gli operatori abbiano a disposizione le conoscenze corrette per poter poi intervenire sul singolo soggetto.

L'Istituto Superiore di Sanità, ha avviato nel 2004 una collaborazione con il Dipartimento di Epidemiologia della ASL RM/E e con il Cochrane Drugs and Alcohol Group.

Questo ha permesso di pubblicare sia in versione cartacea che sul sito OSSFAD le sintesi in inglese e in italiano delle revisioni Cochrane su Droga ed Alcol.

Un ringraziamento a tutti gli autori e in particolare a Carlo A. Perucci che ha ideato e creduto nel Gruppo Editoriale Cochrane Droga e Alcol, con l'auspicio che da domani siano sempre più numerosi gli operatori disposti a lavorare su una medicina basata sulle evidenze.

Piergiorgio Zuccaro



# La collaborazione Cochrane

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

## IL GRUPPO DI REVISIONE COCHRANE SU DROGHE E ALCOL

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

La base editoriale del gruppo Droghe ed Alcol gestisce un registro dei trial che comprende studi pubblicati e non pubblicati ricercati sistematicamente sulle basi dati elettroniche e, manualmente, sui giornali non indicizzati. Gli studi non pubblicati sono identificati tramite contatti personali con ricercatori e case farmaceutiche. Il registro attualmente contiene dati relativi a 6223 referenze bibliografiche (4632 RCT, 1591 CCT); di 3777 articoli sono disponibili anche le copie cartacee. Il registro è a disposizione degli autori delle revisioni.

Questo Gruppo ha fino ad oggi pubblicato 44 revisioni sistematiche e 18 protocolli.

## LE REVISIONI SISTEMATICHE DELLA LETTERATURA

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

Gli elementi cardine di queste revisioni sono:

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

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

## COME SI FA UNA REVISIONE SISTEMATICA

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

Nel protocollo sono definiti a priori:

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

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

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

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

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

La qualità metodologica degli studi inclusi nelle revisioni è valutata dagli autori secondo i criteri stabiliti dalla collaborazione Cochrane e che si riferiscono ai principali rischi di distorsione che si verificano comparando trattamenti sanitari.

I rischi di distorsione che vengono valutati per ogni singolo studio sono:

1. Generazione dei numeri casuali, valuta l'utilizzo o meno di una generazione di numeri casuali per l'assegnazione dei partecipanti ai vari bracci di trattamento.
2. Mascheramento dell'allocazione o "allocation concealment", valuta la presenza o meno di differenze sistematiche nei criteri in base ai quali i partecipanti vengono assegnati ai gruppi in studio.
3. Cecità o meno dei partecipanti, del personale sanitario e di coloro che devono valutare le diverse misure d'esito.

- 
4. Dati incompleti rispetto alle varie misure d'esito, ad esempio può capitare che le persone che hanno abbandonato precocemente lo studio non vengono considerate nelle analisi e questo può produrre delle distorsioni sulle stime di effetto dei trattamenti.
  5. Descrizione selettiva delle misure d'esito, valuta se le misure d'esito considerate nei risultati sono le stesse di quelle definite nei metodi dello studio, il rischio di distorsione è legato alla possibile selezione degli esiti sulla base dei risultati ottenuti.
  6. Altri potenziali rischi, se gli autori lo ritengono opportuno, possono in questa sezione valutare altri possibili rischi di distorsioni.

Ove possibile viene condotta la metanalisi dei risultati degli studi. La metanalisi rappresenta una sintesi statistica che compara i risultati dei singoli studi per specifiche misure di esito. È importante sottolineare che essa non è una somma dei risultati degli studi; questi, infatti, sono pesati diversamente in base alla numerosità dello studio e alla deviazione standard. Inoltre la metanalisi si può fare solo quando gli studi sono omogenei rispetto a diverse caratteristiche (intervento valutato, esiti considerati, tipologia di pazienti inclusi, ecc.). Le analisi statistiche che si applicano nella meta analisi si differenziano per tipo di dati. In particolare il rischio relativo e l'Odds ratio si applicano alle misure dicotomiche mentre le differenze medie standardizzate si applicano alle misure continue. Uno degli esiti riportati negli studi che valutano l'efficacia dei trattamenti per le tossicodipendenze è quello relativo all'uso di sostanze durante il trattamento, valutato con la presenza di metaboliti nelle urine. Spesso questi risultati sono presentati come numero di test positivi su numero totale di test e questo implica un'assunzione di indipendenza dei risultati non sempre verificabile. Per utilizzare questi dati nella metanalisi spesso è necessario contattare direttamente gli autori.

I risultati delle analisi statistiche delle revisioni da noi descritte sono presentati come rischi relativi. S'intende come rischio relativo il rapporto tra il rischio che un esito si verifichi nel gruppo sperimentale e il rischio che un esito si verifichi nel gruppo di controllo. Un rischio relativo pari ad 1 indica l'assenza di differenze fra le frequenze dell'esito nei due gruppi. Dunque per un evento non desiderato (per es. la morte) un rischio relativo inferiore ad uno indica l'efficacia dell'intervento nel ridurre l'evento morte. La precisione della stima è misurata con gli intervalli di confidenza al 95%; quando l'intervallo include il valore 1, la differenza non è statisticamente significativa. Per gli esiti misurati come variabili continue si utilizzano due misure: le differenze standardizzate tra medie (SMD; quando gli esiti sono misurati con scale diverse) e le differenze tra medie pesate (WMD; quando gli esiti nei diversi studi sono misurati nello stesso modo).

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

Le revisioni Cochrane vengono aggiornate ogni due anni.

## DOVE SI TROVANO LE REVISIONI PUBBLICATE

La Cochrane Library è pubblicata come CD-rom e su internet, per ottenerla:

Contattare: [cs-cochrane@wiley.com](mailto:cs-cochrane@wiley.com)

Le pubblicazioni sono indicizzate su MEDLINE dove è possibile trovare gli abstract delle revisioni, ed hanno un impact factor di 4.654.

Gli abstract delle revisioni e l'elenco dei titoli dei protocolli si possono trovare al seguente indirizzo: <http://www3.interscience.wiley.com>

Le traduzioni in italiano degli abstract (fino all'issue 4, 2008) delle revisioni pubblicate sulla Cochrane Library (CLIB) e la versione originale in inglese sono disponibili sul sito dell'Osservatorio fumo, droga e alcool dell'Istituto Superiore di Sanità: <http://www.iss.it/ofad/>.

## Oppiacei: trattamenti di mantenimento

---

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





---

## 1. TERAPIA CON METADONE A MANTENIMENTO PARAGONATA CON NESSUN TRATTAMENTO O CON TERAPIE CHE NON UTILIZZANO GLI OPIACEI PER LA DIPENDENZA DA OPIACEI

*Mattick RP, Breen C, Kimber J, Davoli M. Data della prima pubblicazione CLIB 4, 2002; Ultimo aggiornamento CLIB 2, 2003*

**Obiettivi.** Valutare l'efficacia della terapia a mantenimento con metadone paragonata con trattamenti che non prevedono l'uso di oppiacei come terapia sostitutiva (ad esempio metadone a dosi scalari, programmi drug-free, placebo, liste di attesa).

**Popolazione in studio.** Persone dipendenti da oppiacei. Non è stata fatta alcuna distinzione tra coloro che, prima di entrare nel trattamento oggetto di studio, facevano uso di eroina o erano in terapia a mantenimento con metadone. Non vi erano criteri di esclusione rispetto alla presenza concomitante di altre patologie e al tipo di setting (ambulatoriale o residenziale).

**Strategia di ricerca.** I seguenti database dal 2001 fino al 2003: Il registro specializzato del Gruppo Cochrane Droghe ed Alcol, il Registro Cochrane dei trial controllati (CENTRAL), MEDLINE, EMBASE, 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, 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 7 studi. Di questi 6 hanno soddisfatto tutti i criteri necessari per essere inclusi nella revisione.

Il numero totale dei soggetti trattati era di 954 persone; all'interno degli studi il numero dei partecipanti variava fra 32 e 301. 3 studi sono stati condotti in Nord America, 2 in Asia 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 era in media di 29 settimane (range 6-104 settimane).

**Qualità metodologica degli studi inclusi.** 6 RCT, 3 studi riportavano i criteri utilizzati per la randomizzazione; 2 studi erano in doppio cieco; 1 studio è stato classificato A, 4 B ed 1 C.

**MMT (Terapia di mantenimento con metadone) verso MDT (Terapia di disintossicazione con metadone).**

- Ritenzione in trattamento, 3 studi, 505 partecipanti, RR 3.05 (IC 95% da 1.75 a 5.35) risultato favorevole al metadone.

## MMT verso lista d'attesa/nessun trattamento.

- Uso auto-riferito di eroina, 3 studi, 203 partecipanti, RR 0.32 (IC 95% da 0.23 a 0.44) risultato favorevole al metadone;
- Attività criminale, 3 studi, 363 partecipanti, RR 0.39 (IC 95% da 0.12 a 1.25) senza differenze statisticamente significative tra i due trattamenti;
- Mortalità, 2 studi, 335 partecipanti 335, RR 0.15 (CI 95% da 0.02 a 1.18) senza differenze statisticamente significative tra i due trattamenti.

## Conclusioni

### TERAPIA CON METADONE A MANTENIMENTO PARAGONATA CON NESSUN TRATTAMENTO O CON TERAPIE CHE NON UTILIZZANO GLI OPIACEI PER LA DIPENDENZA DA OPIACEI

*Mattick RP, Breen C, Kimber J, Davoli M. Data della prima pubblicazione CLIB 4, 2002; Ultimo aggiornamento CLIB 2, 2003*

- Gli autori concludono che il metadone a mantenimento è un trattamento efficace per la dipendenza da eroina.
- Il metadone, rispetto al placebo e ai trattamenti drug free, ritiene in trattamento un maggior numero di pazienti e riduce maggiormente l'uso di eroina in maniera molto significativa. L'uso del metadone a mantenimento nella dipendenza da oppiacei dovrebbe essere promosso e sostenuto.
- Complessivamente vi sono relativamente pochi trial sull'efficacia del trattamento con metadone paragonato con trattamenti placebo. Tuttavia, al momento non sembra necessario condurre ulteriori studi randomizzati controllati sul trattamento con metadone, in quanto le prove di efficacia relative alla riduzione dell'uso di eroina e alla ritenzione in trattamento sono molto robuste.
- Per quanto riguarda l'efficacia rispetto alla mortalità e all'attività criminale, gli autori sottolineano che, anche se dagli studi randomizzati non si osserva una riduzione statisticamente significativa, esiste un'ampia letteratura internazionale che dimostra l'efficacia del metadone, rispetto agli altri trattamenti disponibili, nel ridurre la mortalità; sarebbe quindi utile condurre un'ulteriore revisione sistematica che consideri anche gli studi osservazionali.
- Gli Autori, inoltre, ritengono che è necessario condurre studi longitudinali per monitorare gli esiti delle terapie con metadone a mantenimento nella pratica clinica, allo scopo di identificare i possibili fattori che ne riducono l'efficacia sul campo, ad esempio riduzione dei dosaggi o mancanza di trattamenti aggiuntivi quali interventi di counselling e supporto psico-sociale.

## 2. TERAPIA CON METADONE A MANTENIMENTO A DIFFERENTI DOSAGGI PER LA DIPENDENZA DA OPIACEI

Faggiano F, Vigna-Taglianti F, Versino E, Lemma P. Data della prima pubblicazione CLIB 3, 2003

**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.

**Popolazione in studio.** Persone dipendenti da oppiacei. Non è stata fatta alcuna distinzione tra chi all'inizio dello studio assumeva eroina e chi era già in trattamento con metadone. Sono state escluse le donne in gravidanza.

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

**N° e disegno degli studi.** La ricerca in letteratura ha portato all'identificazione di 43 studi. Di questi 21 hanno soddisfatto tutti i criteri necessari per essere inclusi nella revisione. La durata del trattamento era in media di 55 settimane. Il numero totale dei soggetti trattati era di 5771 persone; all'interno degli studi il numero dei partecipanti variava fra 11 e 721. 12 studi sono stati condotti in Nord America, 5 in Europa e 4 in Australia.

**Qualità metodologica degli studi inclusi.** 11 RCT e 10 CPS (Studi Prospettici Controllati). Degli 11 RCT: solo 5 studi riportavano i criteri utilizzati per la randomizzazione; 9 studi erano in doppio cieco; 1 studio è stato classificato A, 10 B; 10 CPS sono stati classificati D.

### Risultati.

#### Ritenzione in trattamento studi RCT

- 60-109 mg/giorno vs 1-39 mg/giorno (at 17-26 settimane), 5 studi, 496 partecipanti RR 1.36. (CI 95% da 1.13 a 1.63), in favore degli alti dosaggi;
- 60-109 mg/giorno vs 40-59 mg/giorno (at 7-13 settimane), 2 studi 347 partecipanti RR 1.01 (CI 95% da 0.91 a 1.12), nessuna differenza statisticamente significativa;
- 60-109 mg/giorno vs 40-59 mg/giorno (at 27-40 settimane), 3 studi, 560 partecipanti, RR 1.23 (CI 95% da 1.05 a 1.45), in favore degli alti dosaggi.

### Ritenzione in trattamento studi CPS

- 65-110 mg verso < 30 mg, 3 studi, 713 partecipanti, RR 5.36 (IC 95% da 3.62 a 7.93) favorevole ai dosaggi più alti;
- 30-59 mg verso < 30 mg, 2 studi, 575 partecipanti, RR 1.77 (IC 95% da 1.40 a 2.25) favorevole ai dosaggi più alti.

Uso di eroina durante il trattamento come n° di astinenti a >3-4 settimane  
60-109 mg/giorno vs 1-39 mg/giorno, 3 studi, 237 partecipanti: RR 1.59 (CI 95% da 1.16 a 2.18) favorevole ai dosaggi più alti.

Uso di cocaina durante il trattamento come n° di astinenti a >3-4 settimane

- 60-109 mg/giorno vs 1-39 mg/giorno, 2 studi, 168 partecipanti: RR 1.81 (CI 95% da 1.15 a 2.85) favorevole ai dosaggi più alti.

### Mortalità studi CPS (i dati si riferiscono ad un unico CPS che confrontava diversi dosaggi)

- 75 mg verso 5-55 mg, 1 studio, 1138 partecipanti, RR 0.29 (IC 95% da 0.02 a 5.34) senza differenze statisticamente significative;
- 75 mg verso 55-70 mg, 1 studio, 678 partecipanti, RR 0.38 (IC 95% da 0.02 a 9.34) senza differenze statisticamente significative;
- 55-70 mg verso 5-55 mg, 1 studio, 1184 partecipanti, RR 0.57 (IC 95% da 0.06 a 5.06) in favore dei dosaggi più alti.

Rispetto alle attività criminali, l'unico studio che riferisce risultati, confronta dosaggi di 60-109 mg con dosaggi di 40-59 mg al giorno non evidenziando differenze significative rispetto al numero medio di attività criminali. (SD 0.08 negli alti dosaggi verso SD 0.03 in quelli medi).

## Conclusioni

### TERAPIA CON METADONE A MANTENIMENTO A DIFFERENTI DOSAGGI PER LA DIPENDENZA DA OPIACEI

*Faggiano F, Vigna-Taglianti F, Versino E, Lemma P. Data della prima pubblicazione CLIB 3, 2003*

- 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 della sostanza 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.
- Non è stato possibile riferire risultati riguardanti alcune delle principali misure di esito poiché i dati erano insufficienti o erano riportati in modo tale da rendere impossibile un confronto tra loro.
- Ulteriori ricerche dovrebbero studiare meglio l'esito mortalità come anche altri esiti rilevanti per la valutazione di efficacia degli interventi per la dipendenza da oppiacei, quali l'uso di altre sostanze durante il trattamento, soprattutto cocaina, le condizioni di salute psicofisica dei partecipanti agli studi e valutare l'impatto che tutta una serie di trattamenti ancillari hanno sull'esito del trattamento stesso.
- Da un punto di vista metodologico dovrebbe essere fatto uno sforzo per standardizzare le misure d'esito considerate ed il modo in cui esse vengono riportate nei singoli studi al fine di rendere possibile un confronto tra loro.

### 3. TRATTAMENTI SOSTITUTIVI PER DIPENDENTI DA OPIACEI CHE ASSUMONO EROINA PER VIA ENDOVENOSA ALLO SCOPO DI PREVENIRE L'INFEZIONE HIV

Gowing L, Farrell M, Bornemann R, Ali R. Data della prima pubblicazione CLIB 4, 2004. Ultimo aggiornamento CLIB 2, 2008

**Obiettivi.** Valutare l'efficacia dei trattamenti sostitutivi somministrati per os 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.

**Popolazione in studio.** Dipendenti da oppiacei che assumono o hanno assunto recentemente eroina per via endovenosa.

**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 Marzo 2007 e riferimenti bibliografici degli articoli.

**N° e disegno degli studi.** La ricerca in letteratura ha portato all'identificazione di 98 studi. Di questi 33 hanno soddisfatto tutti i criteri necessari per essere inclusi nella revisione. 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. 25/33 studi sono stati condotti negli USA, 3 nel Regno Unito, 3 in Australia ed 1 in Germania.

**Qualità metodologica degli studi inclusi.** 2 RCT, 4 studi di coorte, 2 studi caso-controllo e 25 studi descrittivi. 2 studi sono stati valutati C e 31 D. A causa del disegno degli studi inclusi, per tutti è stato valutato con particolare attenzione il rischio di confondimento e quello di distorsione; in ogni caso i risultati sono presentati separatamente a seconda del disegno di studio.

**Risultati.** Non è stato possibile condurre metaanalisi a causa della eterogenità degli studi, dato l'interesse clinico, vengono di seguito riferiti i risultati dei singoli studi inclusi nella revisione.

#### Comportamenti iniettivi valutati come prevalenza e frequenza dell'uso di eroina per via endovenosa

- 1 RCT: 129 partecipanti, RR 0.45 (CI 95% da 0.35 a 0.59) favorevole al trattamento sostitutivo;

- 1 studio di corte: 227 partecipanti, RR 0.09 (CI 95% da 0.06 a 0.15) favorevole al trattamento sostitutivo;
- 6 studi descrittivi: 1440 partecipanti, 6/6 studi evidenziano una diminuzione dei comportamenti iniettivi al follow-up, RR variava da 0.39 a 0.75.

#### Comportamenti iniettivi valutati come scambio di siringhe o di altro materiale utilizzato per l'uso endovenoso

- 1 RCT, 129 partecipanti, RR 0.38 (CI 95% da 0.26 a 0.56) favorevole al trattamento sostitutivo;
- 1 studio di corte, 250 partecipanti, RR 0.14 (CI 95% da 0.06 a 0.36) favorevole al trattamento sostitutivo;
- 7 studi descrittivi, 1617 partecipanti, 7/7 studi mostrano una differenza statisticamente significativa in favore del trattamento sostitutivo, RR variava da 0.14 a 0.78.

#### Uso di oppiacei

- 1 RCT, 128 partecipanti, RR 0.31 (CI 95% da 0.23 a 0.42) favorevole al trattamento sostitutivo;
- 1 studio di corte, 227 partecipanti, RR 0.36 (CI 95% da 0.30 a 0.43) favorevole al trattamento sostitutivo;
- 6 studi descrittivi, 1476 partecipanti, 6/6 studi mostrano una differenza statisticamente significativa in favore del trattamento sostitutivo, RR variava da 0.36 a 0.60.

#### Uso di cocaina

- 4 studi descrittivi, 1219 partecipanti, 2/4 mostrano una differenza statisticamente significativa in favore del trattamento sostitutivo, RR variava da 0.56 a 0.98.

#### Comportamenti sessuali come numero di partner

- 4 studi descrittivi, 1029 partecipanti, 3/4 mostrano una differenza statisticamente significativa in favore del trattamento sostitutivo, RR variava da 0.39 a 0.76.

#### Comportamenti sessuali come comportamenti prostituitivi

- 3 studi descrittivi, 548 partecipanti, 1/3 mostra una differenza statisticamente significativa in favore del trattamento sostitutivo, RR variava da 0.14 a 0.59.

### Comportamenti sessuali come sesso non protetto

- 7 studi descrittivi, 1925 partecipanti, 4/7 mostrano una differenza statisticamente significativa in favore del trattamento sostitutivo, RR variava da 0.39 a 1.05.

### Rischio complessivo relativo all'infezione HIV

- 1 studio descrittivo, 326 partecipanti, RR 0.74 (95% IC da 0.68 a 0.81) favorevole al trattamento sostitutivo.

## Conclusioni

### **TRATTAMENTI SOSTITUTIVI PER DIPENDENTI DA OPIACEI CHE ASSUMONO EROINA PER VIA ENDOVENOSA ALLO SCOPO DI PREVENIRE L'INFEZIONE HIV**

*Gowing L, Farrell M, Bornemann R, Ali R. Data della prima pubblicazione CLIB 4, 2004. Ultimo aggiornamento CLIB 2, 2008*

- Il trattamento con farmaci sostitutivi per la dipendenza da oppiacei è associato con riduzioni statisticamente significative di uso di eroina, frequenza di assunzione e scambio di siringhe. Le persone in trattamento hanno inoltre un minor numero di partner sessuali e si prostituiscono 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 dati provenienti da RCT limita la forza delle evidenze descritte in questa revisione. Tuttavia questi risultati, aggiunti a quelli di altre revisioni sistematiche che evidenziavano l'efficacia dei trattamenti sostitutivi nel trattamento della tossicodipendenza da oppiacei, permettono di sostenere ulteriormente l'utilità di questo tipo di intervento.
- L'offerta di trattamenti con farmaci sostitutivi dovrebbe essere favorita ed incrementata sia nei Paesi in via di sviluppo che hanno un numero sempre maggiore di persone con infezione HIV e che usano oppiacei per via endovenosa sia nei Paesi con una popolazione stabilizzata di tossicodipendenti iniettori.



## 4. BUPRENORFINA A MANTENIMENTO PARAGONATA CON IL PLACEBO O CON IL METADONE A MANTENIMENTO PER LA DIPENDENZA DA OPIACEI

*Mattick RP, Kimber J, Breen C, Davoli M. Data della prima pubblicazione CLIB 4, 2002; Ultimo aggiornamento 2003. Ultimo aggiornamento CLIB 2, 2008*

**Obiettivi.** Valutare l'efficacia del trattamento a 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.

**Popolazione in studio.** Persone dipendenti da eroina o da altri oppiacei. Non è stata fatta alcuna distinzione tra coloro che, prima di entrare nel trattamento oggetto di studio, facevano uso di eroina o erano in terapia a mantenimento con metadone.

**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 46 studi. Di questi 25 hanno soddisfatto tutti i criteri necessari per essere inclusi nella revisione. 17 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). Il numero totale dei soggetti trattati era di 4462 persone; 12 studi sono stati condotti in Nord America, 7 in Europa, 3 in Asia e 3 in Australia.

**Qualità metodologica degli studi inclusi.** 25 RCT: 5 studi sono stati classificati A, 18 B, 1 C ed 1 D.

## Risultati

### Dosi flessibili di buprenorfina verso dosi flessibili di metadone

- Ritenzione in trattamento, 8 studi, 1068 partecipanti, RR 0.85 (IC 95% da 0.73 a 0.98) favorevole al metadone;
- Uso di oppiacei (urine), 6 studi, SMD -0.12 (IC 95% da -0.26 a +0.02) senza differenze statisticamente significative;
- Uso di oppiacei (autoriportato), 3 studi, SMD -0.12 (IC 95% da -0.31 a +0.07) senza differenze statisticamente significative;
- Uso di cocaina (urine), 5 studi, SMD 0.11 (IC 95% da -0.03 a +0.25) senza differenze statisticamente significative;
- Uso di benzodiazepine (urine), 4 studi, SMD 0.11 (IC 95% da -0.04 a +0.26) senza differenze statisticamente significative.

### Basse dosi di buprenorfina verso basse dosi di metadone

- Ritenzione in trattamento, 3 studi, 253 partecipanti, RR 0.67 (IC 95% da 0.52 a 0.87) favorevole al metadone.

### Basse dosi di buprenorfina verso medie dosi di metadone

- Ritenzione in trattamento, 3 studi, 305 partecipanti, RR 0.67 (IC 95% da 0.55 a 0.81) favorevole al metadone.

### Medie dosi di buprenorfina verso medie dosi di metadone

- Uso di oppiacei (urine), 3 studi, SMD 0.27 (IC 95% da 0.05 a 0.50) favorevole al metadone.

### Basse dosi di buprenorfina verso placebo

- Ritenzione in trattamento, 5 studi, 1131 partecipanti, RR 1.50 (IC 95% da 1.19 a 1.88) favorevole alla buprenorfina;
- Uso di oppiacei (urine), 2 studi, SMD 0.10 (IC 95% da -0.10 a +0.62) senza differenze statisticamente significative.

### Medie dosi di buprenorfina verso placebo

- Ritenzione in trattamento, 4 studi, 887 partecipanti, RR 1.74 (IC 95% da 1.06 a 2.87) favorevole alla buprenorfina;
- Uso di oppiacei (urine), 2 studi, SMD -0.28 (IC 95% da -0.47 a -0.10) favorevole alla buprenorfina.

### Alte dosi di buprenorfina verso placebo

- Ritenzione in trattamento, 4 studi, 728 partecipanti, RR 1.74 (IC 95% da 1.02 a 2.96) favorevole alla buprenorfina;
- Uso di oppiacei (urine), 3 studi, SMD -1.23 (IC 95% da -1.95 a -0.51) favorevole alla buprenorfina

## Conclusioni

### **BUPRENORFINA A MANTENIMENTO PARAGONATA CON IL PLACEBO O CON IL METADONE A MANTENIMENTO PER LA DIPENDENZA DA OPIACEI**

*Mattick RP, Kimber J, Breen C, Davoli M. Data della prima pubblicazione CLIB 4, 2002; Ultimo aggiornamento 2003. Ultimo aggiornamento CLIB 2, 2008*

- I risultati della revisione dimostrano chiaramente che la terapia a 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.
- La terapia a mantenimento con buprenorfina è efficace per il trattamento della dipendenza da eroina se paragonata con il placebo.
- La terapia a mantenimento con buprenorfina dovrebbe essere proposta solo quando non è possibile somministrare alte dosi di metadone.
- La buprenorfina, a causa delle sue differenti proprietà farmacologiche può essere vantaggiosamente utilizzata in alcune specifiche situazioni cliniche quali quelle in cui risulti particolarmente utile la possibilità di una somministrazione a giorni alterni.
- I motivi che spingono a non utilizzare il miglior trattamento disponibile, quello con alte dosi di metadone, andrebbero studiati ed investigati, piuttosto che promuovere trattamenti meno efficaci.
- Non vi è la necessità di ulteriori studi che paragonino l'efficacia della buprenorfina rispetto al metadone, mentre sarebbero utili studi che approfondiscano le cause della minore capacità della buprenorfina di ritenere in trattamento sia a breve sia a lungo termine, rispetto al metadone. Si potrebbe ad esempio paragonare le modalità standard di inizio della terapia che richiedono tempi più lunghi rispetto al metadone, con un'induzione più rapida. Il metodo di induzione della buprenorfina, utilizzato nei trial considerati nella revisione, potrebbe infatti in parte spiegare la minore efficacia del farmaco rispetto al metadone nel ritenere in trattamento i pazienti. Inoltre dovrebbero essere studiate altre misure di esito quali l'attività criminale, l'uso di sostanze durante il trattamento, e le condizioni di salute fisica e psichica dei pazienti trattati.

## 5. LAAM (LEVO-ALFA-ACETIL-METADONE) A MANTENIMENTO COMPARATO CON METADONE A MANTENIMENTO PER LA DIPENDENZA DA OPIACEI

Clark N, Lintzeris N, Gijssbers A, Whelan G, Dunlop A, Ritter A, Ling W. Data della prima pubblicazione CLIB 2, 2002.

**Obiettivi.** La revisione ha come obiettivo quello di 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.

**Popolazione in studio.** Tossicodipendenti da oppiacei o persone in trattamento con terapie sostitutive per la dipendenza da oppiacei.

**Strategia di ricerca.** MEDLINE (Gennaio 1966 - Agosto 2000), PsycINFO (1887 - Agosto 2000), EMBASE (Gennaio 1985 - 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 hanno soddisfatto i criteri necessari per essere inclusi.

Tutti gli studi tranne 2 adottavano un regime con dosi flessibili, controllate da un medico. 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. Tutti gli studi prevedevano un trattamento ambulatoriale. Il numero totale dei soggetti trattati era di 3036 persone; all'interno degli studi il numero dei partecipanti variava fra 30 e 1300. 16 studi sono stati condotti in Nord America ed 1 in Australia.

**Qualità metodologica degli studi inclusi.** 14 RCT, 3 studi non randomizzati, 2 studi sono stati classificati A, 12 B e 3 D.

### Risultati

#### LAAM da solo verso metadone da solo

- Interruzione del trattamento farmacologico, 10 studi, 1454 partecipanti, RR 1.36 (IC 95% da 1.07 a 1.73), favorevole al metadone;
- Assenza di sintomi astinenziali, 5 studi, 983 partecipanti, RR 0.81 (IC 95% da 0.72 a 0.91) favorevole al LAAM;
- Uso di eroina, 3 studi, 808 partecipanti, RR 0.71 (CI 95% da 0.57 a 0.89), in favore del LAAM;

- Abbandoni dovuti ad effetti collaterali del farmaco, 4 studi, 940 partecipanti, RR 2.21 (IC 95% da 1.49 a 3.27) favorevole al metadone.

### LAAM + metadone verso metadone da solo

- Interruzione di tutte le terapie sostitutive, 2 studi, 179 partecipanti, RR 1.01 (IC 95% da 0.58 a 1.76), senza differenze statisticamente significative;
- Uso di eroina, 2 studi, 175 partecipanti, RR 1.01 (CI 95% da 0.58 a 1.76), la differenza non è statisticamente significativa.

Per quanto attiene alla mortalità, cinque decessi erano riportati fra i pazienti trattati con il LAAM, due per cause violente, uno per overdose, uno per shock epatico da alcol ed uno per incidente automobilistico. Un solo decesso era riportato tra i pazienti trattati con metadone dovuto ad un tumore cerebrale in un paziente HIV positivo.

## Conclusioni

### **LAAM (LEVO-ALFA-ACETIL-METADONE) A MANTENIMENTO COMPARATO CON METADONE A MANTENIMENTO PER LA DIPENDENZA DA OPIACEI**

*Clark N, Lintzeris N, Gijbbers A, Whelan G, Dunlop A, Ritter A, Ling W. Data della prima pubblicazione CLIB 2, 2002. .*

- 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.
- D'altro canto le persone trattate con LAAM cessano più facilmente l'uso di eroina durante il trattamento. Le conclusioni degli autori si soffermano sulla necessità di ben ponderare l'eventuale decisione di inserire da subito le persone che vogliono sottoporsi ad una terapia a mantenimento in un trattamento con LAAM a causa degli effetti collaterali di questa sostanza quali la grave aritmia dovuta al prolungamento dell'intervallo QT.
- Data la facilità con cui si può essere trasferiti da un trattamento con metadone o buprenorfina ad un trattamento con LAAM, non sembrano esservi motivi sufficienti per proporre il trattamento con LAAM come prima soluzione.
- Per le persone per cui le terapie con metadone o con buprenorfina risultano inefficaci, il LAAM può rappresentare una valida alternativa.

## 6. EROINA A MANTENIMENTO PER LA DIPENDENZA DA OPIACEI

Ferri M, Davoli M, Perucci CA. *Data della prima pubblicazione CLIB 3, 2003; Ultimo aggiornamento CLIB 2, 2005*

**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.

**Popolazione in studio.** Dipendenti cronici da eroina maggiorenni. Sono state considerate dipendenti croniche le persone le cui modalità d'uso della sostanza erano tali da convincere i sanitari responsabili dell'utilità di inserirle in trattamenti a mantenimento.

**Strategia di ricerca.** Il Registro Cochrane dei trial controllati (CENTRAL, Cochrane Library Issue 1, 2005); MEDLINE (1966 - 2005), EMBASE (1980 - 2005), CINAHL fino al 2005 (on OVID) e riferimenti bibliografici degli articoli.

**N° e disegno degli studi.** La ricerca in letteratura ha portato all'identificazione di 20 studi. Di questi, 4 hanno soddisfatto tutti i criteri necessari per essere inclusi nella revisione. I dosaggi dell'eroina erano di 30-120 mg/giorno in uno studio ed avevano un dosaggio medio giornaliero di circa 500 mg negli altri tre studi. La durata del trattamento era in media di 42 settimane. Il numero totale dei soggetti trattati era di 577 persone; all'interno degli studi il numero dei partecipanti variava fra 51 e 256. Tutti e 4 gli studi sono stati condotti in Europa.

**Qualità metodologica degli studi inclusi.** 4 RCT, tutti gli studi riportavano i criteri utilizzati per la randomizzazione; tutti sono stati classificati A.

**Risultati.** Non è stato possibile condurre delle metaanalisi a causa della eterogeneità degli studi. Per quanto attiene al confronto tra mantenimento con eroina verso mantenimento con metadone, i risultati di singoli studi sono in favore del mantenimento con eroina per la ritenzione in trattamento e le ricadute nell'uso di eroina da strada (auto riportato); nessuna differenza statisticamente significativa tra i due trattamenti per mortalità, attività criminale sia come fonte di reddito, che come numero di persone arrestate e qualità della vita.

## Conclusioni

### **EROINA A MANTENIMENTO PER LA DIPENDENZA DA OPIACEI**

*Ferri M, Davoli M, Perucci CA. Data della prima pubblicazione CLIB 3, 2003; Ultimo aggiornamento CLIB 2, 2005*

- Non è possibile trarre conclusioni definitive sull'efficacia del trattamento con eroina somministrata come terapia sostitutiva a causa della non comparabilità degli studi disponibili e della diversità con cui venivano riportate le misure d'esito considerate.
- I risultati favorevoli a questo tipo di trattamento provengono da studi condotti in Paesi quali Inghilterra, Svizzera ed Olanda dove l'accesso a trattamenti sostitutivi con metadone a dosaggi adeguati, è sicuramente più facile che in altri. Pertanto, in questi Paesi è stato possibile considerare l'opportunità di offrire trattamenti sostitutivi con eroina a quelle persone che non hanno tratto beneficio da qualsiasi altro tipo di trattamento.
- Gli autori fanno notare che per superare i limiti incontrati in questa revisione, sono necessarie ulteriori ricerche ed uno sforzo maggiore di standardizzazione delle misure di esito al fine di rendere comparabili tra loro i risultati dei singoli studi.

## 7. NALTREXONE A MANTENIMENTO SOMMINISTRATO PER VIA ORALE PER LA DIPENDENZA DA OPIACEI

Minozzi S, Amato L, Vecchi S, Davoli M, Kirchmayer U, Verster A. *Data della prima pubblicazione CLIB 1, 1999; Ultimo aggiornamento CLIB 1, 2006*

**Obiettivi.** L'obiettivo di questa revisione è di 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.

**Popolazione in studio.** Tossicodipendenti da oppiacei dopo la disintossicazione.

**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 (1973-primo anno in cui il naltrexone è stato utilizzato per gli uomini-Gennaio 2005), EMBASE (1974- Gennaio 2005), PsycINFO (OVID-Gennaio 1985 - Gennaio 2004) e riferimenti bibliografici degli articoli.

**N° e disegno degli studi.** La ricerca in letteratura ha portato all'identificazione di 38 studi. Di questi, 10 hanno soddisfatto tutti i criteri necessari per essere inclusi.

Il numero totale di soggetti trattati era di 696 persone; 4 studi sono stati condotti in USA, 3 in Europa e 2 in Medio Oriente. Durata media degli studi sei mesi (range 1-10 mesi).

Il dosaggio di naltrexone variava all'interno degli studi: 4 studi lo somministravano tre volte a settimana (100-100-150 mg 3 studi e 50-50-50 mg 1 studio), 2 studi lo somministravano due volte a settimana (100-150 mg), 1 studio quotidianamente alla dose di 50 mg, 1 studio 100 mg per 6 giorni e 150 mg al sabato, 2 studi non riferivano i dosaggi somministrati. Tutti gli studi erano in regime ambulatoriale.

**Qualità metodologica degli studi inclusi.** 10 RCT, solo uno studio riportava i criteri usati per la randomizzazione, 2 studi sono stati classificati A, 8 B; 7/10 studi erano in doppio cieco.

### Risultati.

#### Naltrexone verso placebo

- Ritenzione in trattamento, 5 studi, 203 partecipanti, RR 1.08 (95% IC da 0.74 a 1.57) senza differenze statisticamente significative;
- Uso di eroina (urine), 6 studi, 249 partecipanti, RR 0,72 (95% IC da 0.58 a 0.90) in favore del naltrexone;
- Ricaduti al follow-up, 2 studi, 81 partecipanti, RR 0.94 (95% IC da 0.67 a 1.34) senza differenze statisticamente significative;



- Effetti collaterali, 3 studi 139 partecipanti, RR 1.21 (95% IC da 0.81 a 1.81), senza differenze statisticamente significative.

### Naltrexone + terapia psicosociale verso terapia psicosociale da sola

Re-incarcerazioni, 2 studi, 86 partecipanti RR 0.50 (95% IC da 0.27 a 0.91), in favore del naltrexone.

## Conclusioni

### **NALTREXONE A MANTENIMENTO SOMMINISTRATO PER VIA ORALE PER LA DIPENDENZA DA OPIACEI**

*Minozzi S, Amato L, Vecchi S, Davoli M, Kirchmayer U, Verster A. Data della prima pubblicazione CLIB 1, 1999; Ultimo aggiornamento CLIB 1, 2006*

- Questi studi non forniscono una definitiva dimostrazione dell'efficacia del trattamento con naltrexone a mantenimento nella dipendenza da oppiacei.
- I risultati sono pochi anche a causa della eterogeneità degli studi sia per tipo di intervento considerato che per il modo in cui le misure d'esito vengono stimate e riportate.

## 8. TRATTAMENTI PSICOSOCIALI ASSOCIATI A TRATTAMENTI DI MANTENIMENTO CON AGONISTI DEGLI OPIACEI VERSO TRATTAMENTI DI MANTENIMENTO CON AGONISTI DEGLI OPIACEI DA SOLI PER IL TRATTAMENTO DELLA DIPENDENZA DA OPIACEI

Amato L, Minozzi S, Davoli M, Vecchi S, Ferri M, Mayet S Data della prima pubblicazione CLIB 4, 2004. Ultimo aggiornamento CLIB 4, 2008

**Obiettivi.** L'obiettivo di questa revisione è la valutazione dell'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.

**Popolazione in studio.** Tossicodipendenti da oppiacei che si sottopongono ad un trattamento farmacologico di mantenimento associato ad un trattamento psicosociale.

**Strategia di ricerca.** Il registro specializzato del Gruppo Cochrane Droghe ed Alcol (Febbraio 2008), il Registro Cochrane dei trial controllati (CENTRAL, The Cochrane Library Issue 1, 2008), MEDLINE (Gennaio 1966 - Febbraio 2008), EMBASE (Gennaio 1980 - Febbraio 2008), CINAHL (Gennaio 2003-Febbraio 2008), PsycINFO (Gennaio 1985 - Aprile 2003) e riferimenti bibliografici degli articoli.

**N° e disegno degli studi.** La ricerca in letteratura ha portato all'identificazione di 74 studi. Di questi 28 hanno soddisfatto tutti i criteri necessari per essere inclusi nella revisione. 23 studi utilizzavano il metadone, 4 la buprenorfina ed 1 il LAAM. Informazioni sui dosaggi dei farmaci: metadone, dose media tra 37.6 - 99.4 mg; buprenorfina, dose media tra 10 -16 mg; LAAM dose media 80 mg/3 volte a settimana. Il numero totale dei soggetti trattati era di 2945 persone, il 65.5% era di sesso maschile; l'età media era di 36.8 anni (range 27-45) Tutti gli studi prevedevano un trattamento ambulatoriale. 26 studi sono stati condotti negli USA, 1 in Europa ed 1 in Asia.

**Qualità metodologica degli studi inclusi:** 28 RCT, 1 studio è stato classificato come A, 22 studi B, 5 C.

### Risultati.

#### Qualsiasi intervento psicosociale + qualsiasi terapia di mantenimento con agonisti degli oppiacei verso trattamento standard

- Ritenzione in trattamento, 23 studi, 2193 partecipanti, RR 1.02 (IC 95% da 0.97 a 1.07) senza differenze statisticamente significative;
- Uso di oppiacei, 8 studi, 681 partecipanti, RR 0.86 (IC 95% da 0.65 a 1.13) senza diffe-

renze statisticamente significative;

- Risultati al follow up come numero di persone ancora in trattamento alla fine del follow up, 4 studi, 289 partecipanti RR 0.91 (IC 95% da 0.77 a 1.06) senza differenze statisticamente significative;
- Risultati al follow up come numero di persone astinenti tra quelle ancora in trattamento alla fine del follow up, 5 studi, 232 partecipanti RR 1.15 (IC 95% da 1.01 a 1.32) in favore del trattamento associato;
- Compliance come numero di sedute di trattamento psicosociale a cui si è partecipato, 3 studi, SMD 0.43 (IC 95% da -0.05 a 0.92) senza differenze statisticamente significative;
- Sintomi psichiatrici, 4 studi, SMD 0.02 (IC 95% da -0.19 a +0.23) senza differenze statisticamente significative;
- Depressione, 4 studi, SMD -1.30 (IC 95% da -3.31 a +0.72) senza differenze statisticamente significative.

#### Qualsiasi intervento di tipo comportamentale + qualsiasi terapia di mantenimento con agonisti degli oppiacei verso trattamento standard

- Ritenzione in trattamento, 16 studi, 1650 partecipanti, RR 1.02 (IC 95% da 0.96 a 1.08) senza differenze statisticamente significative;
- Uso di oppiacei, 4 studi, 426 partecipanti, RR 0.97 (IC 95% da 0.79 a 1.19) senza differenze statisticamente significative;
- Risultati al follow up come numero di persone ancora in trattamento alla fine del follow up, 3 studi, 218 partecipanti RR 0.95 (IC 95% da 0.80 a 1.13) senza differenze statisticamente significative;
- Risultati al follow up come numero di persone astinenti tra quelle ancora in trattamento alla fine del follow up, 3 studi, 123 partecipanti RR 1.18 (IC 95% da 0.98 a 1.41) senza differenze statisticamente significative;
- Settimane di continua astinenza, 2 studi, SMD 1.91 (IC 95% da 0.20 a 3.62) in favore del trattamento associato.

#### Contingency Management + qualsiasi terapia di mantenimento con agonisti degli oppiacei verso trattamento standard

- Ritenzione in trattamento, 11 studi, 1245 partecipanti, RR 1.03 (IC 95% da 0.96 a 1.11) senza differenze statisticamente significative.

#### Qualsiasi intervento di tipo psicoanalitico + qualsiasi terapia di mantenimento con agonisti degli oppiacei verso trattamento standard

- Ritenzione in trattamento, 3 studi, 212 partecipanti, RR 0.90 (IC 95% da 0.75 a 1.07)

senza differenze statisticamente significative;

- Uso di oppiacei, 2 studi, 127 partecipanti, RR 0.86 (IC 95% da 0.62 a 1.18) senza differenze statisticamente significative.

### Qualsiasi intervento di counselling + qualsiasi terapia di mantenimento con agonisti degli oppiacei verso trattamento standard

- Ritenzione in trattamento, 2 studi, 190 partecipanti, RR 1.02 (IC 95% da 0.77 a 1.32) senza differenze statisticamente significative.

## Conclusioni

### **TRATTAMENTI PSICOSOCIALI ASSOCIATI A TRATTAMENTI DI MANTENIMENTO CON AGONISTI DEGLI OPIACEI VERSO TRATTAMENTI DI MANTENIMENTO CON AGONISTI DEGLI OPIACEI DA SOLI PER IL TRATTAMENTO DELLA DIPENDENZA DA OPIACEI**

*Amato L, Minozzi S, Davoli M, Vecchi S, Ferri M, Mayet S Data della prima pubblicazione CLIB 4, 2004. Ultimo aggiornamento CLIB 4, 2008*

- I risultati della revisione dimostrano che l'associazione di un qualsiasi trattamento psicosociale al MMT è efficace rispetto al numero di persone risultate astinenti alla fine del follow up.
- Non si evidenziano differenze significative rispetto alla ritenzione in trattamento, all'uso di oppiacei durante il trattamento, ai risultati al follow-up come numero di persone ancora in trattamento alla fine del follow up stesso, alla compliance, ai sintomi psichiatrici ed alla depressione.
- Non si sono evidenziate differenze significative tra i vari tipi di trattamento psicosociale studiati, e questo è vero anche per il contingency management, nonostante le aspettative riposte su questo tipo di approccio
- I risultati della revisione dimostrano che la disponibilità di un trattamento efficace quale quello di mantenimento con metadone deve essere comunque assicurata in assenza di risorse economiche per l'eventuale associazione di trattamenti psicosociali
- Gli autori suggeriscono che per studiare l'efficacia dei trattamenti psicosociali associati ad un trattamento di già provata forte efficacia quale quello di mantenimento con metadone, sarebbero necessari studi multicentrici che definiscano sia gli interventi sperimentali sia le misure d'esito nel modo più standardizzato possibile.

## 9. TRATTAMENTI PSICOSOCIALI PER L'ABUSO E LA DIPENDENZA DA OPIACEI

*Mayet S, Farrell M, Ferri M, Amato L, Davoli M. Data della prima pubblicazione CLIB 1, 2005.*

**Obiettivi.** L'obiettivo di questa revisione è la valutazione dell'efficacia degli interventi psicosociali da soli per il trattamento della dipendenza da oppiacei paragonati con trattamenti farmacologici, trattamenti placebo o nessun trattamento.

**Popolazione in studio.** Tossicodipendenti da oppiacei senza alcun criterio di esclusione relativo a sesso, età o nazionalità. Sono inclusi anche partecipanti con diagnosi aggiuntive di dipendenza da alcol o da psicostimolanti. Gli oppiacei considerati in questa revisione sono eroina, metadone, oppio, morfina ed i loro derivati.

**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 (1966-2003), LILACS (1982-2003), EMBASE (1980-2003), PsycINFO (1972-2003) e riferimenti bibliografici degli articoli.

**N° e disegno degli studi.** La ricerca in letteratura ha portato all'identificazione di 16 studi. Di questi 5 hanno soddisfatto tutti i criteri necessari per essere inclusi nella revisione. Il numero totale dei soggetti trattati era di 389 persone, il 74% era di sesso maschile; l'età media era di 36 anni ed all'interno degli studi il numero dei partecipanti variava fra 41 e 175. 4 studi sono stati condotti in Nord America ed 1 in Europa.

**Qualità metodologica degli studi inclusi.** 5 RCT, 4 studi riportavano i criteri utilizzati per la randomizzazione; tutti gli studi sono stati classificati B.

**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 evidenzia nessuna differenza tra i gruppi trattati ed i controlli.

## Conclusioni

### TRATTAMENTI PSICOSOCIALI PER L'ABUSO E LA DIPENDENZA DA OPIACEI

*Mayet S, Farrell M, Ferri M, Amato L, Davoli M. Data della prima pubblicazione CLIB 1, 2005.*

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

## 10. NALTREXONE A RILASCIO PROLUNGATO PER LA DIPENDENZA DA OPIACEI

*Lobmaier P, Kornor H, Kunoe N, Bjørndal A. Data della prima pubblicazione CLIB 2, 2008.*

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

**Popolazione in studio.** Adulti o adolescenti dipendenti da oppiacei. Gli studi che investigano l'uso del naltrexone per altre patologie sono stati inclusi solo per la valutazione degli effetti collaterali.

**Strategia di ricerca.** Il Registro Cochrane dei trial controllati (CENTRAL, Cochrane Library, Issue 3, 2006); MEDLINE (1966-2007), EMBASE (1980-2007), CINAHL (1982-2007), LILACS (1980-2007), PsycINFO (1994-2007), Web of Science (1975-2007), 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 (CPDD), Annual Meetings of the American Academy of Addiction Psychiatry (AAAP)) e case farmaceutiche per ottenere eventuali trial non pubblicati.

**N° e disegno degli studi.** La ricerca in letteratura ha portato all'identificazione di 77 studi. Di questi 17 hanno soddisfatto i criteri per l'inclusione nella revisione. Il numero totale dei soggetti trattati era di 2211 persone. 10 studi sono stati condotti in Nord America, 5 in Europa e 2 in Australia.

**Qualità metodologica degli studi inclusi.** 6 RCT, 1 è stato classificato A, 5 B, 11 studi non randomizzati classificati D.

**Risultati.** Non è stato possibile condurre delle metaanalisi cumulative a causa della eterogeneità degli studi. 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, che con le basse dosi. Per gli effetti collaterali in generale essi erano più frequenti nei gruppi trattati con naltrexone depot rispetto a quelli trattati con placebo. In generale, comunque i dati sugli effetti collaterali erano scarsi ed eterogenei.

## Conclusioni

### **NALTREXONE A RILASCIO PROLUNGATO PER LA DIPENDENZA DA OPIACEI**

*Lobmaier P, Kornor H, Kunoe N, Bjørndal A. Data della prima pubblicazione CLIB 2, 2008.*

- Le evidenze disponibili sono insufficienti per valutare l'efficacia del naltrexone a rilascio lento nel trattamento della dipendenza da oppiacei.
- Per quanto attiene alla 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 DI MANTENIMENTO CON AGONISTI DEGLI OPIACEI PER DONNE IN GRAVIDANZA

*Minozzi S, Amato L, Vecchi S, Davoli M. Data della prima pubblicazione CLIB 2, 2008.*

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

**Popolazione in studio.** Donne dipendenti da oppiacei e gravide, indipendentemente dall'età e dalle settimane di gestazione.

**Strategia di ricerca.** Il registro specializzato del Gruppo Cochrane Droghe ed Alcol (Giugno 2007), PubMed (1966-2007), CINAHL (1982-2007), 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 hanno soddisfatto i criteri per l'inclusione nella revisione. Il numero totale dei soggetti trattati era di 96 donne. La durata media degli studi era di 16,3 settimane (range 15-18 settimane), con un'età gestazionale media che andava da 23 settimane al parto. 2 studi sono stati condotti in Europa ed 1 in Nord America.

**Qualità metodologica degli studi inclusi.** 3 RCT, 2 sono stati classificati A, ed 1 B.

### Risultati.

#### Metadone verso buprenorfina

- Drop out, 2 studi, 48 partecipanti RR 1.00 (IC 95% da 0.41 a 2.44), senza differenze statisticamente significative;
- N° di neonati trattati per sindrome d'astinenza neonatale RR 1.28 (IC 95% da 0.58 a 2.85), senza differenze statisticamente significative.

## Conclusioni

### TRATTAMENTI DI MANTENIMENTO CON AGONISTI DEGLI OPIACEI PER DONNE IN GRAVIDANZA

*Minozzi S, Amato L, Vecchi S, Davoli M. Data della prima pubblicazione CLIB 2, 2008*

- 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.

## Oppiacei: trattamenti mirati alla disintossicazione

---

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



## 12. METADONE A DOSI SCALARI PER LA DISINTOSSICAZIONE DA OPIACEI

Amato L, Davoli M, Ferri M, Ali R. Data della prima pubblicazione CLIB 1, 2002; Ultimo aggiornamento CLIB 3, 2008

**Obiettivi.** L'obiettivo di questa revisione è la valutazione dell'efficacia della terapia con metadone a dosi scalari rispetto al placebo o ad altri trattamenti farmacologici nella disintossicazione da oppiacei rispetto al completamento ed all'accettabilità del trattamento ed ai tassi di ricadute.

**Popolazione in studio.** Tossicodipendenti da oppiacei che richiedono un trattamento disintossicante, indipendentemente dal setting (ambulatoriale o in regime di ricovero).

**Strategia di ricerca.** Il Registro Cochrane dei trial controllati (CENTRAL, Cochrane Library Issue 2, 2008), MEDLINE (Gennaio 1966 - Dicembre 2007), EMBASE (Gennaio 1988 Dicembre 2007), CINAHL (2003- 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 studi hanno soddisfatto tutti i criteri necessari per essere inclusi. 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. Il numero totale di soggetti trattati era di 1907 persone. 11 studi sono stati condotti in Europa, 6 in Nord America, 2 in Asia ed 1 in Medio Oriente.

**Qualità metodologica degli studi inclusi.** 20 RCT. 5 studi sono stati classificati A, 15 B.

### Risultati.

#### Metadone verso qualsiasi trattamento farmacologico

- Completamento del trattamento, 14 studi, 890 partecipanti, RR 1.08 (IC 95% da 0.95 a 1.24), senza differenze statisticamente significative tra i due trattamenti;
- Numero di partecipanti astinenti al follow-up, 2 studi, 97 partecipanti, RR 1.17 (IC 95% da 0.72 a 1.92), senza differenze statisticamente significative tra i due trattamenti.

#### Metadone verso agonisti adrenergici

- Completamento del trattamento, 7 studi, 577 partecipanti, RR 1.10 (IC 95% da 0.90 a 1.32) senza differenze statisticamente significative tra i due trattamenti.

#### Metadone verso altri agonisti degli oppiacei

- Completamento del trattamento, 5 studi, 204 partecipanti, RR 1.06 (IC 95% da 0.66 a 1.69) senza differenze statisticamente significative tra i due trattamenti.

### Metadone verso buprenorfina

- Completamento del trattamento, 3 studi, 86 partecipanti, RR 0.80 (IC 95% da 0.48 a 1.32) senza differenze statisticamente significative tra i due trattamenti.

### Metadone verso ansiolitici

- Completamento del trattamento, 2 studi, 47 partecipanti, RR 0.63 (IC 95% da 0.18 a 2.24), il senza differenze statisticamente significative tra i due trattamenti.

### Metadone verso placebo

- Completamento del trattamento, 2 studi, 38 partecipanti, RR 1.95 (IC 95% da 1.25 a 8.91) il risultato è in favore del metadone.

## Conclusioni

### **METADONE A DOSI SCALARI PER LA DISINTOSSICAZIONE DA OPIACEI**

*Amato L, Davoli M, Ferri M, Ali R. Data della prima pubblicazione CLIB 1, 2002; Ultimo aggiornamento CLIB 2, 2008*

- 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.

### 13. BUPRENORFINA PER LA GESTIONE DELL'ASTINENZA DA OPIACEI

Gowing L, Ali R, White J. Data della prima pubblicazione CLIB 3, 2000; Ultimo aggiornamento CLIB 2, 2006

**Obiettivi.** La revisione ha come obiettivo la valutazione dell'efficacia degli interventi che utilizzano trattamenti brevi con buprenorfina rispetto alla sindrome astinenziale, al completamento del trattamento ed agli effetti collaterali.

**Popolazione in studio.** Tossicodipendenti da oppiacei in trattamento per la disintossicazione.

**Strategia di ricerca.** Il Registro Cochrane dei trial controllati (CENTRAL, compreso il registro specializzato del Gruppo Cochrane Droghe ed Alcol, Cochrane Library Issue 3, 2005), MEDLINE (Gennaio 1966 - Agosto 2005), EMBASE (Gennaio 1985 - Agosto 2005), PsycINFO (1967 - Agosto 2005), CINAHL(1982 - Luglio 2005) 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 72 studi, che riportano la somministrazione di buprenorfina come terapia per l'astinenza da oppiacei. Di questi 18 hanno soddisfatto tutti i criteri necessari per essere inseriti nella revisione. La dose iniziale era compresa tra 0.3 mg e 12 mg al giorno.

Il numero totale di soggetti trattati era di 1133 persone; all'interno degli studi il numero dei partecipanti variava fra 8 e 162. La durata del trattamento variava tra i 3 e 36 giorni. 9 studi sono stati condotti in Nord America, 5 in Europa, 3 in Asia ed 1 in Australia.

**Qualità metodologica degli studi inclusi.** 15 RCT, 1 studio era parzialmente randomizzato e 2 studi non erano randomizzati; 4 studi sono stati classificati A, 11 B e 3 C.

#### Risultati.

##### Buprenorfina verso agonisti adrenergici (clonidina)

- Completamento del trattamento, 9 studi, 884 partecipanti, RR 1.67 (IC 95% da 1.24 a 2.25), favorevole al trattamento con buprenorfina;
- Effetti collaterali, 3 studi, 458 partecipanti, RR 0.97 (IC 95% da 0.76 a 1.23), senza differenze statisticamente significative;
- Sintomi astinenziali come media dei punteggi massimi relativi ai sintomi astinenziali: 3 studi, MD -0.61 (IC 95% da -0.86 a +1.23), senza differenze statisticamente significative;
- Sintomi astinenziali come media dei punteggi relativi ai sintomi astinenziali: 2 studi, MD -0.59 (IC 95% da -0.79 a -0.39), in favore della buprenorfina.

### Buprenorfina verso il metadone

- Completamento del trattamento, 3 studi, 156 partecipanti 156, RR 1.30 (IC 95% da 0.97 a 1.73), senza differenze statisticamente significative tra i due trattamenti.

### Conclusioni

#### **BUPRENORFINA PER LA GESTIONE DELL'ASTINENZA DA OPIACEI**

*Gowing L, Ali R, White J. Data della prima pubblicazione CLIB 3, 2000; Ultimo aggiornamento CLIB 2, 2006*

- 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.
- Molti aspetti relativi ai protocolli di trattamento ed alla loro efficacia quali le dosi farmacologiche da utilizzare, la frequenza, 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.
- Si dovranno utilizzare criteri il più possibile oggettivi quali i test urinari o l'uso del naloxone. Bisognerà poi tener conto di variabili quali la via di somministrazione dell'eroina da parte del paziente, la natura e la gravità della sua dipendenza ed il setting in cui avviene il trattamento disintossicante.



## 14. AGONISTI ALFA<sub>2</sub> ADRENERGICI PER LA GESTIONE DELL'ASTINENZA DA OPIACEI

Gowing L, Farrell M, Ali R, White J. Data della prima pubblicazione CLIB 1, 2001; Ultimo aggiornamento CLIB 3, 2008

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

**Popolazione in studio.** Tossicodipendenti da oppiacei in trattamento per la disintossicazione.

**Strategia di ricerca.** Il Registro Cochrane dei trial controllati (CENTRAL, Cochrane Library Issue 3, 2007), MEDLINE (Gennaio 1966 - Settembre 2007), EMBASE (Gennaio 1985 - Settembre 2007), PsycINFO (Ottobre 2007) 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 62 studi. Di questi 22 hanno soddisfatto tutti i criteri necessari per essere inseriti nella revisione. Alcuni studi consideravano più di un confronto. 15 studi erano effettuati in regime di ricovero ospedaliero, 6 prevedevano un trattamento ambulatoriale, in 1 il trattamento era cominciato nell'ambulatorio di una prigione. Il numero totale di soggetti trattati era di 1709 persone; all'interno degli studi il numero dei partecipanti variava fra 25 e 50. 15 studi sono stati condotti in Europa, 5 in Asia e 2 in Nord America. I farmaci oggetto di studio venivano generalmente somministrati per via orale (20/22 studi), in tre o quattro somministrazioni al giorno, con una dose massima di circa un milligrammo al giorno per la clonidina e di due per la lofexidina. La durata del trattamento variava dai 3 ai 30 giorni.

**Qualità metodologica degli studi inclusi.** 18 RCT e 4 studi non randomizzati, in 15 studi non erano riportati i criteri usati per la randomizzazione ed in altri 2 i partecipanti sceglievano il gruppo cui aderire; 3 studi sono stati classificati A, 14 B e 5 C.

### Risultati.

#### Agonisti adrenergici verso il metadone

- Completamento del trattamento astinenziale, 9 studi, 612 partecipanti, RR 0.89 (IC 95% da 0.77 a 1.03), senza differenze statisticamente significative tra i due trattamenti;
- Completamento del trattamento astinenziale considerando solo gli studi con basso rischio di bias, 6 studi, 420 partecipanti, RR 1.05 (IC 95% da 0.86 a 1.27), senza differenze statisticamente significative tra i due trattamenti;

- Durata del trattamento, 3 studi, SMD -1.07 (IC 95% da -1.31 a - 0.83), in favore del metadone;
- Ritenzione in trattamento, 3 studi, 210 partecipanti, RR 0.73 (IC 95% da 0.54 a 0.99), in favore del metadone;
- La gravità dei sintomi astinenziali associati all'intervento con agonisti adrenergici, è simile o forse lievemente più severa di quella che si riscontra nei trattamenti con dosi scalari di metadone, ma i sintomi si presentano in momenti diversi del periodo di trattamento. Con gli agonisti adrenergici i sintomi si presentano più precocemente e scompaiono prima. Inoltre i trattamenti terapeutici basati sull'uso di clonidina e lofexidina provocano più effetti collaterali spiacevoli soprattutto nei primi giorni di trattamento. Tali effetti consistono soprattutto in ipotensione, sonnolenza, affaticamento, secchezza delle fauci ed eventualmente letargia. La lofexidina ha la stessa efficacia della clonidina ma provoca meno effetti collaterali, e quindi sarebbe da preferire in particolare nei trattamenti ambulatoriali.

## Conclusioni

### AGONISTI ALFA2 ADRENERGICI PER LA GESTIONE DELL'ASTINENZA DA OPIACEI

*Gowing L, Farrell M, Ali R, White J. Data della prima pubblicazione CLIB 1, 2001; Ultimo aggiornamento CLIB 2, 2008*

- 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.

## 15. ANTAGONISTI DEGLI OPIACEI ASSOCIATI A FARMACI CHE INDUCONO UN LIEVE EFFETTO SEDATIVO PER LA GESTIONE DELL'ASTINENZA DA OPIACEI

Gowing L, Ali R, White J. Data della prima pubblicazione CLIB 2, 2000; Ultimo aggiornamento 2006 (CLIB 1, 2006).

**Obiettivi.** La revisione ha come obiettivo quello di valutare l'efficacia degli interventi che utilizzano gli antagonisti degli oppiacei associati a farmaci che inducono 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.

**Popolazione in studio.** Tossicodipendenti da oppiacei in trattamento per la disintossicazione.

**Strategia di ricerca.** Il registro specializzato del Gruppo Cochrane Droghe ed Alcol (14 Aprile 2003), il Registro Cochrane dei trial controllati (CENTRAL, The Cochrane Library Issue 3, 2003), MEDLINE (Gennaio 1966 - Aprile 2003), EMBASE (Gennaio 1980 - Aprile 2003), PsycINFO (Gennaio 1985 - Aprile 2003) 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 45 articoli, relativi a 40 studi diversi che sono stati valutati per l'inclusione nella revisione. Di questi 9 hanno soddisfatto tutti i criteri necessari per esservi inseriti.

Come antagonista degli oppiacei, sette studi utilizzavano il naltrexone e due il naloxone. La durata del trattamento variava tra i 3 e gli 8 giorni. 4 studi erano effettuati in regime di ricovero ospedaliero, 5 prevedevano un trattamento ambulatoriale. Il numero totale di soggetti trattati era di 775 persone; all'interno degli studi in numero dei partecipanti variava fra 22 e 152. 5 studi sono stati condotti in Europa e 4 in Nord America.

**Qualità metodologica degli studi inclusi.** 5 RCT, 4 studi non randomizzati. 1 studio è stato classificato A, 4 B e 4 C.

### Risultati.

#### Naltrexone + agonisti adrenergici verso agonisti adrenergici da soli

- Completamento del trattamento, 4 studi, 330 partecipanti RR 1.26 (IC 95% da 0.80 a 2.00), senza differenze statisticamente significative tra i due trattamenti; escludendo gli studi valutati C, il risultato non cambia, 2 studi, 183 partecipanti, RR 1.11 (IC 95% da 0.85 a 1.44);
- Intensità della sindrome astinenziale, 4 studi, la sindrome astinenziale con il trattamento associato è più severa rispetto a quella che si ha usando solo gli agonisti adrenergici. Dopo la prima somministrazione di naltrexone è occorso un episodio di delirio;

- Effetti collaterali, 3 studi, gli effetti collaterali più frequenti nella maggior parte delle persone trattate con il trattamento associato, sono stati dolori muscolari, irrequietezza, ansia ed insonnia. Alcune persone hanno sofferto di vomito, diarrea e delirio, tali sintomi si presentavano soprattutto il primo giorno in cui veniva somministrato naltrexone.

### Naloxone + agonisti adrenergici verso agonisti adrenergici da soli

- Completamento del trattamento, 3 studi, 243 partecipanti, RR 1.05 (IC 95% da 0.89 a 1.24), senza differenze statisticamente significative tra i due trattamenti.

## Conclusioni

### **ANTAGONISTI DEGLI OPIACEI ASSOCIATI A FARMACI CHE INDUCONO UN LIEVE EFFETTO SEDATIVO PER LA GESTIONE DELL'ASTINENZA DA OPIACEI**

*Gowing L, Ali R, White J. Data della prima pubblicazione CLIB 2, 2000; Ultimo aggiornamento CLIB 1, 2006*

- L'uso associato di antagonisti degli oppiacei con agonisti adrenergici è possibile, la sindrome astinenziale associata a questa forma di trattamento è più intensa di quella associata alla somministrazione di agonisti adrenergici da soli ma si risolve più precocemente.
- Per gestire gli effetti collaterali riportati negli studi, è necessario prevedere un monitoraggio ed un'assistenza continua nelle ore successive la somministrazione della prima dose dell'antagonista dell'oppiaceo e si raccomanda una corretta ed accurata informazione circa gli eventuali effetti indesiderati. I pazienti devono inoltre essere informati della possibilità dell'insorgere di una sindrome delirante nel primo giorno di assunzione di naltrexone.
- Gli studi futuri dovrebbero poter indagare anche questo aspetto così come sarebbe necessaria una più attenta descrizione degli effetti collaterali e della loro intensità. Inoltre, mentre la maggior parte degli studi usano il naltrexone per indurre l'astinenza, l'efficacia del naloxone è poco chiara ed andrebbe ulteriormente investigata.

## 16. ANTAGONISTI DEGLI OPPIACEI SOTTO SEDAZIONE O ANESTESIA PER L'ASTINENZA DA OPPIACEI

Gowing L, Ali R, White J. Data della prima pubblicazione CLIB 1, 2001; Ultimo aggiornamento CLIB 2, 2006

**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.

**Popolazione in studio.** Tossicodipendenti da oppiacei in trattamento per la disintossicazione.

**Strategia di ricerca.** Il registro specializzato del Gruppo Cochrane Droghe ed Alcol (Ottobre 2003), Il Registro Cochrane dei trial controllati (CENTRAL, Cochrane Library, Issue 4, 2004), Medline (Gennaio 1966 - Gennaio 2005), Embase (Gennaio 1985 - Gennaio 2005), PsycINFO (1967 - Gennaio 2005), Cinahl (1982 - Dicembre 2004) e riferimenti bibliografici degli articoli.

**N° e disegno degli studi.** La ricerca in letteratura ha portato all'identificazione di 49 lavori che si riferiscono a 40 studi diversi, di questi 6 studi, 783 partecipanti, hanno soddisfatto i criteri necessari per essere inclusi nella revisione. 4 studi sono stati condotti in Europa, 1 in Nord America ed 1 in Australia.

**Qualità metodologica degli studi inclusi.** 3 studi sono stati classificati A, 2 B ed 1 C.

### Risultati.

#### Antagonista degli oppiacei sotto sedazione profonda o anestesia trattamenti disintossicanti convenzionali

- Numero di partecipanti che iniziano un trattamento di mantenimento con naltrexone, 3 studi, 242 partecipanti, RR 1.89 (IC 95% da 1.55 a 2.30), a favore del trattamento sperimentale;
- Risultati al follow-up come persone ancora in trattamento o astinenti a 12 mesi, 4 studi, 272 partecipanti, RR 1.80 (IC 95% da 1.08 a 2.99), a favore del trattamento sperimentale.

#### Sedazione profonda verso leggera sedazione

- Effetti collaterali, 2 studi, 572 partecipanti, RR 3.21 (IC 95% da 1.13 a 9.12), a favore della sedazione lieve.

## Conclusioni

### ANTAGONISTI DEGLI OPPIACEI SOTTO SEDAZIONE O ANESTESIA PER L'ASTINENZA DA OPPIACEI

*Gowing L, Ali R, White J. Data della prima pubblicazione CLIB 1, 2001; Ultimo aggiornamento CLIB 2, 2006.*

- L'utilizzo di antagonisti degli oppiacei sotto sedazione profonda non offre benefici aggiuntivi rispetto alla sedazione lieve in termini di intensità della sindrome astinenziale, o di numero di persone che iniziano un trattamento di mantenimento con naltrexone.
- A causa anche degli effetti collaterali potenzialmente letali, questo tipo di intervento non andrebbe incoraggiato.
- Gli alti costi del trattamento, sia in termini monetari sia per l'utilizzo delle sempre carenti Unità di terapia intensiva, sono ulteriori elementi che suggeriscono di non utilizzare questo approccio.

## 17. TRATTAMENTI PSICOSOCIALI ASSOCIATI A TRATTAMENTI FARMACOLOGICI VERSO TRATTAMENTI FARMACOLOGICI DA SOLI PER LA DISINTOSSICAZIONE DALL'USO DI OPIACEI

Amato L, Minozzi S, Davoli M, Vecchi S, Ferri M, Mayet S. Data della prima pubblicazione CLIB 4, 2004. Ultimo aggiornamento CLIB 3, 2008

**Obiettivi.** L'obiettivo di questa revisione è la valutazione dell'efficacia dell'associazione di qualsiasi trattamento psicosociale a 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.

**Popolazione in studio.** Tossicodipendenti da oppiacei che si sottopongono ad un trattamento farmacologico disintossicante associato ad un trattamento psicosociale.

**Strategia di ricerca.** Il registro specializzato del Gruppo Cochrane Droghe ed Alcol (27 Febbraio 2008), il Registro Cochrane dei trial controllati (CENTRAL, The Cochrane Library Issue 1, 2008), PUBMED (Gennaio 1966 - Febbraio 2008); EMBASE (Gennaio 1980 - Febbraio 2008); CINAHL (Gennaio 2003-Febbraio 2008); PsycINFO (1985 - Aprile 2003) e riferimenti bibliografici degli articoli.

**N° e disegno degli studi.** La ricerca in letteratura ha portato all'identificazione di 58 studi. Di questi 9 hanno soddisfatto tutti i criteri necessari per essere inclusi nella revisione.

Negli studi venivano considerati: 4 differenti interventi psicosociali di cui 2 erano di tipo comportamentale, 1 era un counselling psicoterapeutico ed il quarto una terapia familiare; e 2 interventi farmacologici, il metadone (utilizzato in 7/9 studi inclusi) e la buprenorfina (2/9 studi) entrambi utilizzati a dosi scalari. La dose media iniziale di metadone era di 44.5 mg/giorno (range 30-76.4); la dose di buprenorfina variava tra 0.3 e 8 mg/giorno.

La durata del trattamento variava dai 16 giorni alle 26 settimane. Tutti gli studi prevedevano un trattamento ambulatoriale. Il numero totale dei soggetti trattati era di 634 persone, il 32% era di sesso maschile; l'età media era di 34 anni (range 28-41) 8 studi sono stati condotti negli USA ed uno in Gran Bretagna.

**Qualità metodologica degli studi inclusi.** 9 RCT, solo 2 studi riportavano i criteri utilizzati per la randomizzazione; 9 studi erano in doppio cieco; 7 studi sono stati classificati B, 2 C.

### Risultati.

Qualsiasi trattamento psicosociale associato a qualsiasi trattamento farmacologico verso qualsiasi trattamento farmacologico da solo

- Completamento del trattamento, 5 studi, 184 partecipanti, RR 1.68 (IC 95% da 1.11 a 2.55) favorevole al trattamento associato;
- Uso della sostanza primaria d'abuso, 4 studi, 320 partecipanti, RR 0.82 (IC 95% da 0.71 a 0.93) favorevole al trattamento associato in modo statisticamente significativo;
- Numero di soggetti astinenti al follow-up, 3 studi, 208 partecipanti, RR 2.43 (IC 95% da 1.61 a 3.66) favorevole al trattamento associato.

#### Qualsiasi trattamento psicosociale associato a MDT verso MDT da solo,

- Completamento del trattamento, 4 studi, 145 partecipanti, RR 1.48 (IC 95% da 0.93 a 2.35) senza differenze statisticamente significative tra i due trattamenti;
- Uso della sostanza primaria d'abuso, 2 studi, 70 partecipanti, RR 0.68 (IC 95% da 0.43 a 1.07) senza differenze statisticamente significative tra i due trattamenti;
- Numero di soggetti astinenti al follow-up, 2 studi, 169 partecipanti, RR 2.46 (IC 95% da 1.61 a 3.76) favorevole al trattamento associato;
- Compliance (numero di assenze agli appuntamenti durante il trattamento), 3 studi, RR 0.48 (IC 95% da 0.38 a 0.59) favorevole al trattamento associato.

#### Contingency Management più MDT verso MDT da solo,

- Completamento del trattamento, 3 studi, 95 partecipanti, RR 1.51 (IC 95% da 0.93 a 2.46) senza differenze statisticamente significative tra i due trattamenti;
- Compliance (numero di assenze agli appuntamenti durante il trattamento), 2 studi, RR 0.29 (IC 95% 0.15-0.56) favorevole al trattamento associato.

#### Contingency Management più BDT verso BDT da sola

- Uso della sostanza primaria d'abuso, 2 studi, 250 partecipanti, RR 0.47 (IC 95% da 0.25 a 0.86) senza differenze statisticamente significative tra i due trattamenti.



## Conclusioni

### **TRATTAMENTI PSICOSOCIALI ASSOCIATI A TRATTAMENTI FARMACOLOGICI VERSO TRATTAMENTI FARMACOLOGICI DA SOLI PER LA DISINTOSSICAZIONE DALL'USO DI OPIACEI**

*Amato L, Minozzi S, Davoli M, Vecchi S, Ferri M, Mayet S. Data della prima pubblicazione CLIB 4, 2004. Ultimo aggiornamento CLIB 3, 2008*

- I trattamenti psicosociali offerti in associazione con i trattamenti farmacologici mirati alla disintossicazione dall'uso di oppiacei sono efficaci nel favorire il completamento del trattamento, nel diminuire l'uso di oppiacei durante il trattamento, nell'aumentare il numero di persone astinenti al follow-up e nell'aumentare la compliance.
- L'associazione trattamento farmacologico con trattamento psicosociale è sicuramente opportuna nel caso dei trattamenti disintossicanti per la dipendenza da oppiacei.
- I limiti di questa revisione sono dovuti alla eterogeneità con cui le varie misure d'esito vengono riportate nei singoli studi, fatto che ha limitato la possibilità di condurre ulteriori metanalisi.

## 18. CONFRONTO TRA TRATTAMENTI RESIDENZIALI E TRATTAMENTI AMBULATORIALI PER LA DIPENDENZA DA OPIACEI

Day E, Ison J, Strang J. *Data della prima pubblicazione CLIB 2, 2005. Ultimo aggiornamento CLIB 3, 2008*

**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.

**Popolazione in studio.** Tossicodipendenti da oppiacei di età superiore ai 18 anni in trattamento disintossicante sotto supervisione medica.

**Strategia di ricerca.** Il Registro Cochrane dei trial controllati (CENTRAL, Cochrane Library Issue 2, 2008); MEDLINE (Gennaio 1966 - Maggio 2008); EMBASE (Gennaio 1988 - Maggio 2008); PsycInfo (Gennaio 1967 - Maggio 2008); CINAHL (Gennaio 1982 - 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 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.

**Qualità metodologica degli studi inclusi.** 1 RCT, lo studio non riportava i criteri utilizzati per la randomizzazione; è stato classificato B.

## Conclusioni

### **CONFRONTO TRA TRATTAMENTI RESIDENZIALI E TRATTAMENTI AMBULATORIALI PER LA DIPENDENZA DA OPIACEI**

*Day E, Ison J, Strang J. Data della prima pubblicazione CLIB 2, 2005. Ultimo aggiornamento CLIB 3, 2008*

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



## Alcol

---

19. Trattamenti con Antagonisti degli oppiacei per la dipendenza da alcol
20. Trattamenti con Anticonvulsivanti per l'astinenza da alcol
21. Trattamenti con Benzodiazepine per l'astinenza da alcol
22. Alcolisti Anonimi e altri programmi dei 12 passi per la dipendenza da alcol
23. Trattamenti con il protossido d'azoto per il trattamento dell'astinenza da alcol
24. Efficacia degli interventi brevi per l'alcol somministrati nei Pronti Soccorsi
25. Interventi psicosociali per donne alcoliste in trattamento durante la gravidanza



## 19. ANTAGONISTI DEGLI OPIACEI PER LA DIPENDENZA DA ALCOL

*Srisurapanont M, Jarusuraisin N, Kittiratanapaiboon P. Data della prima pubblicazione CLIB 3, 2000; Ultimo aggiornamento CLIB 1, 2005*

**Obiettivi.** Obiettivo di questa revisione è quello di verificare l'efficacia del trattamento con antagonisti degli oppiacei al fine di attenuare o prevenire le ricadute nell'uso di alcool in pazienti con problemi di dipendenza da alcool. Sono state inoltre prese in considerazione l'uso di alcol, la mortalità, la compliance e la qualità della vita delle persone trattate.

**Popolazione in studio.** Persone dipendenti da alcol, indipendentemente da come la dipendenza sia stata diagnosticata. Sono state escluse le persone che pur essendo state diagnosticate come dipendenti da alcol secondo i criteri dell'ICD-10, risultavano astinenti al momento dell'inclusione nei trial.

**Strategia di ricerca.** Il registro specializzato del Gruppo Cochrane Droghe ed Alcol (Settembre 2003); Il Registro Cochrane dei trial controllati (CENTRAL, Cochrane Library 2001, issue 4), MEDLINE (1966- Ottobre 2001), EMBASE (1980- Dicembre 2001), CINHALL (1982 Dicembre 2001). Sono state inoltre contattate per ottenere informazioni su studi non pubblicati la Du Pont Pharmaceutical e l'Ivax Corporation; riferimenti bibliografici degli articoli.

**N° e disegno degli studi.** La ricerca in letteratura ha portato a l'identificazione di 43 studi, di questi 29 avevano le caratteristiche necessarie per essere inseriti nella revisione. Il numero totale di soggetti trattati era di 3235 persone (range 18 – 418). Tutti gli studi, tranne 2, associavano ai trattamenti qualche tipo di intervento psicosociale. La durata degli studi variava dalle 4 settimane ai 24 mesi, la maggior parte degli studi (11) aveva una durata di 12 settimane. 15 studi sono stati condotti in Nord America, 9 in Europa, 3 in Asia e 2 in Australia.

**Qualità metodologica degli studi inclusi.** 29 RCT. Solo 6 studi riportavano i criteri usati per la randomizzazione, 25 studi utilizzavano il doppio cieco. 5 studi sono stati classificati A, 24 B.

### Risultati.

#### Naltrexone verso placebo

- Tasso di interruzioni del trattamento, 18 studi, 1776 partecipanti, RR 0.82 (IC 95% da 0.70 a 0.97), favorevole al naltrexone;
- Numero di persone che ricadevano a bere pesantemente, 7 studi, 820 partecipanti, RR 0.64 (IC 95% da 0.51 a 0.82) favorevole al naltrexone;
- Numero di persone che riprendevano a bere, 10 studi, 1014 partecipanti, RR 0.87

(IC 95% da 0.76 a 1.00) favorevole al naltrexone sebbene in modo statisticamente non significativo.

### Naltrexone associato ad un trattamento psicologico intensivo verso trattamento psicologico standard da solo

- Tasso di interruzioni del trattamento, 2 studi, 242 partecipanti, RR 1.23 (IC 95% da 0.73 a 2.07) senza differenze statisticamente significative tra i due trattamenti;<sup>√</sup>
- Numero di persone che riprendevano a bere, 2 studi, 96 partecipanti, RR 0.81 (IC 95% da 0.44 a 1.47) senza differenze statisticamente significative tra i due trattamenti.

### Nalmefene verso placebo

- Tasso di interruzioni del trattamento, 2 studi, 126 partecipanti, RR 0.93 (IC 95% da 0.61 a 1.42) senza differenze statisticamente significative tra i due trattamenti.

## Conclusioni

### **ANTAGONISTI DEGLI OPIACEI PER LA DIPENDENZA DA ALCOL**

*Srisurapanont M, Jarusuraisin N, Kittiratanapaiboon P. Data della prima pubblicazione CLIB 3, 2000;*

*Ultimo aggiornamento CLIB 1, 2005.*

- I risultati di questa revisione evidenziano che un trattamento breve con naltrexone diminuisce del 36% le probabilità di abbandono del trattamento e del 13% le probabilità di ritornare ad assumere alcol.
- A causa degli alti tassi di abbandono, il trattamento dovrebbe essere accompagnato da interventi psicosociali e da un attento monitoraggio degli effetti collaterali per favorire l'adesione al trattamento che sembra essere un elemento cruciale.
- Non vi è alcuna evidenza che giustifichi l'uso del nalmefene.



## 20. ANTICONVULSIVANTI PER L'ASTINENZA DA ALCOL

*Polycarpou A, Papanikolaou P, Ioannidis JPA, Contopoulos-Ioannidis DG. Data della prima pubblicazione CLIB 3, 2005.*

**Obiettivi.** Obiettivo di questa revisione è valutare l'efficacia e la sicurezza dell'uso di anticonvulsivanti nel trattamento dell'astinenza da alcol.

**Popolazione in studio.** Persone dipendenti da alcol, che sperimentano sintomi da astinenza alcolica, indipendentemente dalla gravità dei sintomi; la diagnosi di dipendenza doveva essere stata fatta utilizzando criteri standardizzati (criteri del DSM o equivalente). Le persone che soddisfacevano questi requisiti erano incluse indipendentemente da età, sesso, nazionalità e tipo di setting (ambulatoriale o in regime di ricovero) in cui il trattamento era offerto.

**Strategia di ricerca.** Il Registro Cochrane dei trial controllati (CENTRAL, Cochrane Library Issue 3, 2004) che include il Registro del Gruppo Cochrane Droghe ed Alcol; MEDLINE (1966 - Ottobre 2004); EMBASE (1988 - Ottobre 2004) e EU-PSI PSI-Tri e riferimenti bibliografici degli articoli.

**N° e disegno degli studi.** La ricerca in letteratura ha portato all'identificazione di 137 studi. Di questi 46 hanno soddisfatto tutti i criteri necessari per essere inclusi nella revisione, 2 studi consideravano al loro interno due diversi trial. Il numero totale di soggetti trattati era di 3563 persone; all'interno degli studi il numero dei partecipanti variava fra 11 e 304. 32 studi riportavano il numero di abbandoni durante il trattamento. 25 studi sono stati condotti in Europa, 17 in Nord America e 4 in Australia.

**Qualità metodologica degli studi inclusi.** 46 RCT, 29 studi riportavano i criteri usati per la randomizzazione; 7 studi sono stati classificati A, 30 B e 9 C.

### Risultati.

#### Anticonvulsivanti verso il placebo

- Persone che terminano con successo il trattamento, 3 studi, 121 partecipanti, RR 1.12 (IC 95% da 0.88 a 1.44) senza differenze statisticamente significative tra i due trattamenti;
- Effetti collaterali, 6 studi, 561 partecipanti, RR 1.68 (IC 95% da 0.79 a 3.58) senza differenze statisticamente significative tra i due trattamenti;
- Abbandoni dovuti agli effetti collaterali, 7 studi, 599 partecipanti, RR 0.67 (IC 95% da 0.13 a 3.36) senza differenze statisticamente significative tra i due trattamenti.

#### Anticonvulsivanti verso altri farmaci

- Valutazione globale dell'efficacia del trattamento da parte dei medici, 2 studi, 181 parte-

cipanti, RR 0.98 (IC 95% da 0.86 a 1.12) senza differenze statisticamente significative tra i due trattamenti;

- Mortalità, 20 studi, 1269 partecipanti, RR 5.00 (IC 95% da 0.26 a 97.00) senza differenze statisticamente significative tra i due trattamenti;
- Sintomi gastrointestinali, 2 studi, 149 partecipanti, RR 0.63 (IC 95% da 0.30 a 1.33) senza differenze statisticamente significative tra i due trattamenti;
- Necessità di ulteriori farmaci, 2 studi, 79 partecipanti, RR 0.99 (IC 95% da 0.52 a 1.90) senza differenze statisticamente significative tra i due trattamenti.

### Differenti tipi di anticonvulsivanti tra loro

- Successi terapeutici, 2 studi, 121 partecipanti, RR 1.04 (IC 95% da 0.98 a 1.11) senza differenze statisticamente significative tra i due trattamenti.

### Anticonvulsivanti + altri farmaci verso altri farmaci da soli

- Episodi di delirio da astinenza alcolica dopo il trattamento, 3 studi, 311 partecipanti, RR 0.79 (IC 95% da 0.18 a 3.52) senza differenze statisticamente significative tra i due trattamenti;
- Abbandoni 3 studi, 241 partecipanti, RR 0.41 (IC 95% da 0.10 a 1.72) senza differenze statisticamente significative tra i due trattamenti.

## Conclusioni

### ANTICONVULSIVANTI PER L'ASTINENZA DA ALCOL

*SPolycarpou A, Papanikolaou P, Ioannidis JPA, Contopoulos-Ioannidis DG. Data della prima pubblicazione CLIB 3, 2005.*

- I risultati di questa revisione non permettono di giungere a conclusioni definitive circa l'efficacia e la sicurezza degli anticonvulsivanti nel trattamento dell'astinenza da alcol a causa della eterogeneità degli studi inclusi sia per quanto riguarda gli interventi considerati che il modo in cui vengono riportate le misure di esito.
- Il bassissimo tasso di mortalità riportato negli studi è comunque rassicurante, ma i dati sulla sicurezza del trattamento sono pochi e frammentari.
- Gli autori suggeriscono la necessità di ulteriori studi che considerino pochi e ben delimitati esiti quali la severità della sindrome astinenziale, l'occorrenza di effetti collaterali, di attacchi epilettici e/o di episodi deliranti.

## 21. BENZODIAZEPINE PER L'ASTINENZA DA ALCOL

*Ntais C, Pakos E, Kyzas P, Ioannidis JPA. Data della prima pubblicazione CLIB 3, 2005.*

**Obiettivi.** Obiettivo di questa revisione è valutare l'efficacia e la sicurezza dell'uso di benzodiazepine nel trattamento dell'astinenza da alcol.

**Popolazione in studio.** Persone dipendenti da alcol, che sperimentavano sintomi da astinenza alcolica, indipendentemente dalla gravità dei sintomi; la diagnosi di dipendenza doveva essere stata fatta utilizzando criteri standardizzati (criteri del DSM o equivalente). Le persone che soddisfacevano questi requisiti erano incluse indipendentemente da età, sesso, nazionalità e tipo di setting (ambulatoriale o in regime di ricovero) in cui il trattamento era offerto.

**Strategia di ricerca.** Il Registro Cochrane dei trial controllati (CENTRAL, Cochrane Library Issue 4, 2004), MEDLINE (1966 - Ottobre 2004) e EU-PSI PSI-Tri e riferimenti bibliografici degli articoli.

**N° e disegno degli studi.** La ricerca in letteratura ha portato all'identificazione di 75 studi. Di questi 55 hanno soddisfatto tutti i criteri necessari per essere inclusi nella revisione. Il numero totale di soggetti trattati era di 3638 persone; all'interno degli studi il numero dei partecipanti variava fra 16 e 537. 31 studi sono stati condotti in Nord America, 20 in Europa, 2 in Sud Africa ed 1 ciascuno in Asia ed in Australia.

**Qualità metodologica degli studi inclusi.** 55 RCT, 21 studi riportavano i criteri usati per la randomizzazione; 7 studi sono stati classificati A, 40 B e 8 C.

### Risultati.

#### Benzodiazepine verso il placebo

- Persone che terminano con successo il trattamento, 3 studi, 112 partecipanti, RR 1.40 (IC 95% da 0.87 a 2.27) senza differenze statisticamente significative tra i due trattamenti;
- Attacchi epilettici da astinenza da alcol, 3 studi, 324 partecipanti, RR 0.16 (IC 95% da 0.04 a 0.69) risultato statisticamente significativo in favore del trattamento.

#### Benzodiazepine (dosaggio fisso) verso benzodiazepine (dosaggio stabilito sulla base dei sintomi)

- Persone che terminano con successo il trattamento, 2 studi, 218 partecipanti, RR 0.88 (IC 95% da 0.52 a 1.52) senza differenze statisticamente significative tra i due trattamenti;

- Episodi di delirio da astinenza da alcol, 2 studi, 218 partecipanti, RR 3.06 (IC 95% da 0.33 a 28.44) ) senza differenze statisticamente significative tra i due trattamenti;
- Mortalità, 3 studi, 262 partecipanti, RR 2.19 (IC 95% da 0.21 a 22.43) ) senza differenze statisticamente significative tra i due trattamenti.

## Conclusioni

### BENZODIAZEPINE PER L'ASTINENZA DA ALCOL

*Ntais C, Pakos E, Kyzas P, Ioannidis JPA. Data della prima pubblicazione CLIB 3, 2005.*

- Il trattamento con benzodiazepine per la sindrome astinenziale da alcol se paragonata col placebo è efficace soprattutto rispetto agli attacchi epilettici.
- Non è possibile giungere a conclusioni definitive circa l'efficacia e la sicurezza degli anticonvulsivanti nel trattamento dell'astinenza da alcol a causa della eterogeneità degli studi inclusi sia per quanto riguarda gli interventi considerati che il modo in cui vengono riportate le misure di esito.
- I dati disponibili non evidenziano differenze rilevanti rispetto al numero di persone che terminano con successo il trattamento tra le benzodiazepine e gli altri farmaci considerati.

## 22. ALCOLISTI ANONIMI E ALTRI PROGRAMMI DEI 12 PASSI PER LA DIPENDENZA DA ALCOL

*Ferri M, Amato L, Davoli M. Data della prima pubblicazione CLIB 3, 2006*

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

**Popolazione in studio.** Adulti (>18) con dipendenza da alcol che frequentano programmi di AA o altri programmi dei 12 passi; gli studi che considerano persone che partecipano in modo coercitivo a questi programmi sono inclusi ma i loro risultati sono presentati separatamente da quelli degli studi con partecipanti volontari.

**Strategia di ricerca.** Il Registro Cochrane dei trial controllati (CENTRAL, Cochrane Library Issue 1, 2005) che include il Registro Specializzato del Gruppo Cochrane Droghe ed Alcol, MEDLINE (Gennaio 1966 - Febbraio 2005), EMBASE (Gennaio 1988 - Febbraio 2005), CINAHL (OVID -Gennaio 1967 - Febbraio 2005) senza restrizioni di linguaggio.

**N° e disegno degli studi.** La ricerca in letteratura ha portato all'identificazione di 30 studi. Di questi 8 hanno soddisfatto tutti i criteri necessari per essere inclusi nella revisione. Il numero totale di soggetti trattati era di 3417 persone; all'interno degli studi il numero dei partecipanti variava fra 48 e 1506. Tutti e 8 gli studi sono stati condotti in Nord America.

**Qualità metodologica degli studi inclusi.** 8 RCT, nessuno studio riportava i criteri usati per la randomizzazione; tutti sono stati classificati B.

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

## Conclusioni

### ALCOLISTI ANONIMI E ALTRI PROGRAMMI DEI 12 PASSI PER LA DIPENDENZA DA ALCOL

*Ferri M, Amato L, Davoli M. Data della prima pubblicazione CLIB 3, 2006.*

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

## 23. TRATTAMENTI CON IL PROTOSSIDO D'AZOTO PER IL TRATTAMENTO DELL'ASTINENZA DA ALCOL

*Gillman MA, Lichtigfeld FJ, Young TN. Data della prima pubblicazione CLIB 2, 2007*

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

**Popolazione in studio:** Persone in stato di astinenza da alcol (secondo i criteri del DSM-IV) che acconsentono volontariamente a sottoporsi a questo trattamento. Studi che includono partecipanti con delirio da alcol sono stati esclusi.

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

**N° e disegno degli studi.** La ricerca in letteratura ha portato all'identificazione di 15 studi. Di questi 5 hanno soddisfatto tutti i criteri necessari per essere inclusi nella revisione. Il numero totale di soggetti trattati era di 212 persone; all'interno degli studi il numero dei partecipanti variava fra 16 e 78. Tutti e 5 gli studi sono stati condotti in Sud Africa.

**Qualità metodologica degli studi inclusi.** 5 RCT, nessuno studio riportava i criteri usati per la randomizzazione; 1 studio è stato classificato A e 4 B.

### Risultati.

#### PAN verso benzodiazepine

- Risposta terapeutica positiva, 2 studi, 51 partecipanti, RR 1.35 (IC 95% da 1.09 a 1.79), in favore del PAN;
- Ansia (State-Trait Anxiety Inventory), 2 studi, WMD -3.70 (IC 95% da -10.53 a +3.12), senza differenze statisticamente significative tra i due trattamenti;
- Depressione (Beck Depression Inventory), 2 studi, WMD -2.40 (IC 95% da -8.70 a +3.89), senza differenze statisticamente significative tra i due trattamenti.

## Conclusioni

### TRATTAMENTI CON IL PROTOSSIDO D'AZOTO PER IL TRATTAMENTO DELL'ASTINENZA DA ALCOL

*Gillman MA, Lichtigfeld FJ, Young TN. Data della prima pubblicazione CLIB 2, 2007*

- I risultati indicano che il trattamento con PAN può essere un trattamento rapidamente efficace per le sindromi astinenziali leggere o moderate.
- La velocità dell'effetto terapeutico del PAN, associato al fatto che richiede una sedazione minima, può favorire un ingresso più rapido dei pazienti nei trattamenti psicosociali. Tuttavia i risultati della revisione non sono forti e generalizzabili a causa del basso numero di studi e di partecipanti inclusi.
- Gli autori auspicano lo sviluppo di studi di buona qualità e con alto numero di partecipanti in grado di confermare questi risultati e di fare una valutazione costo-efficacia del trattamento.



## 24. EFFICACIA DEGLI INTERVENTI BREVI PER L'ALCOL SOMMINISTRATI NEI PRONTI SOCCORSI

*Kaner EFS, Beyer F, Dickinson HO, Pienaar E, Campbell F, Schlesinger C, Heather N, Saunders J, Burnand B Data della prima pubblicazione CLIB 2, 2007*

**Obiettivi.** Valutare gli effetti degli interventi brevi somministrati nei pronti soccorsi nel ridurre l'uso eccessivo di alcol e le caratteristiche delle persone trattate.

**Popolazione in studio.** Persone che si presentano ai pronti soccorsi per svariati problemi di salute e che vengono diagnosticati come bevitori eccessivi o che hanno avuto problemi di salute a causa del loro eccessivo consumo di alcol. Sono considerati posti di pronto soccorso tutti i presidi sanitari immediatamente accessibili dai pazienti.

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

**N° e disegno degli studi.** La ricerca in letteratura ha portato all'identificazione di 57 studi. Di questi 28 hanno soddisfatto tutti i criteri necessari per essere inclusi nella revisione. Il numero totale di soggetti trattati era di 9621 persone; all'interno degli studi il numero dei partecipanti variava fra 30 e 909. 23 studi sono stati svolti nei pronti soccorsi e 5 nei dipartimenti di emergenza. 16 studi sono stati condotti in europa, 11 in Nord America ed 1 in Australia

**Qualità metodologica degli studi inclusi.** 28 RCT, 9 sono stati valutati A, 13 B e 6 C.

### Risultati.

#### Interventi brevi verso controllo

- Quantità di alcol assunta, 21 studi, WMD -41.40 (IC 95% da -57.30 a -25.50), favorevole agli interventi brevi;
- Frequenza del bere, 3 studi, WMD -27.96 (IC 95% da -0.58 a +0.04), senza differenze statisticamente significative tra i due trattamenti;
- Intensità del bere, 4 studi, WMD -3.37 (IC 95% da -12.94 a +6.21), senza differenze statisticamente significative tra i due trattamenti;
- Bevitori problematici, 3 studi, 788 partecipanti, RD -0.15 (IC 95% da -0.21 a -0.08), favorevole agli interventi brevi.

### Interventi lunghi verso interventi brevi

- Quantità di alcol assunta, 4 studi, WMD -27.96 (IC 95% da -62.19 a +6.26), senza differenze statisticamente significative tra i due trattamenti;
- Intensità del bere, 2 studi, WMD 5.84 (IC 95% da -12.73 a +24.40), senza differenze statisticamente significative tra i due trattamenti.

### Conclusioni

#### **EFFICACIA DEGLI INTERVENTI BREVI PER L'ALCOL SOMMINISTRATI NEI PRONTI SOCCORSI**

*Kaner EFS, Beyer F, Dickinson HO, Pienaar E, Campbell F, Schlesinger C, Heather N, Saunders J, Burnand B Data della prima pubblicazione CLIB 2, 2007*

- Gli interventi brevi, somministrati nei Pronti soccorsi, sono efficaci nel ridurre il consumo di alcol soprattutto negli uomini.
- Interventi di counseling più lunghi hanno ulteriore efficacia.
- Ricerche future dovrebbero focalizzarsi su come implementare questo tipo di interventi e su una più precisa definizione di "intervento breve".

## 25. INTERVENTI PSICOSOCIALI PER DONNE ALCOLISTE IN TRATTAMENTO DURANTE LA GRAVIDANZA

*Lui S, Terplan M, Smith EJ. Data della prima pubblicazione CLIB 3, 2008*

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

**Popolazione in studio.** Donne alcoliste gravide in trattamento, indipendentemente dalla quantità di alcol assunta. Sono stati esclusi gli studi in cui le partecipanti abusavano anche di altre sostanze (ad es. cannabis, eroina, cocaina, amfetamine etc). Nessuna restrizione rispetto all'età o al tipo di setting.

**Strategia di ricerca.** Il Registro Cochrane dei trial controllati (CENTRAL, Cochrane Library Issue 3, 2008), MEDLINE (1950 - Dicembre 2007), PsycINFO (1806 - Dicembre 2007), EMBASE (1974 - Dicembre 2007), CINAHL (1982 - Dicembre 2007), SPECTR (Aprile 2007), riferimenti bibliografici degli articoli, le principali fonti elettroniche di trial in corso (National Research Register, metaregister of Controlled Trials; ClinicalTrials.gov) e Atti di Congressi.

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

### Conclusioni

#### INTERVENTI PSICOSOCIALI PER DONNE ALCOLISTE IN TRATTAMENTO DURANTE LA GRAVIDANZA

*Lui S, Terplan M, Smith EJ. Data della prima pubblicazione CLIB 3, 2008*

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



## Psicostimolanti: Cocaina ed Amfetamine

---

- 26. Anticonvulsivanti per la dipendenza da cocaina
- 27. Antidepressivi per la dipendenza da cocaina
- 28. Agonisti della dopamina per la dipendenza da cocaina
- 29. Agopuntura auricolare per la dipendenza da cocaina
- 30. Antipsicotici per la dipendenza da cocaina
- 31. Interventi psicosociali per i disturbi correlati all'uso di cocaina ed amfetamine
- 32. Trattamenti per la dipendenza e l'abuso di amfetamine
- 33. Trattamenti per la psicosi da uso di amfetamine
- 34. Trattamenti per l'astinenza da amfetamine



## 26 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. Data della prima pubblicazione CLIB 2, 2008*

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

**Popolazione in studio.** Persone dipendenti da cocaina (diagnosticate con i criteri del DSM IV o da specialisti). Sono stati inclusi anche studi su persone dipendenti da più sostanze mentre sono stati esclusi quelli su persone di età inferiore ai 18 anni o su donne gravide.

**Strategia di ricerca.** Il Registro Cochrane dei trial controllati (CENTRAL, Cochrane Library Issue 3, 2007), MEDLINE (1966 – Marzo 2007), EMBASE (1988 - Marzo 2007), CINAHL (1982- 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](http://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 hanno soddisfatto tutti i criteri necessari per essere inclusi nella revisione. Il numero totale di soggetti trattati era di 1132 persone; tutti e 16 gli studi sono stati condotti in Nord America.

**Qualità metodologica degli studi inclusi.** 16 RCT, 7 sono stati valutati A e 9 B.

### Risultati.

#### Qualsiasi anticonvulsivante verso placebo

- Dropout, 16 studi, 940 partecipanti, RR 1.05 (IC 95% da 0.92 a 1.19), senza differenze statisticamente significative tra i due trattamenti;
- Uso di cocaina, 10 studi, 225 partecipanti, RR 1.05 (IC 95% da 0.88 a 1.25), senza differenze statisticamente significative tra i due trattamenti;
- Effetti collaterali, 10 studi, 550 partecipanti, RR 1.30 (IC 95% da 0.83 a 2.04), senza differenze statisticamente significative tra i due trattamenti;
- Craving, 4 studi, WMD 0.28 (IC 95 % da -0.55 a 1.11), senza differenze statisticamente significative tra i due trattamenti.

#### Carbamazepina verso placebo

- Dropout, 6 studi, 464 partecipanti, RR 0.99 (IC 95% da 0.87 a 1.13), senza differenze statisticamente significative tra i due trattamenti;

- Uso di cocaina, 4 studi, 214 partecipanti, RR 0.96 (IC 95% da 0.71 a 1.31), senza differenze statisticamente significative tra i due trattamenti.

### Tiagabina verso placebo

- Dropout, 4 studi, 144 partecipanti, RR 1.33 (IC 95% da 0.59 a 2.99), senza differenze statisticamente significative tra i due trattamenti;
- Uso di cocaina, 2 studi, 80 partecipanti, RR 1.05 (IC 95% da 0.71 a 1.54), senza differenze statisticamente significative tra i due trattamenti.

### Gabapentin verso placebo

- Dropout, 2 studi, 81 partecipanti, RR 3.56 (IC 95% da 1.07 a 11.82), in favore del placebo;
- Uso di cocaina, 2 studi, 146 partecipanti, RR 1.05 (IC 95% da 0.85 a 1.29), senza differenze statisticamente significative tra i due trattamenti.

### Fenintoina verso placebo

- Dropout, 2 studi, 57 partecipanti, RR 1.07 (IC 95% da 0.73 a 1.56), senza differenze statisticamente significative tra i due trattamenti.

## Conclusioni

### **26 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.*

*Data della prima pubblicazione CLIB 2, 2008*

- 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 di 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.



## 27. ANTIDEPRESSIVI PER LA DIPENDENZA DA COCAINA

Lima MS, Reisser AAP, Soares BGO, Farrell M. Data della prima pubblicazione CLIB 4, 2001; Ultimo aggiornamento CLIB 2, 2003.

**Obiettivi.** La revisione ha come obiettivo quello di stabilire l'efficacia e l'accettabilità degli antidepressivi nella dipendenza da cocaina.

**Popolazione in studio.** Tossicodipendenti da cocaina. Era prevista l'inclusione anche di partecipanti che, oltre alla cocaina, abusavano di altre sostanze come oppiacei o che erano in trattamento con metadone a mantenimento.

**Strategia di ricerca.** Il Registro Cochrane dei trial controllati (CENTRAL, Cochrane Library, issue 4, 2000), MEDLINE (1966 - 2000), EMBASE (1980 - 2000), LILACS (1982 - 2000), PsycLIT (1974 - 2000), Biological Abstracts (1982 t- 2000) e riferimenti bibliografici degli articoli.

**N° e disegno degli studi.** La ricerca in letteratura ha portato a l'evidenziazione di 24 studi, di questi 20 avevano le caratteristiche necessarie per essere inseriti nella revisione. La durata del trattamento variava tra i 40 giorni ed i 6 mesi. 14 studi prevedevano un trattamento ambulatoriale, 4 erano effettuati in regime di ricovero ospedaliero almeno all'inizio del trattamento. Il numero totale di soggetti trattati era di 1368 persone; all'interno degli studi in numero dei partecipanti variava fra 15 e 149. Tutti gli studi sono stati condotti in Nord America.

**Qualità metodologica degli studi inclusi.** 20 RCT, 3 studi sono stati classificati A, 16 B ed 1 C.

### Risultati.

#### Desipramina verso placebo

- Ritenzione in trattamento, 4 studi, 117 partecipanti, RR 1.12 (IC 95% da 0.67 a 1.86) senza differenze statisticamente significative tra i due trattamenti;
- Effetti collaterali, 2 studi, 75 partecipanti, RR 1.65 (IC 95% da 0.98 a 2.79) senza differenze statisticamente significative tra i due trattamenti;
- Uso di cocaina (basato sui risultati delle urine), 5 studi, 188 partecipanti, RR 0.86 (IC 95% da 0.57 a 1.31) senza differenze statisticamente significative tra i due trattamenti.

## Conclusioni

### ANTIDEPRESSIVI PER LA DIPENDENZA DA COCAINA

*Lima MS, Reisser AAP, Soares BGO, Farrell M. Data della prima pubblicazione CLIB 4, 2001;*

*Ultimo aggiornamento CLIB 2, 2003*

- I risultati della revisione non forniscono prove di efficacia relative all'utilizzo degli antidepressivi nella dipendenza da cocaina. Allo stato attuale delle conoscenze, queste sostanze non sembrano poter diventare il farmaco d'elezione per il trattamento indiscriminato di tutti i dipendenti da cocaina.
- Rimane sconosciuta l'efficacia degli antidepressivi prescritti in associazione con interventi psicosociali più strutturati del counseling.
- Gli elevati tassi di abbandono del trattamento riscontrati negli studi inclusi nella revisione suggeriscono inoltre la necessità dell'utilizzo, da parte di chi vuole condurre ricerche sugli effetti delle sostanze farmacologiche per il trattamento della dipendenza da cocaina, di approcci specifici tesi a migliorare la compliance.

## 28. AGONISTI DELLA DOPAMINA PER LA DIPENDENZA DA COCAINA

Soares BGO, Lima MS, Reisser AAP, Farrell M. *Data della prima pubblicazione CLIB 4, 2001; Ultimo aggiornamento CLIB 2, 2003*

**Obiettivi.** La revisione ha come obiettivo quello di stabilire l'efficacia degli agonisti della dopamina nella disintossicazione da cocaina.

**Popolazione in studio.** Tossicodipendenti da cocaina. Era prevista l'inclusione anche di partecipanti che, oltre alla cocaina, abusavano di altre sostanze come oppiacei o che erano in trattamento con metadone a mantenimento.

**Strategia di ricerca.** Cochrane Library, EMBASE, MEDLINE, PsycLIT, Biological Abstracts and LILACS, riferimenti bibliografici degli articoli tutti fino a dicembre 2002. 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 29 studi, di questi 17 avevano le caratteristiche necessarie per essere inseriti nella revisione. La durata del trattamento variava tra i 10 giorni e le 12 settimane. 9 studi prevedevano un trattamento ambulatoriale, 3 erano effettuati in regime di ricovero ospedaliero. I dosaggi utilizzati erano per l'amantadina variabili tra i 100 ed i 400mg/giorno, per la bromocriptina tra i 2.5 e i 10 mg/giorno. Il numero totale di soggetti trattati era di 1109 persone; all'interno degli studi il numero dei partecipanti variava fra 20 e 357. Tutti gli studi sono stati condotti in Nord America.

**Qualità metodologica degli studi inclusi.** 17 RCT, 8 studi riportavano i criteri usati per la randomizzazione, il doppio cieco era utilizzato in 11 studi; 4 studi classificati A, 13 B.

### Risultati.

#### Amantadina verso placebo

- Ritenzione in trattamento, 5 studi, 221 partecipanti, RR 1.10 (IC 95% da 0.84 a 1.46) senza differenze statisticamente significative tra i due trattamenti;
- Effetti collaterali, 2 studi, 91 partecipanti, RR 1.11 (IC 95% da 0.61 a 2.01) senza differenze statisticamente significative tra i due trattamenti.

#### Bromocriptina verso placebo

- Ritenzione in trattamento, 3 studi, 142 partecipanti, RR 1.01 (IC 95% da 0.73 a 1.41) senza differenze statisticamente significative tra i due trattamenti;
- Effetti collaterali, 2 studi, 49 partecipanti, RR 0.91 (IC 95% da 0.35 a 2.37) senza differenze statisticamente significative tra i due trattamenti.

### Amantadina verso desipramina

- Ritenzione in trattamento, 3 studi, 89 partecipanti, RR 1.22 (IC 95% da 0.55 a 2.71) senza differenze statisticamente significative tra i due trattamenti.

### Conclusioni

#### **AGONISTI DELLA DOPAMINA PER LA DIPENDENZA DA COCAINA**

*Soares BGO, Lima MS, Reisser AAP, Farrell M. Data della prima pubblicazione CLIB 4, 2001; Ultimo aggiornamento CLIB 2, 2003*

- I risultati della revisione dimostrano che non vi sono evidenze di efficacia che giustifichino l'uso clinico degli agonisti della dopamina nel trattamento della dipendenza da cocaina.
- Data la mancanza di prove di efficacia, gli autori suggeriscono ai clinici di valutare l'utilità di questo tipo di trattamenti considerando sia i possibili benefici che i potenziali effetti collaterali ad essi associati. Inoltre, dato l'alto numero di abbandoni terapeutici, dovrebbe essere presa in considerazione la possibilità di utilizzo di approcci diversi, quali ad esempio gli interventi psicoterapeutici.
- Sempre a causa dell'alto tasso di abbandoni riscontrato, gli autori raccomandano ai ricercatori di condurre studi con un numero elevato di pazienti, studi randomizzati con campioni numerosi avrebbero inoltre l'ulteriore vantaggio di permettere un controllo statistico degli effetti degli interventi psicosociali eventualmente associati alla terapia farmacologia oggetto di studio.

## 29. AGOPUNTURA AURICOLARE PER LA DIPENDENZA DA COCAINA

Gates S, Smith LA, Foxcroft DR. *Data della prima pubblicazione CLIB 1, 2006*

**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.

**Popolazione in studio.** Persone dipendenti da cocaina o da crack. Sono stati considerati per l'inclusione anche gli studi che includevano pazienti con diagnosi supplementari quali ad esempio la dipendenza da oppiacei.

**Strategia di ricerca.** Il Registro Cochrane dei trial controllati (CENTRAL, Cochrane Library Issue 3, 2004); MEDLINE (Gennaio 1966 - Ottobre 2004), EMBASE (Gennaio 1988 - Ottobre 2004); PsycInfo (1985 - Ottobre 2004); CINAHL (1982 - Ottobre 2004); SIGLE (1980 - 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 hanno soddisfatto tutti i criteri necessari per essere inclusi. Il numero totale di soggetti trattati era di 1021 persone. 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. Tutti gli studi sono stati condotti in Nord America.

**Qualità metodologica degli studi inclusi.** 7 RCT, 1 studio è stato valutato A e 6 B; 3 studi erano in doppio cieco.

### Risultati.

#### Agopuntura verso "finta" agopuntura

- Dropout, 4 studi, 556 partecipanti, RR 1.05 (95% IC da 0.89 a 1.23), senza differenze statisticamente significative tra i due trattamenti.

#### Agopuntura verso nessuna agopuntura

- Dropout, 2 studi, 472 partecipanti, RR 1.06 (95% IC da 0.90 a 1.26), senza differenze statisticamente significative tra i due trattamenti.

## Conclusioni

### **AGOPUNTURA AURICOLARE PER LA DIPENDENZA DA COCAINA**

*Gates S, Smith LA, Foxcroft DR. Data della prima pubblicazione CLIB 1, 2006*

- Non vi sono prove di evidenza che suggeriscono che l'agopuntura auricolare sia un trattamento efficace per la dipendenza da cocaina.
- 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.

### 30. ANTIPSICOTICI PER LA DIPENDENZA DA COCAINA

Amato L, Minozzi S, Pani PP, Davoli M. *Data della prima pubblicazione CLIB 3, 2007*

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

**Popolazione in studio.** Tossicodipendenti da cocaina. Era prevista l'inclusione anche di partecipanti che, oltre alla cocaina, abusavano di altre sostanze come oppiacei o che erano in trattamento con metadone a mantenimento.

**Strategia di ricerca.** Il Registro Cochrane dei trial controllati (CENTRAL, Cochrane Library Issue 2, 2006), MEDLINE (1966 – Ottobre 2006), EMBASE (1988 - Ottobre 2006), CINAHL (1982- 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](http://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 hanno soddisfatto tutti i criteri necessari per essere inclusi nella revisione. Il numero totale di soggetti trattati era di 293 persone; tutti e 7 gli studi sono stati condotti in Nord America.

**Qualità metodologica degli studi inclusi.** 7 RCT, 2 sono stati valutati A e 5 B.

#### Risultati.

##### Qualsiasi antipsicotico verso il placebo

- Dropout, 5 studi, 208 partecipanti, RR 0.79 (95% IC da 0.62 a 1.01), senza differenze statisticamente significative tra i due trattamenti.

##### Risperidone verso placebo

- Dropout, 4 studi, 178 partecipanti, RR 0.77 (95% IC da 0.77 a 0.98), in favore del risperidone.

##### Olanzapina verso placebo

- Craving, 2 studi, 61 partecipanti, WMD -0.57 (95% IC da -1.17 a +0.02), senza differenze statisticamente significative tra i due trattamenti;
- Severità della dipendenza (ASI), 2 studi, 61 partecipanti, WMD -0.03 (95% IC da -0.13 a +0.07), senza differenze statisticamente significative tra i due trattamenti;
- Depressione (Hamilton Depression Rating Scale), 2 studi, 61 partecipanti, WMD -1.44

(95% IC da -3.94 a +1.05), senza differenze statisticamente significative tra i due trattamenti;

- Ansia (Hamilton Anxiety Rating Scale), 2 studi, 61 partecipanti, WMD 0.01 (95% IC da -3.46 a +3.48), senza differenze statisticamente significative tra i due trattamenti.

## Conclusioni

### 30.ANTIPSICOTICI PER LA DIPENDENZA DA COCAINA

*Amato L, Minozzi S, Pani PP, Davoli M. Data della prima pubblicazione CLIB 3, 2007*

- 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 considera 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.



## 31. INTERVENTI PSICOSOCIALI PER DISTURBI CORRELATI ALL'USO DI COCAINA ED AMFETAMINE

*Knapp WP, Soares B, Farrell M, Silva de Lima M. Data della prima pubblicazione CLIB 3, 2007*

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

**Popolazione in studio.** Persone con diagnosi di uso di psicostimolanti, indipendentemente dal tipo d'uso, dal sesso, età o nazionalità. Sono stati inclusi anche tra le considerazioni persone dipendenti da più sostanze o in trattamento di mantenimento con metadone. Gli psicostimolanti considerati per questa revisione sono cocaina ed amfetamine.

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

**N° e disegno degli studi.** La ricerca in letteratura ha portato all'identificazione di 56 studi. Di questi 26 hanno soddisfatto tutti i criteri necessari per essere inclusi nella revisione. Il numero totale di soggetti trattati era di 3187 persone; 25 studi sono stati condotti in Nord America ed 1 in Australia.

**Qualità metodologica degli studi inclusi.** 26 RCT, 5 sono stati valutati A, 19 B e 2 C.

### Risultati.

#### Terapia supportivo-espressiva verso counselling

- Uso di cocaina a 6 mesi, 2 studi, 492 partecipanti, RR 1.08 (95% IC da 0.94 a 1.25), senza differenze statisticamente significative tra i due trattamenti;
- Uso di cocaina alla fine del trattamento, 2 studi, 492 partecipanti, RR 1.08 (95% IC da 0.76 a 1.55), senza differenze statisticamente significative tra i due trattamenti.

#### Terapia cognitivo-comportamentale (CBT)+ contingency verso CBT + bonus

- Uso di cocaina per almeno 5 settimane consecutive, 2 studi, 77 partecipanti, RR 0.50 (95% IC da 0.34 a 0.73), in favore di CBT+ contingency;
- Dropout, 2 studi, 107 partecipanti, RR 1.16 (95% IC da 0.54 a 2.46), senza differenze statisticamente significative tra i due trattamenti.

### CBT (individuale e di gruppo) verso CBT (di gruppo)

- Dropout, 2 studi, 165 partecipanti, RR 0.86 (95% IC da 0.71 a 1.04), senza differenze statisticamente significative tra i due trattamenti.

## Conclusioni

### **INTERVENTI PSICOSOCIALI PER DISTURBI CORRELATI ALL'USO DI COCAINA ED AMFETAMINE**

*Knapp WP, Soares B, Farrell M, Silva de Lima M. Data della prima pubblicazione CLIB 3, 2007*

- 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.

## 32. TRATTAMENTI PER LA DIPENDENZA E L'ABUSO DI AMFETAMINE

*Srisurapanont M, Jarusuraisin N, Kittiratanapaiboon P. Data della prima pubblicazione CLIB 4, 2001*

**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.

**Popolazione in studio.** Persone con qualunque diagnosi di abuso o di dipendenza da amfetamine.

**Strategia di ricerca.** Il registro specializzato del Gruppo Cochrane Droghe ed Alcol fino a Febbraio 2003, MEDLINE (1966 - Dicembre 2000), EMBASE (1980 - Febbraio 2001), CINAHL (1982 - 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 che, avendo soddisfatto tutti i criteri necessari, sono stati inseriti nella revisione. La durata degli studi era di 8 settimane per due studi e rispettivamente di 6 settimane e di 6 mesi per gli altri due. Presumibilmente gli studi prevedevano un trattamento ambulatoriale, ma gli autori non riportano questa informazione.

Il numero totale di soggetti trattati era di 173 persone; all'interno degli studi in numero dei partecipanti variava fra 4 e 60. Tutti gli studi sono stati condotti in Nord America. I dosaggi erano per la fluoxetina di 40 mg/giorno e per la desipramina variava tra i 100 ed i 150 mg/giorno.

**Qualità metodologica degli studi inclusi.** 4 studi RCT, tutti classificati B.

### 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

### TRATTAMENTI PER LA DIPENDENZA E L'ABUSO DI AMFETAMINE

*Srisurapanont M, Jarusuraisin N, Kittiratanapaiboon P. Data della prima pubblicazione CLIB 4, 2001*

- 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.

### 33. TRATTAMENTI PER LE PSICOSI DA USO DI AMFETAMINE

Shoptaw SJ, Kao U, Ling WW. *Treatment for amphetamine psychosis. Data della prima pubblicazione CLIB 4, 2001. Ultimo aggiornamento CLIB 4, 2008*

**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.

**Popolazione in studio.** Persone che abusano di amfetamine e che presentano disturbi psicotici comunque diagnosticati. E' stata fatta una distinzione tra persone con disturbi acuti (sintomi presenti per un periodo inferiore o pari alle 4 settimane) e quelle con disturbi cronici (sintomi presenti per un periodo superiore alle 4 settimane).

**Strategia di ricerca.** MEDLINE (1966-2007), EMBASE (1980-2007), CINAHL (1982-2007), PsychINFO (1806-2007), 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 ha soddisfatto tutti i criteri necessari, per essere inserito nella revisione. Il numero totale di soggetti trattati era di 58 persone ed è stato condotto in Asia. Lo studio 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.

**Qualità metodologica degli studi inclusi.** Lo studio è stato valutato B.

#### Risultati.

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

## Conclusioni

### TRATTAMENTI PER LE PSICOSI DA USO DI AMFETAMINE

*Shoptaw SJ, Kao U, Ling WW. Treatment for amphetamine psychosis. Data della prima pubblicazione CLIB 4, 2001.*

*Ultimo aggiornamento CLIB 4, 2008*

- I risultati provengono da un solo RCT 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.
- Studi naturalistici sui sintomi psicotici associati all'uso di amfetamine e sulla prevalenza di ricadute relative a psicosi in presenza d'uso di amfetamine sarebbero utili anche per lo sviluppo di disegni di studio appropriati per futuri studi sul trattamento delle psicosi indotte da amfetamine

## 34. TRATTAMENTI PER L'ASTINENZA DA AMFETAMINE

*Srisurapanont M, Jarusuraisin N, Kittiratanapaiboon P. Data della prima pubblicazione CLIB 4, 2001*

**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.

**Popolazione in studio.** Persone in astinenza da amfetamine, indipendentemente da come l'astinenza sia stata diagnosticata.

**Strategia di ricerca.** MEDLINE (1966 - Dicembre 2000), EMBASE (1980 - Febbraio 2001), CINAHL (1982 - Gennaio 2001), Il Registro Cochrane dei trial controllati (CENTRAL, Cochrane Library issue 4, 2000), il registro specializzato del Gruppo Cochrane Droghe ed Alcol fino a Febbraio 2003 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 2 studi che, avendo soddisfatto tutti i criteri necessari, sono stati inseriti nella revisione. La durata degli studi era per entrambi di 14 giorni. Gli autori non riportano informazioni relative al regime di trattamento (ambulatoriale o residenziale). Il numero totale di soggetti trattati era di 74 persone, 30 in uno studio e 44 in un altro. Entrambi gli studi sono stati condotti in Asia.

**Qualità metodologica degli studi inclusi.** 2 RCT, uno studio è stato classificato A ed 1 B.

### Risultati.

#### Amineptina verso placebo

- Dropout, 2 studi, 73 partecipanti, RR 0.22 (IC 95% da 0.07 a 0.70), favorevole alla amineptina;
- Stato "globale" del soggetto valutato con la "Clinical Global Impression Scale", 2 studi, WMD -0.54 (IC 95% da -1.23 a -0.26), favorevole alla amineptina.

## Conclusioni

### TRATTAMENTI PER L'ASTINENZA DA AMFETAMINE

*Srisurapanont M, Jarusuraisin N, Kittiratanapaiboon P. Data della prima pubblicazione CLIB 4, 2001*

- I risultati dei due studi sono favorevoli all'amineptina, che però è una sostanza che è stata ritirata dal commercio, pertanto attualmente per nessuno dei trattamenti disponibili per la gestione dell'astinenza da amfetamine, esistono prove di efficacia dimostrata.
- Le conclusioni degli autori si soffermano su questa carenza di prove di efficacia e suggeriscono per il futuro lo sviluppo di studi sugli effetti di quelle sostanze che hanno la proprietà di aumentare l'attività della dopamina, della norepinefina e della serotonina a livello cerebrale. Auspicano, inoltre, lo sviluppo di studi sui sintomi astinenziali da amfetamine.



## Cannabinoidi

---

35. Interventi psicoterapeutici ambulatoriali per l'abuso e/o la dipendenza da Cannabis



## 35. INTERVENTI PSICOTERAPEUTICI AMBULATORIALI PER L'ABUSO E/O LA DIPENDENZA DA CANNABIS

*Denis C, Lavie E, Fatséas M, Auriacombe M. Data della prima pubblicazione CLIB 3, 2006*

**Obiettivi.** La revisione ha l'obiettivo di valutare l'efficacia degli interventi psicosociali per l'abuso o la dipendenza da cannabinoidi.

**Popolazione in studio.** Persone (> 18) che soddisfacevano i criteri diagnostici del DSM IV o dell'ICD-10 per la dipendenza o l'abuso di cannabinoidi e che richiedevano un trattamento ambulatoriale. Non vi erano limitazioni di genere e nazionalità. Sono state escluse le persone che erano anche dipendenti da alcol o da altre droghe (escluso la nicotina).

**Strategia di ricerca.** Il Registro Cochrane dei trial controllati (CENTRAL, Cochrane Library issue 3, 2004), il registro specializzato del Gruppo Cochrane Droghe ed Alcol fino a Maggio 2003; MEDLINE (Gennaio 1966 - Agosto 2004), PsycInfo (1985 - Ottobre 2004), CINAHL (1982 - Ottobre 2004), Toxibase (fino a Settembre 2004) 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 39 studi, di questi 6 hanno soddisfatto tutti i criteri necessari per essere inseriti nella revisione. Gli studi inclusi confrontavano tre differenti approcci terapeutici: Terapia cognitivo-comportamentale (CBT), Interventi motivazionali (MET), Supporto sociale. La durata del trattamento variava da 4 a 16 settimane. Il numero totale di soggetti trattati era di 1297 persone. 5 studi sono stati condotti in Nord America ed 1 in Australia.

**Qualità metodologica degli studi inclusi.** 6 RCT, tutti descrivevano il metodo utilizzato per la randomizzazione, tutti sono stati classificati A.

**Risultati.** Non è stato possibile condurre metanalisi a causa della eterogeneità degli studi.

## Conclusioni

### INTERVENTI PSICOTERAPEUTICI AMBULATORIALI PER L'ABUSO E/O LA DIPENDENZA DA CANNABIS

*Denis C, Lavie E, Fatséas M, Auriacombe M. Data della prima pubblicazione CLIB 3, 2006*

- Gli studi inclusi sono troppo eterogenei per permettere di giungere a chiare conclusioni.
- Gli studi che confrontano differenti modalità terapeutiche hanno posto interessanti domande sulla durata, l'intensità ed il tipo di trattamento preferibile.
- La generalizzabilità dei risultati è inoltre discutibile poiché gli studi sono stati condotti in pochi Paesi abbastanza omogenei rispetto al tipo di popolazione che richiede il trattamento.
- In ogni caso, i bassi tassi relativi all'astinenza evidenziano che la dipendenza da cannabinoidi non è facilmente trattabile con interventi psicoterapeutici in setting ambulatoriali.

# Benzodiazepine

---

36. Interventi farmacologici ambulatoriali per la dipendenza da benzodiazepine



## 36. INTERVENTI FARMACOLOGICI AMBULATORIALI PER LA DIPENDENZA DA BENZODIAZEPINE

*Denis C, Fatséas M, Lavie E, Auriacombe M. Data della prima pubblicazione CLIB 3, 2006*

**Obiettivi.** La revisione ha l'obiettivo di valutare l'efficacia degli interventi farmacologici per la mono dipendenza da benzodiazepine.

**Popolazione in studio.** Persone adulte (>18) dipendenti da benzodiazepine secondo i criteri diagnostici del DSM-IV o a giudizio dei clinici e che richiedevano un trattamento ambulatoriale per disintossicarsi. Nessuna esclusione per genere o nazionalità. Sono state escluse le persone attualmente dipendenti da alcol e/o da altre sostanze ad eccezione della nicotina.

**Strategia di ricerca.** Il Registro Cochrane dei trial controllati (CENTRAL, Cochrane Library issue 3, 2004), il registro specializzato del Gruppo Cochrane Droghe ed Alcol fino a Maggio 2004; MEDLINE (Gennaio 1966 - Ottobre 2004), EMBASE (Gennaio 1988 - Ottobre 2004); PsycInfo (1985 - Ottobre 2004), CINAHL (1982 - Ottobre 2004), Pascal (1991 fino ad Ottobre 2004); Toxibase (fino a Settembre 2004) 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 40 studi, di questi 8 hanno soddisfatto tutti i criteri necessari, per essere inseriti nella revisione. Durata degli studi: range 28 giorni - 12 settimane. Il numero totale di soggetti trattati era di 494 persone. 4 studi sono stati condotti in Nord America e 4 in Europa.

**Qualità metodologica degli studi inclusi.** 8 RCT, tutti descrivevano il metodo utilizzato per la randomizzazione, tutti sono stati classificati A.

**Risultati.** Non è stato possibile condurre metaanalisi a causa della eterogeneità degli studi.

## Conclusioni

### INTERVENTI FARMACOLOGICI AMBULATORIALI PER LA DIPENDENZA DA BENZODIAZEPINE

*Denis C, Fatséas M, Lavie E, Auriacombe M. Data della prima pubblicazione CLIB 3, 2006*

- I risultati della revisione sottolineano il valore potenziale della carbamazepina per la disintossicazione da benzodiazepine nel ridurre i sintomi astinenziali.
- Lo scalaggio graduale di benzodiazepine è preferibile a quello improvviso.
- Sono tuttavia necessari ulteriori studi, con campioni più numerosi per confermare questi risultati. Inoltre dovrebbero essere valutati altri tipi di trattamento come quelli con antidepressivi e con i farmaci modulatori dei recettori delle benzodiazepine.



# Metaqualone

---

**37.** Trattamenti per la dipendenza da metaqualone negli adulti



## 37. TRATTAMENTI PER LA DIPENDENZA DA METAQUALONE NEGLI ADULTI

*McCarthy G, Myers B, Siegfried N. Data della prima pubblicazione CLIB 2, 2005.*

**Obiettivi.** Valutare l'efficacia di qualsiasi trattamento farmacologico o comportamentale sia ambulatoriale che residenziale paragonato con il placebo, altre forme di trattamento o nessun trattamento per la dipendenza da metaqualone.

**Popolazione in studio.** Persone dipendenti da metaqualone assunto per via orale o fumato associato con cannabis o tabacco.

**Strategia di ricerca.** Il registro specializzato del Gruppo Cochrane Droghe ed Alcol fino a Febbraio 2004; Il Registro Cochrane dei trial controllati (CENTRAL, Cochrane Library, Issue 2, 2004); MEDLINE (OVID - Gennaio 1966 - Febbraio 2004), PsycInfo (OVID - Gennaio 1967 Febbraio 2004). Riferimenti bibliografici degli articoli, atti di Conferenze, ricerche ampie su internet e contatti con esperti nel campo.

**N° e disegno degli studi.** La ricerca in letteratura, non ha portato all'identificazione di studi che soddisfacevano i criteri necessari per essere inclusi nella revisione.

### Conclusioni

#### TRATTAMENTI PER LA DIPENDENZA DA METAQUALONE NEGLI ADULTI

*McCarthy G, Myers B, Siegfried N. Data della prima pubblicazione CLIB 2, 2005.*

- Ad oggi non è stato condotto alcun RCT sull'efficacia dei trattamenti per la dipendenza da metaqualone sebbene questo tipo di dipendenza sia molto frequente e rappresenti un serio problema sanitario in Paesi quali il Sud Africa, altri Paesi Africani e l'India.
- Di conseguenza non è possibile stabilire quale sia il trattamento più efficace per il trattamento di questo tipo di dipendenza.



## Interventi per più sostanze

---

- 38. Comunità Terapeutiche per disturbi correlati all'uso di sostanze
- 39. Interventi farmacologici e/o psicosociali per abuso di sostanze somministrati nei tribunali, nelle carceri o in comunità per tossicodipendenti che hanno commesso reati
- 40. Continuità assistenziale per i disturbi da uso di sostanze
- 41. Interventi psicosociali per donne in gravidanza somministrati in ambulatori per il trattamento delle tossicodipendenze



## 38. COMUNITÀ TERAPEUTICHE PER DISTURBI CORRELATI ALL'USO DI SOSTANZE

*Smith LA, Gates S, Foxcroft D. Data della prima pubblicazione CLIB 1, 2006.*

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

**Popolazione in studio.** Persone che richiedono, o che sono obbligate dalla legge a sottoporsi ad un trattamento per l'uso di qualsiasi sostanza d'abuso o problema di dipendenza.

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

**N° e disegno degli studi.** La ricerca in letteratura ha portato all'identificazione di 29 studi. Di questi, 8 hanno soddisfatto tutti i criteri necessari per essere inclusi. Il numero totale dei partecipanti era di 4766 persone. Tutti e 8 gli studi sono stati condotti in Nord America. Nessuno studio valutava interventi simili con gruppi di controllo simili e questo ha impedito la possibilità di raggruppare i dati.

**Qualità metodologica degli studi inclusi.** 8 RCT, 6 sono stati valutati B e 2 C;

**Risultati.** Non è stato possibile condurre delle metaanalisi a causa della eterogeneità degli studi.

### Conclusioni

#### COMUNITÀ TERAPEUTICHE PER DISTURBI CORRELATI ALL'USO DI SOSTANZE

*Smith LA, Gates S, Foxcroft D. Data della prima pubblicazione CLIB 1, 2006.*

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

### 39. INTERVENTI FARMACOLOGICI E/O PSICOSOCIALI PER ABUSO DI SOSTANZE SOMMINISTRATI NEI TRIBUNALI, NELLE CARCERI O IN COMUNITÀ PER TOSSICODIPENDENTI CHE HANNO COMMESSO REATI

*Perry A, Coulton S, Glanville J, Godfrey C, Lunn J, McDougall C, Neale Z. Data della prima pubblicazione CLIB 3, 2006*

**Obiettivi.** Obiettivo della revisione è valutare l'efficacia degli interventi nei tribunali, nelle carceri od in comunità per tossicodipendenti che hanno commesso reati nel ridurre l'attività criminale e l'uso di sostanze.

**Popolazione in studio.** Sono state incluse tutte le persone che abusavano di sostanze che hanno commesso reati senza limitazioni per sesso, età, etnia o disturbi psichiatrici. Si intende per persone che hanno commesso reati quelle persone che, all'inizio dello studio, sono state riferite alla giustizia sia che fossero in custodia della polizia, sia sotto processo, in carcere o in comunità per carcerati.

**Strategia di ricerca.** MEDLINE (1966-Ottobre 2004); EMBASE (1980-Ottobre 2004); PsycINFO (1978-Gennaio 2004); Pascal (1973-Novembre 2004); SciSearch (Science Citation Index) (1974-Novembre 2004); Social SciSearch (Social Science Citation Index) (1972-Novembre 2004); ASSIA (1987-Novembre 2004); Wilson Applied Science and Technology Abstracts (1983-Ottobre 2004); Inside Conferences (1993-Novembre 2004); Dissertation Abstracts (1961-Ottobre 2004); NTIS (1964-Novembre 2004); Sociological Abstracts (1963-Settembre 2004); HMIC (Fino a Settembre 2004); PAIS (1972-Ottobre 2004); SIGLE (1980-Giugno 2004); Criminal Justice Abstracts (1968-Dicembre 2003); National Research Register (Marzo 2004); Current Controlled Trials (Gennaio 2004); Drugscope (Febbraio 2004); SPECTR (Marzo 2004); rilevanti siti internet quail Home office, National Institute of Drug Abuse (NIDA), European association of libraries and information services on alcohol and other drugs (ELISAD) ed OMNI (<http://www.omni.ac.uk>) N° e disegno degli studi. La ricerca in letteratura ha portato all'identificazione di 90 studi.

Di questi, 24 hanno soddisfatto tutti i criteri necessari per essere inclusi.

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

**Qualità metodologica degli studi inclusi.** 2 studi sono stati valutati A, 11 B e 2 C



## Risultati.

### Interventi nei tribunali: test per le droghe verso routine

- Arresti a 90 giorni, 2 studi, 1124 partecipanti, OR 1.33 (IC 95% da 1.04 a 1.70), in favore del trattamento di routine.

### Interventi in strutture protette: Comunità terapeutica e controlli dopo la dimissione verso routine

- Incarcerazioni ad 1 anno, 2 studi, 951 partecipanti, OR 0.66 (IC 95% da 0.38 a 1.15), senza differenze statisticamente significative tra i due trattamenti.

### Interventi di Comunità: supervisione intensiva verso routine

- Recidive ad 1 anno, 4 studi, 399 partecipanti, OR 1.98 (IC 95% da 1.01 a 3.87), in favore del trattamento di routine;
- Arresti ad 1 anno, 4 studi, 399 partecipanti, OR 1.49 (IC 95% da 0.88 a 2.51), senza differenze statisticamente significative tra i due trattamenti;
- Arresti per droga ad 1 anno, 4 studi, 399 partecipanti, OR 1.10 (IC 95% da 0.50 a 2.39), senza differenze statisticamente significative tra i due trattamenti;
- Condanne ad 1 anno, 4 studi, 399 partecipanti, OR 0.93 (IC 95% da 0.55 a 1.58), senza differenze statisticamente significative tra i due trattamenti;
- Incarcerazione ad 1 anno, 4 studi, 399 partecipanti, OR 0.88 (IC 95% da 0.50 a 1.54), senza differenze statisticamente significative tra i due trattamenti.

### Interventi di Comunità: supervisione intensiva e sorveglianza verso supervisione intensiva

- Recidive ad 1 anno, 3 studi, 150 partecipanti, OR 2.09 (IC 95% da 0.86 a 5.07), senza differenze statisticamente significative tra i due trattamenti;
- Arresti ad 1 anno, 3 studi, 150 partecipanti, OR 1.22 (IC 95% da 0.51 a 2.88), senza differenze statisticamente significative tra i due trattamenti;
- Arresti per droga ad 1 anno, 3 studi, 150 partecipanti, OR 1.29 (IC 95% da 0.35 a 4.85), senza differenze statisticamente significative tra i due trattamenti;
- Condanne ad 1 anno, 3 studi, 150 partecipanti, OR 1.14 (IC 95% da 0.22 a 5.91), senza differenze statisticamente significative tra i due trattamenti;
- Incarcerazione ad 1 anno, 3 studi, 150 partecipanti, OR 1.30 (IC 95% da 0.39 a 4.30), senza differenze statisticamente significative tra i due trattamenti.

## Conclusioni

### **INTERVENTI FARMACOLOGICI E/O PSICOSOCIALI PER ABUSO DI SOSTANZE SOMMINISTRATI NEI TRIBUNALI, NELLE CARCERI O IN COMUNITÀ PER TOSSICODIPENDENTI CHE HANNO COMMESSO REATI**

*Perry A, Coulton S, Glanville J, Godfrey C, Lunn J, McDougall C, Neale Z. Data della prima pubblicazione CLIB 3, 2006*

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

## 40. CONTINUITÀ ASSISTENZIALE PER I DISTURBI DA USO DI SOSTANZE

Hesse M, Vanderplasschen W, Rapp R, Broekaert E, Fridell M. Data della prima pubblicazione CLIB 4, 2007

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

**Popolazione in studio.** Persone con diagnosi di abuso/dipendenza da sostanze. Sono stati considerati anche studi che includevano persone con altre diagnosi di disturbi mentali purchè tossicodipendenti.

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

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

**Qualità metodologica degli studi inclusi.** 1 studio è stato valutato A, 14 B

### Risultati.

#### Continuità assistenziale verso routine

- Uso di droghe, 8 studi, WMD +0.12 (da -0.06 a +0.29), senza differenze statisticamente significative tra i due trattamenti;
- Problemi legali e comportamenti criminali, 4 studi, WMD +0.05 (da -0.05 a +0.14), senza differenze statisticamente significative tra i due trattamenti;
- Sintomi psichiatrici, 2 studi, WMD +0.01 (da -0.23 a +0.26), senza differenze statisticamente significative tra i due trattamenti;
- Situazione generale di vita, 3 studi, WMD +0.23 (da +0.01 a +0.44), in favore della routine
- Comportamenti a rischio per l'infezione HIV, 4 studi, WMD +0.04 (da -0.06 a +0.15), senza differenze statisticamente significative tra i due trattamenti;
- Agganci positivi con altri servizi, 11 studi, WMD +0.42 (da +0.42 a +0.62), in favore della routine.

### Continuità assistenziale verso altri trattamenti specifici

- Uso di droghe, 2 studi, WMD +0.23 (da +0.08 a +0.38), in favore del trattamento;
- Salute fisica, 2 studi, WMD +0.07 (da -0.08 a +0.22), senza differenze statisticamente significative tra i due trattamenti;
- Agganci positivi con altri servizi, 2 studi, WMD +0.22 (da +0.08 a +0.35), in favore della routine.

### Conclusioni

#### **CONTINUITÀ ASSISTENZIALE PER I DISTURBI DA USO DI SOSTANZE**

*Hesse M, Vanderplasschen W, Rapp R, Broekaert E, Fridell M. Data della prima pubblicazione CLIB 4, 2007*

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

## 41.INTERVENTI PSICOSOCIALI PER DONNE IN GRAVIDANZA SOMMINISTRATI IN AMBULATORI PER IL TRATTAMENTO DELLE TOSSICODIPENDENZE

*Terplan M, Lui S. Data della prima pubblicazione CLIB 4, 2007*

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

**Popolazione in studio.** Donne gravide in trattamento presso servizi per le dipendenze patologiche, donne in trattamento con metadone sono state incluse.

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

**N° e disegno degli studi.** La ricerca in letteratura ha portato all'identificazione di 44 studi. Di questi, 9 hanno soddisfatto tutti i criteri necessari per essere inclusi. Il numero totale dei partecipanti era di 612 persone. 8 studi sono stati condotti in Nord America ed 1 in Australia.

**Qualità metodologica degli studi inclusi.** Tutti e 9 gli studi sono stati valutati B.

### Risultati.

#### Qualsiasi trattamento psicosociale verso controllo

- Ritenzione in trattamento, 7 studi, 439 partecipanti, RR 1.02 (IC 95% da 0.92 a 1.13), senza differenze statisticamente significative tra i due trattamenti.

#### Contingency management verso controllo

- Ritenzione in trattamento, 4 studi, 213 partecipanti, RR 1.14 (IC 95% da 0.98 a 1.34), senza differenze statisticamente significative tra i due trattamenti.

#### Vari Interventi tutti basati sull'uso di tecniche descritte in manuali verso controllo

- Ritenzione in trattamento, 3 studi, 226 partecipanti, RR 0.93 (IC 95% da 0.81 a 1.06), senza differenze statisticamente significative tra i due trattamenti.

## Conclusioni

### **INTERVENTI PSICOSOCIALI PER DONNE IN GRAVIDANZA SOMMINISTRATI IN AMBULATORI PER IL TRATTAMENTO DELLE TOSSICODIPENDENZE**

*Terplan M, Lui S. Data della prima pubblicazione CLIB 4, 2007*

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

## Interventi di prevenzione

---

- 42. Prevenzione primaria per l'abuso di alcol nei giovani
- 43. Interventi nelle scuole per la prevenzione dell'uso di sostanze illegali
- 44. Interventi per la prevenzione dell'uso di droghe svolti in setting non scolastici





## 42. PREVENZIONE PRIMARIA PER L'ABUSO DI ALCOL NEI GIOVANI

*Foxcroft DR, Ireland D, Lister-Sharp DJ, Lowe G, Breen R. Data della prima pubblicazione CLIB 3, 2002*

**Obiettivi.** Obiettivi di questa revisione sono identificare e riassumere valutazioni rigorose degli interventi psicosociali e educativi nel campo della prevenzione primaria dell'abuso di alcol nei giovani e stimare l'efficacia di questi interventi a breve, medio e lungo termine. Sono definiti interventi psicosociali quelli mirati a sviluppare nei giovani capacità psicologiche e sociali tali da prevenire tra loro l'abuso di alcol, gli interventi educativi sono quelli mirati a sviluppare fra i giovani la consapevolezza dei potenziali danni legati all'abuso di alcol.

**Popolazione in studio.** Giovani di età non superiore ai 25 anni.

**Strategia di ricerca.** Project Cork, Bids, Psyclit, Eric, Assia, Medline, Family-Resources-Database, Health-Periodicals-Database, Embase, Bids, Dissertation-Abstracts, Sigle, Drug-Info, Somed, Social-Work-Abstracts, National-Clearinghouse-on-Alcohol-and-Drug-Information, Mental-Health-Abstracts, DRUG-database, ETOH (tutti cercati da Febbraio-Giugno 2002) e riferimenti bibliografici degli articoli.

**N° e disegno degli studi.** La ricerca in letteratura ha portato a l'identificazione di 105 articoli, di questi 56 avevano le caratteristiche necessarie per essere inseriti nella revisione. Il numero totale di soggetti trattati era di 88419 persone; all'interno degli studi il numero dei partecipanti variava fra 29 e 6808. La durata degli studi era riportata o come numero di settimane e variava dalle 2 settimane alle 24, o come numero di incontri e variavano da 3 a 20; uno studio aveva una durata di 5 anni. I periodi di follow-up variavano da 1 mese ai 10 anni, la maggior parte degli studi aveva periodi di follow-up di 2, 3 anni. 50 studi sono stati condotti in Nord america, 4 in Europa e 2 in Australia.

**Qualità metodologica degli studi inclusi.** 39 RCT, e 17 altro tipo di disegno di studio. 39 studi sono stati classificati B e 17 D.

**Risultati.** Non è stato possibile condurre metanalisi a causa della grande eterogeneità dei programmi di prevenzione, dei disegni degli studi e del modo in cui vengono considerati e riportati i risultati.

- Per quanto attiene ai risultati a breve termine (meno di 1 anno): 15 studi riportano un'efficacia molto limitata di una o due misure d'esito sulle numerose considerate mentre altri 24 studi non evidenziano alcun risultato significativo e 4 riportano effetti negativi degli interventi di prevenzione;
- Per quanto attiene ai risultati a medio termine (da 1 a 3 anni): 19 studi non evidenziano alcuna prova di efficacia degli interventi considerati e 2 riportano un'assunzione di alcol maggiore nei gruppi trattati rispetto a quelli di controllo;

- Per quanto attiene ai risultati a lungo termine (oltre i 3 anni): 4 studi riportano prove di efficacia degli interventi, sebbene modeste; gli effetti degli interventi preventivi sembrano incidere sull'uso di alcol ma non avere effetto su coloro che abusano di questa sostanza;
- Altri 4 studi riferiscono di non avere potuto evidenziare alcun effetto positivo degli interventi studiati.

## Conclusioni

### PREVENZIONE PRIMARIA PER L'ABUSO DI ALCOL NEI GIOVANI

*Foxcroft DR, Ireland D, Lister-Sharp DJ, Lowe G, Breen R. Data della prima pubblicazione CLIB 3, 2002*

- E' molto difficile poter giudicare e paragonare tra loro i diversi programmi di prevenzione cui gli studi si riferiscono.
- Le misure di risultato sono molto diverse all'interno degli studi stessi così come lo sono i metodi con cui esse vengono riportate; inoltre è tutt'ora sconosciuta la rilevanza degli esiti studiati rispetto alla salute pubblica.
- Gli autori insistono sulla necessità di migliorare gli standard metodologici degli studi sugli interventi preventivi ed auspicano lo sviluppo di regole da seguire quando si conducono ricerche su questi temi.

### 43. INTERVENTI NELLE SCUOLE PER LA PREVENZIONE DELL'USO DI SOSTANZE ILLECITE

Faggiano F, Vigna-Taglianti FD, Versino E, Zambon A, Borraccino A, Lemma P. Data della prima pubblicazione CLIB 2, 2005

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

**Popolazione in studio.** Studenti della scuola dell'obbligo e secondaria. Sono stati esclusi gli studi che consideravano sotto popolazioni con speciali caratteristiche.

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

**N° e disegno degli studi.** La ricerca in letteratura ha portato all'identificazione di 82 studi, di questi 32 avevano le caratteristiche necessarie per essere inseriti nella revisione; il numero totale degli studenti era di 50224 e variava da meno di 100 (5 studi) ad un massimo di 6527 (1 studio). 31 studi sono stati condotti in Nord America ed 1 in Europa.

**Qualità metodologica degli studi inclusi.** 28 RCT, 4 CPS (studi prospettici controllati); dei 28 RCT nessuno riferiva i criteri utilizzati per la randomizzazione e tutti sono stati valutati B, i 4 CPS sono stati valutati D.

#### Risultati.

Risultati da RCT:

#### Interventi mirati all'acquisizione di conoscenze verso attività curricolari

- Miglioramento delle conoscenze relativamente alle droghe, 3 studi, WMD +0.91 (IC 95% da +0.42 a +1.39) in favore del trattamento sperimentale;
- Capacità di prendere decisioni, 2 studi, WMD -0.60 (IC 95% da -0.60 a +0.47), senza differenze statisticamente significative tra i due trattamenti;
- Assertività, 2 studi, WMD -0.13 (IC 95% da -0.67 a +0.40), senza differenze statisticamente significative tra i due trattamenti.

### Interventi sull'acquisizione di capacità verso attività curricolari

- Capacità di prendere decisioni, 2 studi, WMD +0.78 (IC 95% da +0.46 a +1.09) in favore del trattamento sperimentale;
- Autostima, 2 studi, WMD +0.22 (IC 95% da +0.03 a +0.40) in favore del trattamento sperimentale;
- Uso di droghe, 2 studi, 2371 partecipanti, RR 0.81 (IC 95% da 0.64 a 1.01), senza differenze statisticamente significative tra i due trattamenti.

### Interventi sull'acquisizione di capacità verso interventi mirati all'acquisizione di conoscenze

- Miglioramento delle conoscenze relativamente alle droghe, 2 studi, WMD +0.02 (IC 95% da -0.18 a +0.22), senza differenze statisticamente significative tra i due trattamenti;
- Autoefficacia, 2 studi, WMD +0.13 (IC 95% da -0.37 a +0.63), senza differenze statisticamente significative tra i due trattamenti.

### Interventi mirati ad intervenire sulla sfera emotiva verso attività curricolari

- Miglioramento delle conoscenze relativamente alle droghe, 2 studi, WMD +1.88 (IC 95% da +1.27 a +2.50), in favore del trattamento sperimentale;
- Capacità di prendere decisioni, 2 studi, WMD +1.35 (IC 95% da +0.79 a +1.91), in favore del trattamento sperimentale;
- Assertività, 2 studi, WMD +0.09 (IC 95% da -0.41 a +0.60), senza differenze statisticamente significative tra i due trattamenti.

### Tecniche interattive verso tecniche passive

- Miglioramento delle conoscenze relativamente alle droghe, 2 studi, WMD +0.02 (IC 95% da -0.18 a +0.22), senza differenze statisticamente significative tra i due trattamenti;
- Autoefficacia, 2 studi, WMD +0.13 (IC 95% da -0.37 a +0.63), senza differenze statisticamente significative tra i due trattamenti.

Risultati da CPS:

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

## Conclusioni

### **INTERVENTI NELLE SCUOLE PER LA PREVENZIONE DELL'USO DI SOSTANZE ILLECITE**

*Faggiano F, Vigna-Taglianti FD, Versino E, Zambon A, Borraccino A, Lemma P. Data della prima pubblicazione CLIB 2, 2005*

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

## 44. INTERVENTI PER LA PREVENZIONE DELL'USO DI DROGHE SVOLTI IN SETTING NON SCOLASTICI

*Gates S, McCambridge J, Smith LA, Foxcroft DR. Data della prima pubblicazione CLIB 1, 2006*

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

**Popolazione in studio.** Giovani di età inferiore ai 25 anni, assuntori o meno di sostanze.

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

**N° e disegno degli studi.** La ricerca in letteratura ha portato all'identificazione di 49 studi. Di questi, 17 hanno soddisfatto tutti i criteri necessari per essere inclusi. Il numero totale di adolescenti trattati era di 24482 persone ma due studi non riportavano il numero di partecipanti. 16 studi sono stati condotti in Nord America, ed 1 in Asia. I periodi di follow-up variavano da pochi giorni (1 studio) a 6 anni (1 studio), 8 studi seguivano i partecipanti per più di un anno.

**Qualità metodologica degli studi inclusi.** 17 RCT, 9 randomizzati per cluster, 2 fornivano informazioni sul metodo utilizzato per la randomizzazione, e 8 per individui di cui solo 1 forniva informazioni sul metodo utilizzato per la randomizzazione; 1 studio è stato valutato A, 16 B. Molti studi avevano dei problemi metodologici, soprattutto alti livelli di persi al follow-up.

**Risultati.** Non è stato possibile condurre delle metaanalisi a causa della diversità degli interventi studiati.

## Conclusioni

### **INTERVENTI PER LA PREVENZIONE DELL'USO DI DROGHE SVOLTI IN SETTING NON SCOLASTICI**

*Gates S, McCambridge J, Smith LA, Foxcroft DR. Data della prima pubblicazione CLIB 1, 2006*

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





# Bibliografia

---

Riferimenti bibliografici delle revisioni

Bibliografia degli studi inclusi nelle revisioni

Riferimenti bibliografici dei protocolli

## 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* 2003, Issue 2. 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. DOI: 10.1002/14651858.CD002208.
- [3] Gowing L, Farrell M, Bornemann R, Sullivan LE, Ali R. Substitution treatment of injecting opioid users for prevention of HIV infection. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008, Issue 2. DOI: 10.1002/14651858.CD004145
- [4] 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. DOI: 10.1002/14651858.CD002207
- [5] Clark NC, Lintzeris N, Gijsbers A, Whelan G, Dunlop A, Ritter A, Ling W. LAAM maintenance vs methadone maintenance for heroin dependence. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2002, Issue 2. DOI: 10.1002/14651858.CD002210.
- [6] Ferri M, Davoli M, Perucci CAA. Heroin maintenance for chronic heroin dependents. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005, Issue 2. DOI: 10.1002/14651858.CD003410
- [7] Minozzi S, Amato L, Vecchi S, Davoli M, Kirchmayer U, Verster A. Oral naltrexone maintenance treatment for opioid dependence. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 1. Art. DOI: 10.1002/14651858.CD001333.
- [8] Amato L, Minozzi S, Davoli M, Vecchi S, Ferri M, Mayet S. Psychosocial combined with agonist maintenance treatments versus agonist maintenance treatments alone for treatment of opioid dependence. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008, Issue 4. DOI:10.1002/14651858.CD004147
- [9] Mayet S, Farrell M, Ferri M, Amato L, Davoli M. Psychosocial treatment for opiate abuse and dependence. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2004, Issue 4. DOI: 10.1002/14651858.CD004330
- [10] Lobmaier P, Kornor H, Kunoe N, Bjørndal A. Sustained-Release Naltrexone For Opioid Dependence. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008, Issue 2. DOI: 10.1002/14651858.CD006140
- [11] Minozzi S, Amato L, Vecchi S, Davoli M. Maintenance agonist treatments for opiate dependent pregnant women. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008, Issue 2. DOI: 10.1002/14651858.CD006318
- [12] 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. DOI: 10.1002/14651858.CD003409
- [13] Gowing L, Ali R, White JM. Buprenorphine for the management of opioid withdrawal. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 2. DOI: 10.1002/14651858.CD002025
- [14] Gowing L, Farrell M, Ali R, White JM. Alpha2 adrenergic agonists for the management of opioid withdrawal. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2004, Issue 4. DOI: 10.1002/14651858.CD002024
- [15] Gowing L, Ali R, White JM. Opioid antagonists with minimal sedation for opioid withdrawal. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 1. DOI: 10.1002/14651858.CD002021
- [16] Gowing L, Ali R, White JM. Opioid antagonists under heavy sedation or anaesthesia for opioid withdrawal. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 2. DOI: 10.1002/14651858.CD002022
- [17] Amato L, Minozzi S, Davoli M, Vecchi S, Ferri MMF, Mayet S. Psychosocial and pharmacological treatments versus pharmacological treatments for opioid detoxification. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008, Issue 3. DOI: 10.1002/14651858.CD005031
- [18] Day E, Ison J, Strang J. Inpatient versus other settings for detoxification for opioid dependence. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005, Issue 2. DOI: 10.1002/14651858.CD004580.
- [19] Srisurapanont M, Jarusuraisin N. Opioid antagonists for alcohol dependence. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005, Issue 1. DOI: 10.1002/14651858.CD001867
- [20] Polycarpou A, Papanikolaou P, Ioannidis JPA, Contopoulos Ioannidis D. Anticonvulsants for alcohol withdrawal. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005, Issue 3. DOI: 10.1002/14651858.CD005064
- [21] Ntais C, Pakos E, Kyzas P, Ioannidis JPA. Benzodiazepines for alcohol withdrawal. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005, Issue 3. DOI: 10.1002/14651858.CD005063

- [22] Ferri M, Amato L, Davoli M. Alcoholics Anonymous and other 12-step programmes for alcohol dependence. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 3. DOI: 10.1002/14651858.CD005032
- [23] Gillman MA, Lichtigfeld F, Young T. Psychotropic analgesic nitrous oxide for alcoholic withdrawal states. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007, Issue 2. DOI: 10.1002/14651858.CD005190
- [24] Kaner EF, Dickinson HO, Beyer FR, Pienaar EDED, Campbell F, Schlesinger C, Heather N, Saunders JB, Burnand B. Effectiveness of brief alcohol interventions in primary care populations. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007, Issue 2. DOI: 10.1002/14651858.CD004148
- [25] Lui S, Terplan M, Smith EJ. Psychosocial interventions for women enrolled in alcohol treatment during pregnancy. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008, Issue 3. DOI: 10.1002/14651858.CD006753
- [26] 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. DOI: 10.1002/14651858.CD006754
- [27] Silva de Lima M, Farrell M, Lima Reisser AARL, Soares B. Antidepressants for cocaine dependence. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2003, Issue 2. DOI: 10.1002/14651858.CD002950.
- [28] Soares B, Lima Reisser AARL, Farrell M, Silva de Lima M. Dopamine agonists for cocaine dependence. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2003, Issue 2. DOI: 10.1002/14651858.CD003352.
- [29] Gates S, Smith LA, Foxcroft D. Auricular acupuncture for cocaine dependence. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 1. DOI: 10.1002/14651858.CD005192.
- [30] Amato L, Minozzi S, Pani PP, Davoli M. Antipsychotic medications for cocaine dependence. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007, Issue 3. DOI: 10.1002/14651858.CD006306.
- [31] 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. DOI: 10.1002/14651858.CD003023
- [32] Srisurapanont M, Jarusuraisin N, Kittirattanapaiboon P. Treatment for amphetamine dependence and abuse. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2001, Issue 4. DOI: 10.1002/14651858.CD003022
- [33] Shoptaw SJ, Kao U, Ling WW. Treatment for amphetamine psychosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008, Issue 4. DOI: 10.1002/14651858.CD003026
- [34] Srisurapanont M, Jarusuraisin N, Kittirattanapaiboon P. Treatment for amphetamine withdrawal. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2001, Issue 4. Art. No.: CD003021. DOI: 10.1002/14651858.CD003021
- [35] Denis C, Lavie E, Fatseas M, Auriacombe M. Psychotherapeutic interventions for cannabis abuse and/or dependence in outpatient settings. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 3. DOI: 10.1002/14651858.CD005336
- [36] Denis C, Fatseas M, Lavie E, Auriacombe M. Pharmacological interventions for benzodiazepine mono-dependence management in outpatient settings. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 3. DOI: 10.1002/14651858.CD005194
- [37] McCarthy G, Myers B, Siegfried N. Treatment for Methaqualone dependence in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005, Issue 2. DOI: 10.1002/14651858.CD004146
- [38] Smith LA, Gates S, Foxcroft D. Therapeutic communities for substance related disorder. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 1. DOI: 10.1002/14651858.CD005338
- [39] Perry A, Coulton S, Glanville J, Godfrey C, Lunn J, McDougall C, Neale Z. Interventions for drug-using offenders in the courts, secure establishments and the community. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 3. DOI: 10.1002/14651858.CD005193
- [40] Hesse M, Vanderplasschen W, Rapp R, Broekaert E, Fridell M. Case management for persons with substance use disorders. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007, Issue 4. DOI: 10.1002/14651858.CD006265
- [41] Terplan M, Lui S. Psychosocial interventions for pregnant women in outpatient illicit drug treatment programs compared to other interventions. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007, Issue 4. DOI: 10.1002/14651858.CD006037
- [42] Foxcroft D, Ireland D, Lowe G, Breen R. Primary prevention for alcohol misuse in young people. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2002, Issue 3. DOI: 10.1002/14651858.CD003024

[43] Faggiano F, Vigna-Taglianti F, Versino E, Zambon A, Borraccino A, Lemma P. School-based prevention for illicit drugs' use. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005, Issue 2. DOI: 10.1002/14651858.CD003020

[44] Gates S, McCambridge J, Smith LA, Foxcroft D. Interventions for prevention of drug use by young people delivered in non-school settings. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 1. DOI: 10.1002/14651858.CD005030

## Bibliografia degli studi inclusi nelle Revisioni

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

1. Aalto M, Saksanen R, Laine P, Forsstrom R, Raikaa M, Kiviluoto M et al. Brief intervention for female heavy drinkers in routine general practice: a 3-year randomized, controlled study. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research* 2000;24(11):1680-6. [24]

2. Abbott PJ, Moore BA, Weller SB, Delaney HD. AIDS risk behaviour in opioid dependent patients treated with community reinforcement approach and relationships with psychiatric disorders. *Journal of Addictive Diseases* 1998; 17(4): 33-48 [3] [8]

3. 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. [8]

4. Addolorato G, Balducci G, Capristo E, Attilia ML, Taggi F, Gasbarrini G et al. Gamma-hydroxybutyric acid (GHB) in the treatment of alcohol withdrawal syndrome: a randomized comparative study versus benzodiazepine. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research* 1999;23(10):1596-604. [21]

5. Adinoff B. Double-blind study of alprazolam, diazepam, clonidine, and placebo in the alcohol withdrawal syndrome: preliminary findings. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research* 1994;18(4):873-8. [21]

6. Agricola R, Mazzarino M, Urani R, Gallo V, Grossi E. Treatment of acute alcohol withdrawal syndrome with carbamazepine: a double-blind comparison with tiapride. *Journal of Internal Medical Research* 1982;10(3):160-5. [20]

7. 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. [4]

8. Ahmadi J, Ahmadi N. A double blind, placebo-controlled study of naltrexone in the treatment of alcohol dependence. *German Journal of Psychiatry* 2002;5:85-9. [19]

9. 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. [4]

10. Ahmadi J. Methadone versus buprenorphine maintenance for the treatment of heroin-dependent outpatients. *Journal of Substance Abuse Treatment* 2003;24(3):217-20. [4]

11. Alldredge BK, Lowenstein DH, Simon RP. Placebo-controlled trial of intravenous diphenhydantoin for short-term treatment of alcohol withdrawal seizures. *American Journal of Medicine* 1989;87(6):645-8. [20]

12. Allison K, Siver G, Dignam C. Effects on students of teacher training in use of a drug education curriculum. *Journal of Drug Education* 1990;20:31-46. [42]

13. Alterman AI, Droba M, Antelo RE, Cornish JW, Sweeney KK, Parikh GA et al. Amantadine may facilitate detoxification of cocaine abusers. *Drug and Alcohol Dependence* 1992;31:19-29. [28]

14. Altisent R, Cordoba R, Delgado MT, Pico MV, Melus E, Aranguren F. Multicenter study on the efficacy of advice for the prevention of alcoholism in primary health care. *Medicina Clinica* 1997;109(4):121-4. [24]

15. 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. [13]

16. Ansoms S, Lebon O, Pelc I, Cabri C, Poels R. Zopiclone or lormetazepam in the treatment of insomnia and the effect on behavior and mood in patients during the postalcoholism withdrawal period. *Current Therapeutic Research, Clinical and Experimental* 1991;49(1):54-64. [21]

17. Anton RF, Kranzler HR, McEvoy JP, Moak DH, Bianca R. A double-blind comparison of abecarnil and diazepam in the treatment of uncomplicated alcohol withdrawal. *Psychopharmacology (Berlin)* 1997;131(2):123-9. [21]

18. Anton RF, Moak DH, Latham PK, Waid LR, Malcolm RJ, Dias JK et al. Post-treatment results of combining naltrexone with cognitive-behaviour therapy for the treatment of alcoholism. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 2001;21(1):72-7. [19]
19. Arndt IO, Dorozynsky L, Woody GE, McLellan AT, O'Brien CP. Desipramine treatment of cocaine dependence in methadone-maintained patients. *Archives of General Psychiatry* 1992;49:888-93. [27]
20. Assadi SM, Hafezi M, Mokri A, Razzaghi EM, Ghaeli P. Opioid detoxification using high doses of buprenorphin ein 24 hours: a randomized, double-blind, controlled clinical trial. *Journal Substance Abuse Treatment* 2004;27:75-82. [13]
21. 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. [29]
22. 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. [29]
23. 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 [3]
24. 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.
25. Bagnall G. Alcohol Education for 13 year olds - Does it Work? Results from a controlled Evaluation. *British Journal of Addiction* 1990;85:89-96. [42]
26. Bailly D, Servant D, Blandin N, Beuscart R, Parquet PJ. Effects of beta-blocking drugs in alcohol withdrawal: a double-blind comparative study with propranolol and diazepam. *Biomedicine and Pharmacotherapy* 1992;46(9):419-24. [21]
27. Baker A, Boggs TG, Lewin TJ. Randomized controlled trial of brief cognitive-behavioural interventions among regular users of amphetamine. *Addiction* 2001;96:1279-87. [31]
28. 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 [3]
29. Baldwin S. *Alcohol Education and Young Offenders: Medium and short-term effectiveness of education programmes*. Berlin: Springer-Verlag, 1990. [42]
30. Balldin J, Berglund M, Borg S, Mansson M, Bendtsen P, Franck J et al. A 6-month controlled naltrexone study: combined effect with cognitive behavioural therapy in outpatient treatment of alcohol dependence. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research* 2003;27:1142-9. [19]
31. Balldin J, Bokstrom K. Treatment of alcohol abstinence symptoms with the alpha 2-agonist clonidine. *Acta Psychiatrica Scandinavica Supplementum* 1986;327:131-43. [20]
32. 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. [32]
33. 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. [32]
34. Batki SL, Sorensen JL, Gibson DR, Maude-Griffin P. HIV-infected i.v. drug users in methadone treatment: outcome and psychological correlates - a preliminary report. *NIDA Research Monograph* 1989, 95: 405-6 [3]
35. Batki SL, Washburn AM, Delucchi K, Jones RT. A controlled trial of fluoxetine in crack cocaine dependence. *Drug and Alcohol Dependence* 1996;41:137-42. [27]
36. Baumgartner GR, Rowen RC. Clonidine versus chlorthalidopoxide in the management of acute alcohol withdrawal syndrome. *Archives of Internal Medicine* 1987;147(7):1223-6. [21]
37. Baumgartner GR, Rowen RC. Transdermal clonidine versus chlorthalidopoxide in alcohol withdrawal: a randomized, controlled clinical trial. *South African Medical Journal* 1991;84(3):312-21. [21]
38. 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. [15]

39. 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. [14]
40. Bearn J, Gossop M, Strang J. Randomised double-blind comparison of lofexidine and methadone in the in-patient treatment of opiate withdrawal. *Drug & Alcohol Dependence* 1996;43(1-2):87-91. [12] [14]
41. Beaulieu MA, Jason LA. A drug abuse prevention program aimed at teaching seventh grade students problem solving strategies. *Children and Youth Services Review* 1988;10:131-49. [42]
42. Benos VJ. Clonidin beim opiatenzugssyndrom [Clonidine in opiate withdrawal syndrome]. *Fortschritte der Medizin* 1985;103(42):991-5. [14]
43. Berger PS, Winhusen TM, Somoza EC, Harrer JM, Mezinskis JP, Leiderman DB et al. A medication screening trial evaluation of reserpine, gabapentin and lamotrigine pharmacotherapy of cocaine dependence. *Addiction* 2005;100(Suppl 1):58-67. [26]
44. 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. [30]
45. Bernstein E, Woodal WG. Changing perceptions of riskiness in drinking, drugs and driving: an emergency department-based alcohol and substance abuse prevention program. *Annales of Emergency Med* 1987;16(12):1350-4. [43]
46. 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. [14]
47. 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. [15]
48. Beswick T, Best D, Rees S, Bearn J, Gossop M, Strang J. Major disruptions of sleep during treatment of the opiate withdrawal syndrome: differences between methadone and lofexidine detoxification treatments. *Addiction Biology* 2003;8:49-57. [14]
49. 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. [17]
50. Biglan A, Ary DV, Smolkowski K, Duncan T, Black C. A randomised controlled trial of a community intervention to prevent adolescent tobacco use. *Tobacco Control* 2000;9(1):24-32. [44]
51. 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. [26]
52. Bjorkqvist SE, Isohanni M, Makela R, Malinen L. Ambulant treatment of alcohol withdrawal symptoms with carbamazepine: a formal multi-centre double-blind comparison with placebo. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 1976;53(5):333-42. [20]
53. Blanchard C. Atrium 300 et Sevrage Alcoolique. Etude en Double Aveugle Versus Placebo chez 38 malades hospitalises [Atrium 300 and Alcohol Withdrawal: Double-Blind Placebo-Controlled Study in 38 hospitalized patients]. *Psychological Medicine (Paris)* 1985;17(1):159-63. [20]
54. Bonnet U, Banger M, Leweke FM, Specka M, Muller BW, Hashemi T et al. Treatment of acute alcohol withdrawal with gabapentin: results from a controlled two-centre trial. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 2003;23(5):514-9. [20]
55. Borg S, Kvande H, Valverius P. Clinical conditions and central dopamine metabolism in alcoholics during acute withdrawal under treatment with different pharmacological agents. *Psychopharmacology (Berlin)* 1986;88(1):12-7. [20] [21]
56. Botvin GJ, Baker E, Dusenbury L, Tortu S et al. Preventing adolescent drug abuse through a multimodal cognitive behavioural approach: Results of a 3 year study. *Journal of Consulting and Clinical Psychology* 1990;58:437-46. [42] [43]
57. Botvin GJ, Baker E, Renick NL, Filazzola AD, Botvin EM. A cognitive behavioural approach to substance abuse prevention. *Addictive Behaviours* 1984;9:137-47. [42] [43]
58. Botvin GJ, Epstein JA, Baker E, Diaz T, Ifill-Williams M. School-based drug abuse prevention with inner-city minority youth. *Journal of Child and Adolescent Substance Abuse* 1997;6(1):5-19. [43]
59. Botvin GJ, Griffin KW, Diaz T, Ifill-Williams M. Drug abuse prevention among minority adolescents: posttest and one-year follow-up of a school-based preventive intervention. *Preventive science* 2001;2(1):1-13. [43]
60. Botvin GJ, Schinke SP, Epstein JA, Diaz T, Botvin EM. Effectiveness of culturally focused and generic skills training approaches to alcohol and drug abuse prevention among minority adolescents: two-year follow-up results. *Psychology of Addictive Behaviours* 1995;9:183-94. [42] [43]

61. Braucht GN, Reichardt CS, Geissler LJ, Bormann CA, Kwiatkowski CF, Kirby MW Jr. Effective services for homeless substance abusers. *Journal of Addictive Diseases* 1995;14(4):87-109. [40]
62. Bremberg S, Arborelius E. Effects on adolescent alcohol-consumption of a school-based student-centered health counselling programme. *Scandinavian Journal of Social Medicine* 1994;22:113-9. [42]
63. Brewer LC. Social skills training as a deterrent to entry level drug experimentation among 15-year-old adolescents. Unpublished Ph.D. Dissertation, University of Pennsylvania 1991. [42]
64. Britt IC, Gottfredson MR, Goldkamp JS. Drug testing and pretrial misconduct: An experiment on the specific deterrent effects of drug monitoring defendants on pretrial release. *Journal of Research in Crime and Delinquency* 1992;29(1):62-78. [39]
65. Britton BM. The privatization of methadone maintenance; changes in risk behavior associated with cost related detoxification. *Addiction Research* 1994; 2(2):171-81 [3]
66. 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 [3]
67. 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. [8]
68. Brown JH, Moggey DE, Shane FH. Delirium tremens: a comparison of intravenous treatment with diazepam and chlordiazepoxide. *Scottish Medical Journal* 1972;17(1):9-12. [21]
69. Brown TG, Seraganian P, Tremblay J, Annis H. Process and outcome changes with relapse prevention versus 12-Step aftercare programs for substance abusers. *Addiction* 2002;97:677-89. [22]
70. Budney AJ, Higgins ST, Radonovich KJ, Novy PL. Adding voucher-based incentives to coping skills and motivational enhancement improves outcomes during treatment for marijuana dependence. *Journal of Consulting and Clinical Psychology* 2000;68(6):1051-61. [35]
71. 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. [29]
72. 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. [15]
73. Burroughs AK, Morgan MY, Sherlock S. Double-blind controlled trial of bromocriptine, chlordiazepoxide and chlormethiazole for alcohol withdrawal symptoms. *Alcohol and Alcoholism* 1985;20(3):263-71. [20] [21]
74. 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 12]
75. 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 [3]
76. 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. [12] [14]
77. 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. [26]
78. 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. [26] [27]
79. Cantopher T, Olivieri S, Cleave N, Edwards JG. Chronic benzodiazepine dependence. A comparative study of abrupt withdrawal under propranolol cover versus gradual withdrawal. *British Journal of Psychiatry* 1990;156:406-11. [36]
80. Caplan M, Weissberg RP, Grober JS, Sivo P, Grady K, Jacoby C. Social competence promotion with inner city and suburban young adolescents: Effects on social adjustment and alcohol use. *Journal of Consulting and Clinical Psychology* 1992;60:56-63. [42]
81. Caplehorn JRM, Bell J. Methadone dosage and retention of patients in maintenance treatment. *Medical Journal of Australia* 1991;159:640. [2]
82. Caplehorn JRM, Dalton MSYN, Cluff MC, Petrenas AM. Retention in methadone maintenance and heroin addicts' risk of death. *Addiction* 1994;89:203-7. [2]

83. 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]
84. 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. [14]
85. 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]
86. 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. [31]
87. Carrol M, Chang G, Behr H, Clinton B, Kosten T. Improving Treatment Outcome in Pregnant, Methadone-Maintained Women. *American Journal on Addictions* 1995;4(1):56-9. [41]
88. Carroll K, Ziedonis D, O'Malley S, McCance-Katz E, Gordon L, Rounsaville B. Pharmacologic intervention for alcohol- and cocaine-abusing individuals: a pilot study of disulfiram versus naltrexone. *The American Journal on Addictions* 1993;2(1):77-9. [19]
89. 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. [31]
90. 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. [27] [31]
91. Catalano RF, Gainey RR, Fleming CB, Haggerty KP, Johnson NO. An experimental intervention with families of substance abusers: one year follow-up of the focus on families project. *Addiction* 1999;94(2):241-54. [44]
92. Chance JF. Emergency department treatment of alcohol withdrawal seizures with phenytoin. *Annals of Emergency Medicine* 1991;20(5):520-2. [20]
93. Chang G, Behr H, Goetz M, Hiley A, Bigby J. Women and alcohol abuse in primary care: Identification and intervention. *American Journal on Addictions* 1997;6(3):183-92. [24]
94. 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 [3]
95. 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. [8]
96. Cheskin LJ, Fudala PJ, Johnson RE. A controlled comparison of buprenorphine and clonidine for acute detoxification from opioids. *Drug and Alcohol Dependence* 1994;36(2):115-21. [13]
97. Chick J, Anton R, Checinski K, Croop R, Drummond DC, Farmer R et al. A multi-centre, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of naltrexone in the treatment of alcohol dependence or abuse. *Alcohol and Alcoholism* 2000;35(6):587-93. [19]
98. Clayton RR, Cattarello A, Walden KP. Sensation seeking as a potential mediating variable for school based prevention intervention: A two year follow-up of DARE. *Health Community* 1991;3:229-39. [42] [43]
99. Cloud RN, Ziegler CH, Blondell RD. What is Alcoholics Anonymous affiliation? *Substance Use & Misuse* 2004;39(7):1117-36. [22]
100. Collins ED, Kleber HD, Whittington RA, Heitler NE. Anesthesia-assisted vs buprenorphine- or clonidine-assisted heroin detoxification and naltrexone induction. A randomized trial. *JAMA* 2005;294(8):903-13.[13] [16]
101. 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]
102. 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]
103. Condelli WS, Koch MA, Fletcher B. Treatment refusal/attrition among adults randomly assigned to programs at a drug treatment campus. The New Jersey substance abuse treatment campus, Seacaucus, NJ. *Journal of Substance Abuse Treatment* 2000;18(4):395-407. [38]
104. Cook R, Lawrence H, Morse C, Roehl J. An evaluation of the alternatives approach to drug abuse prevention. *International Journal of the Addictions* 1984;19:767-87. [42] [43]



105. Copeland J, Swift W, Roffman R, Stephens R. A randomized controlled trial of brief cognitive-behavioral interventions for cannabis use disorder. *Journal of Substance Abuse Treatment* 2001;21(2):55-64. [35]
106. Corbin SKT, Jones RT, Schulman RS. Drug refusal behavior: the relative efficacy of skill-based treatment. *Journal of Paediatric Psychology* 1993;18(6):769-84. [43]
107. Cordoba R, Delgado MT, Pico V, Altisent R, Fores D, Monreal A. Effectiveness of brief intervention on non-dependent alcohol drinkers (EBIAL): a Spanish multi-centre study. *Family Practice* 1998;15(6):562-8. [24]
108. 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. [26]
109. Cornish JW, Metzger D, Woody GE, Wilson D, McLellan A.T, Vandergrift B et al. Naltrexone pharmacotherapy for opioid dependent federal probationers. *Journal of Substance Abuse Treatment* 1997;14(6):529-34. [7] [39]
110. Corsi, KF; Kwiatkowski, CF; Booth, RE. Treatment Entry and Predictors Among Opiate-Using Injection Drug Users. *American Journal of Drug and Alcohol Abuse* 2007;33:121-7. [40]
111. Cosden M, Ellens JK, Schnell JL, Yamini-Diouf Y, Wolfe MM. Evaluation of a mental health treatment court with assertive community treatment. *Behavioral Sciences & the Law* 2003;21(4):415-27. [39]
112. Covi L, Hess JM, Kreiter NA, Haertzen CA. Effects of Combined Fluoxetine and Counselling in the Outpatient Treatment of Cocaine Abusers. *American Journal of Drug and Alcohol Abuse* 1995;21(3):327-44. [27]
113. Coviello DM, Zanis DA, Wesnoski SA, Alterman AI. The effectiveness of outreach case management in re-enrolling discharged methadone patients. *Drug and Alcohol Dependence* 2006;85(1):56-65. [40]
114. Cox GB ,Walker RD, Freng SA , Short BA , Meijer L. Outcome of a Controlled Trial of the Effectiveness of Intensive Case Management for Chronic Public Inebriates. *Journal of Studies on Alcohol* 1998;59(5):523-32. [40]
115. Crawford MJ, Patton R, Touquet R, Drummond C, Byford S, Barrett B et al. Screening and referral for brief intervention of alcohol-misusing patients in an emergency department: a pragmatic randomised controlled trial. *Lancet* 2004;364(9442):1334-9. [24]
116. 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. [31]
117. Crosby RD, Pearson VL, Eller C, Winegarden T, Graves NL. Phentoin in the treatment of cocaine abuse: a double blind study. *Clinical Pharmacology & Therapeutics* 1996;59(4):458-68. [26]
118. 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. [7]
119. Daeppen JB, Gache P, Landry U, Sekera E, Schweizer V, Gloor S et al. Symptom-triggered versus fixed-schedule doses of benzodiazepine for alcohol withdrawal: a randomized treatment trial. *Annals of Internal Medicine* 2002;162(10):1117-21. [21]
120. Davis WT, Campbell L, Tax J, Lieber CS. A trial of "standard" outpatient alcoholism treatment vs. a minimal treatment control. *Journal of Substance Abuse Treatment* 2002;23(1):9-19. [22]
121. 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. [12]
122. 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. [9]
123. 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. [16]
124. De Rooster C. The effectiveness of nitrous oxide in the treatment of alcohol withdrawal states [Die effektiwiteit van distikstofoksied in die behandeling van die alkohol-omtrekkingsindroom.]. Thesis accepted in partial fulfillment for the degree MA (Hons) Clinical Psychology, Rand Afrikaans University, Johannesburg, South Africa 1983. [23]
125. 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]
126. Dembo R, Shemwell M, Pacheco K, Seeberger W, Rollie M, Schmeidler J et al. A longitudinal study of the impact of a family empowerment intervention on juvenile offender psychosocial functioning: an expanded assessment. *Journal of Child and Adolescent Substance Abuse* 2000;10:1-7. [44]

127. Dencker SJ, Wilhelmson G, Carlsson E, Bereen FJ. Piracetam and chlormethiazole in acute alcohol withdrawal: a controlled clinical trial. *Journal of Internal Medical Research* 1978;6(5):395-400. [20]
128. Dent CW, Sussman S, Stacy AW. Project Towards No Drug Abuse: generalizability to a general high school sample. *Preventive Medicine* 2001;32:514-20. [43]
129. Deschenes EP, Greenwood PW. Maricopa-County Drug Court - an innovative program for 1st-time drug offenders on probation. *Justice System Journal* 1994;17(1):99-115. [39]
130. Dielman TE, Shope JT, Butchart AT, Campanelli PC. Preventing of adolescent alcohol misuse: An elementary school programme. *Journal of Paediatric Psychology* 1986;11:259-82. [42]
131. Diez JF, Pena C, Garcia E, Gaité L. Brief intervention in Cantabria (Spain) in alcohol related problems [Intervencion breve en Cantabria en problemas relacionados con el alcohol]. *Adicciones* 2002;14(1):13-24. [24]
132. Dion C, Simard N, Carle R, Roberge ML. Comparative study of chlordiazepoxide and hypertonic MgSO4 in the alcohol withdrawal syndrome. *Laval Medical* 1968;39(3):222-31. [21]
133. 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]
134. Dolan K A, Shearer J, MacDonald M, Mattick RP, Hall W, Wodak AD. A randomised controlled trial of methadone maintenance treatment versus wait list control in an Australian prison system. *Drug and Alcohol Dependence* 2003;72(1):59-65. [3] [39]
135. 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;280:1372-1375. [1]
136. 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. [12]
137. 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]
138. Durrant LH. A multi-component approach to prevention of adolescent substance abuse. Unpublished Ph.D. Dissertation, University of Utah 1986. [42]
139. Duryea EJ, Okwumabua JO. Effects of a preventive alcohol education programme after three years. *Journal of Drug Education* 1988;18:23-31. [42]
140. Ebner R, Schreiber W, Zierer C. Buprenorphin oder Methadon im Entzug junger Opiatabhanger? [Buprenorphine or methadone for detoxification of young opioid addicts?]. *Psychiatrische Praxis* 2004;31(Suppl 1):S108-10. [13]
141. Ehrman RN, Robbins SJ, Cornish JW, Childress AR, O'Brien CP. Failure of ritanserin to block cocaine cue reactivity in humans. *Drug and Alcohol Dependence* 1996;42:167-74. [27]
142. Eiler K, Schaefer MR, Salstrom D, Lowery R. Double-blind comparison of bromocriptine and placebo in cocaine withdrawal. *American Journal of Drug and Alcohol Abuse* 1995;21:65-79. [28]
143. Elk R, Mangus L, Rhoades H, Andres R, Grabowski J. Cessation of cocaine use during pregnancy: effects of contingency management interventions on maintaining abstinence and complying with prenatal care. *Addictive Behaviors* 1998;23(1):57-64. [41]
144. Ellickson PL, Bell RM, Harrison ER. Changing adolescent propensities to use drugs: Results from Project ALERT. *Health Education Quarterly* 1993;20:227-42. [42]
145. Ellickson PL, Bell RM. Drug prevention in junior high: a multi-site longitudinal test. *Science* 1990;247:1299-305 [43]
146. Ellickson PL, McCaffrey DF, Ghosh-Dastidar B, Longshore DL. New inroads in preventing adolescent drug use: results from a large scale trial of project ALERT in middle schools. *Adolescent Health* 2003;93(11):1830-6. [43]
147. Elsing C, Schimanski U, Stremmel W. Randomized controlled trial for the treatment of alcohol withdrawal syndrome: clome gamma-hydroxybutyric acid abstract. *European Journal of Clinical Investigation* 1996;26 S:A17. [20]
148. Fernandez San Martin MI, Bermejo Caja CJ, Alonso PM, Herreros B, Nieto M, Novoa A et al. Effectiveness of brief medical counseling to reduce drinkers' alcohol consumption. *Atencion Primaria* 1997;19(3):127-32. [24]

149. Fey W J. A comparative treatment study of the alcohol withdrawal syndrome: nitrous oxide and benzodiazepines. Thesis accepted in partial fulfillment BA (Hons) Clinical Psychology, University of the Witwatersrand, Johannesburg, South Africa. 1993. [23]
150. 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. [8]
151. 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 [3]
152. Fingerhood MI, Thompson MR, Jasinski DR. A comparison of clonidine and buprenorphine in the outpatient treatment of opiate withdrawal. *Substance Abuse* 2001;22(3):193-9. [13]
153. 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. [4]
154. Fischer G, Jagsch R, Eder H, Gombas W, Etzendorfer P, Schmidl-Mohl K, et al. Comparison of methadone and slow-release morphine maintenance in pregnant addicts. *Addiction* 1999;94(2):231-9. [4] [11]
155. 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. [4] [11]
156. Flay BR, Graumlich S, Segawa E, Burns JL, Holliday MY, for the Aban Aya Investigators. Effects of 2 prevention programs on high-risk behaviors among African-American youth: a randomized trial. *Archives of Paediatric and Adolescent Medicine* 2004;158(4):377-84. [44]
157. Fleming M, Brown R, Brown D. The efficacy of a brief alcohol intervention combined with %CDT feedback in patients being treated for type 2 diabetes and/or hypertension. *Journal of Studies on Alcohol* 2004;65(5):631-7. [24]
158. Fleming MF, Barry KL, Manwell LB, Johnson K, London R. Brief physician advice for problem alcohol drinkers: a randomized controlled trial in community-based primary care practices. *JAMA* 1997;277(13):1039-45. [24]
159. Fleming MF, Manwell LB, Barry KL, Adams W, Stauffacher EA. Brief physician advice for alcohol problems in older adults: a randomized community-based trial. *Journal of Family Practice* 1999;48(5):378-84. [24]
160. Flygenring J, Hansen J, Holst B, Petersen E, Sorensen A. Treatment of alcohol withdrawal symptoms in hospitalized patients. A randomized, double-blind comparison of carbamazepine (Tegretol) and barbitol (Diemal). *Acta Psychiatrica Scandinavica* 1984;69(5):398-408. [20]
161. 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]
162. Freedman RR, Czerkto G. A comparison of thrice weekly LAAM and daily methadone in employed heroin addicts. *Drug and Alcohol Dependence* 1981;8(3):215-22. [5]
163. 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. [4]
164. Funderburk FR, Allen RP, Wagman AM. Residual effects of ethanol and chlordiazepoxide treatments for alcohol withdrawal. *Journal of Nervous and Mental Disease* 1978;166(3):195-203. [21]
165. Furr-Holden CDM, Ialongo NS, Anthony JC, Petras H, Kellam SG. Developmentally inspired drug prevention: middle school outcomes in a school-based randomized prevention trial. *Drug Alcohol Dependence* 2004;73:149-58. [43]
166. Galarza NJ, Ramirez DD, Guzman F, Caballero JA, Martinez AJ. The use of naltrexone to treat ambulatory patients with alcohol dependence. *Boletín Asociación Médica de Puerto Rico* 1997;89(10-11-12):157-60. [19]
167. 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]
168. 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. [32]
169. 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]

170. Gastpar M, Bonnet U, Boning J, Mann K, Schmidt LG, Soyka M et al. Lack of efficacy of naltrexone in the prevention of alcohol relapse: results from a German multi-centre study. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 2002;22:592-8. [19]
171. 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]
172. Gawin FH, Kleber HD, Byck R, Rounsaville BJ, Kosten TR, Jatlow PI et al. Desipramine Facilitation of Initial Cocaine Abstinence. *Archives of General Psychiatry*. *Archives of General Psychiatry* 1989;46:117-21. [27]
173. Gentilello LM, Rivara FP, Donovan DM, Jurkovich GJK, Daranciang E, Dunn CW et al. Alcohol interventions in a trauma center as a means of reducing the risk of injury recurrence. *Annals of Surgery* 1999;230(4):473-83. [24]
174. Gerra G, Marcato A, Caccavari R, Fontanesi B, Delsignore R, Fertonani G et al. Clonidine and opiate receptor antagonists in the treatment of heroin addiction. *Journal of Substance Abuse Treatment* 1995;12(1):35-4 [14] [15]
175. 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. [12] [14] [15]
176. Giannini AJ, Loiselle RH, Giannini MC. Space-Based Abstinence: Alleviation of Withdrawal Symptoms in Combinative Cocaine-Phencyclidine Abuse. *Clinical Toxicology*. *Clinical Toxicology* 1987;25(6):493-500. [27]
177. Giannini J, Malone DA, Giannini MC, Price W, Loiselle RH. Treatment of depression in chronic cocaine and phencyclidine abuse with desipramine. *Journal of Clinical Pharmacology* 1986;26:211-4. [27]
178. Giannini JA, Folts JD, Feather NJ, Sullivan SB. Bromocriptine and Amantadine in Cocaine Detoxification. *Psychiatry Research* 1989;29:11-6. [28]
179. Gilchrist LD, Schinke SP, Trimble JE, Cvetkovich GET. Skills enhancement to prevent substance abuse among American Indian adolescents. *International Journal of the Addictions* 1987;22:869-79. [42]
180. Gillman MA, Lichtigfeld FJ. Enlarged double-blind randomised trial of benzodiazepines against psychotropic analgesic nitrous oxide for alcohol withdrawal. *Addictive Behaviours* 2004;29(6):1183-7. [21] [23]
181. Gillman MA, Lichtigfeld FJ. Minimal sedation required with nitrous oxide - oxygen treatment of the alcohol withdrawal state. *British Journal Psychiatry* 1986;148:604-6. [23]
182. Gillmer RE. Benzocetamine and oxazepam in the management of alcohol withdrawal states. Comparison by double-blind trial. *South African Medical Journal* 1973;47(47):2267-8. [21]
183. Glatt MM, George HR, Frisch EP. Evaluation of chlormethiazole in treatment for alcohol withdrawal syndrome. Results of a controlled trial. *Acta Psychiatrica Scandinavica Supplementum* 1966;192:121-37. [20]
184. Gliksman L, Douglas RR, Smythe C. The impact of a high school alcohol education programme utilizing a live theatrical performance: A comparative study. *Journal of Drug Education* 1983;13:229-48. [42]
185. Golbert TM, Sanz CJ, Rose HD, Leitschuh TH. Comparative evaluation of treatments of alcohol withdrawal syndromes. *Journal of the American Medical Association* 1967;201(2):99-102. [20] [21]
186. Goldberg L, MacKinnon DP, Elliot DL, Moe EL, Clarke G, Cheong J. The Adolescents Training and Learning to Avoid Steroids Program. *Archives of Paediatric and Adolescent Medicine* 2000;154:332-8. [42]
187. 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. [5]
188. 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]
189. 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. [9]
190. Gözl 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]

191. 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. [26]
192. 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. [26]
193. Goodstadt MS, Sheppard MA. Three approaches to alcohol education. *Journal of Studies on Alcohol* 1983;44:362-80. [42]
194. 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 [3]
195. 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]
196. Gottfredson DC, Exum ML. The Baltimore City drug treatment court: One-year results from a randomized study. *Journal of Research in Crime and Delinquency* 2002;39(3):337-56. [39]
197. 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. [31]
198. 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. [30]
199. 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 [3]
200. 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. [5]
201. 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. [8]
202. Gruber K, Chutuape MA, Stitzer ML. Reinforcement-based intensive outpatient treatment for inner city opiate abusers: a short-term evaluation. *Drug and Alcohol Dependence* 2000;57:211-23. [9]
203. Guardia J, Caso C, Arias F, Gual A, Sanahuja J, Ramirez M et al. A double-blind, placebo-controlled study of naltrexone in the treatment of alcohol-dependence disorder: results from a multi-centre clinical trial. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research* 2002;26:1381-7. [19]
204. Gunne L, Gronbladh L. The Swedish methadone maintenance program: A controlled study. *Drug and Alcohol Dependence* 1981;7:249-256. [1]
205. 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. [7]
206. Gupta AK, Jha BK. Clonidine in heroin withdrawal syndrome: A controlled study in India. *British Journal of Addiction* 1988;83(9):1079-84. [14]
207. Guydish J, Werdegard D, Clark W, Sorensen JL, Acampora A. Drug abuse day treatment: A randomised clinical trial comparing day and residential treatment programs. *Journal of Consulting and Clinical Psychology* 1998;66(2):280-9. [38]
208. Haapanen R, Britton L. Drug testing for youthful offenders on parole: An experimental evaluation. *Criminology and Public Policy* 2002;1(2):217-44. [39]
209. 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. [26]
210. Hall SM, Bass A, Hargreaves WA, Loeb P. Contingency management and information feedback in outpatient heroin detoxification. *Behaviour Therapy* 1979;10:443-51. [17]
211. 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. [27] [31]
212. Hallström C, Crouch G, Robson M, Shine P. The treatment of tranquilizer dependence by propranolol. *Postgraduate Medical Journal* 1988;64(Suppl 2):40-4. [36]

213. Handelsman L, Limpitlaw L, Williams D, Schmeidler J, Paris P, Stimmel B. Amantadine does not reduce cocaine-dependent methadone maintenance patients. *Drug and Alcohol Dependence* 1995;39:173-80. [28]
214. Handelsman L, Rosenblum A, Palij M, Magura S, Foote J, Lovejoy M, Stimmel B. Bromocriptine for Cocaine Dependence - A Controlled Clinical Trial. *The American Journal on Addictions* 1997;6:54-64. [28]
215. Hanlon TE, Bateman RW, O'Grady KE. The relative effects of three approaches to the parole supervision of narcotic addicts and cocaine abusers. *Prison Journal* 1999;79(2):163-81. [39]
216. Hansen WB, Graham JW. Preventing alcohol, marijuana, and cigarette use among adolescents: Peer pressure resistance training versus establishing conservative norms. *Preventive Medicine* 1991;20:414-30. [42] [43]
217. Hansen WB, Johnson CA, Flay BR, Graham JW, Sobel J. Affective and social influences approaches to the prevention of multiple substance abuse among seventh grade students: Results from project SMART. *Preventive Medicine* 1988;17:135-54. [42] [43]
218. Harmon MA. Reducing the risk of drug involvement among early adolescents: An evaluation of Drug Abuse Resistance Education (DARE). *Evaluation Review* 1993;17:221-39. [42]
219. Hartnoll RL. Evaluation of heroin maintenance in controlled trial. *Archives of General Psychiatry* 1980;37:877-84. [6]
220. Haug N, Svikis D, DiClemente C. Motivational enhancement therapy for nicotine dependence in methadone-maintained pregnant women. *Psychology of Addictive Behaviors* 2004;18(3):289-92. [41]
221. Haung X, Huang X, Peng H, Mai G. Placebo-controlled trial of naltrexone in outpatient treatment of alcohol dependence. *Chinese Mental Health Journal* 2002;16:302-3. [19]
222. 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. [8]
223. Heather N, Champion PD, Neville RG, Maccabe D. Evaluation of a controlled drinking minimal intervention for problem drinkers in general practice (the DRAMS scheme). *Journal of the Royal College of General Practitioners* 1987;37(301):358-63. [24]
224. Hecht ML, Corman SR, Miller-Rassulo M. An evaluation of the Drug Resistance Project: a comparison of film versus live performance media. *Health Communication* 1993;5(2):75-88. [43]
225. Heinala P, Alho H, Kiianmaa K, Lonnqvist J, Kuoppasalmi K, Sinclair JD. Targeted use of naltrexone without prior detoxification in the treatment of alcohol dependence: a factorial double-blind placebo-controlled trial. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 2001;21(3):287-92. [19]
226. Henggeler SW, Pickrel SG, Brondino MJ. Multisystemic treatment of substance-abusing and dependent delinquents: outcomes, treatment fidelity, and transportability. *Mental Health Services Research* 1999;1(3):171-84. [39]
227. Hersh D, Van Kirk JR, Kranzler HR. Naltrexone treatment of co-morbid alcohol and cocaine use disorders. *Psychopharmacology* 1998;139:44-52. [19]
228. 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. [31]
229. 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. [27]
230. 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. [31]
231. 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. [17]
232. Higgins ST, Stitzer ML, Bigelow GE, Liebson IA. Contingent methadone delivery: effects on illicit opiate use. *Drug and Alcohol Dependence* 1986;17:3111-22. [17]
233. 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. [31]
234. 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. [31]

235. Holder HD (Ed). A community prevention Trial To Reduce Alcohol-Involved Trauma. *Addiction* 1997;92(Supplement 2):(whole issue). [42]
236. 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. [7]
237. Hopkins RH, Mauss AL, Kearney KA, Weisheit RA. Comprehensive Evaluation of a model alcohol education curriculum. *Journal of Studies on Alcohol* 1988;49:38-50. [42]
238. 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. [12] [14]
239. Huas D, Pessione F, Bouix J, Demeaux J, Alemand H, Rueff B. Efficacy of a brief intervention for problematic alcohol users [Efficacite a un an d'une intervention breve aupres des consommateurs d'alcool a problemes]. *Rev Pract Med Gen* 2002;16:1343-8. [24]
240. 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]
241. Hurry J, McGurk H. An evaluation of a primary prevention programme for schools. *Addiction Research* 1997;5(1):23-38. [43]
242. 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. [8]
243. 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 [3]
244. 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. [5]
245. Israel Y, Hollander O, Sanchez-Craig M, Booker S. Screening for problem drinking and counseling by the primary care physician-nurse team. *Alcoholism: Clinical & Experimental Research* 1996;20(8):1443-50. [24]
246. Janiri L, Mannelli P, Persico AM, Serretti A, Tempesta E. Opiate detoxification of methadone maintenance patients using lefetamine, clonidine and buprenorphine. *Drug and Alcohol Dependence* 1994;36(2):139-45. [13]
247. Janks A. The use of nitrous oxide in the treatment of the alcohol withdrawal syndrome. Thesis accepted in partial fulfillment for the degree BA (Hons) Clinical Psychology, University of the Witwatersrand, Johannesburg, South Africa. 1992. [23]
248. Jauhar P, Anderson J. Is daily single dosage of diazepam as effective as chlordiazepoxide in divided doses in alcohol withdrawal: a pilot study. *Alcohol and Alcoholism* 2000;35(2):212-4. [21]
249. Jenkins SW, Warfield NA, Blaine JD, Cornish J, Ling W, Rosen MI et al. A Pilot Trial of Gepirone versus Placebo in the Treatment of Cocaine Dependency. *Psychopharmacology Bulletin* 1992;28(1):21-6. [27]
250. Jiang Z. 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. [12] [14]
251. 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. [34]
252. Johnson BA, Ait Daoud N, Prihoda TJ. Combining ondansetron and naltrexone effectively treats biologically predisposed alcoholics: from hypotheses to preliminary clinical evidence. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research* 2000;24(5):737-42. [19]
253. 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]
254. Johnson RE, Chutuape MA, Strain EC, Walsh SL, Stitzer ML, Bigelow GE. A comparison of levomethadyl acetate, buprenorphine and methadone for opiod dependence. *New England Journal of Medicine* 2000;343:1290-7. [2] [4] [5]
255. 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. [4]
256. Johnson RE, Jaffe JH, Fudala PJ. A controlled trial of buprenorphine treatment for opioid dependence. *JAMA* 1992;267(20):2750-5. [2] [4]

257. Jones HE, Haug N, Silverman K, Stitzer M, Sviks D. The effectiveness of incentives in enhancing treatment attendance and drug abstinence in methadone-maintained pregnant women. *Drug and Alcohol Dependence* 2001;61(3):297-306. [41]
258. 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. [11]
259. Jones HE, Stitzer M, Sviks D. Improving treatment outcomes for pregnant drug-dependent women using low-magnitude voucher incentives. *Addictive Behaviors* 2000;25(2):263-7. [41]
260. 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. [31]
261. Jones RT, Corbin SKT, Sheehy L, Bruce S. Substance refusal: more than "Just Say No". *Journal of Child and Adolescent Substance Abuse* 1995;4(2):1-26. [43]
262. Jones RT, McDonald DW, Fiore MF, Arrington T, Randall J. A primary preventive approach to children's drug refusal behavior: the impact of Rehearsal-Plus. *J Paediatric Psychology* 1990;15(2):211-23. [43]
263. Kahler CW, Read JP, Ramsey SE, Stuart GL, McCrady BS, Brown RA. Motivational enhancement for 12-step involvement among patients undergoing alcohol detoxification. *Journal of Consulting and Clinical Psychology* 2004;72(4):736-41. [22]
264. 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. [14]
265. Kaim SC, Klett CJ. Treatment of delirium tremens. A comparative evaluation of four drugs. *Quarterly Journal of Studies on Alcohol* 1972;33(4):1065-72. [21]
266. Kaim SC, Klett CJ. Treatment of Delirium Tremens: A Comparative Evaluation of Four Drugs. *Quarterly Journal of Studies on Alcohol* 1972;33:1065-72. [20] [21]
267. 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 randomized, placebo-controlled trial. *Lancet* 2003;361(9358):662-8. [4]
268. Kalyoncu O, Beyazyurek M, Kuru L, Solukcu R, Yazman U. Double-Blind Comparative Trial with Carbamazepine vs Diazepam Treatment of Alcohol Withdrawal. *European Neuropsychopharmacology* 1996;6 Suppl 3:1-2. [20] [21]
269. 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. [26]
270. Kampman K, Volpicelli, Alterman A, Cornish J, Weinrieb R, Epperson L, Sparkman T, O'Brien CP. Amantadine in the early treatment of cocaine dependence: a double-blind, placebo-controlled trial. *Drug and Alcohol Dependence* 1996;41:25-33. [28]
271. Kampman KM, Pettinati H, Lynch KG, Sparkman T, O'Brien CP. A pilot trial of olanzapine for the treatment of cocaine dependence. *Drug and Alcohol Dependence* 2003;70(3):265-73. [30]
272. 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. [5]
273. 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. [17]
274. 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. [9]
275. 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. [8]
276. Kiefer F, Jahn H, Tarnaske T, Helwig H, Briken P, Holzbach R et al. Comparing and combining naltrexone and acamprosat in relapse prevention of alcoholism. *Archives of General Psychiatry* 2003;60:92-9. [19]
277. 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. [16]



278. Kim S, McLeod JH, Shantzis C. An outcome evaluation of refusal skills program as a drug abuse prevention strategy. *Journal of Drug Education* 1989;19(4):363-71. [43]
279. 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 [3]
280. 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. [31]
281. Kleber H D, Riordan C E, 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. [12] [14]
282. Klepp KI, Kelder SH, Perry CL. Alcohol And Marijuana Use Among Adolescents: Long-Term Outcomes Of The Class of 1989 Study. *Annals of Behavioural Medicine* 1995;17(1):19-24. [42]
283. Knox PC, Donovan DM. Using naltrexone in inpatient alcoholism treatment. *Journal of Psychoactive Drugs* 1999;31(4):373-88. [19]
284. Kolar AF, Brown BS, Weddington WW, Haertzen CC, Michaelson BS, Jaffe JH. Treatment of Cocaine Dependence in Methadone Maintenance Clients: A Pilot Study Comparing the Efficacy of Desipramine and Amantadine. *The International Journal of the Addictions* 1992;27(7):849-68. [27] [28]
285. Kolin IS, Linet OI. Double-blind comparison of alprazolam and diazepam for sub-chronic withdrawal from alcohol. *Journal of Clinical Psychiatry* 1981;42(4):169-73. [21]
286. Koppi S, Eberhardt G, Haller R, Konig P. Calcium-channel-blocking agent in the treatment of acute alcohol withdrawal--caroverine versus meprobamate in a randomized double-blind study. *Neuropsychobiology* 1987;17(1-2):49-52. [20]
287. 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 [8]
288. Kosten TR, Morgan CM, Falcione J, Schottenfeld RS. Pharmacotherapy for Cocaine-Abusing Methadone-Maintained Patients Using Amantadine or Desipramine. *Archives of General Psychiatry* 1992;49:894-8. [27] [28]
289. Kosten TR, 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] [4]
290. 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.[16]
291. Kramp P, Rafaelsen OJ. Delirium tremens: a double-blind comparison of diazepam and barbital treatment. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 1978;58(2):174-90. [20] [21]
292. 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. [26]
293. Kranzler HR, Bauer LO. Bromocriptine and cocaine reactivity in cocaine-dependent patients. *British Journal of Addiction* 1992;87:1537-48. [28]
294. Kranzler HR, Modesto Lowe V, Van Kirk J. Naltrexone versus Nefazodone for treatment of alcohol dependence: a placebo-controlled trial. *Neuropsychopharmacology* 2000;22(5):493-503. [19]
295. 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]
296. Kranzler HR, Wesson DR, Billot L, Drug Abuse 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]
297. Kristensen O, Espegren O, Asland R, Jakobsen E, Lie O, Seiler S. Buprenorphine and methadone to opiate addicts--a randomized trial (English abstract only). *Tidsskrift for Den Norske Laegeforening* 2005;125:148-51. [4]
298. 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. [4]

299. 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. [7]
300. Krystal JH, Cramer JA, Krol WF, Kirk GF, Rosenheck RA for the Veterans Affairs Naltrexone Cooperative Study 425 Group. Naltrexone in the treatment of alcohol dependence. *New England Journal of Medicine* 2001;345(24):1734-9. [19]
301. Kunz MF, French MT, Bazargan-Hejazi S. Cost-effectiveness analysis of a brief intervention delivered to problem drinkers presenting at an inner-city hospital emergency department. *Journal of Studies on Alcohol* 2004;65:363-70. [24]
302. 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 [3]
303. Lader M, Olajide D. A comparison of buspirone and placebo in relieving benzodiazepine withdrawal symptoms. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 1987;7(1):11-5. [36]
304. Ladewig D. Naltrexone - an effective aid in the psychosocial rehabilitation process of former opiate dependent patients. *Therapeutische Umschau* 1990;47(3):247-50. [7]
305. Lambie DG, Johnson RH, Vijayaseenan ME, Whiteside EA. Sodium valproate in the treatment of the alcohol withdrawal syndrome. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry* 1980;14(3):213-5 [20]
306. Landabaso MA, Iraurgi I, Sanz J, Calle R, Ruiz de Apodaka J, Jimenez-Lerma JM et al. Naltrexone in the treatment of alcoholism: two-year follow up results. *European Journal of Psychiatry* 1999;13(2):97-105. [19]
307. Lapierre YD, Bulmer DR, Oyewumi LK, Mauguin ML, Knott VJ. Comparison of chlormethiazole (Heminevrin) and chlordiazepoxide (Librium) in the treatment of acute alcohol withdrawal. *Neuropsychobiology* 1983;10(2-3):127-30. [20] [21]
308. Latt NC, Jurd S, Houseman J, Wutzke SE. Naltrexone in alcohol dependence: a randomised controlled trial of effectiveness in a standard clinical setting. *Medical Journal of Australia* 2002;176:530-4. [19]
309. Lee A, Tan S, Lim D, Winslow RM, Wong KE, Allen J et al. Naltrexone in the treatment of male alcoholics-an effectiveness study in Singapore. *Drug and Alcohol Review* 2001;20:193-9. [19]
310. Leelahanj T, Kongsakon R, Netrakom P. A 4-week, double-blind comparison of olanzapine with haloperidol in the treatment of amphetamine psychosis. *Journal of the Medical Association of Thailand*. 2005;88 (Suppl 3): 45-52 [33]
311. Lehmann WX. The use of 1-alpha-acetyl-methadol (LAAM) as compared to methadone in the maintenance and detoxification of young heroin addicts. 1973 [proceedings]. *NIDA Research Monograph* 1976;8:82-3. [5]
312. Lemoine P, Touchon J, Billardon M. Comparaison de 6 différentes modalités de sevrage du lorazepam. Une étude contrôlée, hydroxyzine versus placebo [Withdrawal of long-term administered lorazepam using 6 different plans. A placebo controlled study]. *Encéphale* 1997;23:290-9. [36]
313. Lenzenhuber E, Muller C, Rommelspacher H, Spies C. Gamma-hydroxybutyrate for treatment of alcohol withdrawal syndrome in intensive care patients. A comparison between with two symptom-oriented therapeutic concepts. *Anaesthetist* 1999;48(2):89-96. [21]
314. Lepola U, Kokko S, Nuutila J, Gordin A. Tiapride and chlordiazepoxide in acute alcohol withdrawal. A controlled clinical trial. *International Journal of Clinical Pharmacology Research* 1984;4(5):321-6. [21]
315. 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. [7]
316. 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. [30]
317. 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. [14]
318. 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. [14]
319. Lindenberg CS, Solorzano RM, Bear D, Strickland O, Galvis C, Pittman K. Reducing substance use and risky sexual behavior among young, low-income, Mexican-American women: comparison of two interventions. *Applied Nursing Research* 2002;16(3):137-48. [44]

320. Ling W, Amass L, Shoptaw S, Annon JJ, Hillhouse M et al. A multi-center randomized 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. [13]
321. 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. [4]
322. 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] [5]
323. 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. [5]
324. 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] [4]
325. Lintzeris N, Bell J, Bammer G, Jolley DJ, Rushworth L. A randomized controlled trial of buprenorphine in the management of short-term ambulatory heroin withdrawal. *Addiction* 2002;97(11):1395-1404. [13]
326. 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. [4]
327. 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. [29]
328. Liu ZM, Cai ZJ, Wang XP, Ge Y, Li CM. Rapid detoxification of heroin dependence by buprenorphine. *Acta Pharmacologica Sinica* 1997;18(2):112-4. [13]
329. Lochman JE, Wells KC. The Coping Power Program at the middle-school transition: universal and indicated prevention effects. *Psychology of Addictive Behaviours* 2002;16(4):40-54. [44]
330. Lock CA, Kaner E, Heather N, Doughty J, Crawshaw A, McNamee P et al. Effectiveness of nurse-led brief alcohol intervention: a cluster randomized controlled trial. *Journal of Advanced Nursing* 2006;54(4):426-39. [24]
331. Longabaugh R, Woolard RF, Nirenberg TD, Minugh AP, Becker B, Clifford PR, et al. Evaluating the effects of a brief motivational intervention for injured drinkers in the emergency department. *Journal of Studies on Alcohol* 2001;62:806-16. [24]
332. Longo LP, Campbell T, Hubatch S. Divalproex sodium (Depakote) for alcohol withdrawal and relapse prevention. *Journal of Addictive Diseases* 2002;21(2):55-64. [20] [21]
333. Lott DC, Strain EC, Brooner RK, Bigelow GE, Johnson RE. HIV risk behaviors 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. [3]
334. Loveland-Cherry CJ, Thomson-Ross L, Kaufman SR. Effects of a Home-Based Family Intervention on Adolescent Alcohol Use and Misuse. *Journal of Studies on Alcohol / Supplement* 1999;13:94-102. [42]
335. Lucht M, Kuehn KU, Armbruster J, Abraham G, Gaensicke M, Barnow S et al. Alcohol withdrawal treatment in intoxicated vs non-intoxicated patients: a controlled open-label study with tiapride/carbamazepine, clomethiazole and diazepam. *Alcohol and Alcoholism* 2003;38(2):168-75. [20] [21]
336. 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. [8]
337. Madden JS, Jones D, Frisch EP. Chlormethiazole and trifluoperazine in alcohol withdrawal. *British Journal of Psychiatry* 1969;115(527):1191-2. [20]
338. Maddux JF, Desmond DP. Outcomes of methadone maintenance 1 year after admission. *Journal of Drug Issues* 1997; 27(2):225-38 [3]
339. 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]
340. 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. [8]

341. Magura S, Kang S, Shapiro JL. Outcomes of intensive AIDS education for male adolescent drug users in jail. *Journal of Adolescent Health* 1994;15:457-63. [42]
342. 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. [31]
343. 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 [3]
344. Maisto SA, Conigliaro J, McNeil M, Kraemer K, Conigliaro RL, Kelley ME. Effects of two types of brief intervention and readiness to change on alcohol use in hazardous drinkers. *Journal of Studies on Alcohol* 2001;62(5):605-14. [24]
345. Malcolm R, Ballenger JC, Sturgis ET, Anton R. Double-blind controlled trial comparing carbamazepine to oxazepam treatment of alcohol withdrawal. *American Journal of Psychiatry* 1989;146(5):617-21. [20] [21]
346. Malcolm R, Myrick H, Roberts J, Wang W, Anton RF, Ballenger JC. The effects of carbamazepine and lorazepam on single versus multiple previous alcohol withdrawals in an outpatient randomized trial. *Journal of General Internal Medicine* 2002;17(5):349-55. [20] [21]
347. Malcom R, Kajdasz DK, Herron J, Anton RF, Brady KT. Double-blind, placebo-controlled outpatient trial of pergolide for cocaine dependence. *Drug and Alcohol Dependence* 2000; 60:161-8 [28]
348. Malcom R, Phillips JD, Brady KT, Roberts JR. A comparison of pergolide and bromocriptine in the initial rehabilitation of cocaine dependence. *The American Journal on Addictions* 1994; 3(2):144-50 [28]
349. Malhotra A, Basu D, Chintalapudi M, Mattoo SK, Varma VK. Clonidine versus withdrawal using an opioid in in-patient opioid detoxification. *European Addiction Research* 1997;3:146-9. [14]
350. Malvin JH, Moskovitz JM, Schaps E, Schaeffer GA. Evaluation of two school-based alternatives programs. *Journal of Alcohol and Drug Education* 1985;30(3):98-108. [43]
351. Manhem P, Nilsson LH, Moberg AL, Wadstein J, Hokfelt B. Alcohol withdrawal: effects of clonidine treatment on sympathetic activity, the renin-aldosterone system, and clinical symptoms. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research* 1985;9(3):238-43. [20]
352. 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. [5]
353. 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 [3]
354. 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. [29]
355. Margolin 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. [27]
356. Marijuana Treatment Project Research Group. Brief treatments for cannabis dependence: findings from a randomized multisite trial. *Journal of Consulting and Clinical Psychology* 2004;72(3):455-66. [35]
357. Mark HD, Nanda J, Davis-Vogel A, Navaline H, Scotti R, Wickrema R, et al. Profiles of self-reported HIV-risk behaviors among injection drug users in methadone maintenance treatment, detoxification, and needle exchange programs. *Public Health Nursing* 2006;23 (1):11-9.
358. Marlatt GA, Baer JS, Kivlahan DR, Dimeff LA, Larimer ME, Quigley LA et al. Screening and Brief Intervention for High-Risk College Student Drinkers: Results From a 2-Year Follow-Up Assessment. *Journal of Consulting and Clinical Psychology* 1998;66(4):604-15. [42]
359. 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.
360. Martin JC. Essai controle d' un nouveau tranquillisant (le clobazam) chez des alcooliques chroniques en phase de sevrage [Controlled study on a new tranquilizing (clobazam) for chronic alcoholists with withdrawal syndrome]. *Journal de Pharmacologie Clinique* 1975;11:21-7. [21]
361. Martin S, Scarpatti S, Frank R. An intensive case management approach for paroled IV drug users. *Journal of Drug Issues* 1993;23(1):43-59. [38] [40]

362. Mason BJ, Ritvo EC, Morgan RO, Salvato FR, Goldberg G, Welch B et al. A double-blind, placebo-controlled pilot study to evaluate the efficacy and safety of oral nalmefene HCl for alcohol dependence. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research* 1994;18(5):1162-7. [19]
363. Mason BJ, Salvato FR, Williams LD, Ritvo EC, Cutler RB. A double-blind, placebo-controlled study of oral nalmefene for alcohol dependence. *Archives of General Psychiatry* 1999;56:719-24. [19]
364. 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.
365. 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. [31]
366. Mc Lellan 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. [8]
367. McBride N, Midford R, Farrington F, Phillips M. Early results from a school alcohol harm minimization study: the School Health and Alcohol Harm Reduction Project. *Addiction* 2000;95(7):1021-42. [42]
368. McCambridge J, Strang J. The efficacy of single-session motivational interviewing in reducing drug consumption and perceptions of drug-related risk and harm among young people: results from a multi-site cluster randomized controlled trial. *Addiction* 2004;99(1):39-52. [44]
369. 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. [17]
370. McCrady BS, Epstein EE, Hirsch LS. Issues in the implementation of a randomized clinical trial that includes Alcoholics Anonymous: studying AA-related behaviors during treatment. *Journal of Studies on Alcohol* 1996;57(6):604-12. [22]
371. McCusker J, Bigelow C, Frost R, Garfield F, Hindin R, Vickers-Lahti M et al. The effects of planned duration of residential drug abuse treatment on recovery and HIV risk behaviour. *American Journal of Public Health* 1987;87(10):1637-44. [38]
372. McCusker J, Vickers-Lahti M, Stoddard A, Hindin R, Bigelow C, Zorn M et al. The effectiveness of alternative planned durations of residential drug abuse treatment. *American Journal of Public Health* 1995;85(10):1426-9. [38]
373. McElroy SL, Weiss RD, Mendelson JH, Teoh SK, McAfee B, Mello NK. Desipramine treatment for relapse prevention in cocaine dependence. *National Institute on Drug Abuse Research Monograph Series* 1989;95:57-63. [27]
374. McGillicuddy NB, Rychtarik RG, Duquette JA, Morsheimer ET. Development of a skill training program for parents of substance-abusing adolescents. *Journal of Substance Abuse Treatment* 2001;20(1):59-68. [44]
375. 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. [16]
376. McIntosh MC, Leigh G, Baldwin NJ, Marmulak J. Reducing alcohol consumption. Comparing three brief methods in family practice. *Canadian Family Physician* 1997;43:1959-62. [24]
377. 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. [31]
378. McLendon DM, Fabre LF. A double-blind comparison of the efficacy of alprazolam, chlordiazepoxide hydrochloride and placebo in the chronic withdrawal period from alcohol. *Current Therapeutic Research, Clinical and Experimental* 1980;28(3 II):447-55. [21]
379. 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 [3]
380. Mendels J, Wasserman TW, Michals TJ, Fine EW. Halazepam in the management of acute alcohol withdrawal syndrome. *Journal of Clinical Psychiatry* 1985;46(5):172-4. [[21]
381. 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 [3]

382. Mielke DH, Gallant DM, McFarlain RA. Clorazepate dipotassium (Tranxene): a controlled evaluation in alcoholic patients after withdrawal. *Current Therapeutic Research, Clinical and Experimental* 1976;19(5):506-11. [21]
383. 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. [8]
384. Miller WC, Jr., McCurdy L. A double-blind comparison of the efficacy and safety of lorazepam and diazepam in the treatment of the acute alcohol withdrawal syndrome. *Clinical Therapeutics* 1984;6(3):364-71. [21]
385. 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. [31]
386. Monti PM, Spirito A, Myers M, Colby SZ, Barnett NP, Rohsenow DJ et al. Brief Intervention for harm Reduction With Alcohol-Positive Adolescents in a Hospital Emergency Department. *Journal of Consulting and Clinical Psychology* 1999;67(6):989-94. [42]
387. 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. [26]
388. Morgenstern J, Blanchard KA, McCrady BS, McVeigh KH, Morgan TJ, Pandina RJ. Effectiveness of intensive case management for substance-dependent women receiving temporary assistance for needy families. *American Journal of Public Health* 2006;96(11):2016-23. [40]
389. Morris PLP, Hopwood M, Whelan G, Gardiner J, Drummond E. Naltrexone for alcohol dependence: a randomized controlled trial. *Addiction* 2001;96:1565-73. [19]
390. Morse GA, Calsyn RJ, Klinkenberg WD, Wolf N, Drake RE, et al. Treating homeless clients with severe mental illness and substance use disorders: costs and outcomes. *Community Mental Health Journal* 2006;42(2):377-404. [40]
391. Moscovitz H, Brookof D, Nelson L. A Randomized Trial of Bromocriptine for Cocaine Users Presenting to the Emergency Department. *Journal of General Internal Medicine* 1993;8:1-4. [28]
392. Moskowitz JM, Malvin JH, Schaeffer GA, Schaps E. An experimental evaluation of a drug education course. *Journal of Drug Education* 1984;14:9-22. [42] [43]
393. 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 [3]
394. Mukherjee PK. A comparison of the efficacy and tolerability of clobazam and chlordiazepoxide in the treatment of acute withdrawal from alcohol in patients with primary alcoholism. *Journal of International Medical Research* 1983;11(4):205-11. [21]
395. Mullins SM, Suarez M, Ondersman SJ, Page MC. The impact of motivational interviewing on substance abuse treatment retention: A randomized control trial of women involved with child welfare. *Journal of Substance Abuse Treatment* 2004;27(1):51-8. [41]
396. Murphy DJ, Shaw GK, Clarke I. Tiapride and chlormethiazole in alcohol withdrawal: A double-blind trial. *Alcohol and Alcoholism* 1983;18(3):227-37. [20]
397. Murphy SM, Tyrer P. A double-blind comparison of the effects of gradual withdrawal of lorazepam, diazepam and bromazepam in benzodiazepine dependence. *British Journal of Psychiatry* 1991;158:511-6. [36]
398. Myrick H, Brady KT, Malcolm R. Divalproex in the treatment of alcohol withdrawal. *American Journal of Drug and Alcohol Abuse* 2000;26(1):155-60. [20]
399. Naber D, Haasen C. The German model project for heroin assisted treatment of opioid dependent patients - a multi-centre randomised, controlled treatment study. Hamburg, DE: Centre for Interdisciplinary Addiction Research of Hamburg University, 2006. [40]
400. Naranjo CA, Sellers EM, Chater K, Iversen P, Roach C, Sykora K. Nonpharmacologic intervention in acute alcohol withdrawal. *Clinical Pharmacology and Therapeutics* 1983;34(2):214-9. [21]
401. Nemes S, Wish ED, Messina N. Comparing the impact of standard and abbreviated treatment in a therapeutic community. Findings from the district of Columbia treatment initiative experiment. *Journal of Substance Abuse Treatment* 1999;17(4):339-47. [38]
402. 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. [4]

403. 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. [8]
404. Newman IM, Anderson CS, Farrell KA. Role rehearsal and efficacy: Two 15 month evaluations of a ninth grade alcohol education programme. *Journal of Drug Education* 1992;22:55-67. [42]
405. Newman R, Whitehill W. Double-blind comparison of methadone and placebo maintenance treatments of narcotic addicts in Hong Kong. *Lancet* 1979;September 8:485-488. [1]
406. Nielsen AL, Scarpitti FR, Inciardi J A. Integrating the therapeutic community and work release for drug-involved offenders The CREST Program. *Journal of Substance Abuse Treatment* 1996;13(4):349-58. [39]
407. Nigam AK, Ray R, Tripathi BM. Buprenorphine in opiate withdrawal: a comparison with clonidine. *Journal of Substance Abuse Treatment* 1993;10(4):391-4. [13]
408. Nimmerrichter AA, Walter H, Gutierrez-Lobos KE, Lesch OM. Double-blind controlled trial of gamma-hydroxybutyrate and clomethiazole in the treatment of alcohol withdrawal. *Alcohol and Alcoholism* 2002;37(1):67-73. [20]
409. Nunes EV, McGrath PJ, Quitkin FM, Ocepek-Welikson K, Stewart JW, Koening T et al. Imipramine treatment of cocaine abuse: possible boundaries of efficacy. *Drug and Alcohol Dependence* 1995;39:185-95. [27]
410. Nuttbrock LA, Rahav M, Rivera JJ, Ng-Mak DS, Link BG. Outcomes of homeless mentally ill chemical abusers in community residences and a therapeutic community. *Psychiatric Services* 1998;49(1):68-76. [38]
411. O'Brien CP, Childress AR, Arndt IO, McLellan AT, Woody GE, Maany I. Pharmacological and behavioral treatments of cocaine dependence: controlled studies. *Journal of Clinical Psychiatry* 1988;49 suppl:17-22. [27]
412. O'Brien JE, Meyer RE, Thoms DC. Double-blind comparison of lorazepam and diazepam in the treatment of the acute alcohol abstinence syndrome. *Current Therapeutic Research, Clinical and Experimental* 1983;34(5):825-31. [21]
413. Ockene JK, Adams A, Hurley TG, Wheeler EV, Hebert JR. Brief physician- and nurse practitioner-delivered counseling for high-risk drinkers: does it work? *Archives of Internal Medicine* 1999;159(18):2198-2205. [24]
414. 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. [13] [15]
415. 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. [15]
416. Oliansky DM, Wildenhaus KJ, Manlove K, Arnold T, Schoener EP. Effectiveness of brief interventions in reducing substance use among at-risk primary care patients in three community-based clinics. *Substance Abuse* 1997;18(3):95-103. [44]
417. Oliveto A, Kosten TR, Schottenfeld R, Falcioni J, Ziedonis D. Desipramine, amantadine, or fluoxetine in buprenorphine-maintained cocaine users. *Journal of Substance Abuse Treatment* 1995; 12(6):423-8. [28]
418. 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. [8]
419. 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. [4]
420. O'Malley SS, Jaffe AJ, Chang G, Schottenfeld RS, Meyer RE, Rounsaville B. Naltrexone and coping skills therapy for alcohol dependence: a controlled study. *Archives of General Psychiatry* 1992;49:881-7. [19]
421. O'Malley SS, Rounsaville BJ, Farren C, Namkoong K, Wu R, Robinson J et al. Initial and maintenance naltrexone treatment for alcohol dependence using primary care versus specialty care. *Archives of Internal Medicine* 2003;163:1695-1704. [19]
422. O'Neill K, Baker A, Cooke M, Collins E, Heather N, Wodak A. Evaluation of a cognitive-behavioural intervention for pregnant injecting drug users at risk of HIV infection. *Addiction* 1996;91(8):1115-25. [41]
423. 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. [13]
424. Oslin D, Liberto JG, O'Brien J, Krois S, Norbeck J. Naltrexone as an adjunctive treatment for older patients with alcohol dependence. *The American Journal of Geriatric Psychiatry* 1997a;5(4):324-32. [19]

425. 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. [29]
426. Overall JE, Brown D, Williams JD, Neill LT. Drug treatment of anxiety and depression in detoxified alcoholic patients. *Archives of General Psychiatry* 1973;29(2):218-25. [21]
427. Palestine ML, Alatorre E. Control of acute alcoholic withdrawal symptoms: a comparative study of haloperidol and chlordiazepoxide. *Current Therapeutic Research, Clinical and Experimental* 1976;20(3):289-99. [21]
428. Palinkas LA, Atkins CJ, Miller C, Ferreira D. Social Skills Training for Drug Prevention in High-Risk Female Adolescents. *Preventive Medicine* 1996;25:692-701. [42] [44]
429. Pani PP, Maremmani I, Pirastu R, Tagliamonte A, Gessa GL. Buprenorphine: A controlled trial in the treatment of opioid dependence. *Drug and Alcohol Dependence* 2000;60(1):39-50.
430. 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. [8]
431. Pena-Ramos A, Hornberger R. MMPI and drug treatment in alcohol withdrawal. *Journal of Clinical Psychiatry* 1979;40(8):361-4. [21]
432. Pena-Ramos A. Thioridazine HCl Versus. chlordiazepoxide HCl in controlling symptoms attributable to alcohol withdrawal. *Diseases of the Nervous System* 1977;38(3):143-7. [21]
433. Pentz MA, Dwyer JH, MacKinnon DP, Flay BR, Hansen WB, Wang EYI et al. A multi-community trial for primary prevention of adolescent drug abuse: effects on drug use prevalence. *JAMA, The Journal of the American Medical Association* 1989;261:3259-66. [42]
434. Perez de los Cobos J, Duro P, Trujols J, Tejero A, Batle F, Ribalta E et al. Methadone tapering plus amantadine to detoxify heroin dependent inpatients with or without an active cocaine use disorder: two randomised controlled trials. *Drug and Alcohol Dependence* 2001; 63:187-95. [28]
435. Perneger TV, Giner F, del Rio M, Mino A. Randomised trial of heroin maintenance programme for addicts who fail in conventional drug treatments. *British Medical Journal* 1998;317(7150):13-8. [6]
436. Perry CL, Grant M. Comparing peer-led to teacher-led youth alcohol education in four countries. (Australia, Chile, Norway and Swaziland.). *Alcohol Health and Research World* 1988;12:322-6. [42]
437. Perry CL, Komro KA, Veblen-Mortensen S, Bosma LM, Farbaksh K, Munson KA et al. A randomized controlled trial of the middle and junior high school DARE and DARE plus programs. *Archives of Paediatrics and Adolescent Medicine* 2003;157(2):178-84. [44]
438. Perry CL, Williams CL, Veblen-Mortenson S, Toomey TL, Komro KA, Anstine PS et al. Project Northland: Outcomes of a Communitywide Alcohol Use Prevention program during Early Adolescence. *American Journal of Public Health* 1996;86(7):956-65. [42]
439. Petersilia J, Turner S, Deschenes EP. Intensive supervision programs for drug offenders. In: JM Byrne & AJ Lurigio, editor(s). *Smart sentencing: The emergence of intermediate sanctions*. Thousand Oaks, CA: Sage Publications Inc, 1992:18-37. [39]
440. 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. [4]
441. Petitjean S, von Bardeleben U, Weber M, Ladewig D. Buprenorphine versus methadone in opiate detoxification: preliminary results. *Drug and Alcohol Dependence*. Vol. 66. 2002:Suppl 138. [13]
442. 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
443. 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 [8] [31]
444. 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. [31]



445. 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;57:395-404. [2] [8]
446. Project MATCH Research Group. Matching alcoholism treatments to client heterogeneity: treatment main effects and matching effects on drinking during treatment. *Journal of Studies on Alcohol* 1998;59:631-9. [22]
447. Radouco-Thomas S, Garcin F, Guay D, Marquis PA, Chabot F, Huot J et al. Double blind study on the efficacy and safety of tetramate and chlordiazepoxide in the treatment of the acute alcohol withdrawal syndrome. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry* 1989;13(1-2):55-75. [20] [21]
448. Rapp RC, Siegal HA, Li L, Saha P. Predicting postprimary treatment services and drug use outcome: a multivariate analysis. *American Journal of Drug and Alcohol Abuse* 1998;24(4):603-15. [40]
449. Rapp RC, Xu J, Carr CA, Lane DT, Wang J, Carlson RG. Treatment barriers identified by substance abusers assessed at a centralized intake unit. *Journal of Substance Abuse Treatment* 2006;30(3):227-35. [40]
450. Rathlev NK, D'Onofrio G, Fish SS, Harrison PM, Bernstein E, Hossack RW et al. The lack of efficacy of phenytoin in the prevention of recurrent alcohol-related seizures. *Annals of Emergency Medicine* 1994;23(3):513-8. [20]
451. Rawson RA, Glazer M, Callahan EJ, Liberman RP. Naltrexone and behaviour therapy for heroin addiction. *NIDA Research Monograph Series* 1979;25:26-43. [7]
452. 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. [31]
453. 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. [17]
454. 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. [26]
455. 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. [30]
456. Reoux JP, Saxon AJ, Malte CA, Baer JS, Sloan KL. Divalproex sodium in alcohol withdrawal: a randomized double-blind placebo-controlled clinical trial. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research* 2001;25(9):1324-9. [20]
457. Resnick RB, Washton AM, Garwood J, Perzel J. LAAM instead of take-home methadone. *NIDA Research Monograph* 1982;41:473-5. [5]
458. 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]
459. Rhodes W, Gross M. Case management reduces drug use and criminality among drug-involved arrestees: An experimental evaluation of and HIV prevention intervention. Washington DC: National Institute of Justice, 1997. [40]
460. 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. [29]
461. Richmond R, Heather N, Wodak A, Kehoe L, Webster I. Controlled evaluation of a general practice-based brief intervention for excessive drinking. *Addiction* 1995;90(1):119-32. [24]
462. Ringwalt C, Ennett ST, Holt KD. An outcome evaluation of project DARE. *Health Education Research* 1991;6:327-37. [42] [43]
463. Ritola E, Malinen L. A double-blind comparison of carbamazepine and clomethiazole in the treatment of alcohol withdrawal syndrome. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 1981;64(3):254-9. [20]
464. Ritson B, Chick J. Comparison of two benzodiazepines in the treatment of alcohol withdrawal: effects on symptoms and cognitive recovery. *Drug and Alcohol Dependence* 1986;18(4):329-34. [21]
465. 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. [5]
466. Robinson BJ, Robinson GM, Maling TJ, Johnson RH. Is clonidine useful in the treatment of alcohol withdrawal? *Alcoholism, Clinical and Experimental Research* 1989;13(1):95-8. [20]

467. 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. [17]
468. Rodriguez-Martos Dauer A, Santamarina Rubio E, Escayola Coris M, Marti Valls J. Brief intervention in alcohol-positive traffic casualties: is it worth the effort? *Alcohol and Alcoholism* 2006;41(1):76-83. [24]
469. Romelsjo A, Andersson L, Barrner H, Borg S, Granstrand C, Hultman O et al. A randomized study of secondary prevention of early stage problem drinkers in primary health care. *British Journal of Addiction* 1989;84(11):1319-27. [24]
470. Rosenbaum DP, Flewelling R, Bailey S, Ringwalt C, Wilkinson D. "Cops in the Classroom": A longitudinal evaluation of Drug Abuse Resistance Education. *Journal of research in Crime and Delinquency* 1994;31:1-31. [42]
471. Rosenbaum DP, Hanson GS. Assessing the effects of school-based drug education: a six-year multilevel analysis of project DARE. *Journal of Research Crime Delinquency* 1998;35(4):381-412. [43]
472. 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. [31]
473. Rosenthal RN, Perkel C, Singh P, Anand O, Miner CR. A pilot open randomized trial of valproate and phenobarbital in the treatment of acute alcohol withdrawal. *American Journal on Addictions* 1998;7(3):189-97. [20]
474. Ross C, Richard L, Potvin L. One year outcome evaluation of an alcohol and drug abuse prevention program in a Quebec high school. *Revue Canadienne Santé Publique* 1998;89(3):166-70. [43]
475. 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. [26]
476. Rossman S, Sridharan S, Gouvís C, Buck J, Morley E. Impact of the Opportunity to Succeed (OPTS) aftercare program for substance-abusing felons: Comprehensive final report. Washington D.C.: Urban Institute, 1999. [39]
477. Rothstein E. Prevention of alcohol withdrawal seizures: the roles of diphenylhydantoin and chlordiazepoxide. *American Journal of Psychiatry* 1973;130(12):1381-2. [20]
478. 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. [8]
479. Rubio G, Jimenez-Arriero MA, Ponce G, Palomo T. Naltrexone versus acamprosate: one year follow-up of alcohol dependence treatment. *Alcohol and Alcoholism* 2001;36(5):419-25. [19]
480. Rubio G, Manzanares J, Lopez-Munoz F, Alamo C, Ponce G, Jimenez-Arriero MA et al. Naltrexone improves outcome of a controlled drinking program. *Journal of Substance Abuse Treatment* 2002;23:361-6. [19]
481. Runion HI, Fowler FN. A double blind study of chlordiazepoxide and hydroxyzine HC1 therapy in acute alcohol withdrawal utilizing chronic electromyography for tremor assessment. *Proceedings of the Western Pharmacology Society* 1978;21:303-9. [21]
482. Sacks S, Sacks JY, McKendrick K, Banks S, Stommel J. Modified TC for MICA offenders: Crime outcomes. *Behavioural Sciences and the Law* 2004;22(4):477-501. [38] [39]
483. Saitz R, Mayo-Smith MF, Roberts MS, Redmond HA, Bernard DR, Calkins DR. Individualized treatment for alcohol withdrawal. A randomized double-blind controlled trial. *The Journal of the American Medical Association* 1994;272(7):519-23. [21]
484. Salehi M, Amanatkar M, Berekatain M. Comparison of the efficacy of methadone and tramadol in opioid-assisted detoxification. *Iranian Journal of Medical Science* 2007;32(1):28-31 [12]
485. Saletu M, Saletu B, Grunberger J, Mader R, Karobath M. Clinical symptomatology and computer analyzed EEG before, during and after anxiolytic therapy of alcohol withdrawal patients. *Neuropsychobiology* 1983;9(2-3):119-34. [21]
486. Sampliner R, Iber FL. Diphenylhydantoin control of alcohol withdrawal seizures. Results of a controlled study. *Journal of the American Medical Association* 1974;230(10):1430-2. [20]
487. San L, Cami 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. [12]
488. San L, Cami 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. [12] [14]

489. 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. [12] [14]
490. San L, Pomarol G, Peri JM, Olle JM, Camí 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. [7]
491. Santo Domingo Carrasco J, Bravo Ortiz MF, Barroso Canizares A, Caballero Martin L. [Double-blind study of the efficacy of tetramate and tiapride in the treatment of alcohol deprivation syndrome]. *Medicina Clinica (Barcelona)* 1985;85(13):533-6. [20]
492. Savage C, Karp EG, Curran SF, Hanlon TE, McCabe OL. Methadone/LAAM maintenance: a comparison study. *Comprehensive Psychiatry* 1976;17(3):415-24. [5]
493. Scaggs LS. A substance abuse awareness prevention program: knowledge, attitudes and behaviours. Unpublished Ph.D. Dissertation, Ohio State University 1985. [42]
494. 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. [8]
495. Schinke SP, Tepavac L, Cole KC. Preventing Substance Use Among Native American Youth: Three-Year Results. *Addictive Behaviours* 2000;25(3):387-97. [42] [44]
496. 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. [31]
497. 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. [13]
498. 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. [4]
499. Schottenfeld RS, Pakes JR, Oliveto A, Ziedonis D, Kosten TR. Buprenorphine vs Methadone maintenance treatment for concurrent opioid dependence and cocaine abuse. *Archives of General Psychiatry* 1997;54:713-20. [2] [4]
500. 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. [3]
501. Schweizer E, Case WG, Garcia Espana F, Greenblatt DJ, Rickels K. Progesterone co-administration in patients discontinuing long-term benzodiazepine therapy: effects on withdrawal severity and taper outcome. *Psychopharmacology* 1995;117(4):424-9. [36]
502. Schweizer E, Rickels K, Case WG, Greenblatt DJ. Carbamazepin treatment in patients discontinuing long-term benzodiazepine therapy. effects on withdrawal severity and outcome. *Archives of General Psychiatry* 1991;48(5):448-52. [36]
503. Scott CK., Sherman RE, Foss MA, Godley L. Impact of centralized intake on case management services. *Journal of Psychoactive Drugs* 2002;34(1):31-7. [40]
504. Scott E, Anderson P. Randomized controlled trial of general practitioner intervention in women with excessive alcohol consumption. *Drug & Alcohol Review* 1991;10(4):313-21. [24]
505. 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 [3]
506. 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. [12] [13]
507. Seifert J, Peters E, Jahn K, Metzner C, Ohlmeier M, te Wildt B et al. Treatment of alcohol withdrawal: chlormethiazole vs. carbamazepine and the effect on memory performance-a pilot study. *Addiction Biology* 2004;9(1):43-51. [20]
508. Sellers EM, Naranjo CA, Harrison M, Devenyi P, Roach C, Sykora K. Diazepam loading: simplified treatment of alcohol withdrawal. *Clinical Pharmacology and Therapeutics* 1983;34(6):822-6. [21]
509. Sellers EM, Zilm DH, Degani NC. Comparative efficacy of propranolol and chlordiazepoxide in alcohol withdrawal. *Journal of Studies on Alcohol* 1977;38(11):2096-108. [21]
510. 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. [5]

511. Senay E, Tennant FS, Washton AM. [Boehringer Ingelheim GmbH report number U85-0844]. Boehringer Ingelheim Pty Ltd 1983. [14]
512. Senay EC, Dorus W, Renault PF. Methadyl acetate and methadone. An open comparison. *JAMA* 1977;237(2):138-42. [5]
513. Senft RA, Polen MR, Freeborn DK, Hollis JF. Brief intervention in a primary care setting for hazardous drinkers. *American Journal of Preventive Medicine* 1997;13(6):464-70. [24]
514. 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. [16]
515. Seppa K. Intervention in alcohol abuse among macrocytic patients in general practice. *Scandinavian Journal of Primary Health Care* 1992;10(3):217-22. [24]
516. 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 [3]
517. Sexter J, Sullivan AP, Wepner SF, Denmark R. Substance abuse: assessment of the outcomes of activities and activity clusters in school-based prevention. *International Journal of Addictions* 1984;19(1):79-92. [43]
518. Sheehan M, Schonfeld C, Ballard R, Schofield F, Najman J, Siskind V. A Three Year Outcome Evaluation of a Theory Based Drink Driving Education Program. *Journal of Drug Education* 1996;26(3):295-312. [42]
519. Shope JT, Copeland LA, Maharg R, Dielman TE. Effectiveness of a High School Alcohol Misuse Prevention Program. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research* 1996;20(5):791-8. [42]
520. Shope JT, Copeland LA, Marcoux BC, Kamp ME. Effectiveness of a School-Based Substance Abuse Prevention Program. *Journal of Drug Education* 1996;26(4):323-37. [42]
521. Shoptaw S, Kintaudi PC, Charuvastra C, Ling W. A screening trial of amantadine as a medication for cocaine dependence. *Alcohol and Drug Dependence* 2002; 66:217-24. [28]
522. 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. [7]
523. Sigelman CK, Bridges LJ, Leach DB, Mack KL, Rinehart CS, Sorongon AG et al. The efficacy of an education program to teach children a scientific theory of how drugs affect behaviour. *Applied Developmental Psychology* 2003;24:573-93. [43]
524. 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. [31]
525. 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. [8]
526. Silverman K, Sviks D, Robles E, Stitzer M, Bigelow GE. A reinforcement-based therapeutic workplace for the treatment of drug abuse: six-month abstinence outcomes. *Experimental and clinical psychopharmacology* 2001;9(1):14-23. [31] [41]
527. 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. [31]
528. 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 [3]
529. Sinha R, Easton C, Renee-Aubin L, Carroll KM. Engaging young probation-referred marijuana-abusing individuals in treatment: a pilot trial. *American Journal of Addiction* 2003;12(4):314-23. [35]
530. 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. [30]
531. 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. [30]
532. Snow DL, Tebes JK, Arthur MW, Tapasak RC. Two-year follow-up of a social-cognitive intervention to prevent substance use. *Journal of Drug Education* 1992;22(2):101-14 [43]

533. 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. [26]
534. Solomon J, Rouck LA, Koepke HH. Double-blind comparison of lorazepam and chlordiazepoxide in the treatment of the acute alcohol abstinence syndrome. *Clinical Therapeutics* 1983;6(1):52-8. [21]
535. 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. [12]
536. Sorensen JL, Dilley J, London J, Okin RL, Delucchi KL, Phibbs CS. Case management for substance abusers with HIV/AIDS: a randomized clinical trial. *American Journal of Drug and Alcohol Abuse* 2003;29(1):133-50. [40]
537. Sorensen JL, Masson CL, Delucchi K, Sporer K, Barnett PG, Mitsuishi F, et al. Randomized trial of drug abuse treatment-linkage strategies. *Journal of Consulting and Clinical Psychology* 2005;73(6):1026-35. [40]
538. Sos I, Kiss N, Csorba J, Gerevich J. A tizanidin hatekonyosaga heroinfuggo betegekek akut megvonasi tuneteinek kezeleseben [Tizanidine in the treatment of acute withdrawal symptoms in heroin dependent patients]. *Orvosi Hetilap* 2000;141(15):783-6. [14]
539. Spies CD, Dubisz N, Neumann T, Blum S, Muller C, Rommelspacher H et al. Therapy of alcohol withdrawal syndrome in intensive care unit patients following trauma: results of a prospective, randomized trial. *Critical Care Medicine* 1996;24(3):414-22. [20] [21]
540. Spies CD, Otter HE, Huske B, Sinha P, Neumann T, Rettig J et al. Alcohol withdrawal severity is decreased by symptom-oriented adjusted bolus therapy in the ICU. *Intensive Care Medicine* 2003;29(12):2230-8. [21]
541. Spoth RL, Lopez Reyes M, Redmond C, Shin C. Assessing a public Health Approach to Delay Onset and Progression of Adolescent Substance Use: Latent Transition and Log-Linear Analyses of Longitudinal Family Preventive Intervention Outcomes. *Journal of Consulting and Clinical Psychology* 1999;67(5):619-30. [42] [44]
542. Spoth RL, Redmond C, Trudeau L, Shin C. Longitudinal Substance Initiation Outcomes for a Universal Preventive Intervention Combining Family and School Programs. *Psychology of Addictive Behaviours* 2002 Jun;16(2):129-34 [42] [44]
543. 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* 1999;33:94-8. [34]
544. St Pierre TL, Kaltreider DL, Mark MM, Aikin KJ. Drug prevention in a community setting: A longitudinal study of the relative effectiveness of a three year primary prevention programme in Boys and Girls Clubs across the nation. *American Journal of Community Psychology* 1992;20:673-706. [42]
545. Stanhope JM. The use of carbamazepine in chormethiazole-modified withdrawal from alcohol. *Australian Drug and Alcohol Review* 1989;8:5-8. [20]
546. 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 [3]
547. 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 [12]
548. Stephens RS, Roffman RA, Curtin L. Comparison of extended versus brief treatments for marijuana use. *Journal of Consulting and Clinical Psychology* 2000;68(5):898-908. [35]
549. Stephens RS, Roffman RA, Simpson EE. Treating adult marijuana dependence: a test of the relapse prevention model. *Journal of Consulting and Clinical Psychology* 1994;62(1):92-9. [35]
550. 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. [8]
551. 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. [4]
552. 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. [4]
553. 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]

554. 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. [2]
555. 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 [3]
556. Stuppaeck C, Whitworth A, Deisenhammer E, Honeder M, Kurz M, Telsner S. Vigabatrin in the Treatment of Alcohol Withdrawal Syndrome : a Double-Blind , Randomized Study. XXlst Collegium Internationale Neuro-psychofarmacologicum, Glasgow, Scotland.12th-16th July, 1998 1998:PW13010. [20]
557. Stuppaeck CH, Pycha R, Miller C, Whitworth AB, Oberbauer H, Fleischhacker WW. Carbamazepine versus oxazepam in the treatment of alcohol withdrawal: a double-blind study. *Alcohol and Alcoholism* 1992;27(2):153-8. [20] [21]
558. 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]
559. Sussman S, Dent CW, Craig S, Ritt-Olsen A, McCuller WJ. Development and immediate impact of a self-instruction curriculum for an adolescent indicated drug abuse prevention trial. *Journal of Drug Education* 2002;32(2):121-37. [43]
560. Sussman S, Dent CW, Stacy AW, Craig S. One-Year Outcomes of Project Towards No Drug Abuse. *Preventive Medicine* 1998;27:632-42. [42] [43]
561. Svikis D, Lee JH, Haug N, Stitzer M. Attendance incentives for outpatient treatment: effects in methadone- and nonmethadone-maintained pregnant drug dependent women. *Drug and Alcohol Dependence* 1997;48(1):33-41. [41]
562. Tait RJ, Ngo HT, Hulse GK. Mortality in heroin users 3 years after naltrexone implant or methadone maintenance treatment. *Journal of Substance Abuse Treatment* in press. [10]
563. 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 and Alcohol Dependence* 2006;83(2):174-80. [3]
564. Teijeiro J. Etude comparee en double-aveugle de l'atrium 300 et de l'hemineurine chez des alcooliques chroniques [A double-blind comparative study of atrium 300 and heminiurine in chronic alcoholics]. *Medicine et Hygiene (Geneve)* 1975;33(1164):1141-2. [20]
565. Tennant FS Jr :Sagherian AA. Double-blind comparison of amantadine and bromocriptine for ambulatory withdrawal from cocaine dependence. *Archives of Internal Medicine* 1987;147(1):109-12. [28]
566. 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. [12]
567. Tennant FS, Tarver AL. Double-blind comparison of desipramine and placebo in withdrawal from cocaine dependence. *NIDA Research Monograph Series* 1985;55:159-63. [27]
568. 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. [32]
569. 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 [3]
570. Thompson WL, Johnson AD, Maddrey WL. Diazepam and paraldehyde for treatment of severe delirium tremens. A controlled trial. *Annals of Internal Medicine* 1975;82(2):175-80. [20]
571. 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. [8]
572. Tomson Y, Romelsjo A, Aberg H. Excessive drinking - Brief intervention by a primary health care nurse: A randomized controlled trial. *Scandinavian Journal of Primary Health Care* 1998;16(3):188-92. [24]
573. Torrens M, Castillo C, Pérez-Solà V. Retention in a low-threshold methadone maintenance program. *Drug and Alcohol Dependence* 1996;41:55-9. [2]
574. Triffleman E, Deluchi K, Tunis S, Banys P, Hall S. Desipramine in the treatment of 'crack' cocaine dependence Preliminary results. *National Institute on Drug Abuse Research Monograph Series* 1992;132:317. [27]

575. Tubridy P. Alprazolam versus chlormethiazole in acute alcohol withdrawal. *British Journal of Addiction* 1988;83(5):581-5. [20] [21]
576. 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]
577. Tyrer P, Ferguson B, Hallstrom C, Michie M, Tyrer S, Cooper S, et al. A controlled trial of dothiepin and placebo in treating benzodiazepine withdrawal symptoms. *British Journal of Psychiatry* 1996;168:457-61. [36]
578. 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. [12] [13]
579. 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. [15]
580. Valentine J, Griffith J, Ruthazer R, Gottlieb B, Keel S. Strengthening causal inference in adolescent drug prevention studies: methods and findings from a controlled study of the Urban Youth Connection Program. *Drugs and Society* 1998;12(1/2):127-45. [43]
581. 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]
582. 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. [6]
583. 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. *British Medical Journal* 2003;327:310-6. [6]
584. Vanichseni S, Wongsuwan B, The Staff of BMA Narcotics Clinic No.6, 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):1313-1320. [1]
585. Vining E, Kosten TR, Kleber HD. Clinical utility of rapid clonidine naltrexone detoxification for opioid abusers. *British Journal of Addiction* 1988;83(5):567-75. [15]
586. Volpicelli Jr, Alterman AI, Hayashida M, O'Brien CP. Naltrexone in the treatment of alcohol dependence. *Archives of General Psychiatry* 1992;49:876-80. [19]
587. Volpicelli JR, Rhines K, Rhines JS, Volpicelli LA, Alterman AI, O'Brien CP. Naltrexone and alcohol dependence. *Archives of General Psychiatry* 1997;54:737-42. [19]
588. 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]
589. 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]
590. Wagenaar AC, Murray DM, Gehan JP, Wolfson M, Forster JL, Toomey TL, Perry CL et al. Communities Mobilizing for Change on Alcohol: Outcomes from a Randomized Community Trial. *Journal of Studies on Alcohol* 2000;61:85-94. [42]
591. Wallace P, Cutler S, Haines A. Randomised controlled trial of general practitioner intervention in patients with excessive alcohol consumption. *British Medical Journal* 1988;297(6649):663-8. [24]
592. Walsh DC, Hingson RW, Merrigan DM, Levenson SM, Cupples LA, Heeren T, et al. A randomized trial of treatment options for alcohol-abusing workers. *The New England Journal of Medicine* 1991;325(11):775-82. [22]
593. Wang RI, Young LD. Double-blind controlled detoxification from buprenorphine. *NIDA Research Monograph* 1996;162:114. [13]
594. Washton A M, Resnick R B. Clonidine versus methadone for opiate detoxification. *Lancet* 13-12-1980;2(8207):1297. [12] [14]
595. Weddington WW, Brown BS, Haertzen CA, Hess JM, Mahaffey JR, Kolar AF et al. Comparison of Amantadine Combined with Psychotherapy for Treatment of Cocaine Dependence. *American Journal on Drug and Alcohol Abuse* 1991;17:137-52. [27] [28]
596. Werch CE, Anzalone DM, Brokiewicz LM, Felker J, Carlson JM, Castellon-Vogel EA. An Intervention for Preventing Alcohol Use Among Inner-city Middle School Students. *Archives of Family Medicine* 1996;5(3):146-52. [42]

597. Werch CE, Carlson JM, Pappas DM, DiClemente CC. Brief Nurse Consultations for Preventing Alcohol Use Among Urban Youth. *Journal of School Health* 1996;66(9):335-8. [42]
598. Werch CE, Carlson JM, Pappas DM, Edgemon P, Di Clemente CC. Effects of a Brief Alcohol Preventive Intervention for Youth Attending School Sports Physical Examinations. *Substance Use and Misuse* 2000;35(3):421-32. [42]
599. Werch CE, Pappas DM, Carlson JM, DiClemente CC. Short and Long Term Effects of a Pilot Prevention Program to Reduce Alcohol Consumption. *Substance Use and Misuse* 1998;33(11):2303-21. [42]
600. Werch CE, Pappas DM, Carlson JM, Edgemon P, Sinder JA, DiClemente CC. Evaluation of a Brief Alcohol Prevention Program for Urban School Youth. *American Journal of Health Behaviour* 2000;24(2):120-31. [42]
601. Werch CE, Young M, Clark M, Garrett C, Hooks S, Kersten C. Effects of a take-home drug prevention program on drug-related communication and beliefs of parents and children. *Journal of School Health* 1991;61(8):346-50. [43]
602. Wexler HK, De Leon G, Thomas G, Kressel D, Peters J. The Amity prison TC evaluation. *Criminal Justice and Behaviour* 1999;26(2):147-67. [38] [39]
603. 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. [5]
604. Wilhelmson BU, Laberg JC, Klepp K. Evaluation of two Student and Teacher involved Alcohol Prevention Programmes. *Addiction* 1994;89:1157-65. [42]
605. 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 [3]
606. Williams AF, DiCocco LM, Unterberger H. Philosophy and Evaluation of an Alcohol Education Programme. *Quarterly Journal of Studies on Alcohol* 1968 1968;29:685-702. [42]
607. Wilson A, Vulcano BA. Double-blind trial of alprazolam and chlordiazepoxide in the management of the acute ethanol withdrawal syndrome. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research* 1985;9(1):23-7. [21]
608. Wilson BK, Elms RR, Thomson CP. Outpatient versus hospital methadone detoxification: An experimental comparison. *International Journal of the Addictions* 1975;10(1):13-21. [18]
609. Winhusen TM, Somoza EC, Harrer JM, Mezinskis JP, Montgomery MA, Goldsmith RJ et al. A placebo-controlled screening trial of tiagabine, sertraline and donepezil as cocaine dependence treatments. *Addiction* 2005;100(Suppl 1):68-77. [26]
610. Wolchik SA, Sandler IN, Millsap RE, Plummer BA, Greene SM, Anderson ER et al. Six-year follow-up of preventive interventions for children of divorce: a randomized controlled trial. *JAMA* 2002;288(15):1874-81. [44]
611. 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. [8]
612. 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. [8]
613. Worner TM. Propranolol versus diazepam in the management of the alcohol withdrawal syndrome: double-blind controlled trial. *American Journal of Drug and Alcohol Abuse* 1994;20(1):115-24. [21]
614. Wu Y, Stanton BF, Galbraith J, Kaljee L, Cottrell L, Li X, et al. Sustaining and broadening intervention impact: randomized trial of 3 adolescent risk reduction approaches. *Pediatrics* 2003;111(1):32-8. [41]
615. Wu Z, Detels R, Zhang J, Li V, Li J. Community-based trial to prevent drug use among youth in Yunnan, China. *American Journal of Public Health* 2002;92(12):1952-7. [44]
616. Yancovitz S, Des Jarlais D, Peskoe Peyser N, Drew E, Friedman P, Trigg H, Robinson J. A randomized trial of an interim methadone maintenance clinic. *Am J of Pub Health* 1991;81:1185 - 1191. [1]
617. 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. [17]
618. 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 [12]



619. Zaks A, Fink M, Freedman AM. Levomethadyl in maintenance treatment of opiate dependence. *JAMA* 1972;220(6):811-3. [5]
620. 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. [9] [40]
621. Zemore SE, Kaskutas LA, Ammon LN. In 12-step groups, helping helps the helper. *Addiction* 2004;99(8):1015-23. [22]

## Riferimenti bibliografici dei Protocolli

1. Rösner S, Leucht S, Cook C, Loughlin P, Mangal R. Acamprosate for alcohol dependence. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2003, Issue 3. DOI: 10.1002/14651858.CD004332
2. Yu S, Ying L. Acupuncture for opioid dependence. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2002, Issue 4. DOI: 10.1002/14651858.CD003661
3. Fox C, Loughlin P, Cook C. Disulfiram for alcohol dependence. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2003, Issue 3. DOI: 10.1002/14651858.CD004331
4. Pani PP, Amato L, Davoli M, Vecchi S. Disulphiram for the treatment of cocaine dependence. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008, Issue 2. DOI: 10.1002/14651858.CD007024
5. Castells X, Casas M, Bosch R, Ramos-Quiroga JAntoni, Roncero C, Vidal X, Capellà D. Efficacy of Psychostimulant Drugs for Cocaine Dependence. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008, Issue 4. DOI: 10.1002/14651858
6. Vaz de Lima FBenites, da Silveira DX, Andriolo RB. Effectiveness and safety of topiramate for drug dependents. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008, Issue 4. DOI: 10.1002/14651858.CD007369
7. Leone MA, Avanzi G, Lo Iacono A, Vigna-Taglianti F, Faggiano F. Gamma-hydroxybutyrate (GHB) for prevention and treatment of alcohol withdrawal. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 4. DOI: 10.1002/14651858.CD006266
8. McQueen J, Allan L, Mains D, Coupar F. Brief interventions for heavy alcohol users admitted to general hospital wards. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005, Issue 2. DOI: 10.1002/14651858.CD005191
9. Moreira MT, Foxcroft D. Social norms interventions to reduce alcohol misuse in University or College students. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007, Issue 4. DOI: 10.1002/14651858.CD006748
10. Thomas RE, Lorenzetti D, Spragins W. Mentoring of children and adolescents for preventing drug and alcohol use. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008, Issue 4. DOI: 10.1002/14651858
11. Smith EJ., Terplan M, Lui S. Pharmacologic Interventions for Pregnant Women Enrolled in Alcohol Treatment. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008, Issue 4. DOI: 10.1002/14651858.CD007361
12. Coombes L, Allen D, Foxcroft D, Guydish J. Motivational interviewing for the prevention of alcohol misuse in young people. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008, Issue 2. DOI: 10.1002/14651858.CD007025
13. Bo L, Wu T, Feng L, Wei-na J. Traditional chinese medicine for opioid withdrawal syndrome. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 2. DOI: 10.1002/14651858.CD006038
14. Minozzi S, Amato L, Parmelli E. Detoxification treatments for opiate dependent adolescents. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007, Issue 4. DOI: 10.1002/14651858.CD006749
15. Minozzi S, Amato L, Vecchi S. Maintenance treatments for opiate dependent adolescent. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008, Issue 3. DOI: 10.1002/14651858.CD007210
16. Shand F, Sannibale C, Ferguson J. Selective serotonin reuptake inhibitors for the treatment of alcohol use disorders. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005, Issue 3. DOI: 10.1002/14651858.CD005337
17. Silva de Lima M, Soares B, Farrell M. Psychosocial interventions for alcohol use disorders. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2001, Issue 2. DOI: 10.1002/14651858.CD003027
18. Muckle W, Oyewumi L, Robinson V, Tugwell P, ter Kuile A. Managed alcohol as a harm reduction intervention for alcohol addiction in populations at high risk for substance abuse. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007, Issue 4. DOI: 10.1002/14651858.CD006747



Realizzazione grafica, coordinamento editoriale e impaginazione a cura di  
Giordano Carosi  
Dipartimento del Farmaco, Istituto Superiore di Sanità

Finito di stampare nel mese di ottobre 2008 dal  
Centro Stampa De Vittoria Srl  
Via degli Aurunci, 19 - 00185 Roma

OSSERVATORIO  
O|S|S|F|A|D  
FUMO ALCOL E DROGA

[www.iss.it/ofad](http://www.iss.it/ofad)