

Trattamento dei disturbi da uso di sostanze

Nancy M. Petry, Ph.D.
David M. Ledgerwood, Ph.D.
James R. McKay, Ph.D.

Psicoterapia e farmacoterapia, nel trattamento dei disturbi da uso di sostanze, vengono frequentemente associate. Per ridurre il craving o l'uso di una sostanza, in genere, si utilizzano i farmaci, mentre la psicoterapia è volta a incoraggiare l'astinenza, a insegnare nuove strategie di coping o ad aumentare la motivazione ad affrontare i problemi correlati a droga o alcol.

In ambito clinico e di ricerca vengono ampiamente utilizzati interventi psicosociali per curare i disturbi da uso di alcol e sostanze. In questo capitolo discuteremo di sei approcci psicoterapeutici applicati alla dipendenza da alcol, cocaina e oppioidi: interventi

Si ringrazia Mary E. McCaul, Ph.D., per il contributo fornito alla versione originale di questo capitolo.

brevi; l'intervista motivazionale/terapia mirata all'aumento della motivazione; le terapie cognitivo-comportamentali; i trattamenti comportamentali, inclusi l'approccio di rinforzo comunitario e il *contingency management*; la terapia comportamentale di coppia e la facilitazione a 12 fasi. Descriveremo, inoltre, gli studi in cui è stata valutata l'efficacia di un trattamento farmacologico in combinazione con una o più di queste psicoterapie. Nella seconda sezione del capitolo esamineremo le ricerche sulle interazioni tra trattamenti farmacologici e psicosociali.

Psicoterapie per i disturbi da uso di sostanze

Interventi brevi

Gli interventi brevi sono incentrati sulla modificazione del comportamento in poche sedute. Questa strategia di counseling può durare da 5 minuti a 4 sedute da 60 minuti ciascuna. Fleming e Manwell (1999) hanno descritto 5 fasi comuni a molti interventi brevi: 1) fornire valutazione e feedback; 2) negoziare un obiettivo in relazione all'astinenza o a un consumo minimo della sostanza; 3) utilizzare tecniche di modificazione del comportamento, quali l'individuazione delle situazioni ad alto rischio; 4) fornire materiale informativo sull'uso di sostanze e sulle sue conseguenze; 5) garantire un follow-up per seguire i progressi del paziente.

Sono state pubblicate numerose meta-analisi che, in genere, concordano sull'efficacia degli interventi brevi nel ridurre l'utilizzo di alcol (per esempio, Kaner et al., 2007; Moyer et al., 2002; Sullivan et al., 2011). Gli effetti benefici possono durare anche 1 anno. Gli interventi più lunghi non indurrebbero risultati migliori rispetto a quelli brevi, che possono essere effettuati da personale non medico. Tuttavia, analisi su sottogruppi hanno evidenziato che l'effetto è maggiore negli uomini piuttosto che nelle donne. Per valutare i potenziali benefici degli interventi brevi sulle donne ed esaminarne gli effetti a lungo termine sono necessarie ulteriori ricerche.

Gli interventi brevi sono stati applicati anche a soggetti affetti da disturbi da uso di sostanze illecite. Nuove evidenze sembrano suggerire che questi interventi possono essere efficaci anche nel ridurre l'uso di cocaina e di oppioidi (Bernstein et al., 2005; Humeniuk et al., 2012; Madras et al., 2009), ma gli effetti a lungo termine richiedono ulteriori indagini.

Gli interventi brevi sono stati applicati in trial di farmacoterapia, in particolare su soggetti con dipendenza da alcol. Per esempio, Kranzler et al. (2003) hanno pubblicato i risultati di uno studio sull'efficacia di un training breve (4 sedute) sulle capacità di coping per forti bevitori. I pazienti sono stati randomizzati a una delle seguenti 4 condizioni: somministrazione quotidiana di placebo, somministrazione quotidiana di naltrexone, somministrazione mirata di placebo, somministrazione mirata di naltrexone. Ai soggetti randomizzati alla condizione di somministrazione mirata è stato insegnato ad assumere il farmaco nelle situazioni ad alto rischio e questi pazienti hanno mostrato una riduzione

nel consumo di alcol finché avevano a disposizione il farmaco per almeno 3 giorni alla settimana. Tra i pazienti randomizzati alla somministrazione quotidiana del farmaco, il consumo di alcol risultava ridotto solo tra quelli che ricevevano il naltrexone. Pertanto, nei forti bevitori, gli interventi brevi possono risultare utili se associati a farmaci in grado di ridurre il consumo di alcol.

Intervista motivazionale/Terapia mirata all'aumento della motivazione

L'intervista motivazionale è stata sviluppata da Miller e Rollnick (2002) ed è in parte basata sulle fasi transteoretiche del modello del cambiamento (Prochaska e DiClemente, 1986). L'intervista motivazionale è mirata ad aumentare la motivazione del paziente a ridurre o interrompere l'uso di sostanze, incoraggiandolo a modificare il proprio comportamento e aiutandolo a utilizzare le proprie risorse interpersonali e di coping. Le tecniche dell'intervista motivazionale includono l'esprimere empatia e il mantenere un atteggiamento non giudicante. L'ambivalenza del paziente riguardo all'uso di sostanze viene affrontata e il terapeuta fornisce un feedback sulle capacità e sulle debolezze del paziente, fornendogli consigli e sostenendone l'autoefficacia (Miller e Rollnick, 2002). L'intervista motivazionale può risultare di particolare interesse dal momento che si tratta di un intervento breve, facilmente utilizzabile in diversi setting dedicati al trattamento farmacologico dei disturbi da uso di sostanze.

L'efficacia dell'intervista motivazionale è stata valutata nel trattamento dell'abuso di alcol e di sostanze. Nell'ambito del Progetto MATCH del National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism (NIAAA) è stata utilizzata una versione dell'intervista motivazionale breve (4 sedute) e strutturata, denominata *terapia motivazionale* (Motivational Enhancement Therapy, MET); questa tecnica è stata confrontata con interventi di 12 sedute consistenti nella terapia cognitivo-comportamentale (CBT) o nella facilitazione a 12 fasi. La MET è risultata ugualmente efficace dei due trattamenti più lunghi e ha mostrato una maggiore efficacia nei pazienti collerici (Project MATCH Research Group, 1997). Studi successivi hanno confermato i benefici dell'intervista motivazionale e degli approcci di MET nel ridurre l'uso di alcol in diverse popolazioni (Adamson e Sellman, 2008; LaBrie et al., 2008), ma tale approccio non è sempre risultato superiore ad altri trattamenti attivi (Nyamathi et al., 2010).

Alcuni trial farmacoterapeutici sull'alcol hanno utilizzato l'intervista motivazionale o la MET. Per esempio, Anton et al. (2004) hanno condotto uno studio in doppio cieco esaminando l'efficacia del nalmefene nella prevenzione delle ricadute in pazienti dipendenti da alcol che da poco avevano smesso di bere ($N = 270$). Nel tentativo di ridurre ulteriormente l'uso di alcol e di incoraggiare l'adesione alla terapia, è stata associata anche la MET. È stato assunto più del 90% delle dosi dei farmaci prescritti e il 90% dei pazienti ha partecipato alle prime 2 sedute di MET. I pazienti in tutti i gruppi avevano meno giorni di consumo ingente di alcol, più giorni di astinenza e un ridotto craving per l'alcol col trattamento, ma non è stato osservato alcun effetto del farmaco sulle variabili alcol-correlate.

Altri trial clinici hanno utilizzato in modo simile la MET o l'intervista motivazionale come intervento psicosociale di base e hanno riscontrato tassi relativamente elevati di adesione alla terapia farmacologica, astinenza dall'alcol e aderenza alla terapia (Heffner et al., 2010; Kranzler et al., 2004). Nonostante in questi studi la MET abbia contribuito a una maggiore astinenza e all'adesione al trattamento, è opportuno effettuare dei trial sull'efficacia della MET nel contesto di trial di farmacoterapia per l'alcol.

Pochi report pubblicati hanno esaminato l'impiego dell'intervista motivazionale o della MET nei pazienti dipendenti da cocaina e da oppioidi. Uno studio pilota ha riportato che un singolo incontro con intervista motivazionale era associato a una riduzione dell'uso della sostanza e dell'attività sessuale in 25 prostitute che facevano uso di sostanze illecite, soprattutto eroina e cocaina (Yahne et al., 2002). In un altro studio (Stotts et al., 2001), 105 pazienti dipendenti da cocaina sono stati assegnati in maniera randomizzata a: 1) disintossicazione standard dalla cocaina e trattamento standard, che consisteva in valutazione e psicoeducazione, o 2) trattamento standard più MET. I pazienti sottoposti a MET avevano fornito un maggior numero di campioni di urine liberi da cocaina e utilizzavano maggiormente le abilità comportamentali di coping rispetto ai pazienti sottoposti al trattamento standard. Alcuni studi hanno evidenziato che la MET è particolarmente efficace nei pazienti dipendenti da cocaina e da oppioidi, che si presentano per essere sottoposti a trattamento con una scarsa motivazione nella disintossicazione (Rohsenow et al., 2004). Studi ulteriori hanno dimostrato che l'aggiunta della MET agli incontri di CBT per la dipendenza da cocaina può determinare una migliore partecipazione al trattamento e un maggiore desiderio di astinenza, senza necessariamente aumentare il tasso di astinenza dalla sostanza (McKee et al., 2007).

Ulteriori studi hanno riscontrato risultati misti per l'intervista motivazionale o la MET rispetto ad altri approcci psicoterapeutici. In un trial clinico randomizzato ($N = 198$), che ha confrontato soggetti dipendenti da cocaina sottoposti a intervista motivazionale con individui identificabili come controlli, non sono state riscontrate differenze significative nel numero di giorni di uso di cocaina nel campione totale (Stein et al., 2009). Tuttavia, quando sono stati esaminati solo quanti avevano fatto uso di cocaina per 15 giorni o più al mese, l'intervista motivazionale aveva fatto registrare migliori risultati. Un altro studio, che ha confrontato soggetti ($N = 44$) con disturbi psicotici e disturbi da uso di sostanze concomitanti, ha riscontrato che gli individui che facevano uso principalmente di cocaina rispondevano meglio a un trattamento di due incontri di intervista motivazionale, mentre i partecipanti che abusavano soprattutto di cannabis avevano risposto meglio all'intervista psichiatrica standard (Martino et al., 2006). Pertanto, sono necessari ulteriori studi per stabilire le circostanze in cui l'intervista motivazionale o la MET siano più efficaci.

Pochissimi studi hanno utilizzato l'intervista motivazionale o la MET in trial sui farmaci, ma, nei casi in cui ciò è stato fatto, l'intervista motivazionale o la MET sono state utilizzate principalmente per migliorare la compliance alla terapia farmacologica. Per esempio, l'intervista motivazionale era efficace quanto un video informativo nel migliorare la compliance al farmaco in soggetti con dipendenza da cocaina e HIV

(Ingersoll et al., 2011). I risultati ottenuti da studi che hanno esaminato l'interazione tra intervista motivazionale e farmaci sono presentati nell'ultimo paragrafo "Interazioni tra psicoterapia e trattamenti farmacologici".

Terapie cognitivo-comportamentali

La CBT è basata sul presupposto teorico che i problemi correlati all'uso di l'alcol e di altre sostanze sono associati a un atteggiamento sociale maladattivo e a situazioni di vita avverse. Gli interventi di CBT hanno l'obiettivo di migliorare le capacità interpersonali e di coping, ridurre il rischio di ricadute e aumentare l'autoefficacia. Il paziente e il terapeuta discutono degli stimoli che potrebbero innescare l'uso di sostanze. I pazienti vengono resi consapevoli del fatto che tali fattori scatenanti possono essere interni (per esempio, sensazioni, pensieri o desideri) o esterni (per esempio, interazioni con amici che fanno uso di sostanze, vicinanza a un negozio che vende alcolici o un litigio con il coniuge). Per affrontare il desiderio di fare uso di sostanze o di bere in presenza di stimoli, ai pazienti si insegnano tecniche di problem-solving e di coping.

Diversi trial clinici randomizzati hanno stabilito l'efficacia della CBT nel trattamento dell'uso di sostanze rispetto a un gruppo di controllo non sottoposto a trattamento e alcune recenti meta-analisi hanno riscontrato che la CBT ha un effetto variabile da basso a moderato (Dutra et al., 2008; Magill e Ray, 2009). Anche se alcuni studi hanno riscontrato che la CBT è più efficace di altri trattamenti, altri hanno rilevato che questo metodo produce risultati simili ad approcci terapeutici di confronto (Carroll, 1996). Nel Project MATCH, per esempio, la CBT, la MET e la facilitazione a 12 fasi hanno prodotto risultati simili. Ciascuna di queste terapie, infatti, aveva determinato un considerevole miglioramento dei sintomi correlati all'alcol durante il periodo di trattamento di 12 settimane (Project MATCH Research Group, 1997).

Un beneficio della CBT potrebbe consistere nel contribuire alla guarigione a lungo termine una volta terminato il trattamento (Carroll et al., 1994b; O'Malley et al., 1996; Rawson et al., 2006). Questa continua riduzione dei sintomi in genere non si osserva con altre terapie nelle quali vi è più spesso un ritorno graduale ai livelli basali di uso e ai problemi correlati. Secondo la teoria alla base della CBT, questo costante miglioramento può essere dovuto alle migliorate capacità di coping e di prevenzione delle ricadute acquisite dal paziente durante il periodo di trattamento.

Diversi trial farmacoterapeutici per pazienti dipendenti da alcol hanno utilizzato la CBT come psicoterapia di base (Brown et al., 2009; Davidson et al., 2007; Johnson et al., 1996, 2000; Kranzler et al., 1995; Mason et al., 1999). Per esempio, pazienti dipendenti dall'alcol in un trial clinico sul naltrexone e controlli trattati con placebo sono stati sottoposti a 12 incontri di CBT basata sull'impiego di un manuale (Anton et al., 1999). I pazienti che assumevano naltrexone hanno riferito una riduzione del consumo di alcol e un periodo di astinenza più lungo prima della ricaduta rispetto al gruppo trattato con placebo. Tuttavia, entrambi i gruppi hanno dimostrato un notevole coinvolgimento nella psicoterapia, come evidenziato dagli elevati tassi di completamento del trattamento e di

partecipazione agli incontri. Uno studio più recente ha testato una versione perfezionata di CBT (denominata *trattamento ad ampio spettro*) confrontandola con la MET in 149 pazienti dipendenti da alcol che ricevevano anche naltrexone (Davidson et al., 2007). I pazienti sottoposti alla versione di CBT perfezionata hanno fatto registrare una percentuale assai più elevata di giorni senza uso di alcol, e i benefici della CBT erano particolarmente evidenti nei pazienti che riferivano un elevato consumo di alcol nella loro condotta sociale. Anton et al. (2001) hanno suggerito che l'associazione del trattamento con naltrexone alla CBT offre al paziente l'opportunità di affinare le proprie capacità di prevenzione delle ricadute nelle situazioni ad alto rischio, che vengono meglio gestite dalle proprietà anticraving e di riduzione della ricompensa date dal naltrexone. Questa conclusione è coerente con i risultati che indicano come i pazienti sottoposti a CBT vadano incontro a un miglioramento a più lungo termine nell'uso di sostanze (Carroll et al., 1994b; O'Malley et al., 1996; Rawson et al., 2006).

La CBT è stata studiata anche negli utilizzatori di cocaina e oppioidi che ricevono un trattamento farmacologico ed è stata impiegata come trattamento psicosociale di base in studi che hanno esaminato l'efficacia dei farmaci per la dipendenza da cocaina (Oliveto et al., 2011). Studi aggiuntivi hanno valutato l'efficacia della CBT rispetto all'assenza di trattamento o ad altri trattamenti attivi in pazienti sottoposti a trattamento farmacologico (Nunes et al., 2006; Rosenblum et al., 1999). Nunes et al. (2006), per esempio, hanno confrontato la versione perfezionata della CBT (che includeva componenti dell'intervista motivazionale e incentivi comportamentali) con il trattamento standard in pazienti dipendenti da oppioidi non ospedalizzati ($N = 69$) che assumevano naltrexone. La ritenzione dall'assunzione a 6 mesi, pur essendo bassa in entrambi i gruppi, era comunque più alta per la CBT perfezionata (22%) rispetto alla condizione di trattamento standard (9%).

La CBT è stata utilizzata anche per incoraggiare il coinvolgimento nel trattamento con metadone e ridurre i comportamenti rischiosi. Goldstein et al. (2002), in uno studio progettato per incoraggiare il rientro dei pazienti che erano usciti dal trattamento con metadone, hanno assegnato in maniera randomizzata questi soggetti a un intervento che comprendeva assistenza su strada, counseling individuale, gruppi di CBT, oppure nessun intervento. I soggetti che avevano partecipato ad almeno due gruppi di CBT (72%) avevano una probabilità significativamente più elevata di tornare in trattamento con metadone rispetto a quelli che avevano partecipato a uno o a nessun gruppo di CBT (53%) e rispetto agli altri soggetti dello studio (50%). È importante notare che non vi erano differenze nel rientro in trattamento in relazione ai livelli di esposizione ai servizi di assistenza o di counseling individuale. In un altro studio, O'Neill et al. (1996) hanno assegnato in maniera randomizzata pazienti gravide, utilizzatrici di sostanze per via endovenosa in trattamento con metadone, a trattamento standard con metadone o a trattamento standard più 6 sedute di CBT mirate a ridurre le condotte a rischio di HIV. Le pazienti sottoposte a CBT riferivano pratiche di iniezione della sostanza più sicure (cioè, ridotta frequenza di condivisione degli aghi) al follow-up rispetto all'ammissione. I comportamenti a rischio messi in atto dalle pazienti che ricevevano il trattamento standard sono rimasti uguali o sono aumentati.

Pertanto, anche se la CBT potrebbe non essere superiore ad altri tipi di intervento nell'aumentare l'astinenza durante il trattamento, gli studi suggeriscono che può avere altri effetti benefici: determina, infatti, un periodo di astinenza più duraturo rispetto a quello prodotto da altri trattamenti. Inoltre, la CBT può essere utilizzata anche per incoraggiare altri comportamenti, come pratiche sicure di utilizzo degli aghi o il coinvolgimento nella farmacoterapia.

Trattamenti comportamentali

I trattamenti comportamentali, compresi l'approccio di rinforzo nella comunità (CRA) e il contingency management (CM), sono basati sul principio che le sostanze di abuso inducono effetti positivi e che questi effetti rinforzano un uso di sostanze continuato. Nella CRA e nel CM il terapeuta riordina l'ambiente in cui il paziente vive in modo che l'uso di sostanze sia meno rinforzante dell'astinenza.

Nei pazienti dipendenti dall'alcol in CRA, il rinforzo derivante dal disulfiram è una delle componenti principali del trattamento, tanto che l'uso di alcol perde i suoi aspetti di rinforzo diventando avverso. Inoltre, viene aumentato il rinforzo proveniente da altre fonti. Il rinforzo positivo a non bere avviene tramite la programmazione di altre attività ricreative e attraverso la riorganizzazione della vita quotidiana abbattendo le barriere pratiche. Per esempio, il terapeuta può aiutare il paziente ad avere un telefono, un'abitazione o un mezzo di trasporto al fine del trattamento.

Numerose sono le evidenze a sostegno dell'efficacia della CRA nel trattamento dei disturbi da uso di alcol (Miller et al., 1995). In studi controllati condotti su base sia ospedaliera (Azrin, 1976) sia ambulatoriale (Azrin et al., 1982; Smith et al., 1998), i pazienti nelle CRA dimostravano considerevoli miglioramenti dei tassi di astinenza e funzionamento psicosociale rispetto ai pazienti sottoposti ad altri trattamenti. Tuttavia, da poco si stanno effettuando degli studi sulla CRA, in seguito alla preoccupazione che il coordinamento di queste risorse comunitarie possa essere troppo gravoso (Kadden 2001).

I trattamenti nella CM sono basati su principi simili a quelli su cui si fonda la CRA, anche se il CM estende il rinforzo positivo per il mancato uso della sostanza includendo ricompense tangibili. Per esempio, ogni volta che il paziente fornisce un campione di urine negativo per la presenza di sostanze, ottiene una ricompensa, come un buono per l'acquisto di beni e servizi (Higgins et al., 1994) o la possibilità di vincere un premio da 1 a 100 dollari (Petry et al., 2000). Sull'impiego del CM per il trattamento dei disturbi da uso di sostanze esiste un'ampia letteratura. Una meta-analisi (Dutra et al., 2008) sui trattamenti psicosociali per i disturbi da uso di sostanze ha evidenziato come il CM avesse la maggiore efficacia tra tutti gli interventi. È infatti efficace in un gruppo di individui che comprende pazienti dipendenti da alcol (Petry et al., 2000), cocaina (Higgins et al., 2007; Petry et al., 2005a), marijuana (Budney et al., 2006) e da più sostanze contemporaneamente (Peirce et al., 2006; Petry et al., 2005b, 2011).

Diversi studi hanno dimostrato che il CM può essere utilizzato anche per rafforzare l'adesione alla terapia farmacologica. Petry et al. (2012) hanno effettuato una meta-

analisi di studi che hanno utilizzato procedure di CM per promuovere l'adesione ai farmaci. Gli elementi di rinforzo sono stati applicati con successo in più di 20 studi per aumentare l'adesione alla farmacoterapia per una serie di condizioni, tra cui tubercolosi, uso di sostanze (per esempio, naltrexone), epatite, HIV e disturbi psicotici. L'effetto globale era ampio, indicando che le procedure di CM possono avere marcati benefici nel migliorare l'aderenza ai farmaci. Questi studi suggeriscono che i trattamenti comportamentali possono essere efficaci nel ridurre l'uso di sostanze e possono anche essere applicati come aggiunta alla farmacoterapia.

Terapia comportamentale di coppia

La terapia comportamentale di coppia (BCT) è basata sul principio che gli individui affetti da disturbi da uso di sostanze hanno un elevato livello di disagio interpersonale, spesso associato a scarsi risultati del trattamento ed elevati tassi di ricadute (Epstein e McCrady, 1998; Powers et al., 2008). La BCT si fonda sulla teoria dell'apprendimento sociale e dei modelli dei sistemi familiari, presumendo una connessione reciproca tra uso di sostanze e funzionamento interpersonale, in modo che l'uso di sostanze abbia degli effetti sulla qualità e sulla natura dei rapporti di coppia. Inoltre, anche alcuni aspetti del rapporto possono influenzare l'uso di sostanze. Pertanto, la BCT mira a migliorare il modo in cui la coppia interagisce lavorando sulle capacità di comunicazione e di problem-solving e rafforzando il supporto sociale (Ruff et al., 2010).

La BCT ha ricevuto un supporto relativamente forte in trial clinici randomizzati. Infatti, le meta-analisi che hanno esaminato l'efficacia della BCT per i disturbi da uso di alcol e di sostanze ne hanno riportato risultati migliori sulla frequenza dell'uso di sostanze, sulle sue conseguenze e sulle variabili di soddisfazione nei rapporti interpersonali rispetto ad altri trattamenti attivi (Powers et al., 2008). Diversi studi effettuati su pazienti dipendenti da alcol hanno indicato che la BCT migliora i rapporti sociali e riduce il consumo di alcol (McCrady et al., 1991; O'Farrel et al., 1992). I trial per le sostanze illecite sono meno frequenti, ma i pochi studi che hanno esaminato la BCT in questo campo hanno indicato risultati ugualmente promettenti (per esempio, Winters et al., 2002). Inoltre, i benefici della BCT spesso si estendono ai problemi comportamentali dei figli degli utilizzatori di sostanze (Kelly e Fals-Stewart, 2007), e la BCT ha mostrato di essere efficace anche in vari gruppi, tra cui coppie gay e lesbiche (Fals-Stewart et al., 2009) e coppie che affrontano problemi relativi alla presenza di comorbidità psichiatriche (Rotunda et al., 2008).

Una recente revisione ha indicato che la BCT produce in media effetti medio-elevati nel miglioramento delle condizioni coniugali, ma anche che questi effetti tendono a diminuire dopo 1 o 2 anni (Ruff et al., 2010). Altri, tuttavia, hanno riscontrato che l'efficacia a più lungo termine della BCT può essere migliorata includendo una prevenzione individuale delle ricadute (O'Farrell et al., 1998).

Raramente la BCT è stata inclusa negli studi come supporto della farmacoterapia. Alcuni studi hanno coinvolto il coniuge, o un altro familiare caro, che verificasse l'inge-

stione del farmaco da parte del paziente. In uno studio della durata di 6 mesi, i pazienti che assumevano disulfiram (200 mg/die) sotto osservazione di una persona per loro significativa mostravano un numero decisamente maggiore di giorni di astinenza e una riduzione del numero totale di drink bevuti rispetto ai pazienti che ricevevano il placebo sotto osservazione (Chick et al., 1992).

La BCT è in grado di ridurre anche l'uso di sostanze e migliorare i problemi psicosociali, se abbinata al trattamento standard con metadone. Fals-Stewart et al. (2001) hanno assegnato in maniera randomizzata 36 soggetti maschi, che iniziavano il trattamento con metadone, alla terapia standard (metadone più counseling individuale per l'abuso di droga, due volte alla settimana) o a metadone più terapia di coppia una volta a settimana e counseling individuale per l'abuso di sostanze sempre con frequenza settimanale. I pazienti che seguivano la terapia di coppia hanno fatto registrare una riduzione dell'uso di oppioidi e di cocaina durante il trattamento e livelli più elevati di soddisfazione nei rapporti sociali dopo il trattamento rispetto ai soggetti assegnati alla terapia standard. In un secondo studio, Fals-Stewart e O'Farrell (2003) hanno assegnato in maniera randomizzata 124 uomini dipendenti da oppioidi, che ricevevano trattamento con naltrexone, al counseling individuale o alla BCT. Durante il trattamento, i pazienti che seguivano la BCT facevano meno uso di oppioidi, cocaina, alcol o altre sostanze rispetto ai pazienti in trattamento individuale. I pazienti sottoposti a BCT hanno fatto registrare un maggiore tasso di astinenza al follow-up a 1 anno e un maggiore numero di giorni consecutivi di astinenza rispetto ai pazienti che ricevevano la terapia individuale.

Altri studi, che hanno incluso il counseling familiare come intervento psicoterapeutico in trial sui farmaci, hanno evidenziato le difficoltà presentate da questo approccio. Uno studio ha valutato il counseling familiare associato al trattamento con naltrexone (Carroll et al., 2001). I pazienti dipendenti da oppioidi ($N = 127$) sono stati assegnati in maniera randomizzata a trattamento standard con naltrexone, a trattamento con naltrexone più CM, o a trattamento con naltrexone più CM e counseling familiare. Il 48% dei pazienti assegnati al counseling familiare non ha mai partecipato agli incontri, il che suggerisce la notevole difficoltà di coinvolgere le famiglie dei pazienti dipendenti da oppioidi nel trattamento. Tra coloro che avevano partecipato a uno o più incontri, il counseling familiare sembrava aumentare la ritenzione e il tasso di astinenza dagli oppioidi rispetto alle altre due condizioni di trattamento. Rispetto ai pazienti che non erano stati assegnati alla terapia familiare, quelli che vi partecipavano mostravano una riduzione dei problemi familiari durante il trial; ciò suggerisce che il trattamento produce effetti specifici.

Simili risultati inducono a ritenere che la BCT possa migliorare i risultati su diversi livelli, se fornita insieme al trattamento con metadone o naltrexone nei pazienti che fanno uso di più sostanze. Tuttavia, lo studio condotto da Carroll et al. (2001) ha anche riscontrato che il coinvolgimento dei familiari nel trattamento può essere un compito non facile. Pertanto, strategie aggiuntive per incoraggiare il coinvolgimento dei familiari possono aumentare l'efficacia di questo approccio.

Facilitazione a 12 fasi

L'Alcoholics Anonymous (AA), un'organizzazione di auto-aiuto, è la fonte a cui i soggetti con problemi di alcol accedono più comunemente (McCrary e Miller, 1993). La filosofia su cui questa organizzazione si fonda è basata sul concetto di alcolismo come malattia cronica che non può essere curata, ma può essere arrestata con la completa astinenza. L'AA ha descritto 12 principi o fasi per guidare i soggetti sulla via della guarigione. Simili principi vengono adottati anche dalla Narcotics Anonymous e dalla Cocaine Anonymous.

Nonostante i soggetti affetti da disturbi da uso di sostanze vengano comunemente incoraggiati a partecipare agli incontri a 12 fasi, esistono pochi dati sull'efficacia di questi interventi. Studi osservazionali indicano che il coinvolgimento nel programma a 12 fasi può essere associato a migliori risultati in relazione all'uso di sostanze in pazienti dipendenti da alcol (per esempio, Gossop et al., 2003, 2008) e cocaina (McHay et al., 1994); tuttavia, i pazienti che partecipano agli incontri a 12 fasi possono differire significativamente da quelli che non li frequentano (Ye e Kaskutas, 2009).

Nonostante non esistano studi randomizzati sull'AA, la facilitazione a 12 fasi, una psicoterapia basata su manuale per favorire la partecipazione all'AA, effettuata in ampio studio randomizzato sui trattamenti per la dipendenza da alcol (Project MATCH Research Group, 1997), ha mostrato pari efficacia alla CBT e alla MET. Altri studi randomizzati hanno rilevato che gli interventi attivi e direttivi della facilitazione a 12 fasi (Timko e DeBenedetti, 2007; Walitzer et al., 2009) erano più efficaci dei tradizionali trattamenti nel favorire la partecipazione a questi incontri e nei risultati.

Comunemente si pensa che l'AA scoraggi l'utilizzo di farmaci, che vengono considerati degli "appoggi". Tuttavia, in un'inchiesta su un ampio campione di membri dell'AA, più della metà di coloro che hanno risposto ha riferito che l'uso di farmaci in grado di prevenire le ricadute era, o avrebbe potuto essere, una buona idea; solo il 12% ha riferito che avrebbe consigliato a un altro membro di smettere di assumerli (Rychtarik et al., 2000). Considerati i risultati positivi associati alla partecipazione agli incontri a 12 fasi e l'apparente tolleranza verso l'impiego di farmaci tra la maggior parte dei membri dell'AA, l'utilizzo di questo approccio terapeutico in associazione alla farmacoterapia sembra appropriato.

Il Veterans Affairs Cooperative Studies Group ha completato uno studio multicentrico controllato mediante placebo sul naltrexone per il trattamento della dipendenza da alcol (Krystal et al., 2001). Per 13 mesi i partecipanti hanno ricevuto un counseling di facilitazione a 12 fasi e sono stati incoraggiati a presenziare agli incontri dell'AA. L'approccio, che prevedeva l'impiego della facilitazione a 12 fasi, è stato adattato per promuovere l'utilizzo della farmacoterapia, introdurre i principi basilari sulla prevenzione delle ricadute e rafforzare l'astinenza e il trattamento continuativo. Nonostante non si fossero notate differenze nei risultati, tra coloro che ricevevano il naltrexone e quelli che ricevevano il placebo, nei primi 3 mesi sono stati osservati tassi moderati o elevati di adesione alla terapia farmacologica e al counseling, insieme a elevati tassi di astinenza dall'alcol e a una percentuale relativamente bassa di giorni di consumo di alcol in entrambi i gruppi.

Un trial sulla sertralina per il trattamento della dipendenza da alcol (Pettinati et al., 2001) ha incluso la facilitazione a 12 fasi e la partecipazione a un gruppo di sostegno, oltre che brevi visite mediche. Questa ricerca ha suggerito che gli interventi orientati alle 12 fasi possono essere associati con successo alla farmacoterapia per coinvolgere e mantenere in trattamento i pazienti dipendenti da alcol.

Interazione tra psicoterapia e trattamenti farmacologici

Gli studi di farmacoterapia solitamente utilizzano una delle psicoterapie esaminate precedentemente come base per la valutazione di una o più farmacoterapie. Un esiguo numero di studi ha simultaneamente modificato il tipo o la dose, sia della terapia farmacologica sia della psicoterapia, come strumento di valutazione specifico per le interazioni terapeutiche. Questi studi possono fornire informazioni sull'efficacia della psicoterapia e della terapia farmacologica, e valutare come l'associazione di farmaci e psicoterapia possa influenzare l'uso di sostanze in maniera differente rispetto all'impiego dei singoli metodi.

O'Malley et al. (1992) hanno condotto uno studio in doppio cieco che ha associato il naltrexone e la CBT per il trattamento dell'alcolismo. I pazienti sono stati assegnati in maniera randomizzata alla partecipazione a un trattamento che prevedeva coping skill cognitivo-comportamentali o terapia di supporto e 50 mg/die di naltrexone o placebo. I pazienti trattati con naltrexone che ricevevano la terapia di supporto presentavano un'astinenza più duratura rispetto ai soggetti inclusi negli altri gruppi. Tuttavia, i pazienti trattati con naltrexone che ricevevano la CBT avevano un livello più basso di craving e un rischio minore di ricaduta rispetto agli altri gruppi. Questa interazione non sarebbe stata osservata in uno studio che prevedeva solo il trattamento psicosociale o solo il farmaco.

Anton et al. (2005) hanno condotto uno studio 2x2 in cui i pazienti dipendenti da alcol sono stati assegnati in maniera randomizzata a naltrexone o placebo e CBT o MET. La CBT veniva fornita in 12 incontri settimanali, mentre la MET in 4 incontri. Nonostante un evidente effetto del naltrexone sul prolungamento del tempo trascorso sino alla prima ricaduta, la combinazione di questo con la CBT ha fatto registrare risultati migliori su diverse altre misure, tra cui un tasso minore di ricaduta, un numero minore di partecipanti con più ricadute, un aumento del tempo di ricaduta e una frequenza più elevata di giorni di astinenza.

Lo studio COMBINE, uno studio multicentrico sponsorizzato dalla NIAAA, è un altro esempio di ricerca che testa direttamente l'interazione tra i trattamenti psicosociali e farmacologici per l'alcolismo (COMBINE Study Research Group, 2003a, 2003b). I pazienti sono stati assegnati in maniera randomizzata a placebo, naltrexone, acamprosato o naltrexone più acamprosato e a un trattamento psicosociale tra: 1) gestione medica a bassa intensità, che valuta l'adesione alla terapia farmacologica, monitora gli effetti collaterali e fornisce brevi interventi, o 2) condizione ad alta intensità, che include

elementi del trattamento a bassa intensità più counseling basato sulla CBT e approcci motivazionali e a 12 fasi (intervento comportamentale combinato, CBI). L'articolo principale di questo studio riferiva che i gruppi che ricevevano solo naltrexone e gestione medica (non CBI o acamprosato) o solo CBI e gestione medica (non naltrexone o acamprosato) avevano la percentuale più elevata di giorni di astinenza durante una fase di trattamento della durata di 16 settimane. Il naltrexone riduceva anche il rischio di andare incontro a giornate di consumo pesante di alcol durante il trial. Nessuna combinazione di farmaci o trattamenti ha fatto registrare risultati migliori rispetto alla gestione medica più naltrexone o CBI (Anton et al., 2006). Questi due interventi riducevano anche la probabilità di sperimentare condotte di uso di alcol caratterizzate da frequente consumo durante il follow-up (Gueorguieva et al., 2010).

Longabaugh et al. (2009) hanno condotto uno studio crociato sulla durata del trattamento con naltrexone (12 vs 24 settimane) con il tipo di trattamento psicosociale (MET vs una versione della CBT su misura per le necessità del paziente). Rispetto alle altre tre condizioni, la combinazione di trattamento prolungato con naltrexone e intervento CBT individualizzato ha prodotto risultati migliori sui due fattori principali, ossia il tempo trascorso fino al primo drink e il tempo trascorso fino al primo giorno di consumo pesante.

Alcuni studi condotti su individui che abusavano di cocaina e di oppioidi hanno inoltre esaminato l'interazione tra farmacoterapia e psicoterapia. Carroll et al. (1998) hanno assegnato in maniera randomizzata 122 pazienti, che abusavano sia di cocaina sia di alcol, a uno dei seguenti cinque trattamenti: 1) CBT più disulfiram; 2) facilitazione a 12 fasi più disulfiram; 3) gestione clinica più disulfiram; 4) CBT da sola; 5) facilitazione a 12 fasi da sola. I pazienti che avevano ricevuto disulfiram erano rimasti in trattamento più a lungo e avevano una maggiore durata di astinenza dalla cocaina e dall'alcol rispetto a quelli che non avevano ricevuto il farmaco. Inoltre, quelli che avevano ricevuto la CBT o la facilitazione a 12 fasi avevano periodi di astinenza dall'uso di cocaina e dall'uso combinato di cocaina e alcol più lunghi rispetto a quelli sottoposti a gestione clinica. Questi dati suggeriscono un possibile effetto aggiuntivo di alcune forme di psicoterapia in associazione al disulfiram nel trattamento dell'abuso concomitante di cocaina e di alcol, almeno a breve termine. Tuttavia, le differenze tra CBT, facilitazione a 12 fasi e case management e tra disulfiram e assenza di farmaco non risultavano essere statisticamente più significative entro il periodo di follow-up a 1 anno (Carroll et al., 2000).

Carroll et al. (2004) hanno condotto un altro studio che ha esaminato la psicoterapia e il trattamento con disulfiram per la dipendenza da cocaina. In questo studio randomizzato a doppio cieco controllato mediante placebo, i pazienti ($N = 121$) sono stati assegnati a una delle seguenti condizioni: 1) disulfiram più CBT; 2) disulfiram più terapia interpersonale (IPT), che affronta problemi psichiatrici, funzionamento interpersonale e terapia di supporto; 3) placebo più CBT; 4) placebo più IPT. I pazienti che avevano ricevuto disulfiram avevano ridotto l'uso di cocaina rispetto a quelli che avevano ricevuto il placebo, mentre i pazienti sottoposti a CBT avevano ridotto il loro uso di cocaina rispetto a quelli che avevano ricevuto IPT. L'astinenza da cocaina tra i pazienti sottoposti

a CBT più placebo non era statisticamente diversa da quella dei pazienti che avevano ricevuto CBT o IPT oltre al disulfiram. Questi risultati sono coerenti con quelli di uno studio precedente che ha confermato l'efficacia della CBT e del disulfiram per il trattamento della dipendenza da cocaina (Carroll et al., 1998).

In un altro studio a doppio cieco controllato mediante placebo sul trattamento della dipendenza da cocaina, Carroll et al. (1994a) si sono concentrati sulle interazioni di CBT e desipramina (un antidepressivo). I pazienti ($N = 121$) sono stati assegnati in maniera randomizzata a una delle seguenti condizioni: 1) case management e placebo; 2) case management e desipramina; 3) CBT e placebo; 4) CBT e desipramina. Il case management includeva elementi di psicoterapia non specifici (cioè, rapporto terapeutico, empatia, educazione), la gestione del farmaco e il fornire un motivo terapeutico convincente. I pazienti in ciascun gruppo erano migliorati nel periodo dello studio, della durata di 12 settimane, ma non si erano riscontrate differenze generali nella ritenzione o nell'astinenza da cocaina tra i quattro gruppi. Tuttavia, i pazienti con un uso di cocaina più grave al baseline avevano tratto un maggiore beneficio dalla CBT piuttosto che dal case management, anche se i pazienti meno gravi beneficiavano maggiormente dall'assunzione di desipramina piuttosto che del placebo. Inoltre, i pazienti depressi traevano maggiore beneficio dalla CBT che dal case management. Questi risultati indicano che gli effetti dell'interazione possono essere complessi e difficili da individuare in studi che valutano solo il farmaco o solo la psicoterapia.

Dopo 1 anno di follow-up (Carroll et al., 1994b), l'80% dei pazienti inclusi nello studio originario di Carroll et al. (1994a) è stato rivalutato. I pazienti in tutti i gruppi avevano mantenuto una riduzione dell'uso di cocaina. Tuttavia, i pazienti sottoposti a CBT avevano avuto un ritardo nel miglioramento rispetto ai pazienti sottoposti a case management e riferivano meno sintomi correlati alla cocaina. Questi risultati sono simili a quelli ottenuti da altri studi sulla CBT che hanno riscontrato un ritardo degli effetti positivi del trattamento (O'Malley et al., 1996). Tuttavia, tali esiti non erano coerenti con i risultati che Carroll et al. (2000) hanno riportato in un follow-up di pazienti dipendenti da cocaina trattati con disulfiram, in cui gli effetti a lungo termine della CBT erano simili a quelli della facilitazione a 12 fasi e della gestione clinica.

Gruber et al. (2008) hanno studiato l'interazione tra il trattamento con metadone (21 giorni di disintossicazione rispetto a 6 mesi di mantenimento) e livello di counseling nella condizione di mantenimento con metadone (minimo *vs* standard). Sei mesi di mantenimento con metadone associati a counseling minimo o standard hanno prodotto risultati migliori relativi all'uso di oppiacei rispetto al programma di disintossicazione di 21 giorni. Il counseling standard non ha aggiunto alcun vantaggio rispetto a quello minimo.

Diversi studi sul CM hanno valutato le interazioni tra farmaco e trattamenti psicosociali per i disturbi da uso di sostanze. In uno studio randomizzato a doppio cieco, della durata di 12 settimane, su pazienti dipendenti da oppioidi e cocaina in terapia con buprenorfina, Kosten et al. (2003a) hanno riscontrato che l'associazione di desipramina e CM portava a una maggiore astinenza dalla cocaina e dall'eroina e a un numero maggiore di

settimane consecutive di astinenza rispetto a ciascuno dei due trattamenti presi singolarmente o al placebo. Un report successivo sul medesimo gruppo di pazienti ha rilevato che sostituire il rinforzo, costituito da buoni di valore sempre maggiore, con un rinforzo di valore fisso aveva un effetto negativo sull'astinenza, soprattutto per quei pazienti sottoposti sia a CM sia a trattamento con desipramina (Kosten et al., 2003b). Pertanto, ridurre o modificare questo intervento può avere un effetto nocivo su alcuni pazienti, anche se tali risultati dovrebbero essere replicati.

In un altro studio sulla CM, Dallery et al. (2001) hanno utilizzato un progetto di ricerca per esaminare l'effetto derivante dalla variazione del valore dei premi e della dose di metadone in pazienti che facevano uso di oppiacei e cocaina in terapia con metadone ma resistenti al trattamento. Il rinforzo ottenuto mediante buoni di scarso valore (374 dollari) ed elevato valore (3.369 dollari) è stato confrontato in pazienti che ricevevano, alternativamente, dosi di mantenimento di 60 mg/die e 120 mg/die di metadone. Indipendentemente dalla dose di metadone, solo il 2% dei campioni di urine era negativo sia per la cocaina sia per l'eroina prima dell'applicazione delle indennità. Durante la fase 1, quando i pazienti erano mantenuti con 60 mg/die di metadone, il 19% dei campioni – a seguito del rinforzo mediocre – e il 28% con rinforzo elevato erano negativi, sia per gli oppiacei sia per la cocaina. Quando il dosaggio di metadone è stato aumentato a 120 mg/die (fase 2), il 32% dei campioni con basso rinforzo e il 46% di quelli con alto rinforzo erano negativi per entrambe le sostanze. Simili risultati suggeriscono che la dose di metadone e un aumentato valore del rinforzo avevano un effetto aggiuntivo sull'uso della sostanza.

In uno studio in doppio cieco con metadone, Preston et al. (2000) hanno assegnato in maniera randomizzata 120 pazienti dipendenti da oppiacei in terapia con metadone a una delle seguenti condizioni: 1) trattamento con metadone standard; 2) trattamento standard più buoni nell'ambito del CM; 3) trattamento standard più un aumento del dosaggio di metadone di 20 mg/die; 4) trattamento standard più CM e un aumento del dosaggio di metadone di 20 mg/die. Il trattamento standard consisteva in 50 mg/die di metadone, counseling individuale settimanale e buoni privi di valore. I buoni con valore erano associati a una maggiore astinenza dall'eroina, indipendentemente dal fatto che il paziente avesse o meno avuto un aumento del dosaggio di metadone. L'aumento della dose di metadone era associata a un ridotto uso di oppioidi, come riferito dai pazienti stessi, e a un numero minore di episodi di craving. Contrariamente a quanto riscontrato da Dallery et al. (2001), l'associazione di CM all'aumento della dose non determinava un miglioramento del risultato del trattamento rispetto a quello ottenuto da ciascun singolo trattamento.

Schottenfeld et al. (2005) hanno condotto un trial farmacologico in doppio cieco della durata di 24 settimane, in cui 162 pazienti dipendenti da oppiacei e cocaina hanno ricevuto un counseling guidato dall'impiego di un manuale e sono stati assegnati in maniera randomizzata alla somministrazione sublinguale di buprenorfina (12-16 mg/die) o metadone (65-85 mg/die). I pazienti sono inoltre stati assegnati in maniera randomizzata a CM basato sui buoni, oppure a un feedback in relazione al proprio andamento durante il trattamento. Il CM è stato aumentato durante le prime 12 settimane ed è stato

mantenuto a un livello più basso per le seconde 12 settimane dello studio. I pazienti che ricevevano metadone sono rimasti più a lungo in trattamento, presentavano periodi più lunghi di astinenza dalla cocaina e dagli oppiacei e avevano una percentuale maggiore di campioni di urine liberi dalla sostanza rispetto ai pazienti che avevano ricevuto buprenorfina. I pazienti sottoposti a CM avevano fatto registrare una maggiore astinenza dalla cocaina e dagli oppioidi durante le prime 12 settimane dello studio (quando il valore dei buoni era stato aumentato) rispetto ai pazienti che ricevevano un feedback in base alla propria prestazione, ma, quando sono stati analizzati i risultati di tutte le 24 settimane, la differenza non è risultata significativa. Non si sono riscontrati effetti di interazione tra il tipo di farmaco e la condizione terapeutica. Gli autori sono giunti alla conclusione che l'aggiunta di CM al trattamento con metadone o buprenorfina può migliorare l'esito del trattamento per i pazienti con dipendenza concomitante da cocaina e da oppioidi.

Due studi hanno esaminato l'interazione tra farmaco e trattamenti di CM in pazienti dipendenti da cocaina. Schmitz et al. (2008) hanno valutato l'efficacia della levodopa rispetto a quella del placebo in tre piattaforme di trattamento comportamentale (gestione clinica *vs* gestione clinica + CBT *vs* gestione clinica + CBT + CM). È stata dimostrata la superiorità della levodopa sul placebo in tutti i risultati relativi alla cocaina, con un effetto maggiore nella condizione che includeva il CM. Un secondo studio (Schmitz et al., 2009), effettuato dal medesimo gruppo di ricercatori, ha incrociato il farmaco (naltrexone a dosi elevate *vs* placebo) con l'intervento psicosociale (CBT + CM *vs* CBT da sola) in pazienti dipendenti da cocaina e da alcol. I quattro gruppi non differivano in relazione al risultato dell'esame tossicologico delle urine per la presenza di cocaina o ai drink consumati al giorno. Tuttavia, il naltrexone riduceva la frequenza dei giorni di consumo pesante, come la CBT senza il CM. L'aggiunta del CM alla CBT non migliorava i risultati rispetto alla CBT da sola.

Infine, Poling et al. (2006) hanno valutato l'efficacia del bupropione e del CM per la dipendenza da cocaina in pazienti in terapia con metadone. In questo studio, il farmaco (bupropione *vs* placebo) è stato incrociato con il CM (con buoni di valore *vs* senza buoni di valore) sui risultati tossicologici delle urine per la presenza di cocaina. Il gruppo sottoposto a bupropione più CM che riceveva il rinforzo ha fatto registrare i migliori risultati per l'uso di cocaina in tutti e quattro i gruppi.

Alcuni degli studi che hanno associato trattamenti psicosociali e farmacologici hanno indicato potenziali interazioni o effetti aggiuntivi tra le terapie testate. Tuttavia, le interazioni riscontrate non erano coerenti o attendibili nei diversi studi, e molte di esse non sono state previste. Ulteriori ricerche sulle interazioni tra farmaco e interventi psicosociali possono aumentare le nostre conoscenze su quali siano le combinazioni più efficaci.

Conclusione

Molti studi hanno esaminato l'efficacia di una serie di trattamenti psicosociali per i disturbi da uso di alcol, cocaina e oppioidi, da soli e in associazione alla farmacoterapia. Tuttavia, solo alcuni studi hanno valutato come questi due approcci terapeutici possano

interagire. Sono necessarie ulteriori ricerche per esplorare maggiormente le modalità in cui gli interventi psicosociali possono essere utilizzati in associazione alla farmacoterapia per ottimizzare i risultati di entrambi i trattamenti. L'incoraggiamento all'astinenza, una maggiore ritenzione nel trattamento, l'adesione alla terapia farmacologica e l'affrontare gli effetti collaterali dei farmaci sono alcune potenziali applicazioni delle terapie psicosociali.

In alcuni studi di farmacoterapia, l'esposizione alla psicoterapia è stata minimizzata per il timore che la psicoterapia potesse produrre un "effetto soglia" sul miglioramento dell'uso di sostanze o di alcol, rendendo difficile individuare gli effetti del farmaco. Tuttavia, in questo capitolo abbiamo anche notato casi in cui i trattamenti psicosociali e farmacologici hanno avuto effetti aggiuntivi benefici. La riduzione al minimo della psicoterapia nei trial di farmacoterapia può essere controproducente, dal momento che le terapie psicosociali che incoraggiano il paziente a rimanere in trattamento possono influenzare positivamente l'aderenza al regime farmacologico.

Nonostante gli studi mirati a valutare l'interazione tra psicoterapie e farmaci siano complessi, sono necessarie ulteriori ricerche in questo settore. Tali studi offrono la sofisticazione metodologica richiesta per comprendere i complicati rapporti tra gli interventi che possono influenzare in maniera considerevole gli esiti del trattamento.

Bibliografia

- Adamson SJ, Sellman JD: Five-year outcomes of alcohol-dependent persons treated with motivational enhancement. *J Stud Alcohol Drugs* 69:589–593, 2008
- Anton RF, Moak DH, Waid LR, et al: Naltrexone and cognitive behavioral therapy for the treatment of outpatient alcoholics: results of a placebo-controlled trial. *Am J Psychiatry* 156:1758–1764, 1999
- Anton RF, Moak DH, Latham PK, et al: Posttreatment results of combining naltrexone with cognitive-behavior therapy for the treatment of alcoholism. *J Clin Psychopharmacol* 21:72–77, 2001
- Anton RF, Pettinati H, Zweben A, et al: A multi-site dose ranging study of nalmefene in the treatment of alcohol dependence. *J Clin Psychopharmacol* 24:421–428, 2004
- Anton RF, Moak DH, Latham P, et al: Naltrexone combined with either cognitive behavioral or motivational enhancement therapy for alcohol dependence. *J Clin Psychopharmacol* 25:349–357, 2005
- Anton RF, O'Malley SS, Ciraulo DA, et al: Combined pharmacotherapies and behavioral interventions for alcohol dependence. *JAMA* 295:2003–2017, 2006
- Azrin NH: Improvements in the community reinforcement approach to alcoholism. *Behav Res Ther* 14:339–348, 1976
- Azrin NH, Sisson RW, Meyers R, et al: Alcoholism treatment by disulfiram and community reinforcement therapy. *J Behav Ther Exp Psychiatry* 13:105–112, 1982
- Bernstein J, Bernstein E, Tassiopoulos K, et al: Brief motivational intervention at a clinic visit reduces cocaine and heroin use. *Drug Alcohol Depend* 77:49–59, 2005

- Brown SE, Carmody TJ, Schmitz JM, et al: A randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study of naltrexone in outpatients with bipolar disorder and alcohol dependence. *Alcohol Clin Exp Res* 33:1863–1869, 2009
- Budney AJ, Moore BA, Rocha HL, et al: Clinical trial of abstinence-based vouchers and cognitive-behavioral therapy for cannabis dependence. *J Consult Clin Psychol* 74:307–316, 2006
- Carroll KM: Relapse prevention as a psychosocial treatment: a review of controlled clinical trials. *Exp Clin Psychopharmacol* 4:46–54, 1996
- Carroll KM, Rounsaville BJ, Gordon LT, et al: Psychotherapy and pharmacotherapy for ambulatory cocaine abusers. *Arch Gen Psychiatry* 51:177–187, 1994a
- Carroll KM, Rounsaville BJ, Nich C, et al: One-year follow-up of psychotherapy and pharmacotherapy for cocaine dependence: delayed emergence of psychotherapy effects. *Arch Gen Psychiatry* 51:989–997, 1994b
- Carroll KM, Nich C, Ball SA, et al: Treatment of cocaine and alcohol dependence with psychotherapy and disulfiram. *Addiction* 93:713–728, 1998
- Carroll KM, Nich C, Ball SA, et al: One-year follow-up of disulfiram and psychotherapy for cocaine-alcohol users: sustained effects of treatment. *Addiction* 95:1335–1349, 2000
- Carroll KM, Ball SA, Nich C, et al: Targeting behavioral therapies to enhance naltrexone treatment of opioid dependence: efficacy of contingency management and significant other involvement. *Arch Gen Psychiatry* 58:755–761, 2001
- Carroll KM, Fenton LR, Ball SA, et al: Efficacy of disulfiram and cognitive behavior therapy in cocaine-dependent outpatients. *Arch Gen Psychiatry* 61:264–272, 2004
- Chick J, Gough K, Faldowski W, et al: Disulfiram treatment of alcoholism. *Br J Psychiatry* 161:84–89, 1992
- COMBINE Study Research Group: Testing combined pharmacotherapies and behavioral interventions in alcohol dependence: rationale and methods. *Alcohol Clin Exp Res* 27:1107–1122, 2003a
- COMBINE Study Research Group: Testing combined pharmacotherapies and behavioral interventions in alcohol dependence (the COMBINE Study): a pilot feasibility study. *Alcohol Clin Exp Res* 27:1123–1131, 2003b
- Dallery J, Silverman K, Chutuape MA, et al: Voucher-based reinforcement of opiate plus cocaine abstinence in treatment-resistant methadone patients: effects of reinforcer magnitude. *Exp Clin Psychopharmacol* 9:317–325, 2001
- Davidson D, Gulliver SB, Longabaugh R, et al: Building a better cognitive-behavioral therapy: is broad spectrum treatment more effective than motivational-enhancement therapy for alcohol-dependent patients treated with naltrexone? *J Stud Alcohol Drugs* 68:238–247, 2007
- Dutra L, Stathopoulou G, Basden SL, et al: A meta-analytic review of psychosocial interventions for substance use disorders. *Am J Psychiatry* 165:179–187, 2008
- Epstein EE, McCrady BS: Behavioral couples treatment of alcohol and drug use disorders: current status and innovations. *Clin Psychol Rev* 18:689–711, 1998
- Fals-Stewart W, O'Farrell TJ: Behavioral family counseling and naltrexone for male opioid-dependent patients. *J Consult Clin Psychol* 71:432–442, 2003
- Fals-Stewart W, O'Farrell TJ, Birchler GR: Behavioral couples therapy for male methadone maintenance patients: effects of drug-using behavior and relationship adjustment. *Behav Ther* 32:391–411, 2001
- Fals-Stewart W, O'Farrell TJ, Lam WK: Behavioral couple therapy for gay and lesbian couples with alcohol use disorders. *J Subst Abuse Treat* 37:379–387, 2009
- Fleming M, Manwell LB: Brief intervention in primary care settings: a primary treatment method for at-risk, problem, and dependent drinkers. *Alcohol Res Health* 23:128–137, 1999
- Goldstein MF, Deren S, Sung-Yeon K, et al: Evaluation of an alternative program for MMTP drop-outs: impact on treatment re-entry. *Drug Alcohol Depend* 66:181–187, 2002

- Gossop M, Harris J, Best D, et al: Is attendance at Alcoholics Anonymous meetings after inpatient treatment related to improved outcomes? A 6-month follow-up study. *Alcohol Alcohol* 38:421–426, 2003
- Gossop M, Stewart D, Marsden J: Attendance at Narcotics Anonymous and Alcoholics Anonymous meetings, frequency of attendance and substance use outcomes after residential treatment for drug dependence: a 5-year follow-up study. *Addiction* 103:119–125, 2008
- Gruber VA, Delucchi KL, Kielstein A, et al: A randomized trial of six-month methadone maintenance with standard or minimal counseling versus 21-day methadone detoxification. *Drug Alcohol Depend* 94:199–206, 2008
- Gueorguieva R, Wu R, Donovan D, et al: Naltrexone and combined behavioral intervention effects on trajectories of drinking in the COMBINE study. *Drug Alcohol Depend* 107:221–229, 2010
- Heffner JL, Tran GQ, Johnson CS, et al: Combining motivational interviewing with compliance enhancement therapy (MI-CET): development and preliminary evaluation of a new, manual-guided psychosocial adjunct to alcohol-dependence pharmacotherapy. *J Stud Alcohol Drugs* 71:61–70, 2010
- Higgins ST, Budney AJ, Bickel WK, et al: Incentives improve outcome in outpatient behavioral treatment of cocaine-dependence. *Arch Gen Psychiatry* 51:568–576, 1994
- Higgins ST, Heil SH, Dantona R, et al: Effects of varying the monetary value of voucher-based incentives on abstinence achieved during and following treatment among cocaine-dependent outpatients. *Addiction* 102:271–281, 2007
- Humeniuk R, Ali R, Babor T, et al: A randomized controlled trial of a brief intervention for illicit drugs linked to the Alcohol, Smoking and Substance Involvement Screening Test (ASSIST) in clients recruited from primary health-care settings in four countries. *Addiction* 107:957–966, 2012
- Ingersoll KS, Farrell-Carnahan L, Cohen-Filipic J, et al: A pilot randomized clinical trial of two medication adherence and drug use interventions for HIV + crack cocaine users. *Drug Alcohol Depend* 116:177–187, 2011
- Johnson A, Jasinski DR, Galloway GP, et al: Ritanserin in the treatment of alcohol dependence: a multi-center clinical trial. *Psychopharmacology* 128:206–215, 1996
- Johnson BA, Roache JD, Javors MA, et al: Ondansetron for reduction of drinking among biologically predisposed alcoholic patients: a randomized controlled trial. *JAMA* 284:963–971, 2000
- Kadden RM: Behavioral and cognitive-behavioral treatments for alcoholism: research opportunities. *Addict Behav* 26:489–507, 2001
- Kaner EF, Dickinson HO, Beyer FR, et al: Effectiveness of brief alcohol interventions in primary care populations. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007, Issue 2. Art. No.: CD004148. DOI: 10.1002/14651858.CD004148.pub3.
- Kelley ML, Fals-Stewart W: Treating paternal alcoholism with Learning Sobriety Together: effects on adolescents versus preadolescents. *J Fam Psychol* 21:435–444, 2007
- Kosten T, Oliveto A, Feingold A, et al: Desipramine and contingency management for cocaine and opiate dependence in buprenorphine maintained patients. *Drug Alcohol Depend* 70:315–325, 2003a
- Kosten T, Poling J, Oliveto A: Effects of reducing contingency management values on heroin and cocaine use for buprenorphine- and desipramine-treated patients. *Addiction* 98:665–671, 2003b
- Kranzler HR, Burleson JA, Korner P, et al: Placebo-controlled trial of fluoxetine as an adjunct to relapse prevention in alcoholics. *Am J Psychiatry* 152:391–397, 1995
- Kranzler HR, Armeli S, Tennen H, et al: Targeted naltrexone for early problem drinkers. *J Clin Psychopharmacol* 23:294–304, 2003
- Kranzler HR, Wesson DR, Billot L, et al: Naltrexone depot for treatment of alcohol dependence: a multicenter, randomized, placebo-controlled clinical trial. *Alcohol Clin Exp Res* 28:1051–1059, 2004
- Krystal JH, Cramer JA, Krol WF, et al: Naltrexone in the treatment of alcohol dependence. *N Engl J Med* 345:1734–1739, 2001

- LaBrie JW, Huchting K, Tawalbeh S, et al: A randomized motivational enhancement prevention group reduces drinking and alcohol consequences in first-year college women. *Psychol Addict Behav* 22:149–155, 2008
- Longabaugh R, Wirtz PW, Gulliver SB, et al: Extended naltrexone and broad spectrum treatment or motivational enhancement therapy. *Psychopharmacology* 206:367–376, 2009
- Madras BK, Compton WM, Avula D, et al: Screening, brief interventions, referral to treatment (SBIRT) for illicit drug and alcohol use at multiple healthcare sites: comparison at intake and 6 months later. *Drug Alcohol Depend* 99:280–295, 2009
- Magill M, Ray LA: Cognitive-behavioral treatment with adult alcohol and illicit drug users: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Stud Alcohol Drugs* 70:516–527, 2009
- Martino S, Carroll KM, Nich C, et al: A randomized controlled pilot study of motivational interviewing for patients with psychotic and drug use disorders. *Addiction* 101:1479–1492, 2006
- Mason BJ, Salvato FR, Williams LD, et al: Double-blind, placebo-controlled study of oral nalmefene for alcohol dependence. *Arch Gen Psychiatry* 56:719–724, 1999
- McCrary BS, Miller WR (eds): *Alcoholics Anonymous: Opportunities and Alternatives*. New Brunswick, NJ, Rutgers Center of Alcohol Studies, 1993
- McCrary BS, Stout N, Noel N, et al: Effectiveness of three types of spouse-involved behavioral alcoholism treatments. *Br J Addict* 86:1415–1424, 1991
- McKay JR, Alterman AI, McLellan AT, et al: Treatment goals, continuity of care, and outcome in a day hospital substance abuse rehabilitation program. *Am J Psychiatry* 151:254–259, 1994
- McKee SA, Carroll KM, Sinha R, et al: Enhancing brief cognitive-behavioral therapy with motivational enhancement techniques in cocaine users. *Drug Alcohol Depend* 91:97–101, 2007
- Miller WR, Rollnick S: *Motivational Interviewing: Preparing People to Change Addictive Behavior*, 2nd Edition. New York, Guilford, 2002
- Miller WR, Brown JM, Simpson TL, et al: What works? A methodological analysis of the alcohol treatment outcome literature, in *Handbook of Alcoholism Treatment Approaches: Effective Alternatives*, 2nd Edition. Edited by Herster RK, Miller WR. Boston, MA, Allyn & Bacon, 1995, pp 12–44
- Moyer A, Finney JW, Swearingen CE, et al: Brief interventions for alcohol problems: a meta-analytic review of controlled investigations in treatment-seeking and nontreatment-seeking populations. *Addiction* 97:279–292, 2002
- Nunes EV, Rothenberg JL, Sullivan MA, et al: Behavioral therapy to augment oral naltrexone for opioid dependence: a ceiling on effectiveness? *Am J Drug Alcohol Abuse* 32:503–517, 2006
- Nyamathi A, Shoptaw S, Cohen A, et al: Effect of motivational interviewing on reduction of alcohol use. *Drug Alcohol Depend* 107:23–30, 2010
- O'Farrell TJ, Cutter HS, Choquette KA, et al: Behavioral marital therapy for male alcoholics: marital and drinking adjustment during the two years after treatment. *Behav Ther* 23:529–549, 1992
- O'Farrell TJ, Choquette KA, Cutter HS: Couples relapse prevention sessions after behavioral marital therapy for alcoholics and their wives: outcomes during three years after starting treatment. *J Stud Alcohol* 59:357–370, 1998
- Oliveto A, Poling J, Mancino MJ, et al: Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of disulfiram for the treatment of cocaine dependence in methadonestabilized patients. *Drug Alcohol Depend* 113:184–191, 2011
- O'Malley SS, Jaffe AJ, Chang G, et al: Naltrexone and coping skills therapy for alcohol dependence: a controlled study. *Arch Gen Psychiatry* 49:881–887, 1992
- O'Malley SS, Jaffe AJ, Chang G, et al: Six-month follow-up of naltrexone and psychotherapy for alcohol dependence. *Arch Gen Psychiatry* 53:217–224, 1996
- O'Neill K, Baker A, Cooke M, et al: Evaluation of a cognitive-behavioural intervention for pregnant injecting drug users at risk for HIV infection. *Addiction* 91:1115–1125, 1996
- Peirce JM, Petry NM, Stitzer ML, et al: Effects of lower-cost incentives on stimulant abstinence in methadone maintenance treatment: a National Drug Abuse Treatment Clinical Trials Network study. *Arch Gen Psychiatry* 63:201–208, 2006

- Petry NM, Martin B, Cooney JL, et al: Give them prizes, and they will come: contingency management for treatment of alcohol dependence. *J Consult Clin Psychol* 68:250–257, 2000
- Petry NM, Alessi S, Marx J, et al: Vouchers versus prizes: contingency management treatment of substance abusers in community settings. *J Consult Clin Psychol* 73:1005–1014, 2005a
- Petry NM, Peirce JM, Stitzer ML, 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. *Arch Gen Psychiatry* 62:1148–1156, 2005b
- Petry NM, Weinstock J, Alessi SM: A randomized trial of contingency management delivered in the context of group counseling. *J Consult Clin Psychol* 79:686–696, 2011
- Petry NM, Rash CJ, Byrne S, Ashraf S, et al: Financial reinforcers for improving medication adherence: findings from a meta-analysis. *Am J Med* 125:888–896, 2012
- Pettinati HM, Volpicelli JR, Luck G, et al: Double-blind clinical trial of sertraline treatment for alcohol dependence. *J Clin Pharmacol* 21:143–153, 2001
- Poling J, Oliveto A, Petry N, et al: Six-month trial of bupropion with contingency management for cocaine dependence in a methadone-maintained population. *Arch Gen Psychiatry* 63:219–228, 2006
- Powers MB, Vedel E, Emmelkamp PM: Behavioral couples therapy (BCT) for alcohol and drug use disorders: a meta-analysis. *Clin Psychol Rev* 28:952–962, 2008
- Preston KL, Umbricht A, Epstein DH: Methadone dose increase and abstinence reinforcement for treatment of continued heroin use during methadone maintenance. *Arch Gen Psychiatry* 57:395–404, 2000
- Prochaska JO, DiClemente CC: Toward a comprehensive model of change, in *Treating Addictive Behaviors: Processes of Change*. Edited by Miller WR, Heather N. New York, Plenum, 1986, pp 3–27
- Project MATCH Research Group: Matching alcoholism treatments to client heterogeneity: Project MATCH posttreatment drinking outcomes. *J Stud Alcohol* 58:7–29, 1997
- Rawson RA, McCann MJ, Flammino F, et al: A comparison of contingency management and cognitive-behavioral approaches for stimulant-dependent individuals. *Addiction* 101:267–274, 2006
- Rohsenow DJ, Monti PM, Martin RA, et al: Motivational enhancement and coping skills training for cocaine abusers: effect on substance use outcomes. *Addiction* 99:862–874, 2004
- Rosenblum A, Magura S, Palij M, et al: Enhanced treatment outcomes for cocaine-using methadone patients. *Drug Alcohol Depend* 54:207–218, 1999
- Rotunda RJ, O'Farrell TJ, Murphy M, et al: Behavioral couples therapy for comorbid substance use disorders and combat-related posttraumatic stress disorder among male veterans: an initial evaluation. *Addict Behav* 33:180–187, 2008
- Ruff S, McComb JL, Coker CJ, et al: Behavioral couples therapy for the treatment of substance abuse: a substantive and methodological review of O'Farrell, Fals-Stewart, and colleagues' program of research. *Fam Process* 49:439–456, 2010
- Rychtarik RG, Connors GJ, Dermen KH, et al: Alcoholics Anonymous and the use of medications to prevent relapse: an anonymous survey of member attitudes. *J Stud Alcohol* 61:134–138, 2000
- Schmitz JM, Mooney ME, Moeller FG, et al: Levodopa pharmacotherapy for cocaine dependence: choosing the optimal behavioral therapy platform. *Drug Alcohol Depend* 94:142–150, 2008
- Schmitz JM, Lindsay JA, Green CE, et al: High-dose naltrexone therapy for cocaine-alcohol dependence. *Am J Addict* 18:356–362, 2009
- Schottenfeld RS, Chawarski MC, Pakes JR, et al: Methadone versus buprenorphine with contingency management or performance feedback for cocaine and opioid dependence. *Am J Psychiatry* 162:340–349, 2005
- Smith JE, Meyers RJ, Delaney HD: Community reinforcement approach with homeless alcohol-dependent individuals. *J Consult Clin Psychol* 66:541–548, 1998

- Stein MD, Herman DS, Anderson BJ: A motivational intervention trial to reduce cocaine use. *J Subst Abuse Treat* 36:118–125, 2009
- Stotts AL, Schmitz JM, Rhoades HM, et al: Motivational interviewing with cocaine-dependent patients: a pilot study. *J Consult Clin Psychol* 69:858–862, 2001
- Sullivan LE, Tetrault JM, Braithwaite RS, et al: A meta-analysis of the efficacy of non-physician brief interventions for unhealthy alcohol use: implications for the patient-centered medical home. *Am J Addict* 20:343–356, 2011
- Timko C, DeBenedetti A: A randomized controlled trial of intensive referral to 12-step self-help groups: one-year outcomes. *Drug Alcohol Depend* 90:270–279, 2007
- Walitzer KS, Dermen KH, Barrick C: Facilitating involvement in Alcoholics Anonymous during out-patient treatment: a randomized clinical trial. *Addiction* 104:391–401, 2009
- Winters J, Fals-Stewart W, O'Farrell TJ, et al: Behavioral couples therapy for female substance-abusing patients: effects on substance use and relationship adjustment. *J Consult Clin Psychol* 70:344–355, 2002
- Yahne CE, Miller WR, Irvin-Vitela L, et al: Magdalena Pilot Project: motivational outreach to substance abusing women street sex workers. *J Subst Abuse Treat* 23:49–53, 2002
- Ye Y, Kaskutas LA: Using propensity scores to adjust for selection bias when assessing the effectiveness of Alcoholics Anonymous in observational studies. *Drug Alcohol Depend* 104:56–64, 2009

