



LA VALUTAZIONE DEI RISULTATI DEI TRATTAMENTI DAL PUNTO DI VISTA EPIDEMIOLOGICO

Olivia Curzio, Mercedes Gori, Fabio Mariani

Istituto di Fisiologia Clinica - CNR Pisa

INTRODUZIONE

La valutazione dei risultati dei trattamenti riveste fondamentale importanza tra gli strumenti di programmazione dell'offerta di servizi in sanità pubblica. A questo proposito è necessario sviluppare una cultura della valutazione che basandosi su strumenti condivisi, sappia generare processi di miglioramento continuo della qualità e delle condizioni di utilizzo del sistema dei servizi sia per gli utenti che per gli operatori (Di Carlo et al. 2001).

Nel settore delle dipendenze, diversi studi hanno iniziato, sin dagli anni '70, a valutare i principali determinanti degli esiti. Di riferimento sono gli studi "Drug abuse reporting programme", (DARP) 1969-1972, "Treatment Outcome prospective Study" (TOPS), 1979-1981, e quelli più attuali relativi al "Drug abuse treatment outcome" (DATOS) 1991-1993.

In particolare l'importanza della valutazione "di risultato" relativa ai trattamenti per le tossicodipendenze viene confermata anche dal "First National Treatment Outcome Research Study" (NTORS), del 1995, ricerca nazionale inglese sui risultati di 54 centri di trattamento.

Indagini più recenti sono state condotte anche in Australia all'interno dell'"Australian Treatment Outcome Study (ATOS) (Williamson et al. 2006).

Come per altre tipologie di intervento, l'efficacia dei trattamenti per le dipendenze può essere studiata con gli strumenti dell'epidemiologia attraverso studi randomizzati controllati, studi osservazionali controllati e studi osservazionali.

I risultati di alcune ricerche, condotte nel periodo 1998/2000 sugli "esiti globali" dei programmi terapeutici in cui era prevista anche la somministrazione di metadone (in tale caso il successo era stato identificato nella completa astensione dall'uso di eroina), evidenziano tra i diversi determinanti dell'esito anche il "numero di precedenti trattamenti metadonici" ed il "tempo di ritenzione del paziente in trattamento". In particolare nello studio DATOS condotto nel 2000, si è evidenziato che, mentre per alcuni soggetti, un numero più elevato di "precedenti trattamenti metadonici" aveva portato ad una maggiore probabilità di successo del programma terapeutico, per altri, caratterizzati da una storia di precedenti problemi con la giustizia e/o situazioni di poliabuso, l'effetto era stato esattamente contrario.

Per quanto attiene invece il fattore "tempo di ritenzione in trattamento", studi condotti nel 1998/99 da Stark e Ward hanno evidenziato una maggior probabilità di raggiungere condizioni di astinenza dall'uso di eroina, in soggetti restati più a lungo in trattamento.

Si evidenzia così che nella valutazione dei progetti terapeutici attuati con soggetti tossicodipendenti e quindi dai risultati ottenuti tramite la complessa interazione tra le caratteristiche del paziente, le diverse tipologie di interventi effettuati e le molteplici variabili ambientali è importante, sia una precisa valutazione iniziale dei pazienti in fase di presa in carico, al fine di costruire un piano terapeutico personalizzato, sia separare l'esito specifico del singolo intervento (ad esempio l'esito specifico di una terapia farmacologica), dall'efficacia globale (esito globale) dell'intero progetto terapeutico.

Altri studi effettuati in ambito europeo (Uchtenhagen et al. 1999), fanno riferimento alla possibilità di analizzare i risultati dei trattamenti per le tossicodipendenze attraverso l'utilizzo di obiettivi intermedi, valutati in base al raggiungimento di altrettanti esiti intermedi (o specifici). La particolarità di tali studi consiste nel separare l'esito intermedio di un determinato intervento d'area, quale può essere ad esempio una terapia metadonica, dall'esito globale dell'intero programma terapeutico (che risulta spesso soggetto all'influenza di altre variabili non controllabili). Evidenziando quindi l'importanza della valutazione dei determinanti degli esiti intermedi dei trattamenti farmacologici.

Risulta inoltre importante prendere in considerazione, per ciascun soggetto, informazioni relative alle caratteristiche anagrafiche, mediche, ambientali, tossicologiche, sociali, psicologiche e legali che ne consentano la classificazione in *categorie omogenee* predittive della evoluzione futura del caso. Ad esempio, in alcune situazioni risulta a priori ipotizzabile un cambiamento volontario della condizione di tossicodipendenza (soggetti ad alta evolutività). Le situazioni definibili invece di bassa evolutività sono quelle che comprendono pazienti con problemi psichiatrici associati, pazienti con problemi di personalità e/o sociali tali da rendere non praticabile, al momento, un percorso di cambiamento volontario della condizione di tossicodipendenza e pazienti inquadrabili in una fase "pre-contemplativa" o "contemplativa", secondo la classificazione proposta da Di Clemente (Di Clemente C.C. 1994).

Il modello di cambiamento descritto da Prochaska e Di Clemente, presenta applicazioni pratiche nella programmazione dei trattamenti. La motivazione è preconditione per l'efficacia del trattamento e, secondo tale modello, i tossicodipendenti stabili si impegnano attivamente a cambiare solo dopo aver attraversato alcuni stadi chiave: Pre-contemplazione, contemplazione, determinazione, azione, mantenimento, ricaduta (Sutton et al. 2001).

In questo caso ciascun trattamento comprende obiettivi e indicatori di esito intermedi che risultano diversi in base alla combinazione delle caratteristiche del paziente. Si considerino ad esempio i soggetti con risorse personali, familiari e/o relazionali che fanno presumibilmente prevedere un possibile cambiamento correlato al livello di motivazione al trattamento. Altre situazioni presentano i soggetti con scarse risorse personali (familiari e/o relazionali), una elevata gravità della tossicodipendenza (misurata attraverso l'Addiction Severity Index o attraverso il Maudsley Addiction Profile), problematiche legate al poliabuso e/o all'assunzione delle sostanze per via endovenosa.

Altre caratteristiche, che possono modificare a priori l'esito degli interventi, sono ad esempio, l'impossibilità a mantenere una condizione drug-free, l'elevata compulsività, la grave comorbidità psichiatrica, la presenza, nella storia del paziente di ripetuti programmi terapeutici falliti, problemi attivi dell'area sociale, composizione della famiglia del paziente ed eventuale presenza di figli.

Dagli studi effettuati si evidenzia che ogni trattamento deve considerare obiettivi intermedi e indicatori di esito intermedio in base all'analisi del profilo complesso del soggetto e alla tipologia di trattamento a cui è più probabile che il soggetto risponda. Gli indicatori intermedi derivano, in particolare, dal considerare il trattamento come un processo dinamico composto da

diverse fasi. In questo modo diviene più chiara e mirata la scelta degli interventi e le strategie di valutazione degli stessi.

Il processo di valutazione riguarda, quindi, la formulazione di ipotesi sulla correlazione tra trattamento offerto (tipologia, quantità e densità di prestazioni), e miglioramento della “qualità vita” (astinenza, fissa dimora, condizione lavorativa, livello di competenze sociali, ecc.), mostrata del soggetto.

PROBLEMI DI METODO NELLA VALUTAZIONE DEI TRATTAMENTI DELLE DIPENDENZE

Gli obiettivi del trattamento, in base al “Drug Misuse and Dependence Guidelines on Clinical Management” (UK Department of Health, 1999), sono: aiutare il paziente a restare in salute fintanto che, con cure e sostegno adeguati, possa raggiungere uno stato di drug free; ridurre nel soggetto l’uso di sostanze illecite o non prescritte; trattare i problemi correlati alla tossicodipendenza; ridurre i pericoli associati alla tossicodipendenza ed in particolare il rischio di contrarre infezioni; ridurre la durata degli episodi di tossicodipendenza; ridurre la possibilità di future ricadute nella tossicodipendenza; ridurre la necessità di attività criminali ed il rischio che farmaci prescritti finiscano nel mercato illegale; alleviare i sintomi dell’astinenza anche attraverso l’uso di un farmaco sostitutivo; promuovere le risorse personali, sociali e familiari.

Per terapia quindi si può intendere, ad esempio, seguendo le indicazioni del Piano cantonale Svizzero 2005-2008, elaborato dal Gruppo di esperti in materia di tossicomanie (GE), fatto proprio dal Consiglio di Stato (Dipartimento Sanità e Socialità) e riguardante la situazione in Svizzera e nel Ticino, tutte le misure atte a migliorare lo stato di salute fisica e psichica della persona dipendente, a reinserirla socialmente e a indurla a cessare il consumo di stupefacenti.

I metodi di ricerca da utilizzare, anche nel campo della valutazione dei risultati dei trattamenti, sono il metodo osservazionale ed il metodo sperimentale. Nel metodo osservazionale, il ricercatore osserva l’andamento del fenomeno come tale, senza influenzarne il decorso, e mediante gli elementi raccolti cerca di stabilire se l’esposizione alla terapia modifica lo stato della patologia considerata. Nel metodo sperimentale invece, il ricercatore interviene direttamente sulle condizioni della ricerca applicando diverse strategie terapeutiche secondo un determinato modello che ne permette il confronto.

Gli studi osservazionali descrittivi utilizzano maggiormente dati pervenuti da canali di raccolta già esistenti; questi dati vengono opportunamente considerati e confrontati con i risultati ottenuti da studi analoghi. Gli studi osservazionali analitici possono essere studi di prevalenza (trasversali), studi caso-controllo (retrospettivi) e studi longitudinali (prospettici, di coorte, di follow-up) ed hanno l’obiettivo di chiarire associazioni e nessi causali tra i diversi eventi e condizioni dei soggetti esaminati.

Gli studi caso controllo indagano sul ruolo dei fattori di rischio o di protezione ricostruendo a posteriori la storia della malattia e dell’esposizione. Tali studi servono per identificare rischi e tendenze e suggeriscono alcune cause possibili della condizione esaminata. Gli studi di coorte vengono condotti generalmente su soggetti sani esposti al fattore di rischio; un caso particolare di follow up è costituito dagli studi di sopravvivenza nei quali la popolazione è formata da soggetti portatori di patologia che vengono seguiti nel tempo per valutarne la sopravvivenza dal momento della diagnosi o dall’intervento terapeutico specifico.

Gli studi sperimentali sono studi prospettici e gli obiettivi sono quelli di confrontare due o più

trattamenti terapeutici e valutarne l'efficacia su un gruppo di persone o su intere comunità. Tra gli studi sperimentali più diffusi si segnalano le sperimentazioni cliniche (Clinical Trials) rivolte a persone malate o a rischio di sviluppare la patologia, che hanno l'obiettivo di valutare l'efficacia di trattamenti farmacologici o di altre procedure terapeutiche nell'arrestare o rallentare un processo morboso.

STUDI CLINICI: CENNI METODOLOGICI E CRITICITÀ

Con il termine “studio clinico” si raggruppano più tipologie di indagine, il termine include infatti gli studi non controllati, gli studi clinici controllati, gli studi fatti nella comunità e gli studi randomizzati e controllati.

Dagli anni '80 ad oggi, la “medicina basata sulle evidenze” si è andata sempre più affermando come standard per la ricerca sui risultati dei trattamenti. Tale metodo si basa su una gerarchia di evidenze utili a valutare l'efficacia di uno specifico intervento clinico in cui gli studi clinici randomizzati rappresentano il livello più alto. In particolare la randomizzazione offre le basi per una adeguata comparazione dell'effetto dei trattamenti. Utilizzare appropriate tecniche di randomizzazione per un trial clinico diventa quindi un fattore critico attraverso il quale lo studio è giudicato. Le varie tecniche di randomizzazione sono esposte nel dettaglio nell'articolo di Heden del 2006 che è orientato proprio alle ricerche nel campo dei trattamenti per le dipendenze. Uno studio clinico controllato e randomizzato è uno studio in cui i partecipanti sono assegnati in modo casuale a ricevere il trattamento sperimentale o il trattamento di controllo. Quando tali studi sono condotti in modo appropriato, l'effetto dei trattamenti può essere studiato in gruppi di persone che sono simili, eccetto per l'intervento in studio. Qualsiasi differenza è quindi attribuibile esclusivamente al trattamento e non ad errori sistematici o al caso.

Nel campo delle dipendenze, trovano spazio anche gli studi di “cross over” in cui i diversi tipi di trattamento vengono provati sullo stesso paziente in successione e a distanza di tempo (periodo di sospensione). In questo modo ogni soggetto rappresenta il controllo di se stesso. Possono esistere serie difficoltà nel condurre studi clinici con popolazioni di tossicodipendenti a causa della scarsa motivazione alla cura e per gli alti tassi di “dropout”.

Nello studio CREST (Cocaine Rapid Efficacy Screening Trials) condotto dal NIDA vengono esaminati diversi farmaci per il trattamento della dipendenza da cocaina (utilizzando i criteri del DSM-IV). CREST utilizza una metodologia in cieco, a gruppi paralleli, controllata e randomizzata per comparare l'uso di uno o più farmaci con un placebo. Le misure di outcome non risultano però del tutto chiare nel definire l'interpretazione del successo e possono sembrare arbitrarie. Inoltre l'alta variabilità nei livelli quantitativi urinari dei metaboliti della cocaina, rendono estremamente difficile l'interpretazione dell'outcome stesso. Infine, la mancanza di enfasi sui tassi di astinenza da cocaina come misura di outcome potrebbe portare alcuni clinici e ricercatori a mettere in dubbio il significato clinico dei risultati (Kyle et al. 2005).

Inoltre potrebbe essere critica anche la possibilità di generalizzare i risultati degli studi clinici controllati agli ordinari e quotidiani contesti di pratica clinica, in particolare perché i criteri di esclusione possono creare campioni di popolazione non rappresentativi della popolazione clinica (Humphreys et al. 2000). Questi argomenti non diminuiscono comunque la forza degli studi clinici randomizzati, largamente utilizzati nel campo delle dipendenze.

Un esempio di “clinical trial” condotto recentemente è anche l'MTP (Methamphetamine Treatment Project). Tale studio, ultimato nel 2001, in un periodo di 18 mesi, aveva l'obiettivo di comparare il metodo cognitivo-comportamentale (Matrix Model) con il trattamento più comune

già utilizzato (treatment as usual). Le misure di outcome utilizzate sono state: la ritenzione in trattamento e la conclusione del programma, l'analisi delle urine e la lunghezza dei periodi di astinenza durante il trattamento. Appare comunque necessario verificare i risultati (parziali) che sono emersi non solo durante il trattamento ma anche alla dimissione ed al follow-up (Rawson, 2004).

Sebbene il metodo in cieco possa risultare di difficile applicazione nei trials nell'ambito delle tossicodipendenze si potrebbe procedere con l'allocation concealment (Kirchmayer et al. 2002). Una misura di outcome importante in questo ambito proviene dall'analisi delle urine. Nel campo della tossicodipendenza, comunque, la meta-analisi delle analisi delle urine è spesso difficile, poiché i risultati sono riportati in modo diverso da studio a studio. La maggior parte di questi riportano la percentuale nei campioni di urine positive, mentre solo pochi riportano i dati individuali (Ferri M 2002).

Altro elemento critico è rappresentato dai tassi di "dropout" che possono essere particolarmente elevati nel così detto periodo di stabilizzazione, ossia quel periodo che intercorre tra la detossificazione e l'avviamento all'utilizzo dei farmaci in studio, che può risultare molto selettivo (Shufman et al. 1994).

STUDI DI COORTE: CENNI METODOLOGICI E CRITICITÀ

Lo studio di coorte è uno studio osservazionale, che segue nel tempo l'evoluzione di un gruppo di soggetti identificati chiaramente in base a determinate caratteristiche comuni. La selezione dei gruppi di confronto è effettuata in funzione dell'esposizione dei soggetti della coorte a interventi o fattori (nel caso specifico a trattamenti). Uno studio di coorte prospettico definisce il gruppo di partecipanti e lo segue nel tempo. Uno studio di coorte retrospettivo o storico identifica i soggetti dai dati del passato e li studia dal periodo da cui risalgono i dati al presente.

Gli studi interni al National Drug abuse treatment Outcome Studies (DATOS) si basano su un disegno di valutazione naturalistico, non sperimentale. Joe GW (Joe GW, 1998), esamina la motivazione del cliente come elemento chiave della ritenzione in trattamento e dell'aggancio terapeutico in relazione ai principali setting di trattamento (residenziale, ambulatoriale con somministrazione di metadone, ambulatoriale drug-free). Le variabili raccolte prima del trattamento includono il riconoscimento del problema da parte del paziente, l'essere pronto al trattamento, indicatori socio demografici, storia d'uso delle droghe e dipendenza, criminalità, diagnosi di comorbidità psichiatrica e trattamenti precedenti. I criteri di valutazione dell'outcome sono invece la ritenzione in trattamento e l'aggancio al servizio.

Lo studio dimostra l'importanza sia delle variabili legate al livello di motivazione al cambiamento, sia quella dei programmi terapeutici che costantemente vanno a monitorare le reazioni dei clienti al trattamento e sia l'importanza di studiare indicatori dell'alleanza terapeutica. Questo ed altri studi sono indispensabili ai fini della comprensione delle interrelazioni tra background del paziente, processo di trattamento, ritenzione e risultati delle cure. Questi studi permettono di esaminare l'influenza della variabilità del trattamento e di sviluppare strategie per conoscere, al fine dell'interpretazione dei risultati, la presenza di possibili elementi di confondimento (Joe GW, 1998).

In approfondimenti successivi, sempre interni al progetto DATOS, si chiarifica il ruolo, nei risultati a lungo termine dei trattamenti, di vari fattori psicologici, in particolare depressione ed ostilità (criteri del SCL-90) e delle loro reciproche relazioni (Sandhia RR et al 2004).

Il National Treatment Outcome Research Study (NTORS) utilizza un disegno longitudinale,

prospettico di coorte. I dati sono raccolti attraverso interviste strutturate al momento dell'ingresso in trattamento (sia residenziale che ambulatoriale), a un anno, a due e a quattro-cinque anni dall'ingresso. Le variabili raccolte si riferiscono all'uso di droghe illegali, uso iniettivo, condivisione di siringhe, uso di alcol, salute psichica e criminalità. I risultati dei trattamenti meno soddisfacenti sono quelli riferibili ai forti bevitori e ai consumatori di crack cocaina. Questo indica la necessità che i servizi si modifichino per poter affrontare tali problematiche. Il tipo di disegno utilizzato non permette di scomporre i problemi di comportamento per poterli attribuire direttamente all'impatto dei fattori di trattamento. Non sono stati usati gruppi di controllo formali ed i pazienti non sono stati assegnati in maniera casuale (randomizzata) alle condizioni di trattamento.

Questi tipi di studio hanno comunque dei vantaggi: ad esempio analizzano i risultati dei trattamenti attraverso campioni non selezionati nelle condizioni della normale pratica clinica (Gossop M, 2003). In base ai risultati dei trattamenti residenziali dello studio NTORS, Gossop (Gossop M, 2002), apre una riflessione sulle cadute e ricadute degli utilizzatori di eroina (il 60% del campione utilizza eroina dopo aver finito il trattamento residenziale, la metà di questi entro tre giorni) e sul fatto che i servizi di cura dovrebbero sviluppare ulteriori e più forti capacità di prevenire e far fronte alle ricadute.

Lo studio NTIES esamina il tipo di relazione tra la durata del trattamento per la dipendenza ed il "miglioramento del paziente" misurato come differenza tra il picco nella frequenza d'uso di droga (in giorni al mese) nell'anno prima dell'intervista al baseline meno il picco di frequenza d'uso nell'anno dopo la dimissione. Le relazioni sono effettivamente di tipo lineare rispetto alla durata osservata dei singoli episodi di trattamento. Anche questo studio può comunque presentare il limite, per la generalizzabilità dei risultati, di non essere randomizzato e di analizzare gruppi di dimensioni disomogenee. Inoltre, il numero di soggetti persi al follow up è negativamente correlato con la durata del tempo di trattamento per tutte le modalità di trattamento ad eccezione dei programmi residenziali brevi che possono portare ad una sovrastima dell'effetto della durata del trattamento sull'esito del trattamento. Modellare e stimare la relazione fra il tasso di perdita al follow up, la durata del trattamento e altri predittori chiave di outcome dell'uso di droga appare come un'area di ricerca metodologica importante per il futuro (Zhang Z, 2003)

BIBLIOGRAFIA

1. Uchtenhagen A, Gtzwiller F, Dobler-Mikola A. Prescription of Narcotics for Heroin Addicts: Main Results of The Swiss National Cohort Study (Medical Prescription of Narcotics, Vol. 1). Zurich, 1999.
2. Ashton M. NTORS "Drug and alcohol findings: 1999, 2, p.16-22.
3. Berger SP, Winhunsen TM, Somoza EC. A medication screening trial evaluation of reserpine, gabapentin and lamotrigine pharmacotherapy of cocaine dependence. *Addiction* 2005, 100 (Suppl. 1), 58-67
4. Broome KM, Knight K, Hiller ML. Drug treatment process indicators for probationers and prediction of recidivism. *J Subst Abuse Treat.* 1997 Nov-Dec;13(6):487-91.
5. Broome KM. Effects of readiness for drug abuse treatment on client retention and assessment of process. *Addiction.* 1999 Aug;97(8):1177-90.
6. Brugal MT, Barrio G, De La Fuente L. Factors associated with non fatal heroin overdose: assessing the effect of frequency and route of heroin administration. *Addiction* 2002, 97, 319-

7. Consoli A, Faggiano F, Ruschena M (a cura di) *Trattamento dell'abuso e della dipendenza da droghe – Linee guida – UK Department of Health – Centro Scientifico Editore, Torino, 2003*
8. Darke S, Ross J, Teesson M, Lynskey M. Health service utilization and benzodiazepine use among heroin users: findings from the Australian Treatment Outcome Study (ATOS). *Addiction* 2003, 98, 1129-1135
9. Di Clemente C.C. (1994) The process of smoking cessation: an analysis of precontemplation, contemplation and preparation stages of change. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 59, 295-304
10. Godfrey C, Stewart D, Gossop M. Economic analysis of costs and consequences of the treatment of drug misuse: 2-year outcome Research Study (NTORS). *Addiction* 2004, 99, 697-707
11. Gonzalez G, Sevarino K, Sofuoglu M. Tiagabine increases cocaine-free urines in cocaine dependent methadone-treated patients: results of a randomized pilot study. *Addiction* 2003, 98, 1625-1632
12. Gossop M, Marsden J, Stewart D, Kidd T. The National Treatment Outcome Research Study (NTORS). 4-5 year follow-up results. *Addiction* 2003, 98, 291-303
13. Gossop M, Stewart D, Browne N, Marsden J. Factors associated with abstinence, lapse or relapse to heroin use after residential treatment: protective effect of coping responses. *Addiction* 2002, 97, 1259-1267
14. Hser Y et al. "Prior treatment experience related to process and outcomes in DATOS." *Drug. alc. Dep* 2000, 57, p. 137-150.
15. Joe GW, Broome KM, Rowan-Szal GA. Measuring patient attributes and engagement in treatment. *J Subst Abuse Treat.* 2002 Jun;22(4):183-96.
16. Joe GW, Simpson DD, Broome KM. Effects of readiness for drug abuse treatment on client retention and assessment of process. *Addiction* (1998) 93(8), 1177-1190
17. Joe GW, Simpson DD, Greener JM, Rowan-Szal GA. Development and validation of a Client Problem Profile and Index for drug treatment. *Psychol Rep.* 2004 Aug;95(1):215-34.
18. Kampman KM, Leiderman DB, Holmes T. Cocaine Rapid Efficacy Screening Trials (CREST): lesson learned. *Addiction* 2005, 100 (Suppl. 1), 102-110
19. Kirchmayer U, Davoli M, Perucci CA. A systematic review on the efficacy of naltrexone maintenance treatment in opioid dependence. *Addiction* 2002, 97, 1241-1249
20. Kosten T, Poling J, Oliveto A. Effects of reducing contingency management values on heroin and cocaine use for buprenorphine and desipramine treated patients. *Addiction* 2003, 98, 665-671
21. Leiderman DB, Shoptaw S, Montgomery A. Cocaine Rapid Efficacy Screening Trial (CREST): a paradigm for the controlled evaluation of candidate medications for cocaine dependence. *Addiction* 2005, 100 (Suppl. 1), 1-11
22. McLellan AT, McKay JR, Forman R, Cacciola J, Kemp J. Reconsidering the evaluation of addiction treatment: from retrospective follow-up to concurrent recovery monitoring.
23. Piano Cantonale degli interventi nel campo delle tossicodipendenze 2005-2008. Consiglio di Stato, Dipartimento della sanità e della socialità, Bellinzona marzo 2006
24. Powers KI, Anglin MD. A differential assessment of the cumulative versus stabilizing effect of methadone maintenance treatment. *DATOS Eval Rev.* 1998 Apr;22(2):175-206.
25. Rao SR, Broome MK, Simpson DD. Depression and hostility as predictors of long-term out-

- comes among opiate users. *Addiction* 2004, 99, 579-589
26. Rawson RA, Martinelli-Casey P, Anglin MD. A multi-site comparison of psychosocial approaches for the treatment of methamphetamine dependence. *Addiction* 2004, 99, 708-717
 27. Sells SB, Simpson DD. The case for drug abuse treatment effectiveness, based on the DARP research program. *Br J Addict.* 1980 Jun;75(2):117-31.
 28. Simpson D.D. Modelling treatment process and outcomes. *Addiction*: 2001, 96, p. 207-211
 29. Simpson DD, Friend HJ. Legal status and long-term outcomes for addicts in the DARP followup project. *NIDA Res Monogr.* 1988;86:81-98.
 30. Simpson, D, & Brown, B. (EDS). 1999, Special issue on treatment process and outcome studies from DATOS . *Drug and Alcohol Dependence*
 31. Simpson, D, & Curry, S. (EDS). 1997, Special issue : Drug abuse treatment outcome study (DATOS). *Psychology of addictive behaviors*
 32. Stark M.J. Dropping out of substance abuse treatment. A clinically oriented review. *Clin. Psych. Rev.:* 1998, 12, p. 93-116.
 33. Strang J, Marsden J, Cummis M. Randomized trial of supervised injectable versus oral methadone maintenance: report of feasibility and 6-month outcome. *Addiction* (2000) 95 (11), 1631-1645
 34. Ward J. et al. "How long is long enough? Answer to question about the duration of methadone maintenance treatment. In *Methadone maintenance treatment and other opioid replacement therapies*. Harwood Academic Publishers, 1999, p. 305-336.
 35. Zhang Z, Friedman PD, Gerstein DR. Does retention matter? Treatment duration and improvement in drug use. *Addiction* 2003. 98, 673-684