

# Co-dipendenza da tabacco e cannabis: attualità sul trattamento possibile

## *Co-dependence on tobacco and cannabis: current activity on the possible treatment*

Liborio M. Cammarata, Vincenzo Zagà, Daniel L. Amram, Giovanni Pistone

---

### Riassunto

Nei soggetti affetti da contemporanea dipendenza da tabacco e cannabis che chiedono un supporto diagnostico-terapeutico per la disassuefazione, sono ancora molte le zone d'ombra su quello che potrebbe essere proposto come il trattamento più efficace. La strada da seguire sembra essere quella dell'intervento simultaneo su tutte e due le sostanze, piuttosto che di un intervento sequenziale, basato sull'azione sinergica di interventi psicosociali e farmacoterapia. Pochi però sono gli studi finora effettuati per suffragare la significatività dell'efficacia di tali trattamenti sul lungo termine e, seppur declinata in diverse modalità, tale combinazione terapeutica appare a tutt'oggi una buona promessa che potrà essere mantenuta solo se ulteriori lavori permetteranno di aggiustarne il tiro e la confermeranno su popolazioni sempre più ampie. La review conclusiva della serie dedicata a "tabacco e cannabis" illustra dunque gli schemi terapeutici più collaudati sull'argomento che, in prospettiva, potrebbero in futuro rappresentare dei buoni presidi terapeutici per affrontare questa problematica co-dipendenza.

**Parole chiave:** Cannabis, marijuana, fumo di tabacco, co-utilizzatori, terapia.

### Abstract

*In subjects suffering from simultaneous addiction to tobacco and cannabis who seek diagnostic and treatment support for cessation, there are still many unclear areas over what could be proposed as the most effective treatment. The direction to follow seems to be that of a simultaneous, rather than sequential intervention on both substances, based on the co-action of psycho-social interventions and pharmacotherapy. However, few studies have been carried out so far to substantiate the significance of the efficacy of such treatments over the long term and, although declined in different ways, this therapeutic combination may still appear to be promising, only if further research will allow it to be improved and will confirm validity by studies on larger populations. The conclusive review of the series dedicated to "tobacco and cannabis" therefore illustrates the most validated therapeutic schemes on the topic that, in the future, may represent good therapeutic aids to address this problematic co-dependency.*

**Keywords:** Cannabis, marijuana, tobacco smoking, co-users, therapy.

### Introduzione

Il co-utilizzo di cannabis e tabacco è molto frequente tra gli adolescenti e i giovani adulti. Fino ad alcuni anni fa negli USA, questo fenomeno ha interessato oltre il 75% di coloro che hanno disturbi da uso di delta 9 tetraidrocannabinolo ( $\Delta$ -9 THC) (*Cannabis Use Disorders* – CUD), rispetto al 30% circa di coloro che non hanno un consumo duale e i dati più recenti non sembrano es-

sere in controtendenza [1]. Si tratta quindi di numeri importanti e i meccanismi che legano l'utilizzo quotidiano di entrambe le sostanze vanno oltre quelli che legano il tabacco alle altre sostanze d'abuso. In particolare, la comune via di somministrazione, i variabili contenuti di tabacco nel *joint*, così come il "gateway effect" della nicotina e il "reverse gateway effect" vicendevole di nicotina e  $\Delta$ -9 THC sono elementi già affrontati nelle

precedenti sezioni di questa serie [2]. I soggetti assuntori di cannabis che fumano anche tabacco sembrano sviluppare con più facilità una dipendenza dalla sostanza, associata a problematiche psicosociali, e mostrano tassi di cessazione più bassi rispetto a chi usa solo la cannabis. Al contrario, i tabagisti non sembrano influenzati dal doppio utilizzo riguardo agli stessi parametri [3] anche se i dati in merito non sono univoci [4,5]. Alla luce

di queste considerazioni, permane la necessità di reperire un approccio terapeutico efficace alla co-dipendenza, fermo restando, a tutt'oggi, che non esistono farmaci ufficialmente validati per contrastare il CUD.

### Difficoltà di trattamento nei co-user per singola sostanza

Sulla base dei dati disponibili, proviamo a evidenziare quali strategie possono offrire i migliori risultati in termini sia di raggiungimento della disassuefazione che di consolidamento della stessa.

In uno studio svizzero è risultato che l'uso di cannabis nei 12 mesi precedenti l'arruolamento in una popolazione di adolescenti era presente nel 29% dei tabagisti, nel 9% degli ex-tabagisti e appena nel 2% dei mai-tabagisti [6]. L'uso di tabacco può agire da "gateway" per la sperimentazione della cannabis e viceversa; lo sviluppo di una vera e propria dipendenza negli utilizzatori di una sostanza può essere favorito dalla compresenza dell'altra, in particolare se i consumatori sono adolescenti o giovani adulti.

Diversi studi longitudinali hanno dimostrato inoltre come i consumatori duali facciano meno tentativi di smettere di fumare tabacco e che questi tentativi, quando effettuati, hanno meno successo rispetto ai fumatori di solo tabacco. Tra gli adolescenti risulta che la risposta al trattamento di disassuefazione da cannabis sia più scarsa quando vi è la co-dipendenza, mentre tra i non o ex-tabagisti, il rischio di ricaduta nell'uso di cannabis è meno probabile. Tali dati si confermerebbero anche tra gli adulti, con l'aggravante che nei co-user in trattamento per cannabis sono state evidenziate maggiori problematiche psicosociali [3].

Anche l'uso di cannabis in coloro che affrontano un trattamento per il tabagismo, sebbene sull'argomento vi siano meno studi disponibili, sembra contribuire a una riduzione del tasso di cessazione,

e a una più bassa probabilità di realizzare il tentativo di cessazione [7]. Un altro studio evidenzia come la probabilità di astensione dal tabacco sia molto ridotta all'*end point* minimo (6 mesi) dopo trattamento con NRT e *counselling* quando vi è concomitante uso di cannabis [8].

### Trattamento combinato per tabacco e cannabis

Pochi studi hanno preso in considerazione il trattamento per entrambe le sostanze.

Negli approcci alternativi per trattare l'abuso duale, occorre anzitutto stabilire se è più efficace intervenire su tutte e due simultaneamente oppure in sequenza. La contemporaneità terapeutica per il tabagismo, l'alcolismo o altre droghe non sembra metterne a repentaglio l'efficacia; anzi, tenuto conto della simultanea o comunque ravvicinata assunzione delle due sostanze nei co-user (*joint* a contenuto misto, *chasing*, *blunts*, etc.) e del fatto che esistono stimoli ambientali (persone, luoghi, cibi, contesti di vario tipo) che innescano l'aumento "compensativo" dell'utilizzo dell'altra sostanza una volta che ne è stata dismessa una, l'approccio altrettanto simultaneo al tentativo di cessazione appare essere quello più efficace [2,3,9,10]. Inoltre, tale approccio scongiurerebbe la "convincione" che utilizzare una delle due sostanze metta in salvo dal rischio psico-fisico e dallo sviluppo della dipendenza. In tal senso i co-user, in particolare se adolescenti, percepiscono il THC come più "innocuo" del tabacco e, quando si trovano a dover scegliere quale sostanza dismettere, preferiscono quest'ultimo [11]. Nonostante l'evidenza, gli interventi di cessazione si focalizzano solitamente su una delle due sostanze, generalmente il tabacco, senza tenere conto dell'altra, nella diffusa e istintiva convincione che intervenire simultaneamente su entrambe produrrebbe la "fuga" e la rinuncia a priori del paziente, in seguito alla paura di sintomi o segni astinenziali troppo forti o di una mancan-

za della gestualità e della ritualità quasi insopportabili.

Invece, diversi lavori dimostrano come l'intervento simultaneo su tabagismo e dipendenza/abuso da altre sostanze psicotrope (es. alcool, oppiacei o cocaina) possa essere non solo realizzabile ma anche più efficace in termini di successi e di minor rischio di ricadute per una o entrambe le sostanze.

In genere, il trattamento diviso delle due dipendenze è legato anzitutto al fatto che nella maggior parte dei Paesi occidentali il tabacco è legale (e come tale socialmente "normale" o comunque accettato) e la cannabis no. Inoltre, in molte nazioni il trattamento della cannabis è a volte associato a malattie mentali e come tale trattato nei servizi di psichiatria, laddove quello del tabacco può essere svolto da altri specialisti.

Julia Becker e il suo gruppo [9,12] sono stati forse i primi a indagare la possibilità di costruire un programma integrato di trattamento per co-user, attraverso l'uso di "focus group", mediante un procedimento articolato in tre fasi. In una prima fase è stato chiesto se era avvertita la necessità di un programma di tale tipo; quindi ai co-smoker arruolati sono state rivolte domande approfondite sul loro modo di utilizzare le due sostanze e sui loro tentativi di disassuefazione da una o da entrambe; infine è stato confezionato un programma pilota che ha tenuto conto delle strategie già note di trattamento delle singole sostanze e dei meccanismi che sottendono il co-utilizzo ed il rafforzamento reciproco della dipendenza. I partecipanti allo studio hanno mostrato vivo interesse nel richiedere un programma integrato che tenesse conto delle interrelazioni tra le due sostanze, della motivazione a smettere, dei *pattern* di consumo e delle situazioni contingenti nella vita quotidiana prima di affrontare il trattamento. Essi hanno inoltre chiesto di condividere un obiettivo comune (la cessazione, non la riduzione del consumo) e hanno inoltre avanzato con forza la richiesta di apprendimento di tecniche di

rilassamento e di metodi non farmacologici di riduzione dello stress. Lo stesso gruppo di Zurigo, al fine di "preparare" i partecipanti al programma integrato e di rafforzarne la prontezza a iniziarlo, ha predisposto un software che ha sfruttato le possibilità di Internet per raggiungere e valutare, in modo totalmente automatizzato, circa 2.000 soggetti co-utilizzatori. Nello studio pilota, durato otto settimane, è stato effettuato in un primo momento un intervento di "feedback normativo", che si è avvalso dei test Fagerström e CUDIT [13]. A questo è seguito un intervento motivazionale personalizzato, con rinforzo di autostima, autoefficacia e valutazioni dei pro e dei contro della dismissione delle due sostanze. Infine, vi è stato un intervento psico-educazionale sugli effetti e le caratteristiche delle due sostanze. Il risultato mostra come questo intervento abbia rafforzato la motivazione e la prontezza a iniziare un trattamento di disassuefazione da entrambe le sostanze nel breve periodo, non avendo invece effetto sulla prontezza a lungo termine né sulla riduzione dei consumi prima di averlo iniziato. In un terzo lavoro, lo stesso gruppo ha evidenziato la realizzabilità pratica di un trattamento simultaneo in termini di reclutamento, esecuzione e ritenzione in trattamento, mentre riguardo al conseguimento della *smoking-cessation*, il tasso raggiunto è stato basso, al contrario di quello concernente una significativa riduzione dei consumi, mostrando che i risultati di tale tecnica sono promettenti ma vanno ancora rimodulati e perfezionati.

### Il gold standard del trattamento nei co-user

Il *gold standard* del trattamento del tabagismo è senz'altro l'integrazione farmacoterapica con il *counselling* psico-comportamentale e motivazionale poiché essa produce, per quanto fino ad oggi evidente, il maggior tasso di cessazione a breve e lungo termine, soprattutto se il trattamento psicosociale e il *follow-up* clinico post-trattamento

farmacologico sono prolungati e rinforzati a 12 mesi, con eventuali "booster sessions" in caso di rischio di ricaduta.

Per quanto attiene alla cannabis, la mancanza di uno o più farmaci specifici validati scientificamente per il trattamento della dipendenza, anche se tra essi ve ne sono di promettenti, diretta i principali tentativi alla terapia motivazionale-comportamentale nelle sue varie prospettive e sfaccettature, anche se questo penalizza i risultati in termini di raggiungimento della cessazione per la scarsa gestione dell'astinenza fisica. C'è però da notare che in molti studi il reclutamento dei partecipanti ha posto tra i criteri di esclusione l'uso concomitante di alcool o sostanze psicotrope illegali: in essi non si ha notizia riguardante il concomitante eventuale tabagismo che, per i motivi sopra descritti, costituisce un importante fattore di bias nel calcolo dell'*outcome*. In molti casi, nell'indagine preliminare, si dà per scontata, o si ritiene ininfluenza ai fini dell'arruolamento, la coesistente dipendenza da tabacco.

### Trattamenti psico-motivazionali e comportamentali

I trattamenti psicosociali si sono molto evoluti rispetto agli anni '90 e le maggiori attenzioni sono ora rivolte alla Terapia Cognitivo-Comportamentale (CBT), alla Terapia di Incremento Motivazionale (MET) e al *Counselling* Motivazionale (CM) [14]. L'integrazione di questi tre approcci sembra offrire i migliori risultati in termini di riduzione e astinenza dalla cannabis.

La CBT per il disturbo da uso di cannabis è stata adottata per la prima volta da tre autori [15] che si sono rifatti al modello di prevenzione della ricaduta elaborato da Marlatt e Gordon [16]. Nel loro studio pilota, su 212 partecipanti la quasi totalità ha ridotto l'uso di cannabis, 2/3 hanno evidenziato un'astensione totale a sei mesi, solo il 14% l'ha mantenuta dopo 12 mesi di *follow-up*. Tale tecnica identifica i vantaggi di tanti elementi: la modifica del comportamento, la pre-

venzione delle ricadute, i *coping-skill* e il reperimento di strategie comportamentali alternative che pongano il soggetto in relazione con le persone. Queste tecniche includono: l'auto-monitoraggio, la ristrutturazione cognitiva, il *role-playing*, l'analisi costo-beneficio, l'averne dei modelli di comportamento alternativi al gesto del fumare. La terapia di incremento motivazionale si basa sui principi dell'intervista motivazionale e cerca di incrementare la motivazione al cambiamento fornendo *feedback* non giudicanti, esplorando e risolvendo le ambivalenze e predisponendo un obiettivo di collaborazione col terapeuta. Vi è un approccio empatico, non di confronto, per elicitare un cambiamento nel linguaggio del paziente che prelude a un cambiamento del comportamento. L'MCU (*marijuana check-up*) e l'ACCU (*Adolescent cannabis check-up*) [17], interventi motivazionali mutuati dalla terapia per l'alcolismo, rispettivamente composti da una e due sessioni, sembrano fornire, soprattutto nei giovani adulti, buoni risultati in termini di riduzione del consumo giornaliero e settimanale e dei sintomi legati alla dipendenza da THC, fino a un periodo di 3-6 mesi. Il problema principale è il mantenimento dell'astensione oltre tali periodi.

L'associazione tra CBT e Intervento motivazionale (MI) unita a una rete di supporto ai *caregiver* familiari (MDFT) [18] è stata oggetto di valutazione di due grossi studi randomizzati, condotti rispettivamente su 450 [19] e 600 [20] soggetti con CUD, ove sono state effettuate sia sessioni individuali che di gruppo (fino a 9 nel primo, fino a 15 nel secondo) sia nei confronti dei pazienti che in quelli dei genitori/*caregiver*. I tassi di astensione continuata a 12 mesi e di riduzione dei sintomi/segni di astensione raggiunti sono stati più elevati nei bracci che hanno previsto più sessioni, con maggiore tenuta ove era stato svolto anche il lavoro sui *caregiver*, a testimonianza dell'efficacia di questa associazione che però non sembra garantire, se non ripetuta, una tenuta oltre i 12

mesi di astensione. Laddove previsti i *check-up* periodici, rispetto alla loro assenza, sono apparsi più graditi e incoraggianti per i pazienti. Il *Contingency Management* [21,22], molto usato nella dipendenza da sostanze, è spesso un'estensione del trattamento psicosociale e si basa su una ricompensa quasi immediata (gratificazioni, regali, denaro, etc.) quando un obiettivo è raggiunto dal paziente, con la promessa di ricompense sempre migliori (o comunque più gradite al paziente) a seconda del raggiungimento di successivi obiettivi sempre più "alti" (es. un maggior numero di *drug test* negativi, maggiori impegni durante la giornata, partecipazione costante alle sedute di terapia). Il CM sembra consolidare l'autoefficacia e il tasso di astinenza durante e all'immediata conclusione del trattamento associato (MI + CBT), mentre questi ultimi sembrano rafforzare la tenuta dell'astensione dal consumo nei mesi successivi. In uno studio pilota di pochi mesi fa [23], l'integrazione del CM attraverso telefono mobile per conseguire la doppia astensione eseguito per 5 settimane e composto da cinque sessioni di terapia cognitivo-comportamentale mediante lo stesso strumento, è risultata molto ben accettata dai partecipanti e si è rivelata di facile realizzabilità con ottima ritenzione in trattamento e grado di soddisfazione espressa, il che è molto promettente per studi simili su casistiche più ampie ove sia prevista anche la valutazione dell'*outcome* (tassi di riduzione significativa/cessazione del co-utilizzo). Anche l'associazione MI - *mindfulness* sembra indurre una maggiore astensione nei pazienti (soprattutto se donne) rispetto al singolo intervento motivazionale, evidenziando come ulteriori studi siano necessari per valutare la reale efficacia nella cura del CUD [24].

### Farmaci per gestire la sindrome d'astinenza da cannabis

Considerata la ambivalente efficacia delle terapie psicosociali sopra

riportate, efficaci (soprattutto se integrate) nel breve termine ma poco incisive nel medio-lungo termine a fronte del coinvolgimento di numerose figure tra operatori, pazienti e *caregiver*, la ricerca guarda con molto interesse al reperimento di risorse farmacologiche che, analogamente a quanto avviene nel tabagismo, possano essere integrate al supporto del *counseling* per meglio contrastare i CUD [25-27].

Il bupropione, antidepressivo iporepressante, efficace nel trattamento del tabagismo, è stato testato in alcuni studi: in uno non ha rivelato efficacia superiore al placebo, mentre in un altro (che però aveva pochi pazienti) ha mostrato risultati più promettenti nella gestione del *craving* e dei sintomi astinenziali per il THC [25].

In modelli di laboratorio, il nefazodone ha attenuato l'ansia e il dolore muscolare durante l'astensione, ma non ha ridotto né l'irritabilità né i disturbi del sonno; la mirtazapina invece ha migliorato la qualità del sonno e aumentato l'appetito ma non ha inciso sulle ricadute di utilizzo né sulla deflessione del tono dell'umore.

In alcuni studi di laboratorio, il THC somministrato oralmente da 3 a 5 volte al giorno a dosaggi singoli di 5-10 mg, è stato testato applicando lo stesso principio della terapia sostitutiva (come il metadone o la nicotina) e ha fornito risultati incoraggianti sulla gestione dei sintomi astinenziali; un effetto sinergico sembra esserci tra lo ovvero la lofexidina. Il comportamento propedeutico alla ricaduta, così come i disturbi del sonno e l'irritabilità, è apparso ben contrastato dal cannabinoide sintetico nabilone in modelli di laboratorio [28,29].

Tra gli anticonvulsivanti, il divalproex ha mostrato risultati incoraggianti nella gestione del *craving* da THC, ma gli effetti collaterali, soprattutto di tipo psichiatrico e neurologico, ne hanno fatto abbandonare la sperimentazione. Il litio è stato sperimentato in alcuni studi, ma non è apparso efficace nel contra-

stare i sintomi astinenziali. Di qualche utilità nella gestione dei sintomi astinenziali sono apparsi la quetiapina, lo zolpidem e il baclofene, ma gli effetti collaterali o l'induzione del *craving* per THC hanno allontanato l'interesse degli studiosi sul progettare ulteriori studi su popolazioni più estese e per periodi di osservazione più lunghi [30,31].

### Farmaci per la disassuefazione da cannabis

Molti dei farmaci di categoria testati per gestire l'astinenza sono stati anche considerati per i CUD. Nefazodone, bupropione e buspirone (ansiolitico non bdz) sono stati valutati in alcuni studi (di cui uno con circa 170 pazienti) ma non hanno dato prova di efficacia nel trattamento del CUD, suggerendo che queste due classi di farmaci possano essere utilmente impiegate solo come sintomatiche delle problematiche associate [32-34].

Anche il dronabinolo, cannabinoide agonista, è stato studiato in un *trial* randomizzato e controllato su 165 pazienti con CUD per 12 settimane, basandosi sul rationale della terapia sostitutiva con nicotina e oppiacei; anch'esso, come il nabilone, ha mostrato efficacia nel ridurre notevolmente i sintomi e segni astinenziali ma non nella cura del CUD [35].

Il divalproex è stato studiato in un *trial* randomizzato e controllato per la terapia del CUD, ma non si è dimostrato efficace; la gabapentina, invece, in un lavoro che ha visto arruolati 50 pazienti con CUD per 8 settimane, ha mostrato una significativa riduzione nell'uso di cannabis così come una altrettanto significativa riduzione di sintomi astinenziali e una migliore *performance* esecutiva dei pazienti rispetto al placebo. Ulteriori studi che impieghino questo farmaco potrebbero chiarirne la validazione come strumento ufficiale per il trattamento del CUD [36,37].

Come già da qualche anno per il tabagismo, anche per il CUD è stata testata la N-acetilcisteina, agonista glutammatergico. Oltre ad essere

ben tollerato e a presentare pochi effetti collaterali, ha indotto (in due studi con 24 e 116 pazienti rispettivamente) una significativa riduzione del *craving* e dell'uso di cannabis rispetto ai controlli, confermando i dati preliminari di laboratorio [38]. Un recente lavoro [39] ha invece testato la vareniclina (farmaco già ampiamente usato nel trattamento del tabagismo) nel trattamento della co-dipendenza. Il THC, infatti, esattamente come la nicotina, è un ligando dei recettori nicotinergici  $\alpha 7nACh$ , presenti nell'area tegmentale ventrale (VTA) e del *nucleus accumbens* (NAc) e coinvolti anch'essi, come gli  $\alpha 4\beta 2$ , nel rilascio di *pulse* dopaminergici per azione della nicotina. Essendo un agonista pieno di tali recettori, la vareniclina può spiazzare il THC dal legame e, come effetto macroscopico, ridurre le sensazioni di benessere e di rilassamento indotte dal THC, determinando quindi una riduzione dell'uso di cannabis. Un altro lavoro, che ha visto l'impiego della vareniclina e del nabilone nei *co-user*, ha evidenziato come la prima possa rappresentare un potenziale strumento farmacologico per il trattamento e come il secondo agisca riducendo segni e sintomi astinenziali da cannabis, ma non ne prevenga la ricaduta nell'uso [40].

### Computer-based interventions

Sono stati sviluppati, a livello sperimentale, interventi che impiegano il computer per indurre la disassuefazione da cannabis. Tali interventi si basano su tre tecniche:

- l'istruzione assistita, con erogazione di informazioni circa gli effetti e i rischi legati all'uso di THC e domande che richiedono risposte attive da parte dell'utente;
- le simulazioni, ovvero video che mostrano comportamenti alternativi all'accettazione del consumo di cannabis;
- esercizi interattivi e fogli di lavoro a uso dell'utente, ove vengono promossi *skill* che rifiutano l'uso della cannabis.

Tali tecniche (come già visto nei lavori della Becker e della Beckham) appaiono promettenti ma devono ancora essere opportunamente valutate su campioni più ampi e devono essere superate le barriere legate alla loro diffusibilità (*software* specifici, uso/disponibilità del computer da parte degli utenti, etc.) [41].

### Conclusioni

La co-dipendenza da tabacco e cannabis è una realtà molto diffusa nel mondo e gli attuali scenari politico-sanitari, che sembrano orientati ad "aprire" verso la legalizzazione e il commercio di prodotti a base di THC con percentuali sempre crescenti di principio attivo, suggeriscono che tale patologia tenderà ad aumentare. I risultati dei lavori fino ad oggi condotti per il reperimento di un efficace protocollo per la disassuefazione sono promettenti ma nulla di più. Nel caso (in verità molto raro) in cui il paziente si presenti al Servizio per affrontare contemporaneamente le due dipendenze, l'intervento sug-

geribile in base alla letteratura esistente dovrebbe consistere in una terapia motivazionale e cognitivo-comportamentale per un periodo di almeno 6 mesi, integrata con trattamento farmacologico a lungo termine con vareniclina o N-acetilcisteina ad alte dosi. In questo senso, anche la citisina (di efficacia e struttura molto simile alla vareniclina) potrebbe essere oggetto di osservazioni. Nuove ipotesi di lavoro o la riproposizione di studi su più larga scala e con meno fattori di "bias" appaiono necessarie per sostenere fattivamente i pazienti che provano ad affrancarsi da questa grave forma di dipendenza.

[*Tabaccologia* 2019; 1:34-39]

#### Liborio M. Cammarata

Direttore Dipartimento Interaziendale Patologia delle Dipendenze (D.P.D.) AA.SS.LL. BI-NO-VC-VCO

#### Vincenzo Zagà

Presidente Società Italiana di Tabaccologia (SITAB), Medico Pneumologo, Giornalista Medico Scientifico, Bologna

#### Daniel L. Amram

Dirigente Medico della Prevenzione, Ambulatorio Tabaccologico Consultorio ASL Toscana Nord Ovest Zona Valdera Pontedera (PI)

#### Giovanni Pistone

Dirigente Medico D.P.D., Referente Centro di Trattamento del Tabagismo A.S.L. NO - Novara

► *Disclosure: gli autori dichiarano l'assenza di conflitto d'interessi.*

### Bibliografia

1. Richter KP, Kaur H, Resnicow K, et al. Cigarette smoking among marijuana users in the United States. *Subst Abuse* 2004;25:35-43.
2. Agrawal A, Budney AJ, Lynskey MT. The co-occurring use and misuse of cannabis and tobacco: a review. *Addiction* 2012;107:1221-33.
3. Peters EN, Budney AJ, Carroll KM. Clinical correlates of co-occurring cannabis and tobacco use: a systematic review. *Addiction* 2012;107:1404-17.
4. Patton GC, Cofley C, Carlin JB, et al. Reverse gateways? Frequent cannabis use as a predictor of tobacco initiation and nicotine dependence. *Addiction* 2005;100:1518-25.
5. Swift W, Cofley C, Carlin JB, et al. Adolescent cannabis users at 24 years: trajectories to regular weekly use and dependence in young adulthood. *Addiction* 2008;103:1361-70.
6. Radtke T, Keller R, Krebs H, et al. Der Tabakkonsum Jugendlicher und junger Erwachsener in den Jahren bis 2011 bis 2009/10. Zurich 2011 <http://www.tabakmonitoring.ch>

7. Ford DE, Vu HT, Anthony JC. Marijuana use and cessation of tobacco smoking in adults from a community sample. *Drug Alcohol Depend* 2002;67:243-8.
8. Gourlay SG, Forbes A, Marriner T, et al. Prospective study of factors predicting outcome of transdermal nicotine treatment in smoking cessation. *BMJ* 1994;309:842-6.
9. Becker J, Hungerbuehler I, Berg O, et al. Development of an integrative cessation program for co-smokers of cigarettes and cannabis: demand analysis, program description and acceptability. *Substance Abuse Treatment, Prevention, and Policy* 2013;8:33-45.
10. Ramo DE, Liu H, Prochaska JJ. Tobacco and marijuana use among adolescents and young adults: a systematic review of their co-use. *Clin Psychol Rev* 2012;32:105-21.
11. Volkow ND, Baler RD, Compton WM, Weiss SRB. Adverse health effects of marijuana use. *N Engl J Med* 2014;370:2219-27.
12. Becker J, Haug S, Sullivan R, Schaub MP. Effectiveness of different web-based interventions to prepare co-smokers of cigarettes and cannabis for double cessation: a three arm randomized controller trial. *J Med Internet Res* 2014;16:e-273.
13. Anaheim B, Rehm J, Gmel G. How to screen for problematic cannabis use in population surveys: an evaluation of the cannabis use disorders identification test (CUDIT) in a Swiss sample of adolescents and young adults. *Eur Addict Res* 2008;14:190-7.
14. Miller WR, Rollnick S. *Motivational interviewing: helping people change*. 3rd. New York NY, US: Guilford Press; 2013.
15. Stephens RS, Roffman RA, Simpson EE. Treating adult marijuana dependence: a test of the relapse prevention model. *J Consult Clin Psychol* 1994;62:92-9.
16. Marlatt GAG, Gordon JR. *Relapse prevention: maintenance strategies in the treatment of addictive behaviors*. Guilford Press New York, 1985.
17. Martin G, Copeland J. The adolescent cannabis check-up: randomized trial of a brief intervention for young cannabis users. *J Subst Abuse Treat* 2008;34:407-14.
18. Liddle HA, Dakof GA, Turner RM, et al. Treating adolescent drug abuse: a randomized trial comparing multidimensional family therapy and cognitive behavior therapy. *Addiction* 2008;103:1660-70.
19. Marijuana Treatment Project Research Group. Brief treatments for cannabis dependence: findings from a randomized multisite trial. *J Consult Clin Psychol* 2004;72:455-66.
20. Dennis M, Godley SH, Diamond G, et al. The Cannabis Youth Treatment (CYT) Study: main findings from two randomized trials. *J Subst Abuse Treat* 2004;27:197-213.
21. Petry NM. Contingency management: what it is and why psychiatrists should want to use it. *Psychiatrist* 2011;35:161-3.
22. Petry NM, Alessi SM, Olmstead TA, et al. Contingency management treatment for substance use disorders: how far has it come and where does it need to go? *Psych Add Behav* 2017;31: 897-906.
23. Beckham JC, Adkisson KA, hertzberg J, et al. Mobile contingency management as an adjunctive treatment for co-morbid cannabis use disorder and cigarette smoking. *Addict Behav* 2018;79:86-92.
24. de Dios MA, Herman DS, Britton WB, et al. Motivational and mindfulness intervention for young adult female marijuana users. *J Subst Abuse Treat* 2012;42:56-64.
25. Haney M, Ward AS, Corner SD, et al. Bupropion SR worsens mood during marijuana withdrawal in humans. *Psychopharmacology (Berl)* 2001;155:171-9.
26. Penetar DM, Looby AR, Ryan ET, et al. Bupropion reduces some of the symptoms of marijuana withdrawal in chronic marijuana users: a pilot study. *Subst Abuse* 2012;6:63-71.
27. Haney M, Hart CL, Ward AS, Foltin RW. Nefazodone decreases anxiety during marijuana withdrawal in humans. *Psychopharmacology (Berl)* 2003;165:157-65.
28. Haney M, Hart CL, Vosburg SK, et al. Marijuana withdrawal in humans: effects of oral THC or divalproex. *Neuropsychopharmacology* 2004;29:158-70.
29. Haney M, Hart CL, Vosburg SK, et al. Effects of THC and lofexidine in a human laboratory model of marijuana withdrawal and relapse. *Psychopharmacology (Berl)* 2008;197:157-68.
30. Winstock AR, Lea T, Copeland J. Lithium carbonate in the management of cannabis withdrawal in humans: an open label study. *J Psychopharmacol* 2009;23:84-93.
31. Vandrey R, Smith MT, McCann UD, et al. Sleep disturbance and the effects of extended-release zolpidem during cannabis withdrawal. *Drug Alcohol Depend* 2011;117:38-44.
32. Sherman BJ, McRae-Clark AL. Treatment of cannabis use disorder: current science and future outlook. *Pharmacotherapy* 2016;36:511-35.
33. Carpenter KM, McDowell D, Brooks DJ, et al. A preliminary trial: double-blind comparison of nefazodone, bupropion SR and placebo in the treatment of cannabis dependence. *Am J Addict* 2009;18:53-64.
34. McRae AL, Brady KT, Carter RE. Buspirone for treatment of marijuana dependence: a pilot study. *Am J Addict* 2006; 15:404.
35. Levin FR, Mariani JJ, Brooks DJ, et al. Dronabinol for the treatment of cannabis dependence: a randomized, double-blind, placebo controlled trial. *Drug Alcohol Depend* 2011; 116:142-50.
36. Levin FR, McDowell D, Evans SM, et al. Pharmacotherapy for marijuana dependence: a double-blind, placebo controlled pilot study of divalproex sodium. *Am J Addict* 2004;13:21-32.
37. Mason BJ, Crean R, Goodell V, et al. A proof-of-concept randomized controlled study of gabapentin: effects on cannabis use, withdrawal and executive function deficits in cannabis-dependent adults. *Neuropsychopharmacology* 2012; 37:1689-98.
38. Gray KM, Watson NL, Carpenter MJ, Larowe SD. N-Acetylcysteine (NAC) in young marijuana users: an open-label pilot study. *Am J Addict* 2010;19:187-9.
39. Newcombe DAL, Walker N, Sheridan J, Galea S. The effect of varenicline administration on cannabis and tobacco use in cannabis and nicotine dependent individuals – a case series. *J Addict Res Ther* 2015;6:222.
40. Herrmann ES, Cooper ZD, Bedi G, et al. Varenicline and nabilone in tobacco and cannabis co-users: effects on tobacco abstinence, withdrawal and a laboratory model of cannabis relapse. *Addict Biol* 2018; doi: 10.1111/adb.12664 [Epub ahead of print].
41. Budney AJ, Fearer S, Walker DD, et al. An initial trial of a computerized behavioral intervention for cannabis use disorder. *Drug Alcohol Depend* 2011;115:74-9.