



Studio nazionale per la
Valutazione dell'Efficacia dei
Trattamenti per la
Tossicodipendenza da Eroina

Monografia n. 5

Analisi dei trattamenti dei primi 18 mesi dello studio

A cura di:

Federica Vigna-Taglianti^{1,2}, Anna Maria Bargagli³, Federica Mathis¹, Patrizia Schifano³,
Roberto Diecidue¹, Laura Amato³, Giuseppe Salamina¹, Giovanna Piras³, Luca Cuomo¹,
Marina Davoli³, Fabrizio Faggiano^{1,2}, Valeria Belleudi³

¹ Osservatorio Epidemiologico delle Dipendenze - ASL5 Grugliasco

² Dipartimento di Scienze Mediche - Università del Piemonte Orientale "A. Avogadro"

³ Dipartimento di Epidemiologia ASL RME

Si ringraziano:

tutti gli operatori dei SerT che, nonostante il gravoso carico di lavoro sostenuto quotidianamente, hanno partecipato con entusiasmo allo studio, convinti del contributo che esso potrà fornire all'incremento delle conoscenze sulla efficacia degli interventi e al miglioramento della qualità del loro lavoro;

i responsabili di tutti SerT che stimolando e mantenendo viva la motivazione dei proprio collaboratori hanno reso possibile lo svolgimento dello studio;

il dott. Giovanni Nicoletti e il dott. Pietro Canuzzi dell'Ufficio IX Direzione Generale Prevenzione Sanitaria Ministero Della Salute, che hanno sostenuto e seguito con interesse lo studio fin dalla fase di progettazione.

La tossicodipendenza da eroina rappresenta un problema di salute prioritario nella popolazione giovane adulta italiana. Nonostante il ruolo sempre più importante che il Sistema dei Servizi pubblici e il privato sociale svolgono nel trattamento dell'utenza e nonostante gli sforzi fatti per il miglioramento della qualità dei trattamenti erogati, poche sono state finora le iniziative volte a valutare l'impatto di tali interventi sulla salute degli utenti.

Eppure tale valutazione è cruciale al fine di fondare su prove di efficacia le scelte di intervento e, in ultima analisi, per rendere più equo ed efficiente l'utilizzo delle risorse disponibili.

Nella consapevolezza di tali necessità, il Ministero della Salute ha promosso una ricerca mirante alla valutazione dell'efficacia pratica degli interventi erogati dai servizi per le tossicodipendenze, anche al fine di favorire la fattiva collaborazione tra il mondo della ricerca ed il mondo dell'assistenza.

Grazie agli sforzi delle Regioni, dei Servizi, degli operatori aderenti all'iniziativa, ed al contributo della Regione Lazio (e in particolare ASL Roma E) e della Regione Piemonte (con l'Osservatorio Epidemiologico delle Dipendenze, il Dipartimento di Sanità Pubblica dell'Università di Torino e l'A.S.L. 1 di Torino), la sfida si è concretizzata in uno studio di ampio respiro e di rilevanza internazionale, lo studio VEdeTTE.

Siamo dunque lieti di presentare la quinta pubblicazione monografica relativa allo studio VEdeTTE, che descrive in dettaglio i trattamenti effettuati dagli utenti nei primi 18 mesi dello studio, i fattori che influiscono sull'andamento dei trattamenti stessi, e l'efficacia delle diverse terapie nel ritenere i pazienti in trattamento.

Si tratta di un quadro che integra ed arricchisce i dati esistenti in letteratura e che costituisce un importante stimolo al miglioramento costante dell'assistenza offerta, alla luce delle più recenti evidenze scientifiche.

Fabrizio Faggiano e Anna Maria Bargagli

INDICE

1	INTRODUZIONE	9
1.1	CONSEGUENZE SULLA SALUTE	9
1.2	IL TRATTAMENTO DELLA TOSSICODIPENDENZA	9
1.3	I SERVIZI PER LE TOSSICODIPENDENZE IN ITALIA (SERT)	10
1.4	LA VARIABILITÀ DEI TRATTAMENTI	11
1.5	LO STUDIO VEDETTE	11
2	OBIETTIVI.....	12
3	METODI	12
3.1	POPOLAZIONE IN STUDIO	12
3.2	STRUMENTI DI RILEVAZIONE DEI DATI.....	12
3.2.1	Scheda di Registrazione degli Interventi	12
3.2.2	Questionario di Ingresso	13
3.3	RICLASSIFICAZIONE DEI TRATTAMENTI.....	13
3.3.1	Trattamenti	14
3.3.2	Cicli di trattamento.....	14
3.3.3	Terapie	16
4	RISULTATI.....	18
4.1	POPOLAZIONE IN STUDIO	18
4.2	RICLASSIFICAZIONE DEI TRATTAMENTI.....	18
4.3	TRATTAMENTI	20
4.4	ANALISI DEI FATTORI DETERMINANTI L'ASSEGNAZIONE DEL PRIMO TRATTAMENTO ²⁹	24
4.4.1	Metodi	24
4.4.2	Risultati	25
4.5	CICLI DI TRATTAMENTO	31
4.6	ANALISI DEI PERCORSI TERAPEUTICI	34
4.6.1	Metodi	34
4.6.2	Risultati	35
4.7	DETERMINANTI DELL'ABBANDONO DEL MANTENIMENTO CON METADONE	44
4.7.1	Metodi	44
4.7.2	Risultati	44
4.8	TERAPIE.....	52
4.9	EFFICACIA DELLE TERAPIE SULLA RITENZIONE IN TRATTAMENTO	54
4.9.1	Metodi	54
4.9.2	Risultati	56
5	DISCUSSIONE.....	64
5.1	I TRATTAMENTI DEI PRIMI 18 MESI DELLO STUDIO VEDETTE	65
5.2	FATTORI DETERMINANTI L'ASSEGNAZIONE DEL PRIMO TRATTAMENTO ²⁹	66
5.3	DETERMINANTI DELL'ABBANDONO DEL MANTENIMENTO CON METADONE	67
5.4	EFFICACIA DELLE TERAPIE SULLA RITENZIONE IN TRATTAMENTO	68
5.5	CONCLUSIONI	70
6	BIBLIOGRAFIA	71

1 INTRODUZIONE

La dipendenza da sostanze è un disturbo cronico con tendenza a recidivare, caratterizzato dalla ricerca e dall'uso compulsivo della sostanza, che si accompagna ad alterazioni biochimiche a livello del sistema nervoso centrale¹ e che in alcuni casi può durare per tutta la vita².

1.1 Conseguenze sulla salute

Le conseguenze dell'uso di sostanze oppiacee per la salute degli utilizzatori sono di tre ordini: i) quelle legate direttamente all'uso della sostanza, quali l'overdose, alcune patologie ostetriche e psichiatriche fra cui il suicidio, ii) quelle indirette, relative all'uso endovenoso, conseguenza dell'esposizione al contagio di malattie infettive, quali l'infezione da HIV, da virus della epatite B e C e da altri microrganismi, e iii) quelle di tipo sociale, quali la perdita del lavoro, il deterioramento delle relazioni umane, l'attività criminale e la prostituzione³. Questi effetti sono di particolare rilievo in termini di salute pubblica.

Numerosi studi internazionali hanno evidenziato un eccesso di mortalità tra i tossicodipendenti^{4, 5, 6, 7}. Hulse in una metanalisi⁸, ottiene una stima complessiva del tasso standardizzato di mortalità (SMR) di 13,9.

In Italia Bargagli⁹ nello studio relativo alla coorte degli utenti dei SerT di Roma nel periodo 1980-1997 (11432 soggetti) evidenzia un tasso standardizzato di mortalità di 17,3 per tutte le cause (15,4 tra gli uomini e 37,8 tra le donne) con eccessi di mortalità anche per cause apparentemente non correlabili direttamente agli effetti della sostanza o dello stile di assunzione della stessa (tumori maligni: SMR 2,4, malattie dell'apparato respiratorio: SMR 13,6). Nella coorte di tossicodipendenti della città di Torino 1978-1999 (8366 soggetti) si evidenzia un eccesso di mortalità tra i tossicodipendenti con un SMR di 13,6 (10,2 tra gli uomini e 20,4 tra le donne)¹⁰.

Per quanto riguarda i costi Harwood¹¹ calcola per gli Stati Uniti nel 1992 (con un aumento costante dal 1975) un costo complessivo per la società in dollari USA di 148.021.000 per l'alcol e di 97.659 per le tossicodipendenze, di cui 5.573.000 e 4.400.000 rispettivamente per i servizi sanitari di assistenza specialistica e 19.762.000 e 58.666.000 rispettivamente per le attività criminose. Garcia-Altes¹² in Spagna trova costi complessivi per le droghe illegali di 467.837.300 dollari USA cui 85.543.080 per le attività criminose e 64.776.821 per i servizi sanitari di assistenza specialistica.

1.2 Il trattamento della tossicodipendenza

A partire dalle conseguenze sulla salute sopra descritte, si possono identificare alcuni obiettivi prioritari del trattamento: 1) evitare la morte; 2) stabilizzare le condizioni del soggetto e prevenirne l'ulteriore deterioramento; 3) ridurre il livello di gravità dei problemi; 4) produrre, se possibile, la remissione del sintomo; 5) realizzare il ritorno ad una condizione normale, non problematica¹³.

A fronte di una relativa chiarezza negli obiettivi da perseguire esiste un dibattito sulle priorità e sui mezzi con i quali perseguirli nella maniera più idonea ed efficace, dibattito che si può schematizzare nella contrapposizione tra il modello di dipendenza come malattia acuta, il quale definisce come obiettivo principale del trattamento la "guarigione" e utilizza il trattamento come strumento per la disintossicazione, da un lato, e, dall'altro, il modello di

dipendenza come malattia cronica, che definisce come obiettivo del trattamento la “limitazione del danno” e utilizza il trattamento per la riabilitazione dell'individuo e la prevenzione dei danni sulla salute. A tale dibattito, mai risolto, si aggiunge la scarsità delle prove scientifiche di efficacia dei trattamenti, che tuttavia è stata in parte colmata negli ultimi anni dalle pubblicazioni della Cochrane Collaboration. Attualmente è dimostrata l'efficacia in termini di ritenzione in trattamento e di diminuzione dell'uso di eroina del mantenimento con metadone a dosaggi superiori a 60 mg/die¹⁴. Per quanto riguarda i trattamenti di disintossicazione, una lenta diminuzione del dosaggio degli oppiacei a lunga durata di azione accompagnato da supervisione medica e terapie farmacologiche di accompagnamento può ridurre la gravità della sindrome di astinenza. Tuttavia la maggior parte dei soggetti ricade nell'uso di eroina¹⁵. Gli studi sui trattamenti psicosociali mostrano un beneficio aggiuntivo della loro associazione al trattamento standard di mantenimento con metadone in termini di uso di eroina durante il trattamento, ma nessun effetto è dimostrato in termini di ritenzione in trattamento e di risultati al follow-up¹⁶.

L'esiguità delle prove di efficacia si manifesta in modo particolare laddove si è tentato di analizzare e codificare gli interventi sotto forma di linee-guida^{17,18}, che risultano utili e interessanti, ma poco basate sulle evidenze fornite dalla letteratura.

1.3 I servizi per le tossicodipendenze in Italia (SerT)

Nel 2001, i soggetti in trattamento presso i SerT italiani sono stati 150.400 (81,4% dei quali utilizzatori di eroina come droga primaria)¹⁹.

Nello stesso anno, si contavano in Italia 557 SerT²⁰ i loro compiti istituzionali, delineati dal D.M. 444/90, comprendono: interventi di formazione rivolti principalmente alle fasce giovanili e di sostegno ed orientamento per i tossicodipendenti e le loro famiglie; l'accertamento dello stato di salute psicofisica del soggetto e la certificazione dello stato di tossicodipendenza quando richiesto; la definizione di programmi terapeutici individuali; gli interventi di prevenzione delle infezioni e delle patologie correlate alla tossicodipendenza nei confronti dei soggetti in trattamento; la valutazione periodica dell'andamento e dei risultati sui singoli tossicodipendenti; la rilevazione di dati statistici ed epidemiologici relativi alla propria attività ed al territorio di competenza.

L'offerta di programmi terapeutici individuali è ampia e comprende sia trattamenti farmacologici sia interventi di sostegno all'individuo e alle famiglie mirati alla gestione di problemi di tipo sanitario, psicologico e giuridico; questi, variamente combinati fra di loro a costituire i programmi terapeutici, possono essere raggruppati schematicamente in alcune principali categorie:

- trattamenti di mantenimento con farmaci sostitutivi degli oppiacei (principalmente metadone);
- trattamenti di disintossicazione con farmaci sostitutivi degli oppiacei (principalmente metadone a dosaggio decrescente);
- trattamenti di disintossicazione con farmaci antagonisti degli oppiacei e/o sintomatici;
- trattamento di mantenimento con farmaci antagonisti degli oppiacei (naltrexone);
- trattamenti psico-socio-riabilitativi;
- inserimento in strutture comunitarie;
- consulenze psicologiche, sanitarie, sociali, giuridiche;
- sostegno individuale, familiare, di gruppo;
- orientamento e inserimento lavorativo.

1.4 La variabilità dei trattamenti

Quantunque l'ampiezza dell'offerta possa produrre una certa diversificazione degli approcci terapeutici, la variabilità con cui vengono utilizzati i trattamenti più importanti dello strumentario terapeutico dei SerT è ampia e difficilmente giustificabile dall'eterogeneità delle caratteristiche dell'utenza. Nel 1998, anno in cui è cominciato l'arruolamento dei pazienti nello studio VEdeTTE (vedi paragrafi successivi), il 42,4% e il 36,6% degli utenti rispettivamente in Sardegna e nel Lazio seguiva un trattamento sostitutivo con metadone da più di 6 mesi, mentre lo stesso trattamento veniva offerto a meno del 20% degli utenti di Piemonte, Trentino Alto Adige, Veneto, Liguria, Marche e Abruzzo²¹. La variabilità interregionale nasconde poi una ancor più accentuata variabilità intraregionale. Nel 1998, nei SerT piemontesi la proporzione di utenti trattati con metadone variava dal 3% al 94% dei pazienti in carico²². Nello stesso anno, nella regione Lazio, la proporzione di persone tossicodipendenti da eroina trattate con metadone da più di 6 mesi variava da poco più del 3% all'82%²³.

A questa variabilità si aggiunge poi quella relativa alle modalità di uso dei diversi trattamenti; il mantenimento con metadone viene spesso utilizzato a dosaggi inferiori a 60 mg, la dose minima raccomandata dalla letteratura scientifica internazionale, perché ritenuta efficace nel ridurre la mortalità, nel limitare il coinvolgimento nella criminalità e nel migliorare lo stato di salute generale e sociale^{24, 25, 26}.

1.5 Lo studio VEdeTTE

Lo studio VEdeTTE (acronimo di Valutazione di Efficacia dei Trattamenti per la Tossicodipendenza da Eroina) è uno studio multicentrico, prospettico, longitudinale di pazienti tossicodipendenti da eroina arruolati tra settembre 1998 e marzo 2001 da 115 SerT, distribuiti su tutto il territorio. Durante questo periodo, i SerT partecipanti hanno cominciato l'arruolamento dei pazienti in momenti diversi, ma per tutti i SerT il periodo di arruolamento ha avuto una durata di 18 mesi.

Per ogni paziente sono state raccolte:

- 1) informazioni individuali, ottenute mediante intervista del paziente con l'ausilio di un questionario standardizzato somministrato dagli operatori del SerT al momento dell'arruolamento;
- 2) informazioni dettagliate su ogni episodio di trattamento, anche della durata di un giorno, erogato al paziente arruolato durante i 18 mesi dello studio.

I pazienti potevano essere arruolati in un qualunque momento dei 18 mesi di studio; ognuno è stato seguito dall'inizio del primo intervento terapeutico fino al termine del periodo dello studio.

2 OBIETTIVI

L'obiettivo dello studio VEdeTTE è valutare l'efficacia dei trattamenti prescritti dai SerT italiani nella pratica clinica. Nello studio VEdeTTE l'efficacia viene valutata in relazione agli esiti di ritenzione in trattamento e di rischio di morte per cause acute: la ritenzione in trattamento misura l'interazione del paziente con il trattamento e gli operatori, mentre il rischio di morte è utilizzato come indice sintetico di successo complessivo del trattamento. Poiché nella realtà, gli obiettivi degli operatori dei SerT sono molto più differenziati e comprendono esiti di diversa natura quali la riabilitazione sociale, l'allontanamento dal mercato illegale, la "guarigione" della dipendenza, la protezione della vita e della salute, la ritenzione in trattamento, etc., una seconda tranches dello studio, denominata "VEdeTTE 2" prevede l'effettuazione di un follow-up attivo su un campione di utenti per valutare l'efficacia dei trattamenti in relazione ad esiti diversi dalla mortalità e dalla ritenzione in trattamento, e cioè: a) uso di sostanze stupefacenti/psicotrope legali e illegali; b) grado di integrazione sociale, familiare, lavorativa e legale; c) morbosità per overdose (e riferita dal soggetto); d) morbosità per HIV, HBV, HCV (reperita in cartella clinica e riferita dal soggetto).

I risultati di queste valutazioni saranno oggetto di altre pubblicazioni, sotto forma sia di articoli scientifici sia di monografie. In questa monografia vengono invece descritti i trattamenti somministrati alla coorte arruolata nei primi 18 mesi dello studio.

3 METODI

3.1 Popolazione in studio

La popolazione eleggibile era costituita da tutti i soggetti che nei 18 mesi dello studio avessero ricevuto almeno un intervento terapeutico presso uno dei SerT partecipanti allo studio, purché rispondessero ai seguenti criteri di inclusione: a) uso di eroina come motivo dell'ingresso in trattamento; b) accesso al SerT per motivi terapeutici; c) cittadinanza italiana; d) maggiore età; e) disponibilità dei dati anagrafici necessari all'accertamento dello stato in vita.

Al momento del loro arruolamento, gli utenti venivano classificati come: a) incidenti, se non erano mai stati in carico presso quel SerT in precedenza; b) reingressi, se al momento dell'inizio dello studio non erano in trattamento ma erano già stati in carico presso quel SerT e vi facevano ritorno durante il periodo dello studio; c) prevalenti, se erano in trattamento alla data di inizio dello studio.

Le caratteristiche della popolazione arruolata sono descritte nella monografia specifica²⁷.

3.2 Strumenti di rilevazione dei dati

Il protocollo e gli strumenti utilizzati nello studio sono consultabili sul sito www.studio-vedette.it e sono presentati in dettaglio nella prima monografia²⁸. Qui di seguito vengono fornite solo le informazioni utili alla comprensione dei dati forniti nel presente lavoro.

3.2.1 Scheda di Registrazione degli Interventi

I trattamenti erogati nel periodo in studio sono stati rilevati attraverso una scheda di registrazione degli interventi (SRI) disegnata ad hoc per lo studio. La scheda, definita in collaborazione con gli operatori dei servizi, raccoglie le informazioni riguardanti tutti gli interventi somministrati dai SerT.

Per ogni intervento (Tabella 2, colonna “cicli di trattamento”) sulla scheda sono forniti una definizione, un codice e i dettagli da registrare, al fine di consentire una descrizione standardizzata, esaustiva e molto dettagliata dell’offerta di trattamento. Per tutti i trattamenti è stato registrato il tipo di trattamento, la data di apertura e la data di chiusura. Per i trattamenti di mantenimento con metadone è stata registrata la dose media del trattamento. Per i trattamenti di detossificazione con metadone sono state registrate la dose iniziale e la dose finale. Per i trattamenti non farmacologici (ad esempio psicoterapie, consulenze, etc.) sono state registrate la cadenza mensile degli incontri e la durata di ogni singolo incontro.

La definizione di trattamento terminato era legata, per tutte le tipologie di trattamento, al giudizio di completamento del percorso terapeutico da parte dell’operatore o, nel caso di interruzione, alla mancata presentazione ad un certo numero di assunzioni (per i trattamenti farmacologici) o di incontri (per i colloqui) o alla mancata frequenza in giorni (per i trattamenti residenziali e semiresidenziali) predefiniti e differenziati a seconda del tipo di trattamento. Per il mantenimento con metadone, inoltre, ogniqualvolta le variazioni di dosaggio superavano i 20 mg rispetto alla dose di partenza si considerava chiuso il trattamento in atto e veniva aperto un nuovo trattamento registrando il nuovo dosaggio.

Per ogni trattamento concluso è stato riportato l’esito, codificato secondo quattro possibili modalità: trattamento completato o interruzione concordata, interruzione non concordata, trasferito ad altro SerT, trattamento in corso.

La scheda doveva essere compilata contestualmente alla somministrazione dei trattamenti, favorendo così la qualità e l’affidabilità del dato registrato (verifica reale dell’interruzione dei trattamenti, variazione dei dosaggi etc.).

3.2.2 Questionario di Ingresso

Al momento dell’arruolamento nella coorte VEdeTTE, veniva chiesto all’utente di rispondere alle domande di un questionario creato ad hoc per lo studio al fine di raccogliere le informazioni utili per l’accertamento dello stato in vita e per il controllo dei fattori di confondimento nella stima dell’associazione tra trattamento ed esito, cioè di quei fattori che possono condizionare la scelta del trattamento da parte dell’operatore e potrebbero essere associati all’esito in studio (per esempio le abitudini di uso delle sostanze stupefacenti, i comportamenti a rischio, i trattamenti terapeutici pregressi, lo stato di salute fisica e mentale).

Il questionario è suddiviso in nove sezioni: 1) Dati anagrafici e informazioni preliminari; 2) Non arruolati causa rifiuto; 3) Dati socio-demografici; 4) Uso di sostanze prima della presa in carico presso questo SerT (solo per i soggetti prevalenti); 5) Uso di sostanze all’arruolamento; 6) Overdose; 7) Trattamenti pregressi; 8) Salute; 9) Quadro psichiatrico.

Il questionario veniva somministrato dagli operatori del SerT o da personale addestrato ad hoc.

3.3 Riclassificazione dei trattamenti

A partire dai dati registrati sulla Scheda di Registrazione degli Interventi si è proceduto inizialmente ad una ricostruzione dei trattamenti più reale, eliminando gli artefatti derivanti dalle esigenze di raccolta del dato; successivamente si sono operate delle scelte di sintesi dei dati che permettessero di avere una visione più globale del trattamento terapeutico. Si è così passati dai trattamenti ai cicli di trattamento e alle terapie, secondo la procedura spiegata qui di seguito. Il risultato della riclassificazione dei trattamenti è presentato nella

Tabella 3 (capitolo dei risultati).

3.4 Trattamenti

I dati iniziali consistevano in una serie di periodi di trattamento utili a fornire un'idea del panorama dell'offerta dei trattamenti. Tuttavia questi trattamenti, per esigenze di rilevazione dei dati, hanno talvolta perso la loro continuità temporale reale: in alcuni casi sono stati infatti scomposti in episodi a causa di variazioni di dosaggio, interruzioni di pochi giorni, etc. Unificando gli episodi nei trattamenti veri e propri (stesso codice trattamento e assenza di soluzione di continuità tra i due episodi) si è ricostituita l'unità che era stata spezzata.

Sui trattamenti sono state fatte le seguenti analisi: a) descrizione dei trattamenti per tipologia di trattamento, categoria di utenti e dosaggi (capitolo 4.3); b) determinanti dell'assegnazione del primo trattamento terapeutico (capitolo 4.4).

3.4.1 Cicli di trattamento

Il percorso terapeutico di ogni soggetto è piuttosto complesso: durante il periodo di osservazione un utente spesso riceve due o più trattamenti contemporaneamente, interrompe e riprende la stessa terapia o un'altra terapia, etc. Per descrivere un percorso terapeutico si deve quindi tener conto della contemporaneità di più trattamenti, della loro sequenza e della durata complessiva nell'ambito del periodo di osservazione. Si è deciso di chiamare il periodo di trattamento così costituito "ciclo di trattamento", in analogia ai cicli di trattamento effettuati nella pratica medica (nel trattamento della tubercolosi, delle malattie infettive, delle malattie oncologiche, etc.). Per poter far questo, si è tuttavia dovuto trovare il modo di identificare, nel caso di contemporaneità di più trattamenti, quello che meglio caratterizza la terapia in atto. Basandosi sulla rilevanza terapeutica dei singoli interventi, sul maggior "investimento" da parte del paziente e del servizio, si è pertanto costruita una scala gerarchica a priori dei trattamenti (Tabella 1).

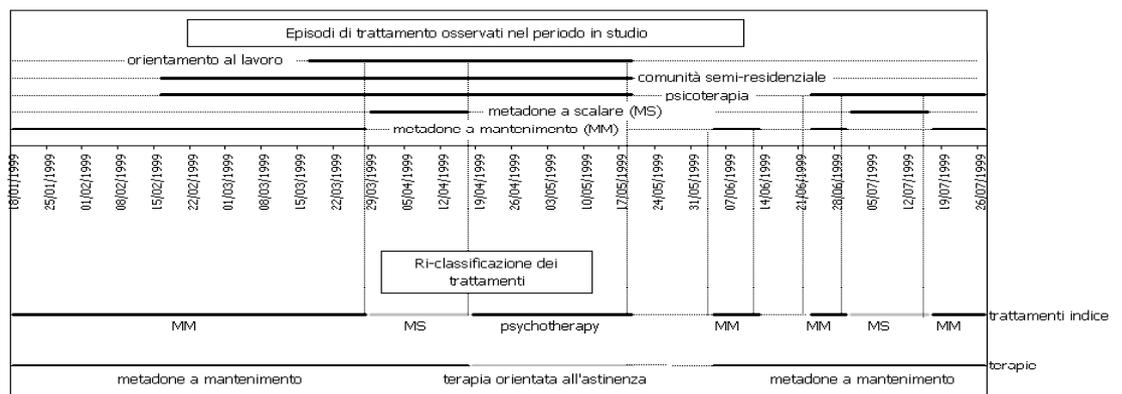
TABELLA 1. SCALA GERARCHICA DEI TRATTAMENTI

Classe	Trattamento
A	Comunità Terapeutica Residenziale
B	Mantenimento con metadone, Detossificazione con metadone, Naltrexone
C	Centro Crisi
D	Sintomatici
E	Psicoterapia
F	Comunità Terapeutica Semiresidenziale
G	Sostegno/Accompagnamento
H	Consulenza
I	Borsa Lavoro/Orientamento Lavoro
L	Farmaci non Sostitutivi

In base a questa scelta, un soggetto è considerato essere sottoposto al trattamento che, tra quelli somministrati contemporaneamente in un dato periodo, è più in alto nella scala gerarchica (trattamento indice).

Il ciclo di trattamento ha il nome, la data di inizio e di fine, l'esito ed il dosaggio (calcolato come media pesata) se pertinente, e la cadenza del trattamento indice che lo caratterizza: la presenza di altri trattamenti associati costituirà invece una covariata del ciclo di trattamento. Al termine del ciclo di trattamento, i trattamenti ancora in corso costituiranno ulteriori cicli di trattamento, ed assumeranno a loro volta le caratteristiche del trattamento indice più in alto nella scala gerarchica. Questa procedura si applica fino a quando tutti i trattamenti del soggetto hanno trovato collocazione. In questo modo l'insieme dei trattamenti somministrati ad un soggetto viene suddiviso in una sequenza temporale di cicli di trattamento (Figura 1).

FIGURA 1. ESEMPIO DI RI-CLASSIFICAZIONE DEI TRATTAMENTI



Dai cicli di trattamento sono stati esclusi gli interventi definiti come prestazioni (cioè singole somministrazioni) perché, non avendo una loro durata nel tempo, sono finalizzati verosimilmente ad obiettivi diversi dal trattamento della tossicodipendenza intesi come diminuzione o cessazione dell'uso di eroina.

In questa ricostruzione sequenziale dei trattamenti erogati alcune delle informazioni raccolte vengono perse. In particolare viene sottostimato il numero e la durata dei cicli di trattamento di indice più basso, i quali, per così dire, "affiorano" solo in assenza di cicli di trattamento di indice più elevato. La scelta di privilegiare i trattamenti con farmaci sostitutivi e quelli residenziali quando somministrati contemporaneamente a quelli psicosociali è legata, tra l'altro, alla grande eterogeneità di questi ultimi tra i diversi centri partecipanti allo studio.

Questo effetto è quello visibile sul campione complessivo: in singoli casi il numero dei cicli di trattamento di indice più basso è, paradossalmente, aumentato essendo stati spezzati in più cicli da trattamento di indice più elevato iniziati e terminati durante l'episodio.

A questo livello di aggregazione sono state effettuate le seguenti analisi: a) descrizione dei cicli di trattamento per tipologia di trattamento, categoria di utenti e dosaggi (capitolo 4.5); b) analisi dei percorsi terapeutici (capitolo 4.6); c) determinanti della ritenzione in trattamento di mantenimento con metadone (capitolo 4.7).

3.4.2 Terapie

Durante il periodo dello studio i soggetti hanno interrotto e ripreso frequentemente lo stesso trattamento senza altri tipi di trattamento inframmezzati tra gli episodi. Oltre ai trattamenti con metadone in regime di mantenimento ed a quelli residenziali in comunità ai soggetti vengono erogati anche trattamenti non farmacologici quali consulenza, psicoterapia, sostegno, che possono costituire anche l'unico intervento effettuato, eventualmente integrato con l'uso di farmaci, metadone incluso, al fine di raggiungere la detossificazione del soggetto, ma senza intenti sostitutivi di lungo periodo.

Allo scopo di unificare trattamenti separati da interruzioni di breve durata e di aggregare i trattamenti per affinità di tipologia e obiettivi, la sequenza dei cicli di trattamento è stata sintetizzata (Figura 1 e Tabella 2) nelle tre terapie seguenti:

1. comunità residenziale
2. mantenimento con metadone
3. terapia orientata all'astinenza

Comunità residenziale: si è convenuto, anche in base all'opinione dei clinici, di considerare spezzoni di un'unica terapia periodi di trattamento separati da non più di 21 giorni senza trattamento o da un ciclo con trattamento indice di gerarchia inferiore.

Mantenimento con metadone (Tabella 2): si è convenuto che i periodi di detossificazione con metadone o analoghi tentativi di disintossicazione (ad es. comunità terapeutica di prima accoglienza) inseriti tra due cicli di mantenimento con metadone facessero parte integrante del mantenimento stesso in quanto tentativi di chiudere quel trattamento o semplicemente di ridurre la dose. Pertanto si è deciso di unificare in un'unica terapia due cicli di mantenimento con metadone separati da uno o più cicli di trattamento di detossificazione, qualunque fosse la loro durata (Figura 1). Per il medesimo motivo quando una terapia di mantenimento è seguita da un ciclo di detossificazione questo viene integrato nella sequenza di terapia mantenimento (Figura 1). Come per i trattamenti residenziali, 21 giorni senza trattamento o con un ciclo a trattamento indice di gerarchia inferiore, costituiscono l'intervallo che stabilisce se mantenere uniti o separare due cicli di mantenimento o di mantenimento-detossificazione.

La dose di metadone è stata ricalcolata come media pesata (per il tempo) delle dosi dei cicli di mantenimento con metadone e detossificazione con metadone inclusi nella terapia.

In alcuni casi, probabilmente per un errore di registrazione, sono state rilevate nella banca dati contemporaneità di trattamenti tra loro farmacologicamente incompatibili: ad es. un mantenimento con una detossificazione o una detossificazione con naltrexone ed ognuna delle altre possibili combinazioni. Questi trattamenti sono stati esclusi dall'analisi delle terapie.

Terapia orientata all'astinenza: in assenza di trattamenti di mantenimento o residenziali, i restanti trattamenti (naltrexone, comunità semiresidenziali, detossificazioni con o senza metadone, psicoterapia, consulenza, sostegno, trattamenti con psicofarmaci) sono stati unificati in questa categoria (Tabella 2). Di nuovo, il limite dei 21 giorni è stato utilizzato per congiungere o mantenere separati due cicli terapeutici distinti.

Spesso i cicli di trattamento che costituiscono questa categoria sono stati somministrati immediatamente prima di un intervento di comunità residenziale o di mantenimento con metadone. In questi casi, eccetto quando era incluso un ciclo di naltrexone, la sequenza non è stata considerata una terapia di per sé, bensì è stata considerata come fase preliminare delle successive terapie di comunità residenziale o di mantenimento con metadone, escludendola dal calcolo della durata e utilizzandola come covariata della terapia.

L'inizio della terapia corrisponde alla data d'inizio del primo ciclo di trattamento incluso nella terapia e la fine della terapia coincide con la data in cui è finito l'ultimo ciclo di trattamento.

Le terapie sono state analizzate in termini di: a) descrizione delle terapie per tipologia, categoria di utenti e dosaggi (capitolo 4.8); b) efficacia delle diverse terapie sulla ritenzione in trattamento (capitolo 4.9).

TABELLA 2. PASSAGGIO DAI CICLI DI TRATTAMENTO ALLE TERAPIE

CICLI DI TRATTAMENTO	TERAPIE
Comunità Terapeutica Residenziale	Comunità residenziale
Mantenimento con metadone	Mantenimento con metadone
Detossificazione con metadone	Terapia orientata all'astinenza se non immediatamente seguiti da un intervento di comunità residenziale o di mantenimento con metadone o Fase preliminare se immediatamente seguiti da un intervento di comunità residenziale o di mantenimento con metadone
Naltrexone	
Centro Crisi	
Disint. con Sintomatici Ambulatoriale/Domiciliare	
Disint. con Sintomatici Struttura Intermedia	
Disint. con Sintomatici Ospedaliera	
Psicoterapia Individuale	
Psicoterapia Familiare/Di Coppia	
Psicoterapia Di Gruppo	
Comunità Terapeutica Semiresidenziale	
Consulenza	
Sostegno/Accompagnamento Individuale	
Sostegno/Accompagnamento Familiare/Di Coppia	
Sostegno/Accompagnamento Di Gruppo	
Informazione/Orientamento al Lavoro	
Borse Lavoro/Inserimenti	
Sintomatici Non Sostitutivi	
Metadone, Singola Somministrazione	Non considerati
Naltrexone, Singola Somministrazione	
Altri Farmaci, Singola Somministrazione	
Psicoterapia, Singola Seduta	
Consulenza, Singola Seduta	
Sostegno/Accompagnamento, Singola Seduta	
Informazione/Orientamento al Lavoro, Singola Seduta	

4 RISULTATI

4.1 Popolazione in studio

Nei 18 mesi dello studio è stato proposto di parteciparvi a 15.779 soggetti. Di questi, 3.876 (24,6%) hanno rifiutato, 11.903 (75,4%) hanno accettato²⁷.

I soggetti inclusi nell'analisi sono però solo 10.454 (relativi a 105 SerT). I motivi di esclusione degli utenti arruolati dall'analisi sono stati: non adesione del SerT alle procedure previste dal protocollo dello studio, abbandono dello studio da parte del SerT, mancanza di informazioni essenziali relative all'utente. In particolare, la mancanza di dati circa i trattamenti terapeutici ha causato l'esclusione di 722 utenti.

Dei 10.454 utenti analizzati, 7.224 (69,1%) sono prevalenti, 1.981 (18,9%) sono reingressi, 1.249 (12,0%) sono incidenti²⁷.

Per fornire un quadro generale dei risultati derivanti dal processo di riclassificazione dei trattamenti in cicli di trattamento e terapie, si presentano i risultati di tale processo nel paragrafo seguente e nella

Tabella 3. Nei paragrafi successivi si fornirà una descrizione più dettagliata di trattamenti, cicli di trattamento e terapie.

Poiché questa monografia riunisce contributi elaborati in periodi diversi e rispondenti ad obiettivi ed esigenze diverse, spesso le numerosità non potranno essere tra loro confrontate. Le scelte di selezione del campione in studio sono specifiche di ogni analisi effettuata, sia per quanto riguarda i trattamenti (trattamenti, cicli di trattamento, terapie) che per quanto riguarda la popolazione da includere (incidenti, reingressi, prevalenti).

4.2 Riclassificazione dei trattamenti

A partire dalla banca dati iniziale, in cui erano presenti i singoli episodi di trattamento, con le procedure descritte nella sezione dei metodi, si è arrivati a definire le terapie. Non sono rientrati nell'analisi delle terapie 91 dei 10454 soggetti che presentavano dati incompleti o ambigui, o solo singole prestazioni o ingressi in carcere. Nella

Tabella 3 si ha uno schema del processo di sintesi che ha portato dai 40286 episodi di trattamento relativi a 10363 utenti a 33831 cicli di trattamento e 15197 terapie relative a 10273 utenti.

Nel passaggio dagli episodi di trattamento ai cicli di trattamento, si ha una variazione, in alcuni casi piuttosto consistente, dei numeri e delle durate, dipendente dalla posizione occupata da quel trattamento nella scala gerarchica (Tabella 1): più bassa è la posizione del trattamento nella scala gerarchica, maggiore è la differenza tra gli episodi di trattamento e i cicli di trattamento.

Infatti, mentre per la comunità terapeutica residenziale, che è al primo posto nella scala gerarchica, non ci sono variazioni, per la psicoterapia e la comunità terapeutica semi-residenziale c'è una riduzione del 29,8 e del 28,0% rispettivamente, la consulenza diminuisce del 32,9%, il sostegno del 53,3%, l'orientamento al lavoro dell'86,2%, il trattamento con farmaci sintomatici non sostitutivi del 70,3%. Paradossalmente il numero di cicli di trattamento di mantenimento con metadone aumenta rispetto al numero di episodi. Questo aumento è dovuto al fatto che per 38 soggetti un trattamento con metadone è stato "spezzato" in due dalla contemporaneità per un certo lasso di tempo di un trattamento di comunità terapeutica

residenziale, più in alto nella scala gerarchica. La perdita di 90 utenti nel passaggio dagli episodi di trattamento ai cicli di trattamento è dovuta al fatto che essi presentavano trattamenti contemporanei tra di loro incompatibili (per esempio metadone a mantenimento somministrato simultaneamente a naltrexone o a metadone a scalare).

L'intera sequenza di cicli di trattamento è stata sintetizzata in un'unica terapia per 6853 (66,7%) utenti, in una sequenza di due terapie per 2347 (22,5%) utenti e in una sequenza costituita da più di due terapie (da tre a otto) per 1073 (10,8%).

TABELLA 3. NUMERO E DURATA DEGLI EPISODI DI TRATTAMENTO, DEI CICLI DI TRATTAMENTO E DELLE TERAPIE

Tipo di intervento	Episodi di trattamento				Cicli di trattamento				Terapie				
	n	%	Durata mediana (giorni)	max	n	%	Durata mediana (giorni)	max	Tipo	n	%	Durata mediana (giorni)	max
Mantenimento con metadone	11380	28,3	142	5107	11385	33,7	141	5107	Mantenimento con metadone	8068	53,1	319	5107
Detossificazione con metadone	10854	26,9	30	3661	10783	31,9	29	3661					
Sostegno	6198	15,4	190	3841	4160	12,3	37	3299	Terapie orientate all'astinenza	5412	35,6	106	3751
Consulenza	3857	9,6	174	3940	1803	5,3	20	3136					
Psicoterapia	1727	4,3	200	3147	1213	3,6	65	2887					
Trattamento con farmaci sintomatici non sostitutivi	1247	3,1	76	3103	370	1,1	13	2046					
Naltrexone	973	2,4	109	2480	968	2,9	107	2480					
Orientamento al lavoro	826	2,1	185	1911	169	0,5	62	1176					
Disintossicazione con sintomatici e/o antagonisti	601	1,5	8	1274	538	1,6	7	771					
Centro crisi	471	1,2	40	806	380	1,1	32	743					
Comunità terapeutica semiresidenziale	322	0,8	126	2103	232	0,7	105	2103					
Comunità terapeutica residenziale	1830	4,5	193	2571	1830	5,4	193	2571					
Totale	40286	100,0	93	5107	33831	100,0	55	5107	Totale	15197	100,0	214	5107
Numero di soggetti	10363	3,9*	--	--	10273	3,3*	--	--	Numero di soggetti	10273	1,5*	--	--

*Rapporto trattamenti/soggetti

4.3 Trattamenti

Durante i 18 mesi di *follow-up* dello studio, sono stati registrati 40286 trattamenti, 689 ingressi in carcere, 359 trattamenti farmacologici non definiti e 7567 singole prestazioni, relativi ai 10363 utenti dei 115 SerT partecipanti. Per questa analisi, due trattamenti che risultavano separati da un numero di giorni uguale o inferiore a quello che ne definiva l'interruzione (riportato nella scheda Registrazione Interventi e pari a tre giorni per il mantenimento con metadone e a due per la detossificazione con metadone), sono stati unificati in un solo trattamento. Gli interventi terapeutici puntuali (singole prestazioni), cioè singole somministrazioni sia di tipo farmacologico che non farmacologici, i trattamenti farmacologici non definiti e gli ingressi in carcere non sono stati generalmente utilizzati nelle analisi. La Tabella 4 mostra la distribuzione dei trattamenti e delle singole prestazioni per tipologia di utente.

TABELLA 4. DISTRIBUZIONE DEI TRATTAMENTI OFFERTI NEL PERIODO IN STUDIO, PER TIPOLOGIA DI UTENTE

Trattamenti	Incidenti		Reingressi		Prevalenti		Totale	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Comunità Residenziale	148	3,3	284	3,7	1398	5,0	1830	4,5
Comunità Semi-Residenziale	32	0,7	44	0,6	246	0,9	322	0,8
Mantenimento con metadone	1009	22,7	1847	23,8	8524	30,3	11380	28,2
Detossificazione con metadone	1399	31,5	2690	34,7	6765	24,1	10854	26,9
Naltrexone	157	3,5	206	2,7	610	2,2	973	2,4
Centro Crisi	36	0,8	95	1,2	340	1,2	471	1,2
Disintossicazione Sintomatici/Antagonisti	110	2,5	187	2,4	304	1,1	601	1,5
Psicoterapia	204	4,6	260	3,4	1263	4,5	1727	4,3
Sostegno	699	15,8	1161	15,0	4338	15,4	6198	15,4
Consulenza	468	10,6	701	9,0	2688	9,6	3857	9,6
Borsa/Orientamento lavoro	36	0,8	56	0,7	734	2,6	826	2,1
Sintomatici non Sostitutivi	138	3,1	220	2,8	889	3,2	1247	3,1
Totale trattamenti	4436	100	7751	100	28099	100	40286	100
Carcere	45	0,9	119	1,2	525	1,5	689	1,4
Farmacologici non definiti	35	0,7	57	0,6	267	0,8	359	0,7
Singole prestazioni	702	13,5	1662	17,3	5203	15,3	7567	15,5
Totale	5218	100	9589	100	34094	100	48901	100

Risulta evidente la notevole ampiezza dell'offerta terapeutica, sebbene i trattamenti più frequenti da soli rappresentino l'84% circa di tutti i trattamenti: il 28% è infatti costituito da trattamenti di mantenimento con metadone, il 27% con detossificazione con metadone; il 29% è da psicoterapia, consulenza o sostegno e accompagnamento. La percentuale di trattamenti di mantenimento con metadone è sensibilmente più elevata tra i soggetti prevalenti, mentre i trattamenti di detossificazione con metadone sono più frequenti tra gli incidenti ed i reingressi: si caratterizzano quindi come trattamenti offerti al momento del primo accesso al servizio. Si nota inoltre una maggiore frequenza di trattamenti con naltrexone tra gli utenti incidenti (circa il 30% in più).

I trattamenti di tipo non farmacologico sono distribuiti in modo simile tra le tre tipologie di utenti. I trattamenti di psicoterapia sono 1727 (4,3%). La durata mediana è di 200 giorni, ed è più elevata nei soggetti prevalenti (257 giorni) che nei reingressi ed incidenti (113,5 e 127 giorni rispettivamente).

Il 15,4% (n=6198) del totale dei trattamenti è costituito da sostegno e accompagnamento. La durata mediana di questi trattamenti è di 190 giorni, con una lunghezza nettamente superiore tra i prevalenti. Il 28% circa esita in un abbandono del trattamento.

I trattamenti di consulenza sono invece 3857, il 9,6% del totale. La durata mediana è di 174 giorni e il 22,7% termina in un'interruzione non concordata.

TABELLA 5. PRINCIPALI CARATTERISTICHE DEI TRATTAMENTI OFFERTI PER TIPOLOGIA DI UTENTE

	Trattamenti	Incidenti	Reingressi	Prevalenti	Totale
		n=1231	n=1951	n=7181	n=10363
Comunità Terapeutica Residenziale	N	148	284	1398	1830
	lunghezza mediana (gg)*	124,0	107,5	257,5	192,5
	%abbandoni	34,5	44,4	41,2	41,2
Comunità Terapeutica Semi-Residenziale	N	32	44	246	322
	lunghezza mediana (gg)*	62,5	87,5	166,5	125,5
	%abbandoni	25,0	43,2	30,1	31,4
Metadone a Mantenimento	N	1009	1847	8524	11380
	lunghezza mediana (gg)*	68,0	75,0	182,0	142,0
	dose mediana (mg) [^]	36,2	39,5	40,0	40,0
	dose media (mg) [^]	39,7	40,2	43,5	42,7
	%abbandoni	29,7	33,7	23,2	25,5
Detossificazione con metadone	N	1399	2690	6765	10854
	lunghezza mediana (gg)*	25,0	24,0	34,0	30,0
	dose mediana (mg) [^]	21,5	22,0	24,0	22,5
	dose media (mg) [^]	25,1	25,9	29,2	27,9
	%abbandoni	31,6	34,8	24,7	28,1
Naltrexone	N	157	206	610	973
	lunghezza mediana (gg)*	68,0	74,5	150,0	109,0
	%abbandoni	47,8	57,3	48,7	50,4
Centro Crisi	N	36	95	340	471
	lunghezza mediana (gg)*	30,0	35,0	43,0	40,0
	%abbandoni	33,3	50,5	46,5	46,3
Disintossicazione con Sintomatici e/o Antagonisti	N	110	187	304	601
	lunghezza mediana (gg)*	8,0	6,0	9,0	8,0
	%abbandoni	22,7	46,0	30,6	33,9
Psicoterapia	N	204	260	1263	1727
	lunghezza mediana (gg)*	127,0	113,5	257,0	200,0
	%abbandoni	34,8	38,1	31,0	32,5
Sostegno e Accompagnamento	N	699	1161	4338	6198
	lunghezza mediana (gg)*	100,0	99,0	266,0	190,0
	%abbandoni	28,6	32,1	27,2	28,3
Consulenza	N	468	701	2688	3857
	lunghezza mediana (gg)*	86,0	89,0	230,0	174,0
	%abbandoni	23,5	26,5	21,6	22,7
Orientamento/Inserimento Lavoro	N	36	56	734	826
	lunghezza mediana (gg)*	96,0	94,0	196,0	185,0
	%abbandoni	16,7	10,7	17,2	16,7
Farmaci Sintomatici Non Sostitutivi	N	138	220	889	1247
	lunghezza mediana (gg)*	43,0	33,5	102,5	76,0
	%abbandoni	18,1	35,5	21,9	23,9
Totale trattamenti (N)		4436	7751	28099	40286

*Calcolata solo sui trattamenti per i quali è disponibile l'informazione sulla lunghezza

[^] Calcoli effettuati solo sui trattamenti per i quali è disponibile l'informazione sulla dose

Il 50% dei soggetti trattati con trattamenti di mantenimento con metadone riceve un dosaggio inferiore ai 40 mg. Per i trattamenti di detossificazione con metadone la dose mediana è di 22,5 mg al giorno. I dosaggi del metadone sono mediamente più bassi tra i soggetti incidenti rispetto ai reingressi ed ai prevalenti (Tabella 6).

TABELLA 6. DISTRIBUZIONE DEI DOSAGGI DEI TRATTAMENTI DI MANTENIMENTO CON METADONE E DETOSSIFICAZIONE PER TIPOLOGIA UTENTE*

Incidenti						
Trattamento	N	dose (mg)				
		25°	75°	mediana	media	ds
Mantenimento con metadone	1009	27,1	49,9	36,2	39,7	19,4
Detossificazione con metadone	1398	16,0	30,0	21,5	25,1	14,2
Reingressi						
Trattamento	N	dose (mg)				
		25°	75°	mediana	media	ds
Mantenimento con metadone	1846	30	50	39,5	40,2	18,6
Detossificazione con metadone	2687	15,5	30,0	22,0	25,9	46,5
Prevalenti						
Trattamento	N	dose (mg)				
		25°	75°	mediana	media	ds
Mantenimento con metadone	8522	30,0	55,0	40,0	43,5	23,4
Detossificazione con metadone	6763	16,0	35,0	24,0	29,2	65,5
Totale						
Trattamento	N	Dose (mg)				
		25°	75°	mediana	media	ds
Mantenimento con metadone	11377	30,0	53,0	40,0	42,7	22,4
Detossificazione con metadone	10848	16,0	33,5	22,5	27,9	56,9

* Per questa analisi sono stati considerati solo i trattamenti per i quali erano disponibili le informazioni sulle dosi

4.4 Analisi dei fattori determinanti l'assegnazione del primo trattamento

4.4.1 Metodi

Obiettivo dell'analisi presentata in questa sezione è l'identificazione dei determinanti dell'assegnazione del primo trattamento. Sono stati considerati solo i pazienti "incidenti", cioè pazienti in trattamento per la prima volta nel servizio presso il quale è avvenuto l'arruolamento nella coorte VEdeTTE (N=1249). Poiché l'analisi preliminare dei dati della coorte VEdeTTE, ha messo in evidenza che il 55% degli incidenti sono stati intervistati non al momento dell'accesso al servizio ma dopo circa 30 giorni l'inizio del trattamento, sono stati esclusi anche i casi "incidenti" le cui informazioni erano state registrate più di 30 giorni dopo l'ingresso al servizio (n=684); per questi pazienti, infatti, le informazioni relative all'uso di sostanze prima dell'ingresso in trattamento non sono state considerate valide per gli scopi del presente studio. La popolazione su cui è stata condotta l'analisi è stata confrontata con quella esclusa relativamente all'età, al genere, all'età al primo uso di eroina, al primo uso per via iniettiva e alle esperienze di overdose. Le uniche differenze riscontrate si riferiscono all'occorrenza di episodi di overdose: tra gli esclusi il 76% delle persone riferiva episodi di overdose contro il 90% nella popolazione inclusa nell'analisi.

La popolazione in studio per questa analisi è quindi costituita da 565 casi "incidenti", arruolati presso 90 dei 115 SerT partecipanti allo studio VEdeTTE. Questa popolazione comprende anche pazienti che hanno riferito di aver avuto precedenti trattamenti effettuati presso servizi diversi da quello dell'arruolamento. Il dato relativo all'aver effettuato precedenti trattamenti è stato considerato nell'analisi; l'informazione sulla tipologia dei precedenti trattamenti non era invece disponibile.

La popolazione in studio è stata suddivisa in due gruppi rispetto alla tipologia del primo trattamento ricevuto: un gruppo costituito da persone trattate con metadone (senza distinzione tra detossificazione e mantenimento) e l'altro da persone trattate con farmaci diversi dal metadone o con interventi di tipo psico-sociale. Nel caso in cui la terapia con metadone fosse associata ad altri farmaci o a interventi psico-sociali, i pazienti sono stati comunque assegnati al gruppo trattato con metadone.

In prima istanza, per identificare i fattori associati all'assegnazione della terapia, il gruppo di pazienti trattati con metadone è stato confrontato con quello delle persone alle quali è stata offerta una terapia di tipo non sostitutivo (sia farmacologia che non farmacologica). Nella seconda fase dell'analisi, con l'obiettivo di studiare i fattori associati all'accesso ai due diversi approcci di terapia con metadone, i tossicodipendenti, entrati in trattamento di mantenimento con metadone, sono stati confrontati con quelli trattati con metadone come detossificazione.

Entrambi i confronti sono stati effettuati mediante analisi di regressione logistica multivariata. La misura di associazione calcolata è l'odds ratio aggiustato (OR); la precisione delle stime è espressa mediante intervalli di confidenza al 95% (IC 95%). Sono stati utilizzati modelli ad effetti casuali, per tenere conto della potenziale correlazione tra le persone arruolate nello stesso servizio e ottenere quindi stime di associazione non distorte. Il modello finale è stato ottenuto con procedura stepwise backward di selezione delle variabili indipendenti, con $p > 0,15$ quale criterio d'inserimento di una variabile e $p > 0,2$ come criterio per l'esclusione di una variabile dal modello. I risultati sono riportati solo per le variabili incluse nel modello finale.

Sono state valutate le possibili interazioni tra le variabili che, nei modelli finali, sono risultate essere predittive degli esiti considerati (accesso alla terapia con metadone e accesso alla terapia di mantenimento).

Tra le variabili relative ai test HIV, HBV e HCV, risultate essere tutte altamente correlate, è stata inclusa nell'analisi multivariata solo la variabile relativa al test HIV.

Le osservazioni con dati mancanti sono state escluse dall'analisi multivariata. Le analisi sono state effettuate utilizzando SAS versione 8.2 e STATA versione 8.0.

4.4.2 Risultati

Dei 565 tossicodipendenti da eroina inclusi nello studio, 373 (66,0%) hanno ricevuto come primo intervento una terapia con metadone; tra questi, 143 (38,3%) hanno iniziato un trattamento di mantenimento e 230 (61,7%) un trattamento di detossificazione con metadone. Nel 47% dei casi, alla terapia con metadone è associato un intervento di tipo psico-sociale. Il 70% dei pazienti non avviati alla terapia con metadone (N=192), hanno ricevuto come primo trattamento psicoterapia, o un intervento di sostegno/accompagnamento o counselling; il rimanente 30% è stato trattato con farmaci antagonisti, sintomatici o naltrexone. Nelle tabelle 1 e 2 sono descritte le caratteristiche socio-demografiche e le caratteristiche d'uso delle sostanze stupefacenti nel mese precedente la presa in carico, dei pazienti avviati alla terapia con metadone (a mantenimento o come detossificazione) ed alle altre tipologie di trattamento.

Nella popolazione totale, l'età media all'ingresso al servizio è di 28 anni; l'85% dei pazienti è costituito da maschi, il 60% riferisce di vivere da solo o con amici, il 42% ha una occupazione stabile ed il 10% ha avuto almeno un episodio di carcerazione nel corso dei precedenti dodici mesi. L'età media al primo uso di eroina è di 20 anni (D.S.= 4,7), la durata media di uso di eroina è pari a 7,6 anni (D.S. 6,1); il 67% delle persone incluse nello studio usa eroina per via endovenosa e più dell'80% la usa almeno una volta al giorno. Tra coloro che usano eroina meno di una volta al giorno, il 50% ne fa uso almeno una volta a settimana.

Il 2% dei tossicodipendenti arruolati risulta positivo per l'infezione HIV, tuttavia, per una notevole proporzione di persone (56%), il risultato del test non è disponibile al momento di inizio del trattamento. La maggior parte della popolazione in studio (89,7%) riferisce di aver avuto almeno un episodio di overdose nella vita. Il 4% dei pazienti ha una diagnosi psichiatrica aggiuntiva a quella relative allo stato di dipendenza da sostanze, senza differenze in questa proporzione per le diverse tipologie di trattamento; per il 29% della popolazione studiata, l'informazione sulla diagnosi psichiatrica non è disponibile.

Per quanto riguarda le differenze tra il gruppo in terapia con metadone e quello trattato con altre tipologie di intervento, nel primo è maggiore la proporzione di persone che vivono con un partner, che riporta episodi di carcerazione nei dodici mesi precedenti la presa in carico e di coloro con un'alta frequenza d'uso nei trenta giorni precedenti l'ingresso al servizio (Tabella 7). Le caratteristiche dei pazienti che iniziano un trattamento con detossificazione con metadone e quelle del gruppo in trattamento di mantenimento sono confrontate nella Tabella 8.

Nella Tabella 9 e nella Tabella 10 sono invece descritti i risultati dei modelli di regressione logistica che identificano i fattori associati all'accesso alla terapia con metadone e al trattamento di mantenimento.

Vivere con un partner ed essere stato in carcere nei dodici mesi precedenti la presa in carico, sono risultati essere fattori predittivi dell'accesso alla terapia con metadone (OR: 3,25, 95% IC: 1,71-6,21 e OR: 3,32, 95% IC: 1,30-8,47 rispettivamente) (Tabella 9). E' presente una interazione statisticamente significativa tra l'età all'inizio del trattamento con metadone e la frequenza d'uso di eroina. La probabilità di ricevere un trattamento con metadone per i tossicodipendenti di età inferiore ai 25 anni, è minore per coloro che riferiscono una

frequenza di uso di una o due volte al giorno (OR=2,57; 95% IC: 0,83-8,01) e maggiore per chi usa l'eroina più frequentemente (OR=5,93;95% IC: 1,78-19,77). Nel gruppo di età compresa tra i 25 e i 29 anni non è stato riscontrato un andamento specifico nelle stime degli Odds Ratio. Nel gruppo dai trenta anni in su, è stata osservata una riduzione nelle stime di associazione all'aumentare della frequenza di uso, esattamente il contrario di quanto rilevato per la fascia di età più giovane.

Per quanto riguarda invece i determinanti dell'accesso ai due diversi regimi di metadone, i tossicodipendenti per via endovenosa mostrano una probabilità di accedere ad un trattamento di mantenimento di oltre due volte superiore di quella di coloro che non usano per via iniettiva (OR 2,55, 95% IC: 1,12-5,76) (Tabella 10). Avere avuto rapporti sessuali non protetti nei 6 mesi precedenti l'entrata in trattamento e la positività al test HIV, sono fattori risultati positivamente associati con l'inizio di un trattamento di mantenimento (OR: 2,92, 95% IC: 1,07-7,93 e OR: 15,2, 95% IC: 1,04-223,3 rispettivamente). L'analisi multivariata ha invece evidenziato una minore probabilità di ricevere un trattamento con mantenimento con metadone per i tossicodipendenti che riferiscono l'uso di eroina e cocaina (OR 0,32, 95% CI: 0,14-0,72) e per coloro che usano una volta al giorno o più frequentemente (OR 0,22, 95% CI: 0,10-0,63 and 0,32, 95% CI: 0,11-0,90). La presenza dello psichiatra nel servizio è risultato essere un fattore associato positivamente con l'accesso alla terapia di mantenimento (OR 9,00, 95% IC: 2,78-29,11). Non si è osservata alcuna modificazione di effetto statisticamente significativa tra le variabili incluse nell'analisi multivariata. In entrambi i modelli è stato osservato un valore elevato dei coefficienti di correlazione intraclasse (0,71, 95% IC: 0,57-0,83; e 0,85, 95% IC: 0,72-0,92, rispettivamente).

TABELLA 7. CARATTERISTICHE DELLA POPOLAZIONE IN STUDIO: CONFRONTO TRA IL GRUPPO TRATTATO CON METADONE ED IL GRUPPO TRATTATO CON ALTRI TRATTAMENTI FARMACOLOGICI O PSICO-SOCIALI

		Metadone (N=373)		Altri trattamenti (N=12)		Totale (N=565)		p **
		N	%*	N	%*	N	%*	
Genere	Maschile	314	84,2	168	87,5	482	85,3	0,29
	Femminile	59	15,8	24	12,5	83	14,7	
Età all'arruolamento	<25	131	35,1	69	35,9	200	35,4	0,08
	25-29	92	24,7	62	32,3	154	27,3	
	≥30	150	40,2	61	31,8	211	37,3	
Stato civile	Celibe/nubile	273	73,2	155	80,7	428	75,8	0,05
	Coniugato/convivente	100	26,8	37	19,3	137	24,2	
Situazione abitativa	Solo/con amici	205	55,6	132	68,8	337	60,1	<0,001
	Genitori/altri parenti	41	11,1	18	9,4	59	10,5	
	Coniuge/convivente	116	31,4	35	18,2	151	26,9	
	Comunità terapeutica	1	0,3	5	2,6	6	1,1	
	Senza fissa dimora	6	1,6	2	1,0	8	1,4	
Livello di istruzione	≤5 anni	58	15,5	30	15,7	88	15,6	0,99
	6-8 anni	207	55,5	106	55,5	313	55,5	
	>8 anni	108	29,0	55	28,8	163	28,9	
Situazione lavorativa	Disoccupato	116	31,6	68	35,6	184	33,0	0,31
	Occupazione saltuaria	100	27,2	41	21,5	141	25,3	
	Occupazione stabile	151	41,1	82	42,9	233	41,8	
Carcere °	No	326	87,4	181	94,3	507	89,7	0,01
	Sì	47	12,6	11	5,7	58	10,3	
Età al primo uso di eroina	≤16	74	19,9	24	12,6	98	17,4	0,03
	>16	298	80,1	167	87,4	465	82,6	
Modalità di assunzione	Altro	124	33,5	60	31,4	184	32,8	0,62
	Endovena	246	66,5	131	68,6	377	67,2	
Frequenza di uso	<1/ al giorno	63	16,9	42	21,9	105	18,6	0,04
	1-2 / al giorno	155	41,6	91	47,4	246	43,5	
	>2 / al giorno	155	41,6	59	30,7	214	37,9	
Overdose nella vita	No	39	10,6	18	9,6	57	10,3	0,73
	Sì	330	89,4	169	90,4	499	89,7	
Uso di cocaina	No	246	66,3	129	67,9	375	66,8	0,70
	Sì	125	33,7	61	32,1	186	33,2	
Trattamenti precedenti	No	200	53,6	118	61,5	318	56,3	0,07
	Sì	173	46,4	74	38,5	247	43,7	
Rapporti sessuali non protetti§	No	318	86,9	166	90,7	484	88,2	0,19
	Sì	48	13,1	17	9,3	65	11,8	
Test HIV	Negativo	142	38,1	95	49,5	237	41,9	0,02
	Positivo	10	2,7	2	1,0	12	2,1	
	Non disponibile	221	59,2	95	49,5	316	55,9	
Diagnosi psichiatrica aggiuntiva	No	236	63,3	139	72,4	375	66,5	0,06
	Sì	16	4,3	9	4,7	25	4,4	
	Non disponibile	121	32,4	44	22,9	165	29,2	
Presenza dello psichiatra nel SerT	No	167	44,8	66	34,6	233	41,3	0,02
	Sì	206	55,2	125	65,4	331	58,7	

*Percentuale valida; ** χ^2 test; °nei 12 mesi precedenti; § nei 6 mesi precedenti

TABELLA 8. CARATTERISTICHE DELLA POPOLAZIONE IN STUDIO: CONFRONTO TRA IL GRUPPO IN MANTENIMENTO CON METADONE E GRUPPO IN DETOSSIFICAZIONE CON METADONE

		Mantenimento con metadone (N=143)		Detossificazione con metadone (N=230)		Totale (N=373)		p **
		N	%*	N	%*	N	%*	
Genere	Maschile	125	87,4	189	82,2	314	84,2	0,18
	Femminile	18	12,6	41	17,8	59	15,8	
Età all'arruolamento	<25	47	32,9	84	36,5	131	35,1	0,09
	25-29	29	20,3	63	27,4	92	24,7	
	≥30	67	46,9	83	36,1	150	40,2	
Stato civile	Celibe/nubile	102	71,3	171	74,3	273	73,2	0,52
	Coniugato/convivente	41	28,7	59	25,7	100	26,8	
Situazione abitativa	Solo/con amici	82	57,7	123	54,2	205	55,6	0,89
	Genitori/altri parenti	16	11,3	25	11,0	41	11,1	
	Coniuge/convivente	42	29,6	74	32,6	116	31,4	
	Comunità terapeutica	0	0,0	1	0,4	1	0,3	
	Senza fissa dimora	2	1,4	4	1,8	6	1,6	
Livello di istruzione	≤5 anni	24	16,8	34	14,8	58	15,5	0,22
	6-8 anni	85	59,4	122	53,0	207	55,5	
	>8 anni	34	23,8	74	32,2	108	29,0	
Situazione lavorativa	Disoccupato	47	33,3	69	30,5	116	31,6	0,85
	Occupazione saltuaria	37	26,2	63	27,9	100	27,2	
	Occupazione stabile	57	40,4	94	41,6	151	41,1	
Carcere°	No	130	90,9	196	85,2	326	87,4	0,11
	Sì	13	9,1	34	14,8	47	12,6	
Età al primo uso	≤16	24	16,8	50	21,8	74	19,9	0,23
	>16	119	83,2	179	78,2	298	80,1	
Modalità di assunzione	Altro	37	26,2	87	38,0	124	33,5	0,02
	Endovena	104	73,8	142	62,0	246	66,5	
Frequenza di uso	<1/ al giorno	37	25,9	26	11,3	63	16,9	<0,001
	1-2 / al giorno	57	39,9	98	42,6	155	41,6	
	>2 / al giorno	49	34,3	106	46,1	155	41,6	
Overdose nella vita	No	13	9,2	26	11,4	39	10,6	0,51
	Sì	128	90,8	202	88,6	330	89,4	
Uso di cocaina	No	106	74,6	140	61,1	246	66,3	<0,001
	Sì	36	25,4	89	38,9	125	33,7	
Trattamenti precedenti	No	76	53,1	124	53,9	200	53,6	0,88
	Sì	67	46,9	106	46,1	173	46,4	
Rapporti sessuali non protetti§	No	115	82,1	203	89,8	318	86,9	0,03
	Sì	25	17,9	23	10,2	48	13,1	
Test HIV	Negativo	61	42,7	81	35,2	142	38,1	0,03
	Positivo	7	4,9	3	1,3	10	2,7	
	Non disponibile	75	52,4	146	63,5	221	59,2	
Diagnosi psichiatrica aggiuntiva	No	91	63,6	145	63,0	236	63,3	0,22
	Sì	7	4,9	9	3,9	16	4,3	
	Non disponibile	45	31,5	76	33,0	121	32,4	
Presenza dello psichiatra nel SerT	No	49	34,3	118	51,3	167	44,8	<0,001
	Sì	94	65,7	112	48,7	206	55,2	

 *Percentuale valida; ** χ^2 test; °nei 12 mesi precedenti; § nei 6 mesi precedenti

TABELLA 9. FATTORI ASSOCIATI CON L'ACCESSO ALLA TERAPIA CON METADONE RISPETTO AD ALTRE TERAPIE: MODELLO DI REGRESSIONE LOGISTICA AD EFFETTI CASUALI

Variabile ^(a)		OR	95% CI
Età all'arruolamento*frequenza di uso			
<25	<1/ al giorno	1	
	1-2 / al giorno	2,57	0,83-8,01
	>2 / al giorno	5,93	1,78-19,77
25-29	<1/ al giorno	0,90	0,22-3,65
	1-2 / al giorno	1,00	0,31-3,22
	>2 / al giorno	1,72	0,49-6,07
≥30	<1/ al giorno	3,77	0,97-14,6
	1-2 / al giorno	2,39	0,71-7,99
	>2 / al giorno	1,70	0,51-5,65
Situazione abitativa			
	Solo/con amici	1	
	Genitori/altri parenti	1,81	0,79-4,19
	Coniuge/convivente	3,25	1,71-6,21
	Comunità terapeutica	0,13	0,01-1,98
	Senza fissa dimora	1,56	0,21-11,5
Carcere			
	No	1	
	Sì	3,32	1,30-8,47
	ρ^*	0,71	0,57-0,83

^(a) Altre variabili incluse nel modello: genere, situazione lavorativa, età al primo uso di eroina, HIV test, trattamenti precedenti, presenza dello psichiatra

° Nei 6 mesi precedenti

* Likelihood Ratio Test of $\rho=0$: $p < 0,001$

TABELLA 10. FATTORI ASSOCIATI CON L'ACCESSO AL TRATTAMENTO DI MANTENIMENTO RISPETTO ALLA DETOSSIFICAZIONE CON METADONE: MODELLO DI REGRESSIONE LOGISTICA AD EFFETTI CASUALI

Variabile (a)	OR	95% CI
Modalità di assunzione		
Altro	1	
Endovena	2,55	1,12-5,76
Frequenza di uso		
<1/ al giorno	1	
1-2 / al giorno	0,22	0,10-0,63
>2 / al giorno	0,32	0,11-0,90
Uso di cocaina		
No	1	
Sì	0,32	0,14-0,72
Rapporti sessuali non protetti§		
No	1	
Sì	2,92	1,07-7,93
Test HIV		
Negativo	1	
Positivo	15,22	1,04-223,31
Non disponibile	0,94	0,43-2,03
Presenza dello psichiatra nel SerT		
No	1	
Sì	9,00	2,78-29,11
	ρ^*	0,85
		0,72-0,92

(a) Altre variabili incluse nel modello: genere, età all'arruolamento, situazione lavorativa, età al primo uso di eroina, carcere, trattamenti precedenti

§ Nei 6 mesi precedenti

* Likelihood Ratio Test of $\rho=0$: $p < 0,001$

4.5 Cicli di trattamento

Nel passare dai trattamenti ai cicli di trattamento, i 40286 trattamenti sono stati riorganizzati in 33831 cicli di trattamento (e 254 ingressi in carcere), come descritti in Tabella 11 e Tabella 12. Come già precedentemente discusso, per i trattamenti di tipo non farmacologico, che si posizionano in basso nella scala gerarchica, la riduzione numerica nel passaggio da trattamenti a cicli di trattamento è notevole e comporta una sottostima delle durate effettive. Per questo tipo di trattamenti si rimanda pertanto alla descrizione nel paragrafo precedente.

Il 34% dei cicli di trattamento sono di mantenimento con metadone, il 32% di detossificazione con metadone, il 6,1% di comunità terapeutica (Tabella 11). Come già osservato in precedenza, i cicli di mantenimento con metadone sono più frequenti tra gli utenti prevalenti, mentre quelli di detossificazione con metadone sono più frequenti tra i reingressi e gli incidenti.

Nel corso del periodo in studio il 67% degli utenti ha ricevuto almeno un ciclo di mantenimento con metadone, il 46,5% almeno un ciclo di detossificazione con metadone, il 17% almeno un ciclo di comunità terapeutica (residenziale o semiresidenziale) ed infine il 45,5% almeno un ciclo di tipo non farmacologico (psicoterapia, consulenza o sostegno).

Sono stati registrati complessivamente 11385 cicli di mantenimento con metadone (33,7% del totale dei cicli di trattamento). La loro durata mediana è di 141 giorni (Tabella 12), ed il 25% ha una durata superiore ai 373 giorni. I dati relativi alla durata devono essere letti con cautela: si deve tener presente infatti che il periodo di osservazione dello studio è di soli 18 mesi, e non permette la misura di trattamenti di lunga durata per gli incidenti ed i reingressi. Nel caso dei soggetti prevalenti i trattamenti possono essere iniziati anche molto tempo prima dell'inizio dello studio; ci si trova dunque di fronte ad una distorsione dovuta al fatto che questi soggetti costituiscono un gruppo selezionato in positivo: hanno trattamenti di durata maggiore.

La dose mediana di metadone è di 40 mg; solo il 25% del totale dei cicli ha una dose superiore ai 53 mg e solo il 20% è offerto a dosaggi di 60 mg o più alti, che corrispondono tuttavia ai dosaggi indicati come efficaci dalle evidenze riportate in letteratura. I dosaggi appaiono leggermente più elevati per i soggetti prevalenti piuttosto che per le altre tipologie di utenti. Il 50% dei cicli di mantenimento con metadone è associato ad almeno un altro trattamento, che nella maggior parte dei casi è un "sostegno ed accompagnamento" (28,4%) o una "consulenza" (20,9%). Circa il 25% dei cicli di mantenimento con metadone termina con una interruzione non concordata.

Il secondo ciclo di trattamento più frequentemente offerto è quello di detossificazione con metadone, 10783 (31,9%) nel corso del periodo di osservazione. La durata mediana è di 29 giorni (Tabella 12). Il 25% del totale dei cicli di metadone come detossificazione offerti supera i 68 giorni. Il dosaggio iniziale è di 27,9 mg mentre quello mediano di 22,5 mg. Il 45% circa dei cicli di metadone come detossificazione sono associati ad almeno un altro trattamento, e quelli più frequentemente associati sono il sostegno ed accompagnamento (23,5%) e la consulenza (18%). Più del 28% dei cicli di trattamento si concludono in modo non concordato.

I cicli di trattamento con naltrexone rappresentano solo il 2,8% del totale. Il 70% è associato ad almeno un altro trattamento rappresentato prevalentemente da sostegno e accompagnamento. La durata mediana è di 107 giorni ed in una elevata proporzione di casi (50,5%) il trattamento viene abbandonato.

Complessivamente sono stati offerti 1830 cicli di comunità terapeutica residenziale (5,4% del totale) e 232 (0,7% del totale) di comunità terapeutica semi residenziale. Il 56% dei cicli di comunità residenziale sono associati ad almeno un altro trattamento (Tabella 12), in

particolare (38% dei casi) al sostegno e accompagnamento. L'8% è associato a trattamenti di mantenimento con metadone ed il 12% a trattamenti di disintossicazione con metadone. La durata mediana di questi trattamenti è di 192,5 giorni, ed il 41% termina in modo non concordato.

La Figura 2 mostra la distribuzione del tempo persona in cicli di trattamento; è interessante notare che le proporzioni di ciascun trattamento sono piuttosto diverse quando si consideri il numero dei trattamenti oppure il tempo in trattamento; il mantenimento con metadone costituisce ad esempio il 33,7% dei cicli di trattamento, ma il tempo trascorso in trattamento di mantenimento con metadone costituisce ben il 60% del totale del tempo trascorso in trattamento. La comunità terapeutica costituisce il 6,1% dei cicli di trattamento, ma il tempo trascorso in comunità costituisce il 10,5% del totale. Al contrario, la detossificazione con metadone costituisce il 31,9% dei cicli di trattamento, ma il tempo trascorso in detossificazione con metadone costituisce solo il 10,3% del totale del tempo trascorso in trattamento.

TABELLA II. DISTRIBUZIONE DEI CICLI DI TRATTAMENTO OFFERTI NEL PERIODO IN STUDIO PER TIPOLOGIA DI UTENTE

Cicli di trattamento	Incidenti		Reingressi		Prevalenti		Totale	
	N	%	N	%	N	%	N	%
Comunità Terapeutica Residenziale	148	4,0	284	4,2	1398	6,0	1830	5,4
Comunità Terapeutica Semiresidenziale	22	0,6	30	0,4	180	0,8	232	0,7
Mantenimento con metadone	1011	27,4	1848	27,6	8526	36,4	11385	33,7
Detossificazione con metadone	1391	37,6	2678	40,0	6714	28,6	10783	31,9
Naltrexone	157	4,2	207	3,1	604	2,6	968	2,9
Centro Crisi	29	0,8	79	1,2	272	1,2	380	1,1
Sintomatici	107	2,9	180	2,7	251	1,1	538	1,6
Psicoterapia	138	3,7	173	2,6	902	3,8	1213	3,6
Sostegno/Accompagnamento	445	12,0	816	12,2	2899	12,4	4160	12,3
Consulenza	199	5,4	315	4,7	1289	5,5	1803	5,3
Borsa Lavoro/Orientamento Lavoro	7	0,2	17	0,3	145	0,6	169	0,5
Farmaci non Sostitutivi	41	1,1	73	1,1	256	1,1	370	1,1
Totale cicli di trattamento (N)	3695	100	6700	100	23436	100	33831	100
Carcere	16	0,4	43	0,6	195	0,8	254	0,7
Totale (N)	3712	100	6755	100	23641	100	34108	100

TABELLA 12. PRINCIPALI CARATTERISTICHE DEI CICLI DI TRATTAMENTO OFFERTI PER TIPOLOGIA DI UTENTE

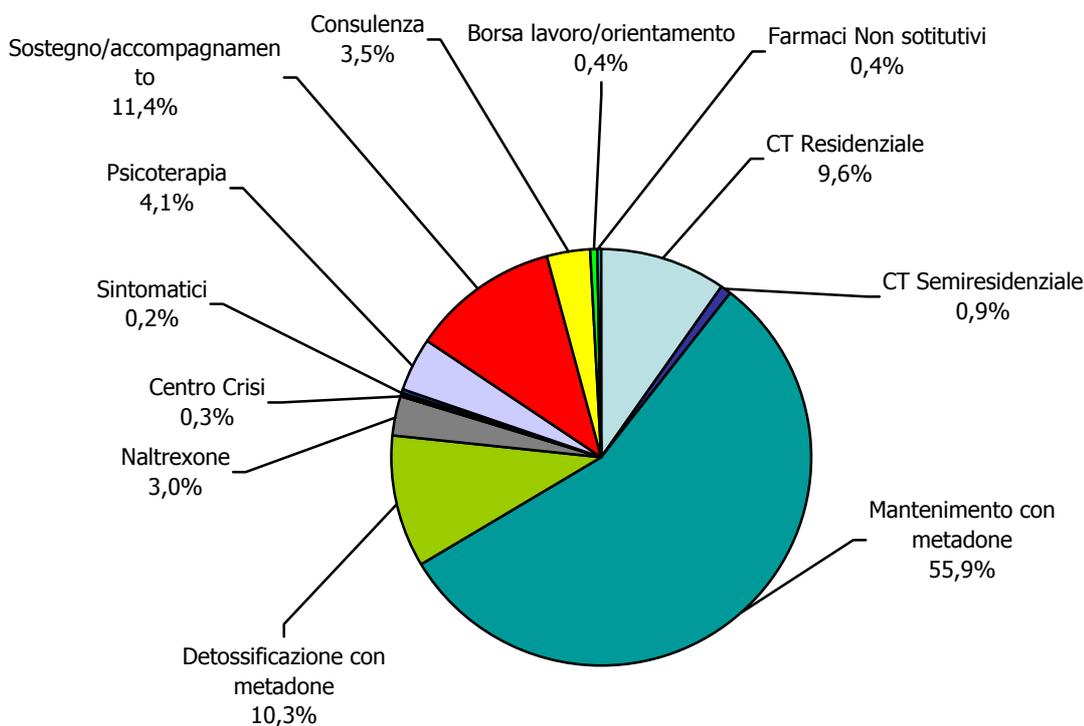
	Cicli di trattamento	Incidenti n=1216	Reingressi n=1929	Prevalenti n=7128	Totale n=10273
Comunità Terapeutica Residenziale	N	148	284	1398	1830
	lunghezza mediana (gg)*	124,0	107,5	257,5	192,5
	%combinati	50,7	45,4	58,7	56,0
	%abbandoni	34,5	44,4	41,2	41,2
	N° medio di cicli di tratt°	1,1	1,1	1,2	1,2
Comunità Terapeutica Semi-Residenziale	N	22	30	180	232
	lunghezza mediana (gg)*	26,0	51,0	134,0	105,0
	%combinati	31,8	40,0	56,1	51,7
	%abbandoni	36,4	46,7	25,6	29,3
	N° medio di cicli di tratt°	1,1	1,2	1,1	1,1
Metadone a Mantenimento	N	1011	1848	8526	11385
	lunghezza mediana (gg)*	67,0	74,5	181,0	141,0
	dose mediana (mg) [^]	36,0	39,5	40,0	40,0
	dose media (mg) [^]	39,7	40,2	43,5	42,7
	25° percentile	27,1	30,0	30,0	30,0
	75° percentile	49,9	50,0	55,0	53,0
	%combinati	48,6	45,5	51,3	50,0
	%abbandoni	29,7	33,6	23,1	25,4
	N° medio di cicli di tratt°	1,7	1,7	1,7	1,7
	Detossificazione con metadone	N	1391	2678	6714
lunghezza mediana (gg)*		25,0	23,0	33,0	29,0
dose mediana (mg) [^]		21,5	22,0	24,0	22,5
dose media (mg) [^]		25,2	26,0	29,3	27,9
25° percentile		16,0	15,5	16,0	16,0
75° percentile		30,0	30,0	35,0	33,0
%combinati		41,7	37,7	48,7	45,1
%abbandoni		31,8	35,0	25,0	28,4
N° medio di cicli di tratt°		2,0	2,3	2,3	2,3
Naltrexone		N	157	207	604
	lunghezza mediana (gg)*	68,0	73,0	148,5	107,0
	%combinati	75,2	61,4	73,0	70,9
	%abbandoni	47,8	57,0	49,0	50,5
	N° medio di cicli di tratt	1,1	1,2	1,2	1,2
Centro Crisi	N	29	79	272	380
	lunghezza mediana (gg)*	19,0	28,0	35,0	32,0
	%combinati	51,7	39,2	56,2	52,4
	%abbandoni	48,3	46,8	39,0	41,3
	N° medio di cicli di tratt°	1,3	1,4	1,2	1,3
Disintossicazione con Sintomatici e/o Antagonisti	N	107	180	251	538
	lunghezza mediana (gg)*	8,0	6,0	8,0	7,0
	%combinati	54,2	34,4	49,4	45,4
	%abbandoni	19,6	47,2	30,7	34,0
	N° medio di cicli di tratt°	1,2	1,5	1,3	1,3
Altri cicli di trattamento	N	830	1394	5491	7715
Totale cicli di trattamento (N)		3695	6700	23436	33831

*Calcolata solo sui cicli di trattamento per i quali è disponibile l'informazione sulla lunghezza

°Numero medio calcolato sugli utenti che hanno avuto almeno un episodio di quel ciclo di trattamento

[^] Calcoli effettuati solo sui cicli di trattamento per i quali è disponibile l'informazione sulla dose

FIGURA 2. DISTRIBUZIONE DEL TEMPO PERSONA IN CICLI DI TRATTAMENTO (TOTALE MESI PERSONA: 237.355)



4.6 Analisi dei percorsi terapeutici

4.6.1 Metodi

Utilizzando il database dei cicli di trattamento, sono stati analizzati i percorsi terapeutici, per quanto riguarda la proporzione di soggetti che, avendo avuto un esito positivo o negativo al primo trattamento, sono stati successivamente sottoposti ad un secondo trattamento.

Per mettere in evidenza le differenze tra le proporzioni per quanto riguarda i trattamenti di comunità terapeutica, mantenimento con metadone, detossificazione con metadone e psicoterapia, sono stati prodotti alberi delle sequenze terapeutiche, in cui i percorsi sono stratificati per esito del trattamento.

Poiché la gerarchia usata (con priorità alla comunità terapeutica) penalizza i trattamenti in basso nella scala, per produrre l'albero dei percorsi a partire da un primo trattamento di psicoterapia è stato utilizzato un database riordinato fornendo la predominanza alla psicoterapia: da ciò si spiega l'incongruenza numerica tra la Tabella 13 in cui i trattamenti di psicoterapia sono in totale 260, e la Figura 6, in cui sono 669.

Sono state inoltre prodotte le probabilità condizionali per ogni percorso analizzato, sia considerando solo il primo ed il secondo ciclo di trattamento (Tabella 14), sia per quanto riguarda primo, secondo e terzo ciclo (Tabella 15). Non è stato possibile proseguire oltre il terzo ciclo, a causa della bassa numerosità osservata nei cicli successivi al secondo.

Sono state anche calcolate le probabilità condizionali a partire da un determinato primo ciclo di trattamento (ad esempio la comunità terapeutica), per mettere in evidenza la frequenza e l'esito del secondo ciclo.

4.6.2 Risultati

La frequenza dei primi cicli di trattamento è riassunta nella Tabella 13. Il numero totale di primi cicli effettuati dai soggetti durante i primi 18 mesi dello studio è di 8682, di cui 7437 effettuati da uomini e 1245 effettuati da donne. Si evidenzia una differenza statisticamente significativa nella proporzione relativa di cicli di trattamento tra donne e uomini per quanto riguarda la psicoterapia (più frequente tra le donne), il ricorso a trattamenti farmacologici non sostitutivi e il centro crisi (entrambi più frequenti tra gli uomini).

TABELLA 13. FREQUENZA DEI PRIMI CICLI DI TRATTAMENTO

Tipologia primo ciclo di trattamento	UOMINI		DONNE		Totale	
	N	%	N	%	N	%
Borsa lavoro	35	0,5	5	0,4	40	0,5
Centro Crisi*	23	0,3	9	0,7	32	0,4
Carcere	15	0,2	1	0,1	16	0,2
Comunità terapeutica	664	8,9	101	8,1	765	8,8
Mantenimento con metadone	3754	50,5	658	52,9	4412	50,8
Detossificazione con metadone	1488	20,0	230	18,5	1718	19,8
Psicoterapia*	204	2,7	56	4,5	260	3,0
Sintomatici/naltrexone/non sostitutivi*	398	5,4	40	3,2	438	5,0
Sostegno/consulenza/accompagnamento	856	11,5	145	11,6	1001	11,5
Totale	7437	100	1245	100	8682	100

* le differenze nella proporzione uomini/donne sono statisticamente significative ($p < 0,005$)

Di seguito sono riportati gli alberi delle sequenze quando il primo ciclo di trattamento sia stato una comunità terapeutica (Figura 3), un mantenimento con metadone (Figura 4), una detossificazione con metadone (Figura 5) o una psicoterapia (Figura 6).

Un primo ciclo di comunità terapeutica (Figura 3), il cui esito sia stato concordato (36,6% dei casi), è seguito per la maggior parte dei casi da sostegno o consulenza, da nulla, da psicoterapia oppure da una nuova comunità. Se l'esito non è concordato (29,0% dei casi), segue sostegno o consulenza, nulla, psicoterapia oppure di nuovo un trattamento (comunità, mantenimento o detossificazione con metadone).

Un primo ciclo di mantenimento con metadone (Figura 4), il cui esito sia stato concordato (33,2%), è seguito per la maggior parte dei casi (74,7%) da una detossificazione con metadone. Se l'esito non è concordato (20,4%), segue un nuovo mantenimento, oppure sostegno o consulenza, oppure nulla.

L'esito di un primo ciclo di detossificazione con metadone (Figura 5) è nella grande maggioranza dei casi concordato (66,7%); in questo caso è seguito da una nuova detossificazione o da un mantenimento con metadone, oppure da sostegno o consulenza. Se l'esito non è concordato, si ripete in quasi la metà dei casi (47,0%) un nuovo episodio di detossificazione con metadone, oppure un mantenimento, sostegno o consulenza o nulla.

Un primo ciclo di psicoterapia (Figura 6), il cui esito sia stato concordato, è seguito da nulla, mantenimento con metadone, sostegno o consulenza, o comunità. Il quadro non è molto differente quando l'esito non è concordato.

FIGURA 3. ALBERO DELLE SEQUENZE DI TRATTAMENTO A PARTIRE DA UN PRIMO CICLO DI COMUNITÀ TERAPEUTICA

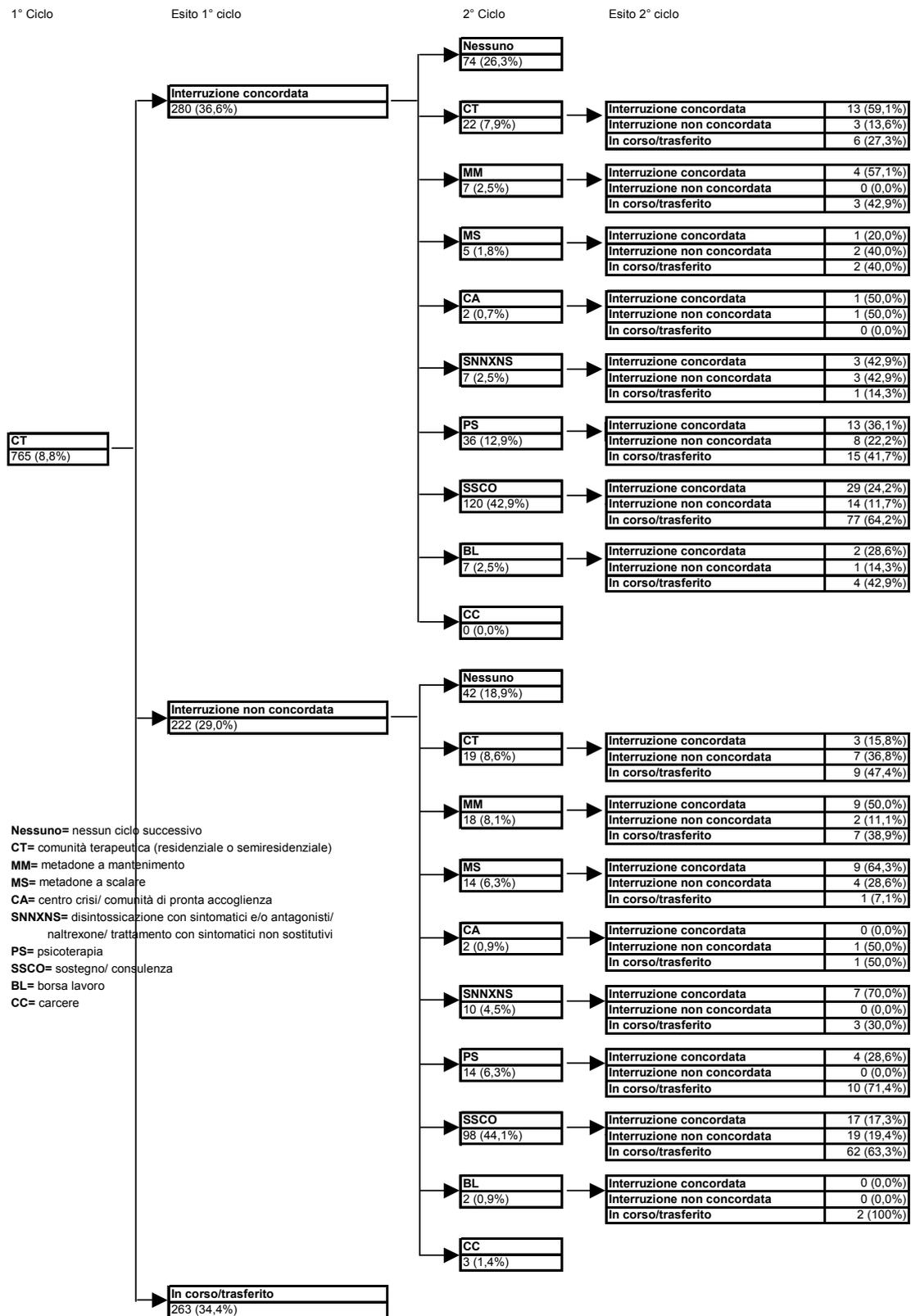


FIGURA 4. ALBERO DELLE SEQUENZE DI TRATTAMENTO A PARTIRE DA UN PRIMO CICLO DI MANTENIMENTO CON METADONE

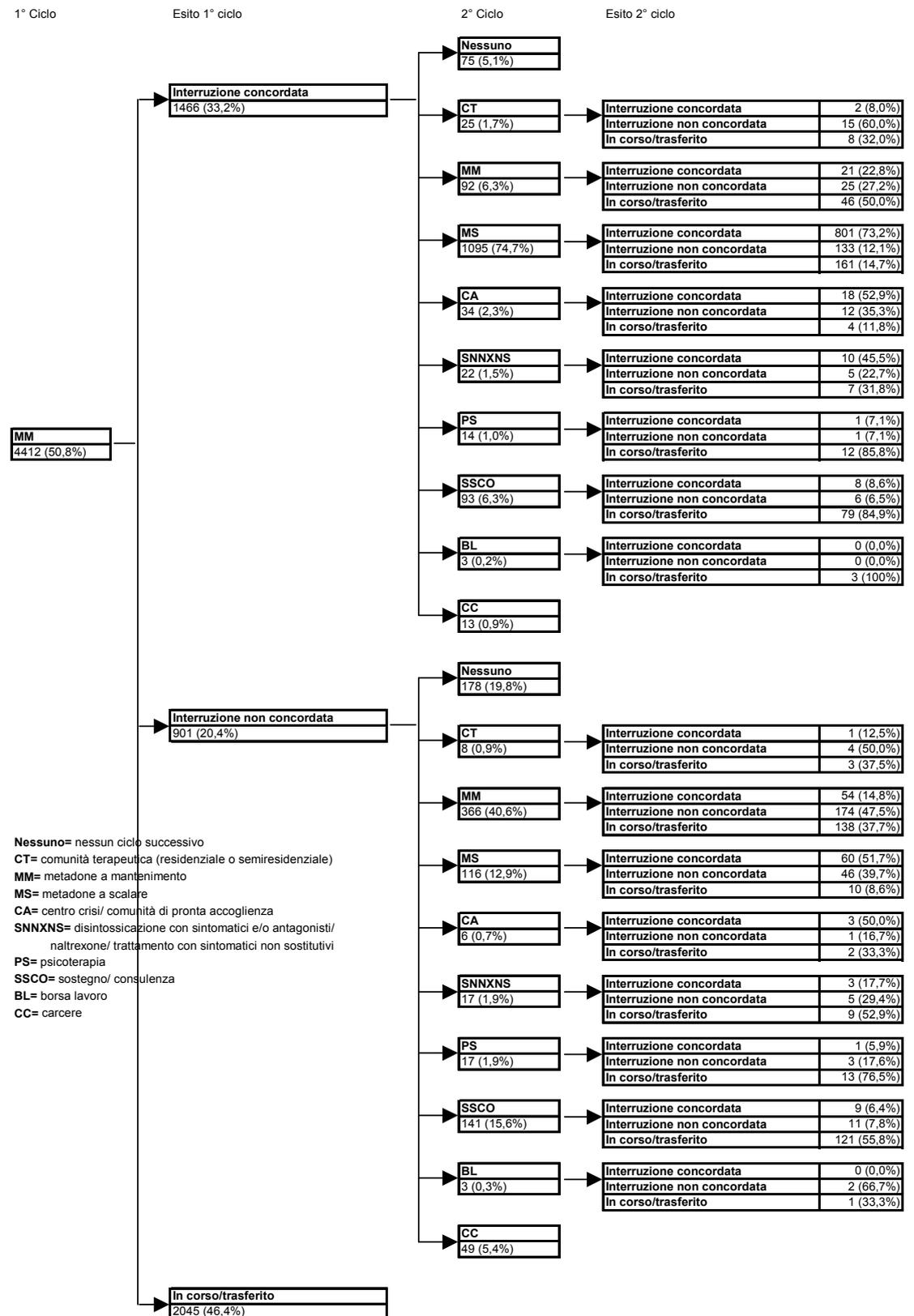


FIGURA 5. ALBERO DELLE SEQUENZE DI TRATTAMENTO A PARTIRE DA UN PRIMO CICLO DI DETOSSIFICAZIONE CON METADONE

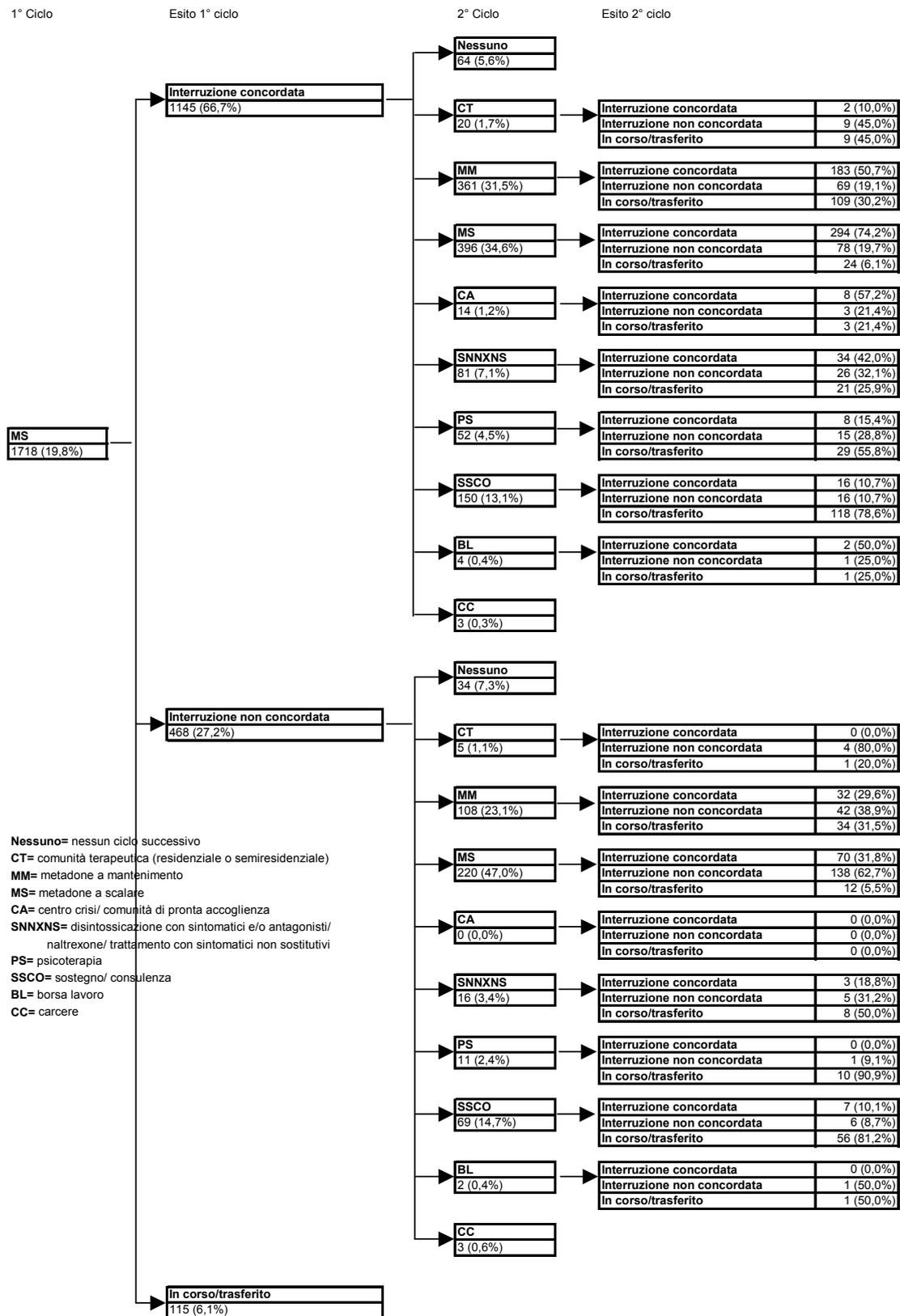
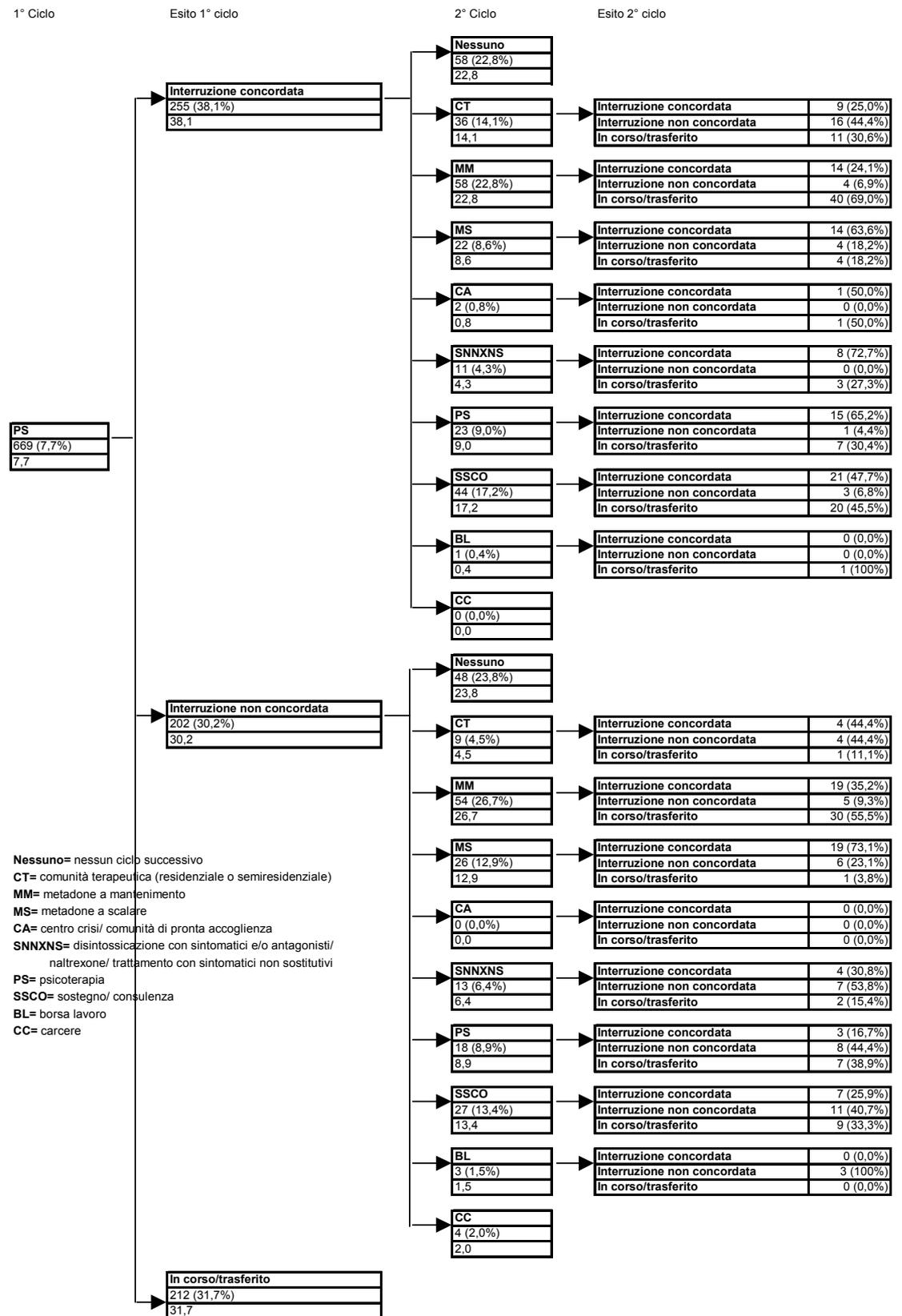


FIGURA 6. ALBERO DELLE SEQUENZE DI TRATTAMENTO A PARTIRE DA UN PRIMO CICLO DI PSICOTERAPIA



I percorsi terapeutici più frequenti in termini assoluti sono riportati nella Tabella 14 e nella Tabella 15. Nella Tabella 14 l'analisi è limitata ai primi due cicli di trattamento, mentre nella Tabella 15 è incluso anche il terzo.

Limitatamente ai primi due cicli (Tabella 14), la sequenza più frequente è costituita da un mantenimento con metadone il cui esito è stato concordato con l'operatore, seguito da una detossificazione con metadone, il cui esito è nuovamente stato concordato con l'operatore. Il dato numerico presentato (colonna "probabilità" nella Tabella 14) può anche essere interpretato in termini percentuali: fra tutte le combinazioni possibili per i primi due trattamenti ed i relativi esiti, il mantenimento con metadone con esito concordato, seguito da una detossificazione con metadone, anch'essa con esito concordato, costituisce ad esempio il 9% dei casi.

Al secondo posto in termini di frequenza assoluta si pone invece la sequenza costituita da una detossificazione con metadone seguito da un'altra detossificazione con metadone, l'esito di entrambe è stato concordato con l'operatore. Si osservano tuttavia differenze tra i sessi (dati non mostrati); gli uomini effettuano più frequentemente il trattamento farmacologico con metadone, come detossificazione o a mantenimento, mentre le donne effettuano anche terapie di sostegno. L'esito non concordato del trattamento non preclude comunque il ritorno del soggetto allo stesso trattamento oppure ad uno differente.

Per quanto riguarda i primi tre cicli (Tabella 15), la sequenza più frequente appare quella costituita da un mantenimento con metadone seguito da una detossificazione, a sua volta seguita da un mantenimento. La seconda sequenza più frequente è quella costituita da detossificazione con metadone seguita da un mantenimento, a sua volta nuovamente seguito da una detossificazione.

TABELLA 14. PERCORSI TERAPEUTICI PIÙ FREQUENTI (1° E 2° CICLO)

1° ciclo	esito 1° ciclo	2° ciclo	esito 2° ciclo	Probabilità*
MM	conc	MS	conc	0,0922
MS	conc	MS	conc	0,0339
MS	conc	MM	conc	0,0211
MM	non conc	MM	non conc	0,0200
MM	conc	MS	in corso	0,0185
MS	non conc	MS	non conc	0,0159

*Per "probabilità" si intende la probabilità condizionale di raggiungere l'esito citato per il secondo ciclo di trattamento

conc = esito del trattamento concordato con l'operatore

non conc = esito del trattamento non concordato con l'operatore

MM = mantenimento con metadone

MS = detossificazione con metadone

TABELLA 15. PERCORSI TERAPEUTICI PIÙ FREQUENTI (1°, 2° E 3° CICLO)

1° ciclo	esito 1° ciclo	2° ciclo	esito 2° ciclo	3° ciclo	Probabilità*
MM	conc	MS	conc	MM	0,0496
MS	conc	MM	conc	MS	0,0182
MS	conc	MS	conc	MS	0,0175
MM	non conc	MM	non conc	MM	0,0129
MM	conc	MS	conc	MS	0,0112
MS	non conc	MS	non conc	MS	0,0106

Per la didascalia si veda la tabella precedente

Se il primo ciclo di trattamento (dall'inizio dello studio VEdeTTE) è stato la comunità terapeutica, la più elevata probabilità osservata è di concordare l'esito della comunità e di proseguire il percorso con una terapia di sostegno o accompagnamento o consulenza (Tabella 16). Come il precedente, anche questo dato si può tradurre in percentuale: si può dire che il 10% di tutti i trattamenti di comunità terapeutica conclusi nei 18 mesi dello studio, sono seguiti da un periodo di sostegno, accompagnamento o consulenza, che, soprattutto a causa della brevità del follow-up, è ancora in corso alla fine dello studio.

Nell'analisi stratificata per sesso (dati non mostrati), non si osservano differenze tra uomini e donne per quanto riguarda i percorsi più frequenti. La sequenza in quinta posizione appare invece diversa: per gli uomini compare un secondo ciclo di comunità residenziale, mentre per le donne compare un ciclo di psicoterapia.

La comunità terapeutica è stata effettuata come primo ciclo da 664 uomini e 101 donne (Figura 3) (rispettivamente l'8,9 e l'8,1% del totale dei primi cicli negli uomini e nelle donne).

TABELLA 16. PERCORSI TERAPEUTICI PIÙ FREQUENTI, 1° CICLO = COMUNITÀ TERAPEUTICA

esito 1° ciclo	2° ciclo	esito 2° ciclo	probabilità*
conc	SSCO	in corso	0,101
non conc	SSCO	in corso	0,081
conc	SSCO	conc	0,038
non conc	SSCO	non conc	0,025
conc	CT	in corso	0,019

*Per "probabilità" si intende la probabilità condizionale di raggiungere l'esito citato per il secondo ciclo di trattamento, avendo avuto come primo ciclo la comunità terapeutica

conc = esito del trattamento concordato con l'operatore

non conc = esito del trattamento non concordato con l'operatore

SSCO = sostegno/accompagnamento/consulenza, CT = comunità terapeutica

MM = mantenimento con metadone, MS = detossificazione con metadone

Se il primo ciclo di trattamento è stato il mantenimento con metadone, la più elevata probabilità osservata è di concordare l'esito del trattamento e di proseguire con una detossificazione con metadone (Tabella 17). Nell'analisi stratificata per sesso (dati non mostrati), si osserva che, mentre negli uomini ad un ciclo di metadone segue un nuovo ciclo di metadone, come detossificazione o a mantenimento, le donne frequentemente effettuano come secondo ciclo un sostegno/accompagnamento o consulenza.

Il mantenimento con metadone è stato effettuato come primo ciclo da 3754 uomini e 658 donne (rispettivamente il 50 e il 52,9% del totale dei primi cicli negli uomini e nelle donne, vedi Figura 4).

TABELLA 17. PERCORSI TERAPEUTICI PIÙ FREQUENTI, 1° CICLO = MANTENIMENTO CON METADONE

esito 1° ciclo	2° ciclo	esito 2° ciclo	probabilità*
conc	MS	conc	0,182
non conc	MM	non conc	0,039
nonc	MS	in corso	0,036
non conc	MM	in corso	0,031
conc	MS	non conc	0,030

Per la didascalia si veda la tabella precedente

Se il primo ciclo di trattamento è stata la detossificazione con metadone, la più elevata probabilità osservata è di concordare l'esito del trattamento e di effettuare come secondo ciclo una nuova detossificazione (Tabella 18). Nell'analisi stratificata per sesso (dati non mostrati), si osserva che, nel caso in cui non concordi l'esito del primo ciclo di detossificazione, la donna ripete il trattamento e nuovamente non ne concorda l'esito (seconda sequenza più frequente), a differenza di quanto sopra osservato per il mantenimento con metadone, in cui questa sequenza era più probabile per gli uomini. Inoltre il sostegno/accompagnamento o consulenza compare come possibilità per gli uomini e non per le donne, che si mantengono invece in questo caso nell'ambito farmacologico.

La detossificazione con metadone è stata effettuata come primo ciclo da 1488 uomini e 230 donne (rispettivamente il 20 e il 18,5% del totale dei primi cicli negli uomini e nelle donne, vedi Figura 5).

TABELLA 18. PERCORSI TERAPEUTICI PIÙ FREQUENTI, 1° CICLO = DETOSSIFICAZIONE CON METADONE

esito 1° ciclo	2° ciclo	esito 2° ciclo	probabilità*
conc	MS	conc	0,171
conc	MM	conc	0,107
non conc	MS	non conc	0,080
conc	SSCO	in corso	0,069
conc	MM	in corso	0,063

*Per "probabilità" si intende la probabilità condizionale di raggiungere l'esito citato per il secondo ciclo di trattamento, avendo avuto come primo ciclo la detossificazione con metadone

conc = esito del trattamento concordato con l'operatore

non conc = esito del trattamento non concordato con l'operatore

SSCO = sostegno/accompagnamento/consulenza

MM = mantenimento con metadone, MS = detossificazione con metadone

Se il primo ciclo è stato una psicoterapia (utilizzando il database a priorità psicoterapia per l'analisi), essa è normalmente seguita da un mantenimento con metadone o da una terapia di sostegno/accompagnamento o consulenza (Tabella 19). Non si evidenziano differenze uomini/donne nella prima sequenza più frequente. Nelle donne la psicoterapia appare seguita da mantenimento con metadone o da sostegno/accompagnamento con la stessa frequenza.

La psicoterapia è stata effettuata come primo ciclo da 535 uomini e 134 donne (rispettivamente il 7,2 e il 10,7% del totale dei primi cicli negli uomini e nelle donne, secondo le proporzioni derivate utilizzando il database a priorità psicoterapia, vedi Figura 6). Questa differenza appare statisticamente significativa.

TABELLA 19. PERCORSI TERAPEUTICI PIÙ FREQUENTI, 1° CICLO = PSICOTERAPIA

esito 1° ciclo	2° ciclo	esito 2° ciclo	probabilità*
conc	MM	in corso	0,060
non conc	MM	in corso	0,045
conc	SSCO	conc	0,031

Per la didascalia si veda la tabella precedente

4.7 Determinanti dell'abbandono del mantenimento con metadone

4.7.1 Metodi

Le analisi qui presentate si riferiscono alla probabilità di interruzione non concordata del trattamento di mantenimento con metadone calcolata utilizzando come unità di analisi i cicli di trattamento, a partire da un database riordinato fornendo la predominanza al mantenimento con metadone. L'interruzione non concordata è considerata come abbandono, e quindi fallimento del trattamento (drop-out).

Prima di tutto sono presentate le curve di sopravvivenza di Kaplan-Meier per le principali variabili di interesse (socio-demografiche e legate al trattamento).

Per determinare quali fattori siano associati all'interruzione del trattamento è stato utilizzato il modello di Cox a rischi proporzionali, in grado di stimare gli Hazard Ratio, tenendo conto del tempo e aggiustando per le diverse covariate inserite nel modello.

I fattori che non rispettavano l'assunzione di proporzionalità dei rischi sono stati esclusi dal modello; allo stesso modo sono stati esclusi i fattori che non sono risultati significativamente associati con la probabilità di drop-out, e la cui presenza non migliorava la predittività del modello stesso³⁰.

Sono stati selezionati per l'analisi i cicli di trattamento iniziati nei primi 6 mesi dall'inizio dello studio, in modo da garantire, a tutti i trattamenti inclusi, almeno 12 mesi di follow-up. Per i soggetti prevalenti, sono stati esclusi dall'analisi tutti i cicli di trattamento iniziati prima della data di inizio dello studio.

4.7.2 Risultati

Complessivamente sono stati analizzati 2990 cicli di mantenimento con metadone relativi a 1890 soggetti, trattati per complessivi 1398 anni-persona. La probabilità grezza di drop-out nel periodo è del 32%.

L'andamento del trattamento appare diverso per utenti incidenti, reingressi e prevalenti: questi ultimi, in particolare, mostrano una capacità di ritenzione in trattamento superiore agli altri ($p=0,0001$) (Figura 7).

Per quanto riguarda le variabili socio-demografiche, le donne mostrano una ritenzione in trattamento lievemente migliore rispetto agli uomini, e la differenza è ai limiti della significatività statistica (nel modello multivariato non è statisticamente significativa) (Figura 8). Aver avuto una precedente esperienza carceraria è associato con un maggior rischio di abbandonare il trattamento (Figura 9), e la differenza è statisticamente significativa ($p<0,0001$). Essere senza fissa dimora aumenta la probabilità di lasciare il trattamento (Figura 10).

La Figura 11 mostra l'influenza della dose sull'interruzione non concordata del trattamento: con l'aumentare della dose si evidenzia un aumento della ritenzione con differenze tra le alte e le basse dosi a 18 mesi vicine al 25%: le differenze tra gli strati sono altamente significative ($p<0,0001$).

La Figura 12 presenta la stessa analisi per tipologia di trattamenti associati al ciclo di mantenimento con metadone: qualunque trattamento associato appare presentare una ritenzione superiore al metadone da solo, e in particolare l'associazione con la psicoterapia risulta in una maggiore ritenzione, statisticamente significativa ($p<0,0001$).

Aver avuto un precedente ciclo di mantenimento con metadone riduce notevolmente la probabilità di successo del trattamento in analisi, con differenze intorno al 30% ($p < 0,0001$) (Figura 13). Aver avuto un precedente fallimento la riduce del 35% circa ($p < 0,0001$) (Figura 14).

FIGURA 7. PROBABILITÀ CUMULATIVA DI RITENZIONE IN TRATTAMENTO DEL MANTENIMENTO CON METADONE: STRATIFICAZIONE PER TIPOLOGIA DI UTENTE ($P=0,0001$)

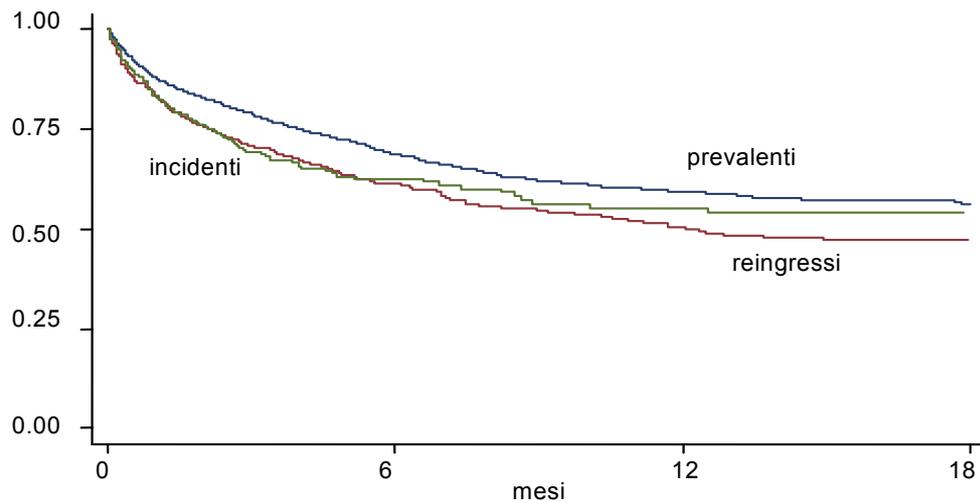


FIGURA 8. PROBABILITÀ CUMULATIVA DI RITENZIONE IN TRATTAMENTO DEL MANTENIMENTO CON METADONE: STRATIFICAZIONE PER GENERE ($P=0,058$)

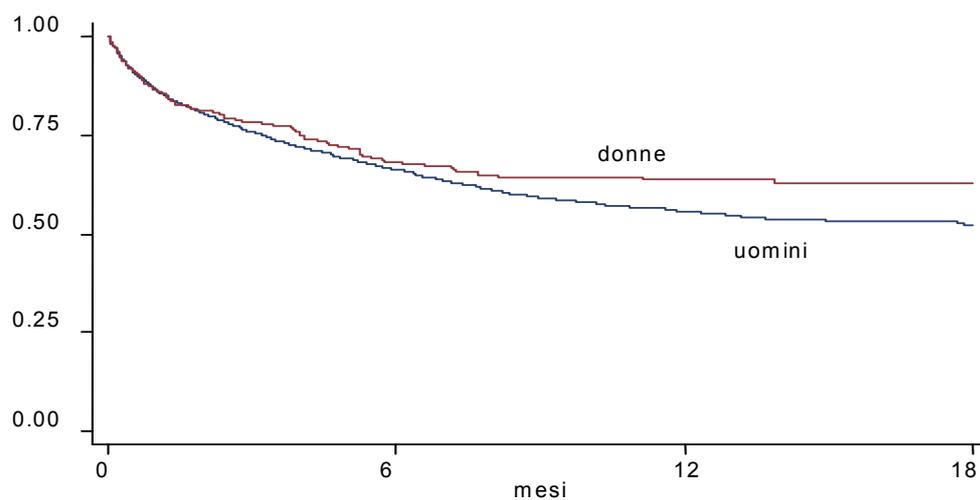


FIGURA 9. PROBABILITÀ CUMULATIVA DI RITENZIONE IN TRATTAMENTO DEL MANTENIMENTO CON METADONE: STRATIFICAZIONE PER PRECEDENTI ESPERIENZE CARCERARIE (P<0,0001)

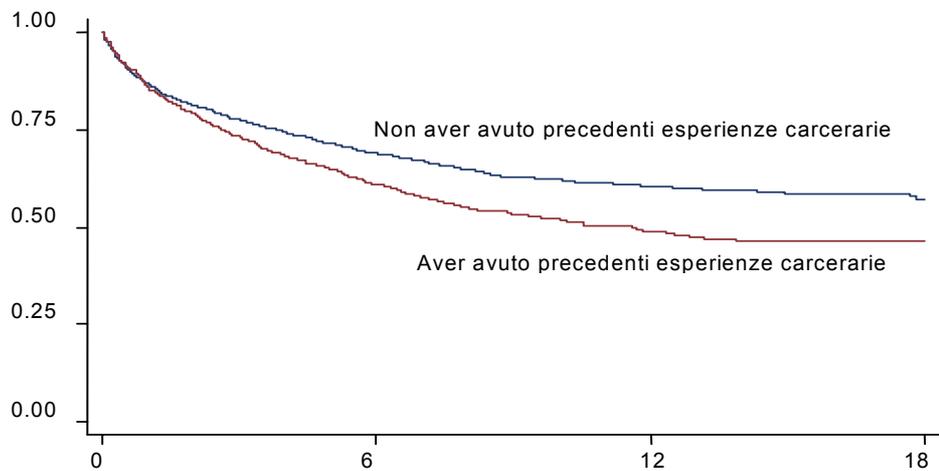


FIGURA 10. PROBABILITÀ CUMULATIVA DI RITENZIONE IN TRATTAMENTO DI MANTENIMENTO CON METADONE IN BASE ALLA SITUAZIONE ABITATIVA (P=0,213)

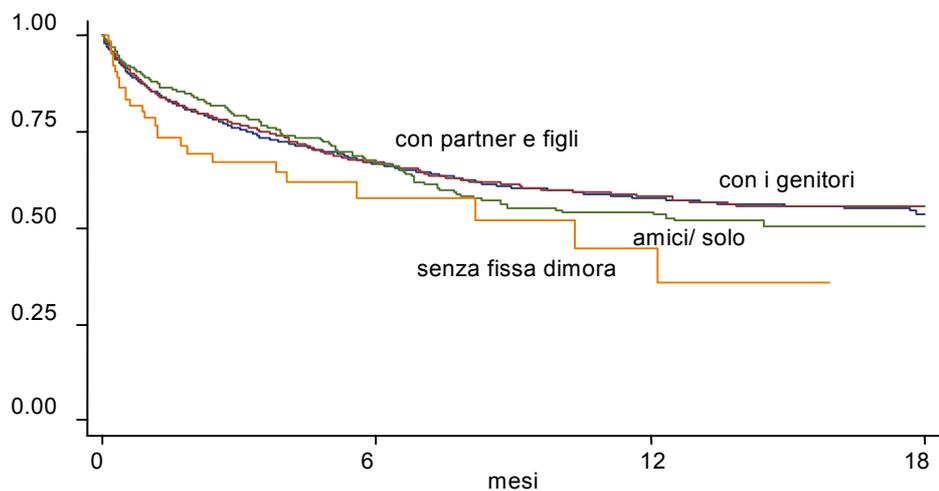


FIGURA 11. PROBABILITÀ CUMULATIVA DI RITENZIONE IN TRATTAMENTO DI MANTENIMENTO CON METADONE SECONDO LA DOSE (P<0,0001)

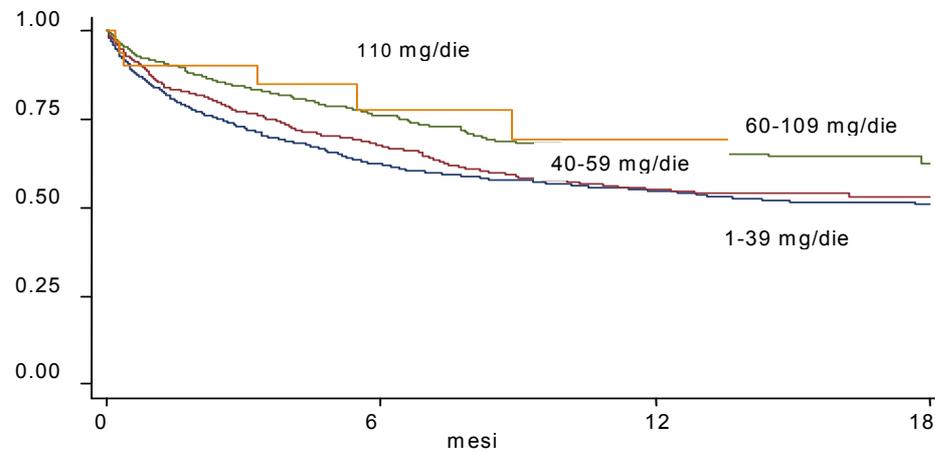


FIGURA 12. PROBABILITÀ CUMULATIVA DI RITENZIONE IN TRATTAMENTO DEL MANTENIMENTO CON METADONE: STRATIFICAZIONE PER ASSOCIAZIONE CON ALTRI TRATTAMENTI (P<0,0001)

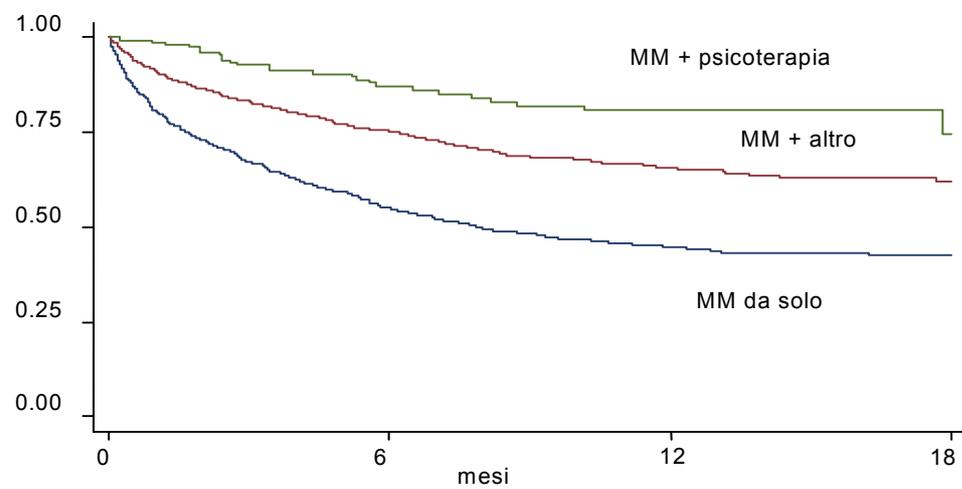


FIGURA 13. PROBABILITÀ CUMULATIVA DI RITENZIONE IN TRATTAMENTO DEL MANTENIMENTO CON METADONE: STRATIFICAZIONE IN BASE AL PRECEDENTE TRATTAMENTO METADONICO (P<0,0001)

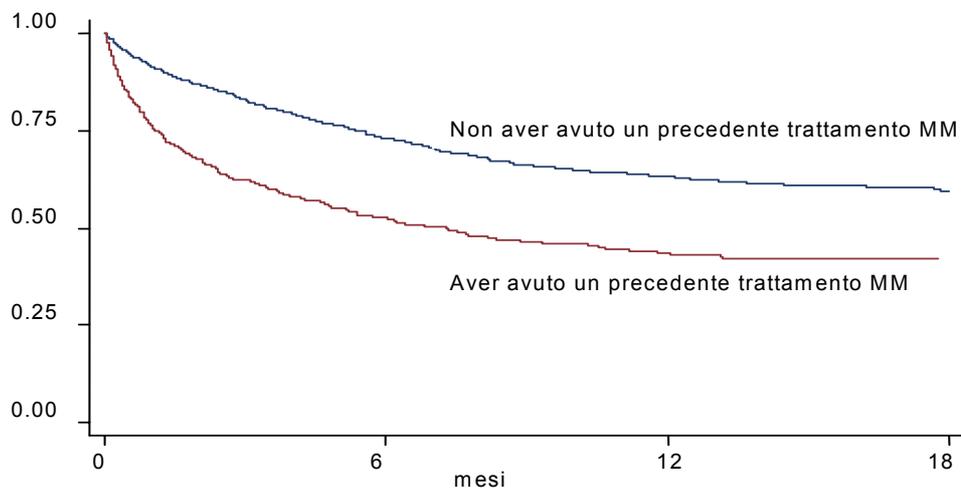
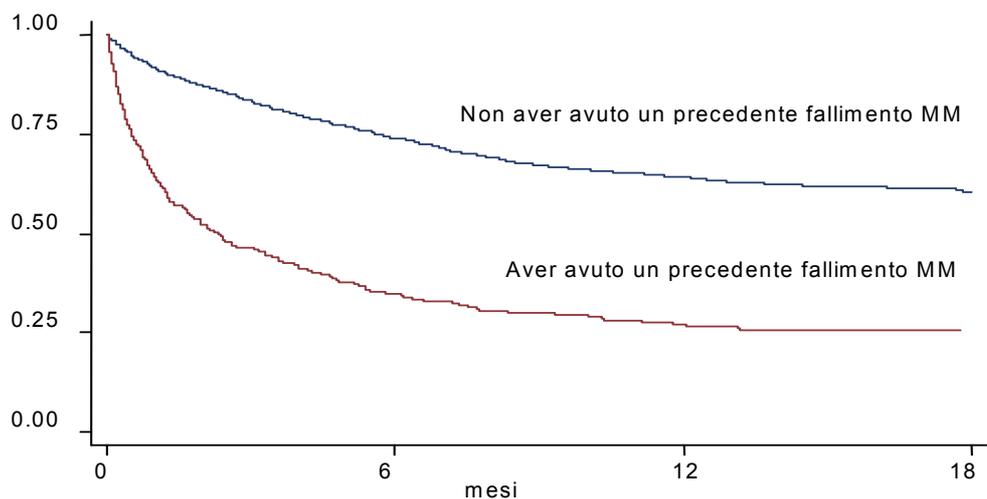


FIGURA 14. PROBABILITÀ CUMULATIVA DI RITENZIONE IN TRATTAMENTO DEL MANTENIMENTO CON METADONE: STRATIFICAZIONE IN BASE AL FALLIMENTO DI UN PRECEDENTE MANTENIMENTO CON METADONE (P<0,0001)



Le precedenti analisi, che mostrano graficamente quali caratteristiche del trattamento sono in grado di aumentarne o diminuirne il successo, sono però univariate; esse non tengono conto cioè dei possibili fattori di confondimento. Per esempio ai soggetti meglio adattati psicologicamente e socialmente, e quindi con maggiori probabilità a priori di successo, viene solitamente proposta con maggiore frequenza la psicoterapia. In questo caso, il minore tasso di drop-out per il trattamento di mantenimento con metadone associato alla psicoterapia potrebbe essere determinato dalle caratteristiche del soggetto e non da quelle del trattamento. Per riuscire a separare questi fattori, e quindi valutarne il peso reciproco, i dati sono stati analizzati applicando un modello di Cox multivariato, in grado di misurare rischi relativi di drop-out (Hazard Ratios), tenendo in considerazione anche le variabili temporali³⁰. I risultati di questa analisi sono presentati nella Tabella 20.

Alcune caratteristiche meritano di essere commentate: gli incidenti, cioè i soggetti che si presentano per la prima volta e che per la prima volta ricevono un trattamento in quel SerT, hanno un rischio relativo di drop-out pari a 1,36 rispetto a quello dei prevalenti: essi presentano cioè una probabilità di abbandono del 36% superiore rispetto ai prevalenti. Un simile rischio si osserva per i reingressi (HR=1,44). Questo fatto non appare dovuto all'età, o alla lunghezza della tossicodipendenza in quanto essa è invece indipendentemente associata ad una maggiore compliance con il trattamento: i soggetti a maggior rischio di abbandonare il trattamento sono quelli con una lunghezza della tossicodipendenza inferiore a 5 anni (o che hanno meno di 25 anni, dati non mostrati): essi mostrano infatti un rischio relativo di interrompere il trattamento del 20% superiore rispetto a chi ha una lunghezza della tossicodipendenza superiore a 10 anni. Le variabili che caratterizzano le problematiche sociali, quali la disoccupazione, determinano una maggiore probabilità di drop-out. Lo stesso vale per le abitudini di scambio di siringhe e altri strumenti che da sole sono associate ad un aumento del 22% del rischio di drop-out (HR=1,22). La sieropositività per HIV, HBV o HCV mostra invece un effetto di protezione dell'interruzione, con un HR di 0,84. L'uso protratto di eroina durante il trattamento metadonico appare essere associato con un maggior rischio di abbandono del trattamento stesso (HR=1,60). Le variabili relative alle caratteristiche del trattamento rivelano risultati molto simili a quelli della analisi univariata. La dose di metadone è indipendentemente associata ad una riduzione fino al 42% del rischio di interruzione (HR=0,58 per dosi superiori a 110 mg/die) così come l'associazione con altri trattamenti. In particolare, l'associazione con trattamenti non psicoterapici riduce di un terzo la probabilità di interruzione non concordata del mantenimento con metadone (HR=0,54), mentre l'aggiunta di una psicoterapia riduce questo rischio di due terzi (HR=0,27). Da ultimo, l'aver avuto un precedente trattamento di mantenimento con metadone entro il periodo di osservazione duplica la probabilità di insuccesso del trattamento in analisi (HR=2,36).

TABELLA 20. DETERMINANTI DELL'INTERRUZIONE DEL TRATTAMENTO DI MANTENIMENTO CON METADONE: HAZARD RATIO E INTERVALLI DI CONFIDENZA AL 95%

Determinanti		n drop-outs/N	Hazard Ratio	IC 95%	P per il trend
Lunghezza tossicodipendenza	>=11 aa	450/1477	1		
	6-10 aa	285/869	1,04	0,89-1,21	
	<= 5 aa	185/505	1,20	1,00-1,44	0,071
Luogo di arruolamento	Nord	243/1017	1		
	Centro	280/802	1,28	1,07-1,51	
	Sud/Isole	397/1032	1,48	1,25-1,75	
Livello istruzione	elementare/nessuno	181/496	1		
	diploma media inf	548/1707	0,99	0,83-1,18	
	diploma sup/laurea	191/648	0,96	0,78-1,18	0,692
Occupazione	stabile	261/906	1		
	saltuaria	659/1945	1,23	1,06-1,43	
Uso di eroina	No	217/919	1		
	Si	703/1932	1,60	1,37-1,87	
Scambio siringhe/strumenti	No	696/2231	1		
	Si	224/620	1,22	1,04-1,43	
HIV-HBV-HCV	No	469/1259	1		
	Si	451/1592	0,84	0,73-0,96	
Dose metadone/die	1-39 mg	490/1427	1		
	40-59 mg	300/910	0,95	0,81-1,10	
	60-109 mg	124/482	0,74	0,60-0,90	
	110 mg	6/32	0,58	0,26-1,31	0,003
Trattamenti associati	MM da solo	561/1369	1		
	MM + altro	334/1310	0,54	0,47-0,62	
	MM + psicoterapia	25/172	0,27	0,18-0,41	<0,0001
Precedente MM	No	511/1890	1		
	Si	409/961	2,36	2,06-2,71	
Tipologia utente	Prevalenti	589/1957	1		
	Reingressi	239/630	1,44	1,23-1,69	
	Incidenti	92/264	1,36	1,08-1,71	

**Gli HR sono aggiustati per tutte le variabili inserite nel modello

Sono di seguito presentati i risultati del modello multivariato, stratificato per tipologia di utente. I soggetti incidenti appaiono caratterizzarsi in modo differente rispetto alle altre due tipologie di soggetti, che sembrano tra di loro più simili. In particolare, gli incidenti che hanno una tossicodipendenza recente (meno di 5 anni) sembrano abbandonare meno il trattamento rispetto a quelli che hanno una tossicodipendenza più lunga. Chi ha un lavoro saltuario mostra tra gli incidenti un rischio doppio di abbandonare il trattamento rispetto a chi ha un lavoro stabile: la

stessa tendenza si osserva tra reingressi e prevalenti, ma è meno accentuata. Lo stesso vale per i comportamenti a rischio, quali scambio di siringhe e strumenti. Le medie e le alte dosi di metadone hanno un effetto maggiormente protettivo sugli incidenti rispetto alle altre tipologie di utente. Le alte dosi in particolare, riducono il rischio di abbandonare il trattamento del 68% (HR=0,32). Anche la psicoterapia associata ha un effetto molto protettivo (HR=0.14).

TABELLA 21. DETERMINANTI DELL'INTERRUZIONE DEL TRATTAMENTO DI MANTENIMENTO CON METADONE, STRATIFICAZIONE PER TIPOLOGIA DI UTENTE: HAZARD RATIO E VALORE P

Determinanti		Incidenti		Reingressi		Prevalenti	
		Hazard Ratio	p	Hazard Ratio	p	Hazard Ratio	p
Lunghezza tossicodip.	=11 aa	1		1		1	
	6-10 aa	0,88	0,958	1,21	0,214	1,00	0,982
	<= 5 aa	0,77	0,373	1,21	0,347	1,21	0,103
Luogo di arruolamento	Nord	1		1		1	
	Centro	0,92	0,779	1,22	0,274	1,30	0,015
	Sud/Isole	1,57	0,097	1,12	0,519	1,70	<0,0001
Liv. istruzione	element/nessuno	1		1		1	
	diploma media inf	0,72	0,330	0,94	0,717	1,01	0,955
	diploma sup/laurea	1,29	0,499	0,75	0,208	0,97	0,845
Occupazione	stabile	1		1		1	
	saltuaria	2,18	0,003	1,35	0,061	1,10	0,294
Uso di eroina	No	1		1		1	
	Si	1,22	0,421	1,35	0,093	1,73	<0,0001
Scambio siringhe/strumenti	No	1		1		1	
	Si	1,62	0,066	1,34	0,060	1,14	0,186
HIV-HBV-HCV	No	1		1		1	
	Si	1,08	0,761	0,80	0,108	0,85	0,080
Dose metadone/die	1-39 mg	1		1		1	
	40-59 mg	0,53	0,011	0,93	0,620	0,98	0,864
	60-109 mg	0,32	0,005	0,83	0,401	0,77	0,037
	110 mg	-		-		0,74	0,506
Trattam. associati	MM da solo	1		1		1	
	MM + altro	0,81	0,362	0,47	0,000	0,55	<0,0001
	MM + psicoterapia	0,14	0,008	0,26	0,002	0,26	<0,0001
Precedente MM	No	1		1		1	
	Si	3,15	<0,0001	2,96	0,000	2,14	<0,0001

**Gli HR sono aggiustati per tutte le variabili inserite nel modello

4.8 Terapie

Nel passare dai cicli di trattamento alle terapie, i 33831 cicli sono stati riorganizzati in 15197 terapie, come precedentemente descritto nella Tabella 3.

Il 53,1% delle terapie sono di mantenimento con metadone, il 35,6% sono terapie orientate all'astinenza, e l'11,3% sono ingressi in comunità terapeutiche (Tabella 22). Anche in questo caso, il mantenimento con metadone è più frequente tra gli utenti prevalenti, mentre le terapie orientate all'astinenza sono più frequenti tra i reingressi e gli incidenti.

TABELLA 22. DISTRIBUZIONE DELLE TERAPIE OFFERTE NEL PERIODO IN STUDIO, PER TIPOLOGIA DI UTENTE

Terapie	Incidenti		Reingressi		Prevalenti		Totale	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Mantenimento con metadone	693	41,6	1349	43,3	6026	57,9	8068	53,1
Comunità terapeutica residenziale	135	8,1	266	8,5	1316	12,6	1717	11,3
Terapie orientate all'astinenza	840	50,4	1502	48,2	3070	29,5	5412	35,6
Totale	1668	100	3117	100	10412	100	15197	100

Sono state registrate complessivamente 8068 terapie di mantenimento con metadone (53,1% del totale delle terapie) (Tabella 22). La loro durata mediana è di 319 giorni (Tabella 23). La dose mediana di metadone è di 40 mg. I dosaggi appaiono leggermente più elevati per i soggetti prevalenti piuttosto che per le altre tipologie di utenti. Il 33% delle terapie di mantenimento con metadone è associato ad un altro trattamento. Circa il 18% delle terapie di mantenimento con metadone termina con una interruzione non concordata, con una percentuale minore nei soggetti prevalenti.

Complessivamente sono state offerte 1717 terapie di comunità terapeutica residenziale (11,3% del totale) (Tabella 23). La loro durata mediana è di 231 giorni (Tabella 23). Il 40% delle terapie di comunità residenziale è associato ad un altro trattamento, ed il 38% circa termina in modo non concordato; in questo caso gli abbandoni sono inferiori tra i soggetti incidenti.

Sia per quanto riguarda le terapie di mantenimento con metadone che per le comunità residenziali, esse sono frequentemente precedute da periodi orientati all'astinenza (fasi preliminari) con durata mediana rispettivamente di 77 e 82 giorni (Tabella 23). Nel caso del mantenimento con metadone le fasi preliminari, presenti in circa un terzo delle terapie, comprendono spesso (51% dei casi) un trattamento di detossificazione con metadone, mentre nel caso della comunità terapeutica questa percentuale si riduce al 37% dei casi. Tali percentuali sono più elevate tra i soggetti incidenti (68 e 41% dei casi).

Per quanto riguarda le terapie orientate all'astinenza, esse costituiscono il 35,6% del totale delle terapie (n=5412) (Tabella 22). La loro durata mediana è di 106 giorni (Tabella 23). Il 32% delle terapie orientate all'astinenza esita in un abbandono del trattamento.

TABELLA 23. PRINCIPALI CARATTERISTICHE DELLE TERAPIE OFFERTE PER TIPOLOGIA DI UTENTE

		Terapie	Incidenti	Reingressi	Prevalenti	Totale
			n=1216	n=1929	n=7128	n=10273
Mantenimento con metadone	N		693	1349	6026	8068
	lunghezza mediana (gg)		147,0	156,0	437,0	319,0
	dose mediana (mg)		35,2	37,8	40,0	40,0
	dose media (mg)		39,0	39,6	43,3	42,3
	%combinati		40,3	35,3	31,7	33,0
	%abbandoni		20,2	27,6	16,6	18,4
	N° medio di terapie		1,1	1,2	1,2	1,2
<i>Fasi preliminari</i>	N		279	476	1910	2665
	lunghezza mediana (gg)		36,0	34,5	110,0	77,0
	N° di detossificazioni con metadone		191	308	862	1361
	N° medio di detossificazioni con metadone		1,7	1,6	1,6	1,6
	durata mediana della detossificazione con metadone		35,0	41,5	57,0	49,0
Comunità Terapeutica Residenziale	N		135	266	1316	1717
	lunghezza mediana (gg)		141,0	122,5	303,0	231,0
	%combinati		43,0	55,6	36,3	39,8
	%abbandoni		28,9	42,1	38,0	37,9
<i>Fasi preliminari</i>	N° medio di terapie		1,0	1,1	1,1	1,1
	N		58	148	478	684
	lunghezza mediana (gg)		46,0	50,0	106,0	82,0
	N° di detossificazioni con metadone		24	81	150	255
	N° medio di detossificazioni con metadone		1,6	1,6	1,7	1,6
	durata mediana delle detossificazioni con metadone		95,5	35,0	56,5	48,0
Terapie orientate all'astinenza	N		840	1502	3070	5412
	lunghezza mediana (gg)		68,5	53,0	174,0	106,0
	%abbandoni		30,0	38,6	29,6	32,1
	N° medio di terapie		1,3	1,5	1,2	1,3
Totale terapie (N)			1668	3117	10412	15197

4.9 Efficacia delle terapie sulla ritenzione in trattamento

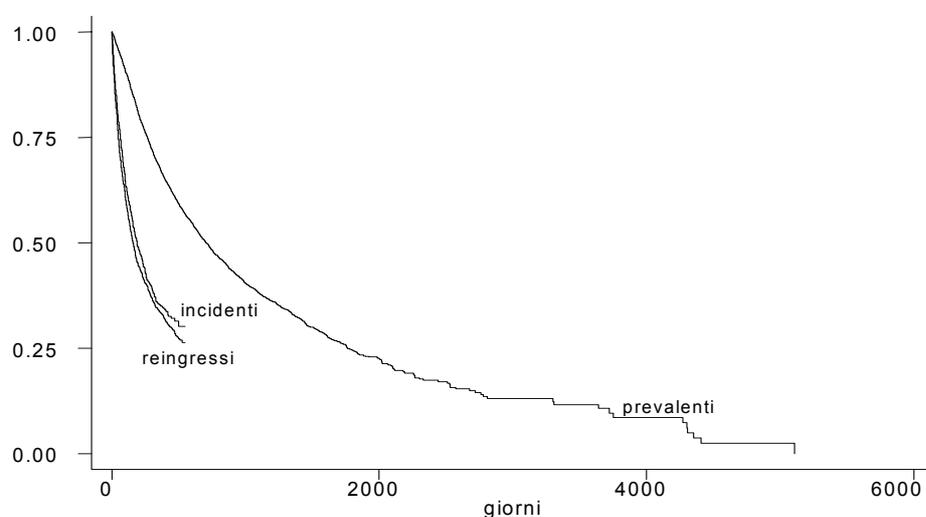
4.9.1 Metodi

Questa analisi vuole mettere in evidenza l'effetto delle diverse terapie nell'influenzare la ritenzione in trattamento. A questo fine sono state prodotte delle curve di sopravvivenza di Kaplan-Meier, che forniscono un'immagine grafica del rischio di abbandonare il trattamento, valutato con un modello univariato, ed in seguito sono stati calcolati i relativi Hazard Ratio aggiustati secondo il modello di Cox.

Assumendo che la dipendenza sia una condizione cronica^{1,31} che richiede trattamenti di almeno due anni³², la ritenzione è stata scelta come indicatore appropriato dell'efficacia del trattamento iniziato durante i 18 mesi dello studio. Per questa ragione, ogni trattamento terminato durante il periodo dello studio è stato considerato un fallimento, benché alcune di quelle terapie potrebbero essersi concluse con successo. I trattamenti sono stati considerati conclusi quando l'interruzione è durata per più di tre settimane.

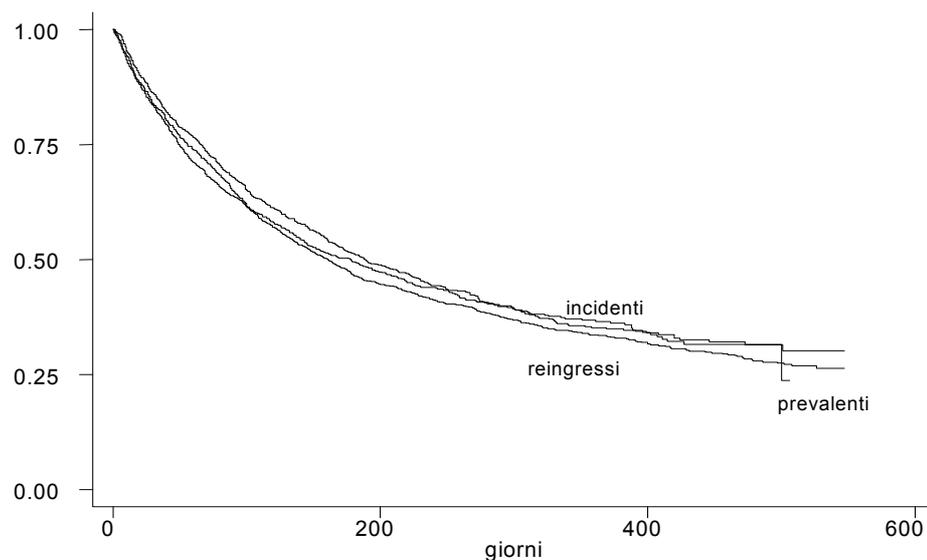
Delle terapie riclassificate secondo quanto precedentemente descritto (Tabella 3) sono state prese in esame in questa analisi solo la prima terapia somministrata agli utenti incidenti e reingressi e la seconda terapia per i casi prevalenti. Le terapie in atto al momento dell'inizio dello studio sono state escluse da questa analisi perché potrebbero non essere rappresentative di tutte le terapie effettuate prima dell'inizio dello studio: i soggetti con una terapia in atto al momento dell'inizio dello studio sono infatti una popolazione selezionata (in positivo) di tutti coloro che hanno iniziato un trattamento nel medesimo periodo. L'inclusione di tali interventi terapeutici causerebbe una sovrastima della ritenzione in trattamento, come si può vedere nella Figura 15 e come si può vedere confrontando i risultati di questa analisi con quelli dell'analisi effettuata sui cicli di trattamento (capitolo precedente). Infatti, se si considerano le terapie in atto alla data di inizio dello studio, la durata mediana del trattamento dei prevalenti risulta significativamente superiore a quella relativa agli incidenti e reingressi (rispettivamente 528 giorni vs 222 e 302; $p < 0,001$).

FIGURA 15. RITENZIONE IN TRATTAMENTO STIMATA CON ANALISI DI KAPLAN-MEYER. PRIMA TERAPIA SOMMINISTRATA AD UTENTI INCIDENTI E REINGRESSI VS. TERAPIE IN ATTO ALLA DATA DI INIZIO DELLO STUDIO PER I SOGGETTI PREVALENTI, N=10273



Per evitare questo bias di selezione, per i soggetti prevalenti sono state pertanto esaminate solo le seconde terapie, cioè le prime terapie iniziate dopo l'inizio dello studio, come se i prevalenti fossero stati dei reingressi al momento dell'inizio di tale terapia. Questo ha permesso di ottenere una maggior comparabilità degli utenti prevalenti vs incidenti e reingressi, come mostrato nella Figura 16.

FIGURA 16. RITENZIONE IN TRATTAMENTO STIMATA CON ANALISI DI KAPLAN-MEYER. PRIMA TERAPIA SOMMINISTRATA AD UTENTI INCIDENTI E REINGRESSI VS. SECONDA TERAPIA DEI SOGGETTI PREVALENTI, N=5457



Questa scelta ha però portato all'esclusione dalla presente analisi di 4816 utenti prevalenti per i quali c'era una prima terapia ma non una seconda. Gli utenti rimasti per l'analisi sono quindi 5457 (Tabella 24): 1216 (22,3%) incidenti, 1929 (35,3%) reingressi e 2312 prevalenti (42,4%). Poiché con la valutazione del secondo ciclo di trattamento i prevalenti sono in pratica stati trasformati in reingressi, nelle analisi effettuate non si è più distinto tra queste due tipologie di utenti, ma i prevalenti sono stati inclusi nella categoria dei reingressi.

Nell'effettuare l'analisi di sopravvivenza, le terapie ancora in corso alla fine dei 18 mesi dello studio sono state considerate come interrotte (censurate a destra), mentre le terapie concluse sono state valutate come fallimento. La significatività statistica è stata valutata con il Log-rank test. Il modello multivariato di Cox è stato utilizzato per stimare il rischio di abbandono del trattamento aggiustando per i possibili fattori di confondimento. I modelli multivariati sono stati costruiti con una procedura a ritroso, partendo da un modello saturo che includeva la maggior parte delle informazioni derivate dal Questionario di Ingresso, da cui sono state gradualmente sottratte le variabili non significative. Il sesso è stato mantenuto nel modello indipendentemente dalla sua significatività. Per valutare la bontà di adattamento dei modelli si è utilizzato il test di Likelihood-Ratio.

Dall'analisi effettuata è risultata un'interazione statisticamente significativa tra la tipologia di utente ed il tipo di terapia; l'effetto della terapia è stato dunque valutato separatamente per gli utenti incidenti e per i reingressi. L'effetto della dose è stato valutato utilizzando un ulteriore modello limitato ai soggetti sottoposti a mantenimento con metadone.

4.9.2 Risultati

Ai 5457 utenti utilizzati in questa analisi, durante il periodo dello studio sono stati somministrati 19849 trattamenti, che sono stati raggruppati e sintetizzati in 8056 terapie (Tabella 24). 1798 soggetti (33,0%) hanno ricevuto due o più terapie.

TABELLA 24. TERAPIE OSSERVATE DURANTE I 18 MESI DELLO STUDIO TRA GLI UTENTI SELEZIONATI PER L'ANALISI DI RITENZIONE

Terapia	Prima terapia						Totale terapie	
	Incidenti		Reingressi		Totale soggetti		Totale soggetti (n=5,457)	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Mantenimento con metadone	530	43,6	1826	43,1	2356	43,2	3347	41,6
Comunità terapeutica residenziale	82	6,7	493	11,6	575	10,5	911	11,3
Terapie orientate all'astinenza	604	49,7	1922	45,3	2526	46,3	3798	47,1
Totale	1216	100,0	4241	100,0	5457	100,0	8056	100,0

Il mantenimento con metadone costituisce la prima terapia in circa il 43% dei casi (n=2356), sia per gli incidenti che per i reingressi. La dose mediana di metadone somministrata ai soggetti selezionati per questa analisi è di 37 mg; il 15,1% degli utenti ha ricevuto 60 mg o più, il 75,9% tra 20 e 59 mg e il 9% meno di 20 mg. La proporzione di pazienti sottoposti a terapia di mantenimento con metadone scende al 38,1% tra coloro che hanno iniziato una seconda terapia (712/1798) e al 35,6% tra coloro che ne hanno iniziato una terza (201/565).

Prima di iniziare un mantenimento con metadone, il 41,4% degli utenti ha avuto un periodo preliminare (Tabella 25). Durante tale periodo un quarto di essi (27,0% degli incidenti vs il 25,1% dei reingressi; p=0,377) hanno provato una o più detossificazioni con metadone.

La comunità terapeutica residenziale costituisce la prima terapia nel 10% dei casi (Tabella 24), più frequentemente per i reingressi (11,6%) che per gli incidenti (6,7%; p<0,001). La proporzione di utenti in comunità terapeutica aumenta nelle seconde (13,0%) e nelle terze terapie (14,0%). Nella metà dei casi la comunità terapeutica è stata preceduta da un periodo preliminare (Tabella 25), che nel 20% è consistito in uno o più episodi di detossificazione con metadone e nel restante 30% in altre terapie orientate all'astinenza. La frequenza del periodo preliminare prima di una terapia di comunità terapeutica è paragonabile tra incidenti e reingressi (53,7 vs. 48,9%; p=0,423) con una durata mediana di circa un mese e mezzo.

Durante le terapie di mantenimento con metadone e comunità terapeutica, gli utenti hanno ricevuto vari trattamenti associati, quali la consulenza, il sostegno e l'orientamento al lavoro. La psicoterapia risulta associata al 7,6% delle terapie metadoniche e al 4,9% delle comunità terapeutiche. La detossificazione con metadone è stata raramente effettuata durante una terapia di comunità residenziale (0,9%) e limitata all'inizio della terapia, mentre è stata frequentemente associata alla terapia di mantenimento con metadone (30,9%), probabilmente come tentativo di terminare il mantenimento o di ridurre la dose (Tabella 25).

Nel 46,3% dei casi (n=2526) la prima terapia non è consistita né nel mantenimento con metadone né nella comunità terapeutica residenziale (Tabella 24). Questi pazienti hanno

ricevuto una grande varietà di trattamenti farmacologici e non: naltrexone (13,9%); una (37,5%) o più detossificazioni con metadone (14,3%); psicoterapia (12,7%); consulenza, sostegno/accompagnamento o disintossicazione con sintomatici non sostitutivi (55,0%). Tutti questi trattamenti sono stati considerati come parte di una unica strategia terapeutica qui denominata "terapia orientata all'astinenza" (vedi 3.4.2). Tra le prime terapie, la terapia orientata all'astinenza è quella più frequente (46,3%), sia tra gli incidenti (49,7%) che tra i reingressi (45,3%) (Tabella 24). Se si prendono in considerazione anche gli utenti che presentano un periodo preliminare alla prima terapia (23,1%) (Tabella 25), la proporzione totale di utenti sottoposti inizialmente a questo tipo di trattamenti raggiunge il 69,4%. La proporzione di soggetti sottoposti alla terapia orientata all'astinenza aumenta sia nella seconda (47,4%) sia nella terza (50,4%) terapia.

Nel complesso, alla fine dello studio il 41,1% degli utenti era ancora in trattamento: il 54,4% di coloro che avevano come prima terapia il mantenimento con metadone, il 47,8% di coloro in comunità terapeutica residenziale e il 33,7% dei soggetti in terapia orientata all'astinenza (Tabella 25).

Nel periodo dello studio, complessivamente il 33,0% degli utenti ha iniziato una seconda terapia, consistente nella metà dei casi in una terapia orientata all'astinenza: il 36,1% (n=912) di coloro che come prima terapia avevano avuto una terapia orientata all'astinenza ha iniziato una seconda terapia, che in più della metà dei casi era nuovamente una terapia orientata all'astinenza; il 28,1% degli utenti che avevano ricevuto un mantenimento con metadone ha iniziato una seconda terapia, in circa la metà dei casi consistente in un altro mantenimento con metadone. Degli utenti che come prima terapia avevano avuto una comunità terapeutica residenziale il 39% ha iniziato una seconda terapia, che nella maggior parte dei casi è costituita da una terapia orientata all'astinenza; solo il 6,4% ha invece avuto una seconda terapia in comunità terapeutica residenziale durante il periodo dello studio.

TABELLA 25. CARATTERISTICHE DELLE TERAPIE SOMMINISTRATE NEI PRIMI 18 MESI DELLO STUDIO AGLI UTENTI SELEZIONATI PER L'ANALISI DI RITENZIONE

TABELLA 25. CARATTERISTICHE DELLE TERAPIE SOMMINISTRATE NEI PRIMI 18 MESI DELLO STUDIO AGLI UTENTI SELEZIONATI PER L'ANALISI DI RITENZIONE

Terapia	Periodo preliminare		Prima terapia				Seconda terapia		Soggetti n				
	Durata Detossificazione mediana con metadone		Durata della terapia		Durante la terapia		Esito						
	%	p50	Quartili p25 p50 p75	Detossificazione con metadone	Psicoterapia Altro**	In atto trattamenti	Concluso e non iniziati altri trattamenti	Concluso e seguito da una 2° terapia					
Mantenimento con metadone (MM)	41,4	45	77 165 304	30,9	7,6	49,0	54,4	17,5	28,1	13,1	5,2	9,9	2356
Comunità terapeutica residenziale (CTR)	49,6	49	44 122 256	0,9	4,9	39,1	47,8	13,2	39,0	14,4	6,4	18,1	575
Terapie orientate all'astinenza (AO)	--	--	29 81 195	51,9	12,7	55,0	33,7	30,2	36,1	12,7	2,9	20,4	2526
Totale	23,1	45	44 119 254	37,4	9,7	50,7	44,1	22,9	33,0	13,1	4,3	15,6	5457

* la percentuale è stata calcolata su un denominatore di 2931 utenti (5457-2526 utenti trattati con terapie orientate all'astinenza, che non hanno avuto una fase preliminare)

** consulenza, supporto sociale, orientamento al lavoro

* la percentuale è stata calcolata su un denominatore di 2931 utenti (5457-2526 utenti trattati con terapie orientate all'astinenza, che non hanno avuto una fase preliminare)

** consulenza, supporto sociale, orientamento al lavoro

La probabilità complessiva di rimanere in trattamento risulta dello 0,5 a 179 giorni, cioè dopo 179 giorni di trattamento il 50% degli utenti è ancora in terapia. Il fattore predittivo più significativo della ritenzione in trattamento sembra essere il tipo di terapia, con alcune differenze tra incidenti e reingressi (Figura 17 e Figura 18).

In entrambi i gruppi, la terapia orientata all'astinenza presenta una minor ritenzione ($p < 0,001$, dopo il confronto con le altre due terapie): nel 50% degli incidenti e dei reingressi il 50% delle terapie è terminato rispettivamente entro 107 e 101 giorni.

Per quanto riguarda gli utenti incidenti, benché sembri che la comunità terapeutica residenziale abbia una ritenzione maggiore rispetto al mantenimento con metadone (Figura 17), tale differenza non è statisticamente significativa ($p = 0,087$). Dopo 307 giorni di una di queste due terapie, il 50% degli utenti incidenti risulta ancora in trattamento.

Per i reingressi, il mantenimento con metadone mostra una maggiore ritenzione in trattamento della comunità terapeutica residenziale (Figura 18). La probabilità mediana di ritenzione corrisponde a 300 giorni di trattamento per il mantenimento con metadone vs 169 giorni per la comunità terapeutica ($p < 0,001$). In questo tipo di utenti la ritenzione in trattamento per il mantenimento con metadone risulta migliore se la terapia è stata preceduta da un periodo preliminare: probabilità mediana di ritenzione 340 giorni vs 274, $p = 0,004$.

Indipendentemente dal tipo di terapia, la ritenzione risulta maggiore per gli utenti ai quali è stata somministrata una psicoterapia associata: probabilità mediana di ritenzione 315 giorni vs 167 ($p = 0,001$) (Figura 19).

Per gli utenti in mantenimento con metadone, la ritenzione in trattamento è influenzata dal dosaggio del farmaco: più alta è la dose media giornaliera, maggiore è la ritenzione (Figura 20).

FIGURA 17. RITENZIONE IN TRATTAMENTO STIMATA CON IL METODO DI KAPLAN-MEYER, PER TIPO DI TERAPIA. UTENTI INCIDENTI, N=1216

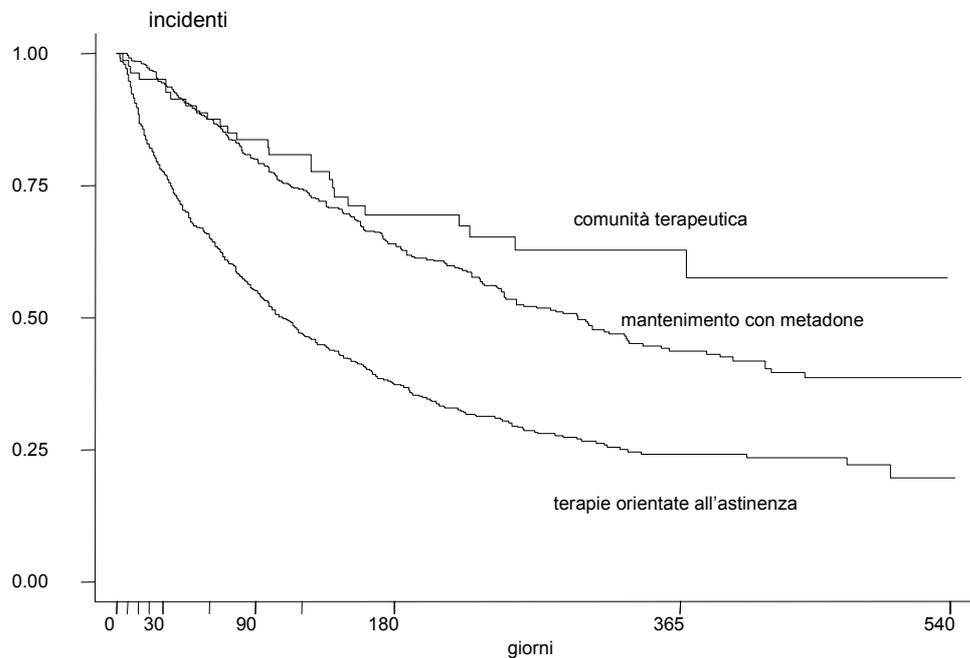


FIGURA 18. RITENZIONE IN TRATTAMENTO STIMATA CON IL METODO DI KAPLAN-MEYER, PER TIPO DI TERAPIA. UTENTI REINGRESSI, N=4241

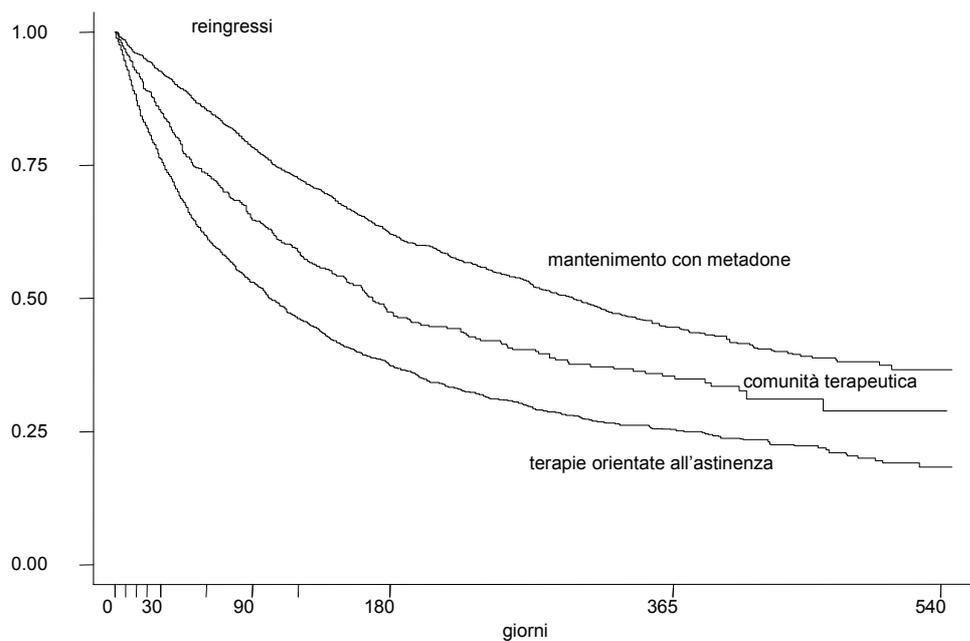


FIGURA 19. RITENZIONE IN TRATTAMENTO STIMATA CON ANALISI DI KAPLAN-MEYER, PER ASSOCIAZIONE CON TRATTAMENTO PSICOTERAPICO (P<0,001), N=5457

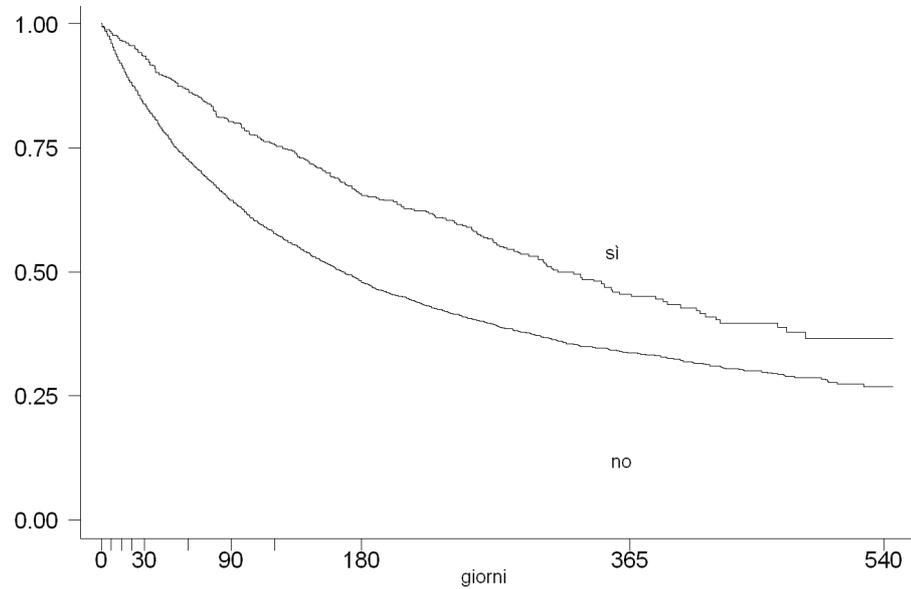
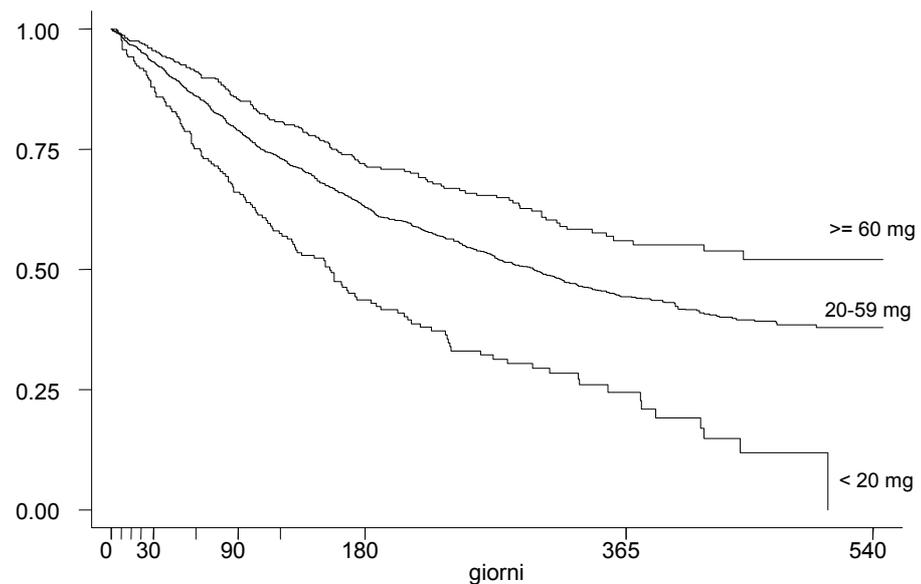


FIGURA 20. RITENZIONE IN TRATTAMENTO STIMATA CON ANALISI DI KAPLAN-MEYER PER GLI UTENTI IN MANTENIMENTO CON METADONE, PER DOSE MEDIA GIORNALIERA (MG) (P<0,001), N=2356



Dopo l'aggiustamento per i fattori di confondimento effettuato utilizzando il modello multivariato di Cox, risultano associate significativamente alla ritenzione, oltre al tipo di terapia, anche alcune informazioni sulle caratteristiche socio-demografiche e sulla storia clinica dell'utente (Tabella 26).

Sia per i soggetti incidenti che per i reingressi, il tipo di terapia è il più forte fattore predittivo della ritenzione in trattamento.

Per quanto riguarda gli utenti incidenti, la ritenzione non appare diversa tra i trattati in comunità terapeutica residenziale e coloro che hanno ricevuto una terapia di mantenimento con metadone con dosi giornaliere di 60 mg o superiori. Nel confronto con il mantenimento con metadone, gli utenti incidenti in terapia orientata all'astinenza presentano un rischio di terminare la terapia superiore di più di tre volte e mezzo (HR: 3,68; 95% CI: 2,46-5,50); il rischio è simile per quelli in mantenimento con metadone ma con dosaggio giornaliero di 20 mg o meno (HR: 3,22; 95% CI: 1,94-5,34). Per dosi di 20-59 mg il rischio di lasciare il trattamento è del 43% in più (HR: 1,43; 95% CI: 0,95—2,17). Il rischio di terminare la terapia è incrementato in modo significativo dal fatto di vivere da solo, dalla co-morbidità psichiatrica e dall'usare cocaina (Tabella 26).

Tra i reingressi, la ritenzione risulta superiore per i soggetti in mantenimento con metadone a dosi giornaliere di 60 mg o superiori. Col diminuire del dosaggio si riduce anche la ritenzione in trattamento: rispetto a dosi di 60 mg o superiori, il rischio di lasciare il trattamento risulta più alto di 1,41 (95% CI: 1,14-1,75) e 2,33 (95% CI: 1,76-3,09) volte, rispettivamente per dosi di 20-59 mg e <20 mg. Rispetto alla terapia di mantenimento con metadone a dosi giornaliere di 60 mg o superiori, il rischio di lasciare il trattamento è superiore anche per gli altri tipi di terapia: 1,85 (95% CI: 1,47-2,34) volte per la comunità terapeutica residenziale e 3,27 (95% CI: 2,65-4,03) volte per la terapia orientata all'astinenza. L'età più giovane per i reingressi presenta un rischio di lasciare il trattamento, rispetto a quello degli utenti di 30 anni o più, di 1,36 (95% CI: 1,22-1,53) volte per i soggetti di età 18-24 e 1,13 (95% CI: 1,03-1,24) volte per l'età 25-29. Un rischio leggermente superiore di lasciare il trattamento risulta presente anche tra i reingressi che vivono da soli (HR: 1,18; 95% CI: 1,05-1,33). Nessuna altra caratteristica personale risulta associata all'interruzione della terapia.

Indipendentemente dal tipo di utente (incidente o reingresso) e di terapia, l'assenza di un trattamento psicosociale associato al trattamento raddoppia quasi il rischio di lasciare il trattamento (Tabella 26).

TABELLA 26. RISULTATI DEL MODELLO DI REGRESSIONE DI COX

Fattori predittivi dell'interruzione del trattamento	Utenti incidenti (n= 1216)			Utenti reingressi (n= 4241)		
	hazard ratio	95% CI	Fallimenti/N	hazard ratio	95% CI	Fallimenti/N
Terapia						
Mantenimento con metadone >= 60 mg al giorno	1	--	26/74	1	--	96/282
Mantenimento con metadone 20-59 mg al giorno	1,43	0,95-2,17	173/404	1,41	1,14-1,75	645/1384
Mantenimento con metadone <20 mg al giorno	3,22	1,94-5,34	37/52	2,33	1,76-3,09	98/160
Comunità terapeutica residenziale	0,88	0,51-1,51	26/82	1,85	1,47-2,34	274/493
Terapie orientate all'astinenza	3,68	2,46-5,50	395/604	3,27	2,65-4,03	1280/ 922
Trattamenti psico-sociali associati						
sì	1	--		1	--	
no	1,93	1,64-2,26		1,81	1,67-1,97	
Psicoterapia associata						
sì	1	--	69/137	1	--	176/390
no	2,03	1,57-2,63	588/1079	2,01	1,72-2,34	2217/3851
Sesso						
donna	1	--	101/206	1	--	308/ 571
uomo	1,12	0,9-1,39	556/1010	0,98	0,87-1,1	2085/3670
Età						
30-66 anni	1	--	246/ 469	1	--	1261/2361
25-29 anni	1,02	0,84-1,24	187/ 340	1,13	1,03-1,24	726/1254
18-24 anni	1,15	0,95-1,38	224/ 407	1,36	1,22-1,53	406/ 626
Sistemazione abitativa						
Con la propria famiglia	1	--	562/1070	1	--	2058/3662
Da solo, con amici, nessuna sistemazione stabile	1,37	1,09-1,73	95/146	1,18	1,05-1,33	335/579
Diagnosi di comorbidità psichiatrica						
no	1	--	586/1103	1	--	2062/3661
sì	1,50	1,17-1,94	71/113	1,11	0,99-1,25	331/580
Uso di cocaina						
no	1	--	473/897	1	--	1539/2680
sì	1,22	1,03-1,45	184/319	0,96	0,89- ,05	854/1561

5 DISCUSSIONE

Lo studio VEdeTTE rappresenta una delle più grandi coorti di tossicodipendenti in trattamento attualmente attive e un'importante fonte di informazioni per la conoscenza e l'analisi dell'offerta terapeutica da parte dei servizi per la tossicodipendenza da eroina in Italia. Al momento della sua progettazione, nella seconda metà degli anni '90, uno dei suoi obiettivi era quello di contribuire a colmare la carenza di evidenze sull'efficacia dei trattamenti per la tossicodipendenza da eroina. Durante il decennio trascorso questa lacuna ha cominciato a ridursi, soprattutto grazie al lavoro del gruppo Cochrane su "Alcool e Droga". I dati dello studio Vedette hanno assunto quindi una particolare importanza: da un lato hanno confermato le evidenze di efficacia dei trattamenti già presenti in letteratura, e dall'altro hanno permesso la valutazione dell'utilità pratica dei trattamenti. Questa seconda valutazione, cosiddetta di "effectiveness", costituisce un contributo essenziale alla Sanità Pubblica, permettendo la valutazione della qualità dell'offerta dei servizi e l'identificazione di priorità nelle politiche di miglioramento della qualità.

Per raggiungere i suoi obiettivi lo studio ha analizzato dati provenienti da 115 Servizi per le Tossicodipendenze su 554 operanti sul territorio italiano nel 1999, in 13 delle 20 regioni italiane.

Sebbene la rappresentatività a livello nazionale non fosse un obiettivo dello studio²⁸, gli utenti arruolati possono essere considerati un campione non distorto della popolazione dei soggetti trattati dai Servizi²⁷, almeno per gli scopi scientifici che ci si ripropone.

Relativamente all'analisi dei trattamenti, oggetto di questa monografia, alcune scelte metodologiche meritano essere qui discusse al fine di valutarne la validità.

La prima è quella di analizzare i trattamenti secondo diversi livelli di aggregazione: trattamenti, cicli di trattamento e terapie. Sebbene la ragione primaria di tale riclassificazione, nel senso di "riduzione" della complessità delle informazioni raccolte, fosse una necessità pratica per effettuare le analisi, le scelte operate hanno prodotto categorie di trattamento coerenti con la pratica dei servizi italiani. I trattamenti sono stati raggruppati in cicli di trattamento, che appaiono analoghi, per struttura, con i cicli di terapia antitumorale o antitubercolare, in cui diversi farmaci vengono somministrati, spesso insieme ad altri trattamenti di tipo non farmacologico, per raggiungere obiettivi intermedi di trattamento. Questi cicli si interrompono e riprendono, spesso sono diversi, secondo un piano che può essere riassunto nella terapia. La terapia infatti rappresenta la strategia di trattamento ed ha obiettivi specifici, se pur non sempre espressi.

La seconda scelta metodologica che deve essere discussa è quella di eliminare circa 4000 dei 10000 soggetti arruolati per effettuare le analisi sulla ritenzione in trattamento. Questi soggetti avevano un trattamento aperto al momento dell'inizio dello studio e non ne hanno altri nei successivi 18 mesi di osservazione. Essi rappresentano una quota di soggetti "sopravvissuti" al periodo precedente, e quindi selezionati: rispondono meglio al trattamento. L'esclusione operata non produce distorsioni rilevanti nei risultati, in particolare nei confronti fra terapie. Si deve invece tener presente che tale esclusione produce una sottostima della ritenzione media dei soggetti in trattamento.

La terza è quella relativa alla scelta dell'outcome nell'analisi dell'efficacia delle terapie sulla ritenzione in trattamento. Per quest'analisi tutte le interruzioni di terapia, siano esse state concordate o no, sono state assimilate ad un abbandono. Questa scelta è supportata da considerazioni teoriche: trattandosi di soggetti che hanno iniziato un nuovo trattamento, nell'arco breve dei 18 mesi di follow-up, una assenza di trattamento superiore ai 2 mesi è di per se un abbandono^{1,32}. Anche i pazienti su cui le terapie hanno prodotto buoni esiti in termini sociali e di consumo di sostanze, in così breve tempo sono considerati dover rimanere in trattamento al fine di prevenire ogni ricaduta.

I risultati presentati in questa monografia sono relativi a quattro diversi obiettivi specifici dello studio: i) la descrizione della frequenza e delle caratteristiche dei trattamenti offerti dai SerT italiani, nonché dei percorsi di trattamento più frequenti; ii) l'analisi dei fattori che determinano la scelta del primo trattamento assegnato dal SerT ad un nuovo utente; iii) l'analisi dei fattori che influenzano l'abbandono del trattamento sostitutivo con metadone; iv) l'analisi comparata dell'effetto delle terapie sulla ritenzione in trattamento.

Questi verranno discussi uno ad uno per la validità esterna, la rilevanza ed il possibile impatto sulla pratica clinica.

5.1 I trattamenti dei primi 18 mesi dello studio VEdeTTE

Disintossicazione con metadone, mantenimento con metadone ed inserimenti in comunità terapeutica rappresentano circa il 60% dell'offerta terapeutica dei SerT. Sostegni, consulenze e psicoterapie costituiscono circa il 30% dei trattamenti offerti.

La scelta del trattamento per il singolo soggetto non permette di essere discussa per l'assenza di standard di riferimento; tuttavia un elemento interessante è la distribuzione dei trattamenti tra le tre tipologie di utenti in studio: i soggetti incidenti risultano ricevere con maggiore frequenza, all'inizio della loro relazione con il SerT, trattamenti di disintossicazione, a documentare che il primo obiettivo in questi casi sembra essere la ricerca della soluzione della dipendenza, mentre i prevalenti ricevono con maggiore frequenza trattamenti di mantenimento, a documentare la tipologia di approccio prevalente per la dipendenza nella sua fase cronica.

Nella pratica dei servizi i trattamenti sostitutivi con metadone sembrano essere offerti con modalità diverse da quelle che risultano efficaci negli studi sperimentali. Innanzitutto la dose mediana è 40 mg e solo il 20% dei cicli di mantenimento è offerto a dosaggi di 60 mg o più alti. Ciò significa che l'80% dei soggetti che hanno ricevuto trattamenti di mantenimento con metadone tra il 1998 ed il 2000 in Italia sono stati trattati in modo difforme da quanto raccomandato in letteratura¹⁴.

I dati presentati sembrano utili al fine della scelta di strategie per il miglioramento della qualità dei trattamenti per la dipendenza da oppiacei in Italia: indicano criticità da affrontare e identificano fattori che possono determinare riduzione della compliance e che devono essere tenuti in conto nella individuazione dell'adeguato programma terapeutico per il singolo individuo. A nostro parere, inoltre, la documentazione di un diverso comportamento clinico verso gli utenti incidenti rispetto a quelli prevalenti segnala una strategia di approccio terapeutico che merita un approfondimento sia relativamente alle sue basi teoriche che per la valutazione della sua efficacia. VEdeTTE e altre ricerche simili possono dare un contributo alla

risposta a questo come ad altri quesiti, con l'obiettivo di supportare con prove i miglioramenti della qualità dell'assistenza alla dipendenza patologica.

5.2 Fattori determinanti l'assegnazione del primo trattamento²⁹

Lo studio ha identificato alcuni fattori associati con l'accesso alla terapia con metadone e al trattamento di mantenimento.

I fattori predittivi l'inizio di una terapia con metadone rispetto ad altre tipologie di trattamento farmacologico e non, sembrano identificare due diverse popolazioni di tossicodipendenti: una costituita da soggetti molto giovani caratterizzati da comportamenti ad alto rischio sia per quanto riguarda l'uso di sostanze che socialmente (episodi di carcerazione negli ultimi dodici mesi e uso di eroina più di due volte al giorno), e una costituita da soggetti più anziani e con una condizione di vita più stabile (vivere con un partner). L'analisi condotta successivamente ha evidenziato, come atteso, che i tossicodipendenti in precarie condizioni di salute e con comportamenti a rischio, come uso per via endovenosa e positività per l'infezione HIV e che riferiscono di avere avuto rapporti sessuali non protetti nei sei mesi precedenti l'accesso al SerT, hanno una maggiore probabilità di ricevere un trattamento di mantenimento con metadone. Questi risultati dovrebbero essere presi in considerazione nella valutazione di efficacia degli interventi terapeutici con studi osservazionali. Infatti, i fattori associati all'accesso alla terapia sostitutiva possono costituire anche dei determinanti dell'esito del trattamento, indipendentemente dall'effetto del trattamento stesso.

Un'alta frequenza d'uso di eroina e l'assunzione contemporanea di cocaina, quindi caratteristiche d'uso ad alto rischio, sono fattori associati ad una maggiore probabilità di iniziare un trattamento di disintossicazione con metadone.

Uno dei fattori associati all'accesso al trattamento di mantenimento con metadone, è risultato essere la presenza di uno psichiatra nel SerT. Non sono noti in letteratura studi che abbiano esaminato il ruolo dello staff della struttura, in termini di figure professionali, nell'assegnazione degli interventi terapeutici. E' probabile che la presenza dello psichiatra contribuisca ad assicurare il supporto necessario alle terapie sostitutive di lunga durata. In molte linee guida internazionali sulla gestione della terapia di mantenimento con metadone, si sottolinea la rilevanza del rapporto di collaborazione tra il medico che prescrive il metadone e lo psichiatra per assicurare una migliore compliance del paziente ed ottenere una maggiore ritenzione in trattamento. Inoltre, la presenza dello psichiatra potrebbe essere un proxy di altre caratteristiche del servizio, quali efficiente offerta di interventi più strutturati, che garantirebbero un buon supporto per la gestione di terapie di lunga durata.

Altro elemento che deve essere preso in considerazione è che i servizi dove è presente la figura professionale dello psichiatra, potrebbero tendere a selezionare pazienti ad alto rischio, con forme di dipendenza più gravi ed in condizioni di salute fisica e mentale molto precarie, i quali, a priori, potrebbero avere maggior probabilità di ricevere un trattamento di mantenimento. L'alto valore del coefficiente di correlazione osservato nella presente analisi, suggerisce l'esistenza di una forte eterogeneità tra i pazienti che si rivolgono ai servizi. Alcune delle caratteristiche associate alla scelta del trattamento potrebbero anche rappresentare criteri di selezione per l'accesso al servizio, che agirebbero in modo diverso a seconda delle caratteristiche organizzative e strutturali del servizio stesso. È, comunque, da notare che l'effetto della presenza dello psichiatra nello staff del SerT, è indipendente dalla gravità del paziente.

I risultati devono essere interpretati alla luce di alcuni limiti dello studio. Innanzitutto, i dati si riferiscono solo ad una piccola parte della popolazione di tossicodipendenti da eroina arruolati nell'ambito dello studio VEdeTTE³³, e questo limita la generalizzabilità dei risultati ottenuti. L'obiettivo di questa analisi era infatti di studiare i determinanti dell'accesso alle diverse tipologie di trattamento dei nuovi utenti per i quali era, comunque, disponibile l'informazione relativa ad eventuali precedenti contatti con altri servizi. Nel corso del 2000 solo il 21% del totale dell'utenza in Italia²⁰ è entrata in trattamento al SerT per la prima volta. Nella coorte VEdeTTE solo il 12% dei pazienti sono stati arruolati come casi "incidenti". Inoltre è stato necessario limitare l'analisi ai soggetti cui l'intervista è stata effettuata in prossimità del loro accesso al trattamento. Questa scelta ha determinato un'ulteriore selezione della popolazione; tuttavia il confronto tra inclusi ed esclusi ha evidenziato differenze solo per quanto riguarda l'occorrenza di episodi di overdose nella vita. La popolazione in studio comprendeva inoltre sia pazienti senza precedenti trattamenti che pazienti nuovi per il servizio in cui sono stati arruolati nella coorte VEdeTTE ma che riferivano trattamenti presso altri servizi. Anche il confronto tra questi due gruppi ha mostrato che i pazienti sono molto simili per caratteristiche socio-demografiche e d'uso di sostanze ed entrambi piuttosto diversi dai tossicodipendenti con una lunga storia d'uso presenti nell'intera coorte. Anche controllando per l'informazione relativa a precedenti episodi di trattamento, i risultati non cambiano.

In conclusione, questa analisi identifica i fattori associati con l'accesso al primo trattamento per la dipendenza da eroina e mette in evidenza una notevole eterogeneità tra servizi. Tale eterogeneità non può essere spiegata dalle caratteristiche dei pazienti e richiede ulteriori approfondimento poiché suggerisce la necessità di un protocollo condiviso per l'accesso alla terapia sostitutiva.

5.3 Determinanti dell'abbandono del mantenimento con metadone

Il mantenimento con metadone è uno dei trattamenti per i quali le informazioni raccolte nell'ambito dello studio VEdeTTE raggiungono maggiori livelli di dettaglio. Per le sue caratteristiche di trattamento farmacologico a dosaggio variabile, sono infatti disponibili una serie di informazioni aggiuntive rispetto a quanto non accada ad esempio per la comunità terapeutica o il trattamento psicoterapeutico. Mentre infatti per il mantenimento metadonico si può facilmente disporre di data inizio, data di fine trattamento, variazioni di dosaggio, associazioni con altri trattamenti, tramite i quali è possibile descrivere in modo esaustivo un determinato ciclo di trattamento, la psicoterapia e la comunità terapeutica sono difficilmente sintetizzabili se non tramite la descrizione del programma a cui è stato sottoposto individualmente l'utente. Questa caratteristica dei trattamenti di mantenimento con metadone permette una analisi approfondita dei fattori che influiscono sulla ritenzione in trattamento, e quindi sul rischio di abbandono del trattamento.

Dalla nostra analisi, i fattori correlati con l'abbandono del trattamento sono dunque:

- la dose: i dosaggi elevati riducono il rischio di abbandono dal 25% al 70% (per gli incidenti), indipendentemente dagli altri fattori in studio;
- i trattamenti psicosociali associati, che riducono il rischio di abbandono del 45%, e fino al 70% se includono una psicoterapia;
- fattori di gravità (uso di eroina, scambio di siringhe), che sono in grado di aumentare il tasso di abbandono;

- un precedente ciclo di metadone a mantenimento, che da solo raddoppia il rischio di drop-out.

Alcuni di questi fattori, in particolare l'associazione con altri trattamenti, potrebbero essere spiegati alternativamente con un effetto di selezione: questi trattamenti, soprattutto la psicoterapia, vengono infatti offerti ai soggetti che presentano un buon compenso, e che di conseguenza hanno una maggiore probabilità a priori di non abbandonare il trattamento cui sono sottoposti. Tuttavia, i dati derivano da un modello di analisi multivariato in cui sono state introdotte variabili di controllo della gravità del soggetto: sebbene l'effetto potrebbe essere spiegato dalla presenza di confondimento residuo, le sue dimensioni sono tali da mettere in dubbio questa spiegazione.

5.4 Efficacia delle terapie sulla ritenzione in trattamento

Tra le terapie valutate, quelle di mantenimento con metadone a dosi giornaliere di 60 mg o superiori mostrano la miglior ritenzione in trattamento. Questo risultato è in accordo con quanto riportato in studi simili (DATOS, NTORS, etc.)^{34,35}, in RCT^{26,36,37} e nelle recenti metanalisi della Cochrane Collaboration^{14,38}.

La ritenzione sembra variare secondo la storia di trattamento dell'utente. Tra gli utenti al primo trattamento, la ritenzione risulta simile tra quelli in comunità terapeutica e quelli in mantenimento con metadone, tranne che nei casi di dosaggi molto bassi. E' interessante notare come la proporzione di utenti in comunità terapeutica risulti molto più bassa di quella dei soggetti in mantenimento con metadone (6,7% vs. 43,6% tra gli utenti considerati per l'analisi di ritenzione, 11,3% vs 41,6% se si considerano tutti gli utenti), la qual cosa suggerisce che gli utenti al primo trattamento sono stati probabilmente accuratamente selezionati per questo tipo di terapia. La comunità terapeutica sembra essere prescritta per lo più ad utenti selezionati. Infatti, solo una bassa proporzione di utenti già trattati in comunità terapeutica ripete questo tipo di terapia una seconda volta e molto raramente una terza volta. In base ai nostri dati, la comunità terapeutica, così come le terapie orientate all'astinenza dovrebbe essere presa in considerazione con cautela per i soggetti che tornano per un nuovo trattamento dopo una ricaduta. Questo tipo di utenti dovrebbe ricevere preferibilmente un mantenimento con metadone, che, secondo quanto osservato nello studio VEdeTTE, è il tipo di terapia che mostra la migliore ritenzione in trattamento tra gli utenti ri-trattati. Circa il 70% degli utenti, al loro primo contatto con i servizi, ha ricevuto terapie orientate all'astinenza, consistite per lo più in ripetuti tentativi di detossificazione, associati a sostegno e consulenza. La combinazione di questi tipi di terapia è usata frequentemente dagli operatori SerT come prima fase del trattamento della tossicodipendenza, per stabilire una relazione con gli utenti e aumentare la motivazione e l'accettazione della terapia. Tuttavia, le terapie orientate all'astinenza non dovrebbero prolungarsi troppo prima di orientare gli utenti verso i trattamenti di provata efficacia. Nello studio VEdeTTE, solo il 20% degli utenti, dopo un periodo relativamente breve in terapia orientata all'astinenza, passa ad un mantenimento con metadone o ad una comunità terapeutica. Questa proporzione sembra piuttosto bassa, se si considera che la maggior efficacia del mantenimento con metadone sulla ritenzione in trattamento e sull'uso di eroina risulta ben documentata da diversi studi randomizzati e controllati^{26,38,36,37}. Le evidenze suggeriscono inoltre che la detossificazione con metadone è inefficace nel mantenere l'astinenza a lungo termine¹⁵ e non assicura una buona compliance con il trattamento.

Il 50% degli utenti VEdeTTE, sottoposto a terapie orientate all'astinenza, ha avuto un trattamento di durata inferiore a 100 giorni. Questo tipo di trattamento risulta avere la peggior ritenzione sia per gli utenti incidenti sia per i reingressi.

Il mantenimento con metadone risulta prescritto in media a dosi inferiori a quelle di provata efficacia^{14,39}. Circa il 10% degli utenti riceve in media meno di 20 mg di metadone al giorno. In questo gruppo di utenti, il rischio di interrompere la terapia risulta tre o due volte superiore, tra gli utenti incidenti e i reingressi rispettivamente, rispetto a coloro che ricevono 60 mg o più. Questo dato è consistente con i risultati di altri studi^{40,41}. La maggior parte degli utenti è stata sottoposta ad una terapia di mantenimento con metadone a dosi comprese tra i 20 e i 59 mg al giorno. Il rischio di interrompere la terapia tra questi utenti risulta del 40% superiore a quello degli utenti che ricevono 60 mg o più.

La bassa efficacia a priori delle dosi di metadone inferiori a quelle raccomandate^{14,39} potrebbe essere stata controbilanciata dalla frequente associazione di interventi psico-sociali. Vari RCT suggeriscono infatti che gli interventi psico-sociali possano migliorare l'efficacia del mantenimento con metadone ben condotto, almeno per quanto riguarda l'uso di eroina^{16,42,43,44,45}, è possibile che quando tali trattamenti associati sono ampiamente offerti agli utenti, come succede nella pratica dei SerT, essi possano migliorare l'efficacia del mantenimento con metadone sotto-dosato. Nel nostro studio, trattamenti psico-sociali sono riportati per metà degli utenti, e sono associati ad una migliore ritenzione in trattamento. Il miglioramento della capacità di prevenire la ricaduta all'aumentare del numero di contatti tra gli utenti e i servizi è ben conosciuto anche negli studi relativi alla dipendenza dall'alcol⁴⁶.

La capacità del mantenimento con metadone di ritenere i soggetti in trattamento risulta rinforzata dai trattamenti orientati all'astinenza somministrati come fase preliminare. Questi risultati confermano il ruolo cruciale della relazione utente-operatore, particolarmente importante nei primi contatti e utile per motivare l'utente ad intraprendere una terapia a lunga durata. Come scritto da McLellan, nel caso di patologie croniche, ci si aspetta che un trattamento riduca i sintomi solo sino a quando l'utente è attivamente coinvolto nel trattamento³¹.

La psicoterapia risulta aumentare il tasso di ritenzione in trattamento indipendentemente dal tipo di terapia cui è associata. E' possibile che la psicoterapia sia prescritta ad utenti selezionati, meno gravi e che per questo presentano una migliore ritenzione in trattamento. Anche se questo risultato deriva da un modello di regressione in cui molte variabili sono state inserite per controllare i fattori di confondimento, inclusa la gravità dell'utente, è possibile che persista un certo grado di confondimento residuo. Tuttavia, data la forza dell'hazard ratio stimato (HR=2,03 e HR=2,01 in utenti incidenti e reingressi), il confondimento residuo non può spiegare da solo il risultato ottenuto.

Le scelte fatte durante l'analisi (tre settimane per definire l'interruzione, la sintesi dei trattamenti nelle tre tipologie di terapia) limitano la validità esterna dello studio. Solo i confronti interni tra terapie sono permesse, mentre non sono raccomandabili confronti tra le durate dei trattamenti VEdeTTE e quelle di studi simili.

5.5 Conclusioni

Lo studio VEdeTTE presenta alcune limitazioni tipiche degli studi non randomizzati. Tuttavia questo tipo di studio è l'unico in grado di valutare l'efficacia dei trattamenti nel "mondo reale"; quando cioè sono somministrati nella pratica quotidiana dei servizi, lontani dal contesto sperimentale "protetto" caratteristico degli studi randomizzati. Nel contesto reale gli operatori hanno vincoli di tempo e risorse, subiscono pressioni da parte dei pazienti, forniscono dosaggi non sempre appropriati, etc. Per questo motivo i risultati possono essere talvolta contrastanti con quelli degli studi sperimentali.

Gli autori di questa monografia ritengono che i dati qui presentati e discussi possano essere utili per intraprendere percorsi di miglioramento della pratica dei servizi italiani, aiutandoli ad avvicinarsi maggiormente alle raccomandazioni elaborate a partire dalle evidenze di efficacia.

In ultimo, lo studio VEdeTTE, è la prova che la collaborazione stretta fra mondo degli operatori e mondo della ricerca, quando sia presente uno stimolo da parte delle amministrazioni centrali, può portare buoni frutti.

BIBLIOGRAFIA

1. Leshner AI. Drug abuse and addiction treatment research: the next generation. *Arch Gen Psychiatry* 1997; 54 (8): 691-694.
2. Hser YI, Hoffman V, Grella CE, Anglin MD. A 33-year follow-up of narcotics addicts. *Arch Gen Psychiatry* 2001; 58 (5): 503-8.
3. English DR, Holman CDJ, Milne E et al. The quantification of drug cause morbidity and mortality in Australia, 1995 edition. Commonwealth Department of Human Services and Health, Canberra, 1995
4. Sanchez-Carbonell X, Seus L. Ten-year survival analysis of a cohort of heroin addicts in Catalonia: the EMETYST project. *Addiction* 2000; 95 (6): 941-8.
5. Gossop M, Stewart D, Treacy S, Marsden J. A prospective study of mortality among drug misusers during a 4-year period after seeking treatment. *Addiction* 2002; 97 (1): 39-47.
6. Oppenheimer E, Tobutt C, Taylor C, Andrew T. Death and survival in a cohort of heroin addicts from London clinics: a 22-year follow-up study. *Addiction* 1994; 89 (10): 1299-308.
7. Frischer M, Goldberg D, Rahman M, Berney L. Mortality and survival among a cohort of drug injectors in Glasgow, 1982-1994. *Addiction* 1997; 92 (4): 419-27.
8. Hulse GK, English DR, Milne E, Holman CD. The quantification of mortality resulting from the regular use of illicit opiates. *Addiction* 1999; 94 (2): 221-9.
9. Bargagli AM, Sperati A, Davoli M, Forastiere F, Perucci CA. Mortality among problem drug users in Rome: an 18-year follow-up study, 1980-97. *Addiction* 2001; 96 (10): 1455-63.
10. Carcieri A. Mortalità di una coorte di tossicodipendenti: Torino, 1978-1999. Tesi di specializzazione in Igiene e Medicina Preventiva. Torino 2003 (dati non pubblicati).
11. Harwood HJ, Fountain D, Fountain G. Economic cost of alcohol and drug abuse in the United States, 1992: a report. *Addiction* 1999; 94 (5): 631-5.
12. Garcia-Altes A, Olle JM, Antonanzas F, Colom J. The social cost of illegal drug consumption in Spain. *Addiction*. 2002; 97 (9): 1145-53.
13. Adrian M. Do treatments and other interventions work? Some critical issues. *Subst Use Misuse*. 2001; 36 (13): 1759-80.
14. Faggiano F, Vigna-Taglianti F, Versino E, Lemma P. Methadone maintenance at different dosages for opioid dependence (Cochrane Review). *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2003, Issue 3.
15. Amato L, Davoli M, Ferri M, Ali R. Methadone at tapered doses for the management of opioid withdrawal (Cochrane Review). *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2003, Issue 2.
16. Amato L, Minozzi S, Davoli M, Vecchi S, Ferri M, Mayet S. Psychosocial combined with agonist maintenance treatments versus agonist maintenance treatments alone for treatment of opioid dependence (Cochrane Review). *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2004, Issue 4.
17. Scottish Office Department of Health – Welsh Office, Northern Ireland. *Drug Misuse and Dependence: Guidelines on Clinical Management*, 1999.
18. NIDA Principles of drug addiction treatment. 1999. Consultabile all'indirizzo: <http://www.drugabuse.gov/PODAT/PODATindex.html>.

19. Ministero della Salute. Rilevazione attività nel settore tossicodipendenze – anno 2001. Consultabile all'indirizzo: http://www.ceis.it/focalpoint/download/sanita_2001.pdf.
20. Ministero del Welfare (Lavoro e delle Politiche Sociali). Relazione Annuale al Parlamento sullo Stato delle Tossicodipendenze in Italia 2001. Consultabile all'indirizzo: <http://www.ceis.it/focalpoint/download/RelParl2001.pdf>.
21. Ministero della Sanità. Rilevazione delle attività nel settore tossicodipendenze 1998. http://www.ceis.it/focalpoint/download/Rilevazione_Sanita_98.pdf.
22. Faggiano F, Ruschena M (curatori). Osservatorio Epidemiologico delle Dipendenze – Rapporto n°2, Agosto 1999. Regione Piemonte, 1999.
23. Perucci CA, Cavaliere L, Davoli M, Pasqualini F (curatori). Bollettino Sistema Informativo Tossicodipendenze, Regione Lazio 1998.
24. Ward J, Mattick RP, Hall W (eds). Methadone maintenance treatment and other opioid replacement therapies. Amsterdam: Harwood Academic Publisher, 1998.
25. Farrell M. Methadone maintenance treatment in opiate dependence: a review. *Br Med J* 1994; 309: 997-1001.
26. Strain EC, Stitzer ML, Liesbon IA, Bigelow GE. Dose-response effects of methadone in the treatment of opioid dependence. *Annals of Internal Medicine* 1993; 119:23-37.
27. VEdeTTE, Studio Nazionale per la Valutazione dell'Efficacia dei Trattamenti per la Tossicodipendenza da Eroina. Monografia n. 4. Analisi descrittiva della coorte arruolata nei primi 18 mesi dello studio - 2005.
28. VEdeTTE, Studio Nazionale per la Valutazione dell'Efficacia dei Trattamenti per la Tossicodipendenza da Eroina. Monografia n. 1. Protocollo e stato dell'arte - Ottobre 2000.
29. Bargagli AM, Davoli M, Schifano P, Faggiano F, Peducci CA. Possible selection factors associated with first treatment assignment among heroin addicts in Italy (unpublished).
30. Kleinbaum DG. Survival analysis. A self-learning text. Statistics in the Health Sciences. Springer-Verlag Publishers, New York. 1996.
31. McLellan AT. Have we evaluated addiction treatment correctly? Implications from a chronic care perspective. *Addiction* 2002; 97: 249-252.
32. McLellan AT, O'Brien CP, Lewis D, Kleber HD. Drug addiction as a chronic medical illness: implications for treatment, insurance and evaluation. *JAMA* 2000; 284: 1689–1695.
33. Bargagli AM, Faggiano F, Amato L, Salamina G, Davoli M, Mathis F, Cuomo L, Schifano P, Burrone P, Perucci CA, for the VEdeTTE Study Group. VEdeTTE, a longitudinal study on effectiveness of treatments for heroin addiction in Italy: study protocol and characteristic of study population. (*Subst Use & Misuse*, accepted).
34. Gossop M., Marsden J, Stewart D., Treacy S. Outcomes after methadone maintenance and methadone reduction treatments: two-year follow-up results from the National Treatment Outcome Research Study. *Drug Alcohol Depend* 2001; 62: 255-264.
35. Fletcher BW, Tims FM, Brown BS. Drug Abuse Treatment Outcome Study (DATOS): treatment evaluation research in the United States. *Psychological Addictive Behaviours* 1997; 4: 216-229.
36. Vanichseni S, Wongsuwan B, The Staff of BMA Narcotics Clinic No.6, Choopanya K, Wongpanich K. A controlled trial of methadone in a population of intravenous drug users in Bangkok: implications for prevention of HIV. *Int J Addictions* 1991; 26 (12): 1313-1320.

37. Yancovitz S, Des Jarlais D, Peskoe Peyser N, Drew E, Friedman P, Trigg H, Robinson J. A randomized trial of an interim methadone maintenance clinic. *Am J Publ Health* 1991; 81: 1185 – 1191.
38. Mattick RP, Breen C, Kimber J, Davoli M. Methadone maintenance therapy versus no opioid replacement therapy for opioid dependence. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2003, Issue 2.
39. Ward J, Hall W, Mattick RP. Role of maintenance treatment in opioid dependence. *Lancet* 1999; 353 (9148): 221-6.
40. Johnson RE, Chutuape MA, Strain EC, Walsh SL, Stitzer ML, Bigelow GE. A comparison of levomethadyl acetate, buprenorphine and methadone for opioid dependence. *N Engl J Med* 2000; 343: 1290-1297.
41. Johnson RE, Jaffe JH, Fudala PJ. A controlled trial of buprenorphine treatment for opioid dependence. *JAMA* 1992; 267 (20): 2750-55.
42. Woody GE, McLellan AT, Luborsky L, O'Brien CP. Psychotherapy and counselling for methadone-maintained opiate addicts: results of research studies. *NIDA Research Monograph* 1990; 104: 9-23.
43. McLellan AT, Arndt IO, Metzger DS, Woody GE, O'Brien CP. The effects of psychosocial services in substance abuse treatment. *JAMA* 1993; 269 (15): 1953-1959.
44. Stitzer ML, Iguchi MY, Felch LJ. Contingent take-home incentive: effects on drug use of methadone maintenance patients. *J Consulting Clinical Psychology* 1992; 60 (6): 927-934.
45. Thornton PI, Igleheart HC, Silverman LH. Subliminal stimulation of symbiotic fantasies as an aid in the treatment of drug abusers. *Int J Addictions* 1987; 22 (8): 751-765.
46. Stout RL, Rubin A, Zwick W, Zywiak W, Bellino L. Optimizing the cost effectiveness of alcohol treatment: a rationale for extended case monitoring. *Addictive Behaviors* 1999; 24: 17–35.

Hanno collaborato alla realizzazione dello studio:**Coordinamento Nazionale****Responsabili scientifici**

Anna Maria Bargagli
Fabrizio Faggiano

Dipartimento di Epidemiologia ASL RME
Dipartimento di Scienze Mediche –
Università del Piemonte Orientale “A. Avogadro”

Comitato Scientifico

Carlo A. Perucci
Marina Davoli
Giovanni Nicoletti
Giovanni Renga
Paola Burroni

Dipartimento di Epidemiologia ASL RME
Dipartimento di Epidemiologia ASL RME
Dipartimento per la Prevenzione - Ministero della Salute
Dipartimento di Sanità Pubblica Università di Torino
SerT ASL 1 Torino

Gruppo di Coordinamento Nazionale

Laura Amato, Clara Baldassarre, Anna Maria Bargagli, Valeria Belleudi, Roberto Boccalon, Lucia Carlomagno, Alessandra Carobene, Piero Casella, Francesco Cipriani, Rosa Conforti, Luca Cuomo, Marina Davoli, Salvatore Della Bona, Roberto Diecidue, Fabrizio Faggiano, Gabriella Filippazzo, Bernardo Grande, Gian Paolo Guelfi, Raffaele Lovaste, Claudio Martini, Federica Mathis, Laura Montana, Pier Paolo Pani, Raimondo Maria Pavarin, Giovanna Piras, Giuseppe Salamina, Roberto Sbrana, Patrizia Schifano, Patrizia Sgarzini, Cristina Sorio, Maria Triassi, Elisabetta Versino, Federica Vigna-Taglianti, Giovanni Villani.

Comitato Etico (Regione Piemonte)

Paolo Jarre, Emanuele Bignamini, Pier Maria Furlan, Leopoldo Grosso, Vito Mitola, Maria Teresa Ninni, Maria Renata Ranieri, Maurizio Ruschena, Paolo Vineis.

Collaboratori alla progettazione dello studio ed alla stesura del protocollo:

Gruppo di coordinamento Regione Piemonte: Paola Burroni, Luca Cuomo, Roberto Diecidue, Fabrizio Faggiano, Egle Fergonzi, Silvio Geninatti, Sabrina Giglio, Antonio Iannaccone, Fabio Lampis, Paolo Jarre, Pier Paola Manassero, Claudio Martini, Federica Mathis, Giuseppe Salamina, Antonio Scarmozzino, Elisabetta Versino.

Gruppo di Coordinamento Regione Lazio: Laura Amato, Anna Maria Bargagli, Valeria Belleudi, Marina Davoli, Giovanna Piras, Patrizia Schifano.

Gruppi di Conduzione degli Studi Pilota: Daniela Antonelli, Clara Baladassarre, Stefano Berti, Lucia Carlomagno, Piero Casella, Francesco Cipriani, Rosa Conforti, Salvatore Della Bona, Egle Fergonzi, Gabriella Filippazzo (coordinatrice Fattibilità), Sabrina Giglio, Gian Paolo Guelfi, Raffaele Lovaste, Maria Maisto, Pier Paola Manassero, Claudio Martini (coordinatore Validazione

Scheda Trattamenti), Laura Montina, Pier Paolo Pani (coordinatore Riproducibilità Questionario di Ingresso), Raimondo Pavarin, Rosolino Vico Ricci, Corrado Risino, Paola Sanna, Patrizia Sgarzini, Cristina Sorio, Maria Triassi, Giovanni Villani.

I partecipanti al Master di Epidemiologia delle Tossicodipendenze, coorte 1996-1998.

Coordinamenti Regionali

Regione Piemonte

Referenti regionali

Antonio Iannaccone, Fabio Lampis

Borsisti

Stefano Bartoli, Paola Bertolini, Maria Grazia Bresciano, Gianluca Cerutti, Daniela Calcagno, Tiziana Campagna, Elena Comba, Raffaella Dalmasso, Simona D'Andrea, Barbara Ghignone, Luca Giordanengo, Federica Sementini, Nicola Marongiu, Mara Romaniello, Brunella Ruffa, Nicoletta Serraino, Barbara Simonelli, Valentina Surgo, Stefano Verona

SerT e Operatori

■ SerT Via Bertola

Paola Burrioni, Ruggero Gatti, Anna Bertin, Gabriella Bianco, Luisella Boggio, Gianbattista Bosco, Antonella Bruatto, Silveria Cali, Luciano Cittadino, Barbara De Stefani, Giulio Di Francia, Alessandra Francescato, Anna Maria Gagliano, Grazia Gallo, Simonetta Novarino, Carla Giubbolini, Valeria Grasso, Antonio Pistonina, Silvia Romanisio Mara Rotelli, Paola Russo, Marta Saponaro, Paola Savio.

■ SerT Via Lombroso

Antonio Iannaccone, Stefania Boglio, Maria Cedrola, Raffaella Dalmasso, Daniela Dutto, Marina Garneri, Aldo Gentile, Daniele Giulodori, Antonio La Valle, Sonia Lio, Maria Grazia Minetti, Roberto Pezzano, Giuseppe Pugliese, Michelangelo Rainone, Marina Siddi, Ornella Testa.

■ SerT Via Montevideo

Egle Fergonzi, Antonio Amodio, Nadia Biancotti, Cinzia Bordoni, Chiara Bottino, Valerio Caliaro, Valerio Ceolato, Monica Chirieleison, Francesco Gallo, Cecilia Iacomuzzi, Francesca Imbraguglio, Maria Lucia Maielli, Bernardina Odennino, Romeo Specchia.

■ SerT Via Nergaville

Marina Podio, Pierluigi Allosio, Natalina Brussino, Fiorenza Camilli Meletani, Vanda Casali, Gloria Castagno, Guido Gavioli, Nadia Gennari, Anna Giuliano, Antonella Griffa, Fulvia Ivaldi, Alessandra Mazzoleni, Sabrina Orlandella, Chiara Revelli, Vittorio Nicola.

■ SerT Via Nomis di Cossilla

Antonino Matarozzo, Felicia Vero, Lucia Alessi, Paola Abbate, Maria Grazia Barbaro, Stefania Barsanti, Antonella Detta, Guido Fulcheri, Patrizia Gaido, M. Rosalia Lipera, Paolo Marasà, Dorella Marini, Paola Meloni, Raffaella Mezzani, Alessandro Rossi, Paolo Semeraro, Mariella Trifolò, Felicia Vero, Cristina Zerbini.

■ SerT Via Monte Ortigara

Concetta Amore, Jeanine Bottero, Tiziana Campagna, Claudia Carnino, Tiziana Casalicchio, Roberto Diecidue, Tina Ferraro, Angelina Fioretti, Enrica Galvani, Rossella Lai, Piero Lavarino, Sandra Levi, Maria Rosaria Lipera, Jolanda Nazzari, Enrica Palladino, Anna Pasquinio, Luisella Pianarosa, Anna Romano, Maria Russo, Monica Stara, Filomena Taffuri, Sergio Tedesco, Lucia Triolo, Eva Vignolo.

■ SerT Via Pacchiotti

Emanuele Bignamini, Paolo Barchi, Anna Maria Bornacin, Domenica Corradino, Vittorio Cutraro, Nicoletta Fubini, Clara Garesio, Paolo Guerri, Caterina Mammoliti, Maria Minniti, Armando Monaco, Daniela Ostano, Bruno Sciutteri, Bruno Tortia, Rocco Silipigni, Mascia Vezio.

■ SerT Corso Lombardia

Luigi Arceri, Alberico Bennardo, Paola Bogliaccino, Giovanna Bonadonna, Eleonora Buganè, Carolina Cappa, Domenico Cardea, Barbara Carli, Giorgio Cerrato, Marina Cortese, Paola Coscio, Michela Damiani, Enrico De Vivo, Manuela Dorella, Luciana Gaudino, Luca Giordanengo, Michela Gnavi, Maria Girdinazzo, Elena Giuliano, Rosanna Giulio, Alice Martinelli, Claudio Martini, Paola

Meloni, Valeria Moschese, Giorgio Nespoli, Antonio Notarbartolo, Valter Pellegrini, Pelloni Luciana, Franca Pisarra, Caterina Plateroti, Maria Rina Porta, Margherita Ricciuti, Emanuela Rivela, Maria Rosa Scafidi, Angelo Scano, Cristina Tebaldi, Maria Grazia Terzi, Enrico Teta, Sara Zazza.

■ SerT Via Ghedini

Silvio Geninatti, Francesca Amore, Marcellina Bianco, Gabriella Brachet Sergent, Antonietta Bruatto, Antonella D'amico, Paola D'Amore, Daniela De Rossi, Emanuela Destino, Daniela Fenoglio, Siria Fuggetta, Angelina Fusco, Michela Giannuzzi, Angelo Giglio, Franca Mangatia, Tania Palmatè, Paolo Perretti, Paolo Pesce, Fabrizio Piuma, Nicoletta Ponasso, Lucia Portis, Nicoletta Robotti, Gabriella Rocca, Andrea Rossi, Cinzia Rubbioli, Margherita Scarafiotti, Maria Senatore, Carmen Silvan, Silvana Sinopoli, Daniela Toaldo, Elena Vigna.

■ SerT Corso Vercelli

Augusto Consoli, Nunzia Adduci, Franco Aimone, Lucia Alessi, Caterina Ambrogio, Daniele Bagni, Antonella Baietto, Paolo Massimo Baruchello, Maria Bellante, Paolo Bracco, Cristina Dalena, Paola Damiano, A. Maria De Chiara, Maura De Macchi, Paola Faraon, Maria Foti, Antonia Maria Gaita, Pierangela Gallo, Rita Gonella, Elsa Marcaccini, Teresio Minetti, Nicoletta Paccò, Raffaella Pellegrino, Filomena Spagnuolo, Elisabetta Todisco, Marzia Villata, Fabrizio Zucca.

■ SerT Collegno

Paolo Jarre, Maria Elena Aimò, Silvana Aliberti, Bruna Audino, Susan Bicheler, Fabio Cerone, Paola Dughera, Elvira Garrone, Elvira Giorcelli, Galdino Le Foche, Giovanna Marletta, Vezio Mascia, Donatella Mondino, Simonetta Momo, Sergio Neirrotti, Clara Pansa, Erica Policardi, Silvia Rosina, Antonella Scarpinato, Marzia Spagnolo, Sabrina Zamparini, Claudia Zuffellato.

■ SerT Rivoli

Rocco Mercuri, Maria Paola Abbate, Cristiana Avalle, Vilma Buttolo, Bruno De Fazio, Paola Dughera, Marina Fioridio, Nino Flesia, Simona Frantone, Cristina Garriga, Elvira Garrone, Ornella Guido, Luciana Lagotto, Maria Marangon, Rita Meotto, Marina Pitasi, Rosa Recchia, Samantha Siviero, Massimo Sorce, Sebastiano M. Spicuglia, Sabrina Zamparini.

■ SerT Orbassano

Pino Faro, Sabrina Anzillotti, Angela Bono, Carmen Cavalleri, Ernestina Cigala, Barbara Corbella, Cristina Ceruti, Katia Chianello, Sergio De Rienzi, Stefano Garbolino, Giorgia Goria, Beatrice Irico, Daniela Lapio, Giuseppe Laurato, Carla Lombardini, Maria Marangon, Paola Monaci, Daniele Pini, Marilena Ruiu, Mariangela Santoro, Angelo Vaccaro.

■ SerT Avigliana

Sergio Neirrotti, Raffaella Collesei, Tiziana Cuomo, Francesco Greco, Simona Fassone, Marina Ielasi, Mauro Martinasso, Laura Moiso, Antonia Nico, Alessandra Novelli, Ivo Peroglia, Silvana Pitrolo, Francesca Santisi, Maurizio Spicuglia, Rosanna Taberna.

■ SerT Giaveno

Andrea Bugnone, Barbara Battistini, Rosanna Bosio, Barbara Corbella, Massimo Gozzelino, Silvia Mismetti, Nadia Mola.

■ ASL 15

Alberto Arnaudo, Tiziana Alessandria, Guido Armando, Pierpaolo Bellino, Valeria Bellone, Mariella Bonello, Franca Campio, Gabriella Caselli, Deanna Castelletti, Laura Chiappello, Michele Consoli, Carlo Contaldi, Francesca Deidda, Linda Dutto, Sabrina Giglio, Luisa Giorda, Brunella Giodanengo, Laura Leinardi, Maria Lovera, Pierpaola Manassero, Carlo Mandrile, Vilma Massucco, Giuseppe Moschella, Mirella Perasso, Luigia Pollani, Silvia Re, Ottaviano Ruberto, Michele Sirchia, Vanessa Viale, Cristina Vignotto.

Regione Friuli Venezia Giulia**Referenti regionali**

Maria Maisto, Laura Montina, Anna Peris

Borsisti regionali

Maria Arca

SerT e Operatori

■ SerT Udine

Claudio Bello, Katia Bombasaro, Nicoletta Coduti, Giovanni Justulin, Hamid Kashanpour, Enrico Moratti, Nicola Romano, Ginevra Sarcinelli, Roberto Urizzi.

Collaboratori

Marina Barbo, Barbara Cantarelli, Elisabetta Cescutti, Ivana Gaeta, Gaetano Gigliotti, Donatella Malacarne,

Lucia Miniussi, Lilia Peresani, Danilo Pigat, Mascia Renzulli, Caterina Roia, Ariella Valent

Provincia Autonoma di Trento**Referenti regionali**

Laura Castegnaro, Raffaele Lovaste

Borsisti regionali

Stefano Vettorazzi

SerT e Operatori

■ SerT Trento

Antonella Accordini, Donata Barella, Mariangela Brunet, Stefania Calmasini, Silvana Chiasera, Cristina Contu, Marco Cova, Stefano Del Dot, Barbara Fava, Roberta Ferrucci, Pietro Gianfranceschi, Federica Guarda, Chiara Guella, Raffaele Lovaste, Maria Luisa Lunz, Domenico Marcolini, Paola Masciadri, Pasquale Naim, Paolo Pajer, Mario Pezzano, Daniela Slomp, Claudia Toninelli, Martina Trentin, Iva Vedovelli

Regione Emilia Romagna (Provincia Ferrara)**Referenti regionali**

Franca Baraldi, Cristina Sorio

Borsisti regionali

Simona Massaro

SerT e Operatori

■ SerT Ferrara

Cristiano Capisani, Grazia Gamberini, Cristina Guadagnino, Enrico Frozzi, Stefano Gambetti, Ermanno Margutti

■ SerT Copparo

Gloria Cattani, Manuela Fabbri

■ SerT Portomaggiore

Patrizia Mazzocchi, Donata Soffritti

■ SerT Codigoro

Giuseppe Cavalieri, Gloria Evangelisti

■ SerT Cento

Maria Rosa Fariselli, Giovanna Laghi

Regione Emilia Romagna (Provincia Bologna)

Referenti

Franca Baraldi, Raimondo Maria Pavarin

Borsisti regionali

Francesco Moccia

SerT e Operatori

- SerT distretto di Savena

Catia Leoni

- SerT Borgo Reno

Maria Grigoli

- SerT Porto

Cristina Albertazzi

- SerT Navile

Innamorati

- SerT S. Donato – S.Vitale

Mauro Covilli

Regione Liguria

Referenti regionali

Alessandra Carobene, Roberto Sbrana, Sergio Schiaffino, Anna Testa

SerT e Operatori

- SerT Genova

Paola Amuzzo, Claudia Buscaglia, Francesco Casu, Rosalia Cataldo, Elisabetta Crosa, Lorenza Farina, Violetta Lorenzini, Maria Luisa Guelfi, Fabrizio Marcolongo, Giuseppe Marino, Rita Sciorato, Franca Venturini

- SerT La Spezia e Sarzana

Maurizio Fontana, Luigi Bardellini, Neide Borghini, Alfredo Casini, Franco Fusco, Stefania

Gozzani, Adriana Marciano, Nadia Ortu, Alessandra Puciarelli, Silvano Raffaella, Luca Bassano

Regione Toscana

Referenti regionali

Giuseppina Cabras, Lucia Carlomagno, Francesco Cipriani

Borsisti regionali

Marcella Conte

SerT e Operatori

- SerT Grosseto

Alessandro Bazzani, Roberta Bertoni, Santa Cucchi, Luigi Di Tommaso, Fabio Falorni, Sonia Medei, Paolo Pani, Antonella Petrucci, Maria Grazia Petruzzello, Giuseppe Raito, Claudia Sarcoli, Anna Teresa Solito, Roberto Turillazzi

- SerT Prato

Roberto Alessi, Marco Bensetti, Luciano Bossa, Chiara Giovannini, Antonella Manfredi, Roberto Matteoni, Giovanni Mattiolo, Stefano Paoletti, Francesco Piliero, Donatella Rizzi, Domenica Vaiana

- SerT Firenze

Lucia Ciuffi, Francesca Nardi, Donella Posarelli, Elena Pierozzi, Laura Ulivieri

- SerT Empoli

Daniela Cervigni, Francesco La Manna, Sofia Malandrini, Paola Mariani, Daniela Parri, Maura Tedici, Laura Poggi, Stefano Scuotto, Maurizio Ticci, Tiziana Vico

- SerT Fucecchio
Paolo Barnini, Lucia Carlomagno, Cira Cuomo, Simona Erbi
- SerT Arezzo
Carla Biagianti, Fabrizia Giusti, Anne Marioli, Fiorenzo Ranieri

Regione Marche

Referenti regionali

Nicola Scola, Patrizia Sgarzini

Borsisti regionali

Lazzari Giandomenico

SerT e Operatori

- SerT Ancona
Abu Asi Zaher
- SerT Macerata
Francesca Cipriani
- SerT Civitanova Marche
Nina Orsini, Patrizia Ercoli
- SerT Porto S. Elpidio
Biancarosa Tosoni
- SerT Pesaro
Chiara Simoncelli

Regione Lazio

Referenti regionali

Simonetta Fratini, Giovanna Piras

SerT e Operatori

- SerT Roma P.zza 5 Giornate
Laura Amato, Claudio Baldelli, Stefania Ballesi, Piero Casella, Marilena Calleri, Patrizia Carocci, Alba Rosa, Roberto Sorani
- SerT Roma Via Val Cannuta
Daniela Castiglia, Maria Grazia Niutta
- SerT Roma Via Casilina, 397
Siviero Albani, Adriana Bartoli, Anna Brillì, Paola De Scalzi, Luisella Ferraris, Daniele Navarra, M. Grazia Scaglione
- SerT Roma Via Dei Sestili
Rosanna Casacca, Ottavia Cardinali, Susanna Collodi, Clara Raffaelli, Antonella Vasta
- SerT Roma S.M. Della Pietà
Germana Carlotti, Antonietta Ciancio, Maria Luisa Di Pinto, Antonella Giannella, Rita Liberati, Luisa Lucentini, Massimo Musca, Goffredo Maurizi, Marina Santoli, Marco Sedda, Elena Sperduti, Federico Tomassini, Stefano Tauro,
- SerT Roma Via Appia Antica
Claudia Chiarolanza, Claudio Leonardi
- SerT Terracina
Rosanna Manca, Marco Masci, Marina Realacci
- SerT Formia
Mario Chiaviello, Immacolata Coccoluto, Vottorio Santi
- SerT Rieti
Anna De Santis, Nadia Eleuteri, Anna Rita Mareri, Stefano Margheritelli, Anna Vicentin
- SerT Velletri

Luana Asci, Maria Luisa Erculei, Eleonora Di Leva, Emanuela Falconi, Paola Lanciotti, Giovanna Marafini, Simonetta Mattioli, Luigi Passeri, Corrado Risino, Angelina Salimbeni

■ SerT Genzano

Aniello Izzo, Giancarlo Vaccarella

■ SerT Riano

Giuseppe Barletta, Sandra Gualandi, Loretta Piarulli, Elisa Pizzo, Lorena Splendori

Collaboratori: Monica De Sica, Isabella Palmieri

■ SerT Monterotondo

Maria Grazia Caputo, Alessandra Paciucci, Francesca Piccolo

■ SerT Civitavecchia

Anna Maria Bernetti, Iole Calvigioni, Rosa Caporuscio, Cinzia Di Camillo, Carlo Massari, Anna

Rita Mattera, Antonella Rollo, Salvatore Scarlata, Rosaria Verdina

■ SerT Colferro

Filomena Barrea, Conti Alessandra, Antonella Renzi, Cristiana Sarno

■ SerT Ciampino

Serena Battisti, Lucia De Conteris, Marina Del Monte, Simonetta Della Scala

■ SerT Bracciano

Cynthia Cocilovo, M. Grazia De Paola, Federica Fais, Silvia Gatto, Cinzia Polverini, Ornella

Sciamanna

■ SerT Tarquinia

Enrico Capotorti, Massimo Ginanneschi

■ SerT Subiaco

Paolo Colaiori, Anna Palmieri

Regione Campania

Referenti regionali

Maria Triassi, Clara Baldassarre, Margherita De Florio, Rosanna Romano, Carlo Petrella

Borsisti regionali

Giovanni Grasso

SerT e Operatori

■ SerT di Caserta

Rossana Aglione, Antonio Borriello, Maria Pia Caporrini, Maria Teresa Corvino, Pasquale

D'Aniello, Nadia Esposito, Carmelina Gabriele, Carmela Gagliardi, Palma Vera Geremia, Olga

Grani, Filomena

Maciariello, Anna Mazzitelli, Giuseppina Palumbo, Pasquale Pianese, Anna Pizzirusso,

Pasqualina Riccardi, Maria Rosaria Rossi, Zuzana Simonova, Carmelo Siragusa

■ SerT di Castellamare di Stabia

Bruno Aiello, Carla Di Maio, Giovanna Grieco, Roberta Longobardi

■ SerT Napoli Via Scherillo

Mario Amatiello, Annalisa Catalano, Chiara Cicala, M. Francesca D'Ambra, Luigi De Matteis,

Sergio De Rienzi, Maria Di Santo, Claudio Fasulo, Giuseppe Malgieri, Giovanna Mastantuoni,

Fernando Morra, Stefano Vecchio, Laura Villani, Alfonso Ciaramella, Antonietta Antiacido,

Giuseppe Mauriello

■ SerT Nola

Francesco Ambrosino, Paolo Scala, Giambattista Sorrentino

■ SerT Aversa

Luigi Andreozzi, Emilia Ascoli, Michele Campanile, Antonio D'Amore, Anna Falcone, Roberto

Mariniello, Sebastiano Ottaviano, Pasquale Pisano

■ SerT Napoli Via Terracina

Clara Baldassarre, Maria Vittoria De Nigris, Franco Teodora, Pasquale Pianese, Laura Sibilla, Carolina Zirpolo

■ SerT Benevento

Vincenzo Severino Biancolilli, Ernesto Margherini, Giovanni Molinari

■ SerT Napoli Via Bartolo Longo

Luigia Cappuccio, Teresa Centro, Paola Fusaro, Maria Cira Grimaldi, Anna Longobardo, Valerio Mastrilli, Matteo Nespoli, Anita Rubino, Lucia Vitiello

■ SerT Capua

Paola Carratù, Pia Cesaro, Marina Rivellini, Rosario Spalice

■ SerT Pozzuoli

Biagio De Stasio, Maria Del Gaudio, Pasquale Iannuzzi, Gennaro Marcone, Enzo Schiano, Patrizia Tipaldi, Fiorenzo Minerva, Giovanni Salerno

■ SerT Vallo Della Lucania

Gerardina Di Gregorio, Teresa Galzerano, Rosanna Schiavo, Antonio Mondelli

■ SerT Teano

Domenico Marino, Giuseppina Marra, Giovanni Scialdone, Franca Serino, Franco Napolano, Giovanni Caparco

■ SerT Avellino

Lidia Scaglione, Virginia Tirelli, Anna Gabriella Pugliese, Filomena Romano

■ SerT Marcianise

Raffaele Scirocco

Regione Puglia

Referenti regionali

Salvatore Della Bona, Antonella Marra, Giovanni Villani, Giuseppe Martinelli

SerT e Operatori

■ SerT S. Giovanni Rotondo

Giovanni Barone, Antonio Calderisi, Filomena Cappucci, Maria Rosaria Clemente, Francesca De Biase, Pierina Del Conte, Maria D'Errico, Maria Dionisio, Giuseppe D'Orio, Mattia Falcone, Maddalena Longo, Teodora Lorusso, Pio Martino, Michela Nardella, Anna Rita Simone, Angela Soccio, Giovanni Villani

■ SerT Foggia

Amalia D'Agnessa, Maria Antonietta Giordano, Miriam Impedovo, Massimo Lattanzio, Vincenzo Manna, Giuseppe Mescia, Marina Sammartino, Luigina Valvano

■ SerT Maglie

Vincenzo Ampolo, Vincenza Cavalera, Salvatore Della Bona, Anna Della Giorgia, Maria Teresa Maglio, Giorgina Toma Zollino, Luigi Mannella, M. Antonia Leucci

■ SerT Bari Via Calefati

Domenico Cafagna, Daniela D'Ambrosio, Teresa Della Valle, Vittoria Fiore, Paolo Giannini, Anna Rita Muscella, Maria Laura Pennacchio, Anna Maria Persano, Alberto Santa Maria, Anna Sigismondi, Giulia Tedesco, Lucia Virgilio, Maria Zupo,

■ SerT Brindisi

Francesco Catalucci, Filomena Martino, Laura Muraglia, Cosima Poli, Concetta Sabatelli, Francesca Valzano

■ SerT Lecce

Francesco Abate, Simonetta Gentile, Alessandra Guidato, Liliana Macri, Cristina Rollo, Rosangela Vaglio

Regione Calabria

Referenti regionali

Rosa Conforti, Bernardo Grande

Borsisti regionali

Alessandra Magro, Luca Romeo

SerT e Operatori

■ SerT Catanzaro

Audino Maria, Battaglia Rosalba, Campanelli Marsilia, Corea Carmen, Faragò Paola, Lo Prete Teresa,

Maria Mancuso, Marina Reda, Gionelda Panella, Cinzia Ranieri, Rita Rossi, Maria Rita Venuto

■ SerT Cosenza

Concetta Donnici, Antonietta Fiorita, Mariella Falbo

Collaboratori esterni: Isabella Iacino, Patrizia Intini

■ SerT Castrovillari

Roberto Calabria, Giovanni Cortese, Carolina Lauria, Anna Manzo, Raffaella Minervini, Rosanna Ragone

■ SerT Crotone

Marco Paolucci

Regione Sicilia

Referenti regionali

Sergio Canfarotta, Monica Di Giorgi, Gabriella Filippazzo, Salvatore Scondotto

Borsisti regionali

Sebastiano Pollina Addario, Anna Proclamà

SerT e Operatori

■ SerT Palermo Via Filiciuzza

Maria Ciraso, Gaetana Cammara, Rosa Canepa, Patrizia Capri, Eleonora Cutaia, Armando Di Filippo,

Caterina Mangia, Concetta Noto, Carmela Ridulfo, Pier Francesco Sannasardo, Elio Tirrito, Caterina Vela

■ SerT Cefalù

Maria Rosa Zito

■ SerT Palermo Via Antonello da Messina

Alessandro Bidona, Patrizia Bongiardina, Maria Grazia Falzone, Alessandro Lipari, Tiziana Magaddino, Valeria Muzzo, Silvana Scardina, Itala Stancampiano, Giuseppina Tocco, Maria Rosaria Vitagliano

■ SerT Palermo Via Roccazzo

Marco Berardi, Carlo Cangemi, Daniela D'Amico, Patrizia Gioè, Elio Montone, Francesca Neglia, Maria Pia

Pepe, Rosa Brigida, Giuseppina Ricco, Laura Stancampiano, Filippo Triolo, Maria Troia, Elena Vattiato

■ SerT Montelepre

Eufemia Russo

■ SerT Termini Imerese

Alberto Stimolo

■ SerT Augusta

Roberto Castro, Enza D'Antoni, M. Grazia Di Fazio, Concetta Florio, Francesco Illiano, Adriana Landieri, Giuseppina Leonardi, Carmela Solarino, Giuseppina Tusa

■ SerT Lentini

Olivia Bartolotta, M. Assunta Ficili, Letterio La Corte, M. Concetta Lo Castro, Alfia Pulvirenti, Carmela Saraceno, Antonella Vinci

■ SerT Alcamo

Angela Bongiorno, Guido Faillace

■ SerT Catania Via Turrisi Colonna

Alessandra Astorina, Alessandra Biondo, Agata Bonomo, Paolo Castorina, Albina Caudullo, Chiara Coscarelli, Barbara Di Stefano, Elisabetta Leonardi, Annalisa Mancuso, Valeria Milioni, Valentina Moncada, Rossana Muratore, Patrizia Re, Luisa Rosso, M. Teresa Ribauda, Annamaria Sapienza, Roberto Schembri, Antonina Squillaci, Angela Zaffora

■ SerT Enna

Pasqualino Ancona, Stefano Dell'Aera, Laura Fiamingo, Rita Miccichè

■ SerT Nicosia

Rossella Cucci, Loredana Licata, Michele Parisi

■ SerT Piazza Armerina

Tania Bucceri, Patrizia Roccella, Maria Luisa Consoli

■ SerT Messina V.le Europa

Francesco Barbieri, Lidia Salvà, Maria Truglio

■ SerT Patti

Ada Giuttari

■ SerT Canicatti

Francesco Alongi, Maria Marchese Ragona

■ SerT Agrigento

Renato Andriani, Franca Musso

■ SerT Ribera

Anna Garuana, Angela Zambito

■ SerT Licata

Marina Giardinelli, Angela Pendolino, Carmelo Piparo

■ SerT Gela

Angela Caruso, Concetta Maganuco

■ SerT Adrano

Roberto Pagano, Rosanna Viglianti

■ SerT Bronte

Nunzio Lanza

■ SerT Camporotondo

Giovanni Angemi, Salvatore Privitera

■ SerT Catania Via S. Agostino

Sergio Amico, Donatella Bisconti, Marco Cappuccio, Gabriella Iacono, Salvatore Scardilli, Elisa Teramo

■ SerT Giarre

Carmela Lidia Costa, Angelo Paolo Melita, Carmela Musumeci, Nelli Pruiti, Emilia Rienzi

■ SerT Palermo Via Pindemonte

Anna di Cristina, Patrizia Giglio, Margherita Mistretta, Daniela Palumbo, Emma Perricone, Maria Restivo, Giovanna Ripoli, Patrizia Russo, Giampaolo Spinnato

Regione Sardegna

Referenti regionali

Ilario Carta, Pier Paolo Pani, Giuseppina Seddone

Borsisti regionali

Marco Zaccheddu

SerT e Operatori

■ SerT Oristano

Stefania Frigato, Marina Lasi

■ SerT Olbia

Rosalba Cicalò, Adriano Floris, Ida Flora Manca

■ SerT Sassari

Giovanni Carpentras, Danila Grazzini

■ SerT Nuoro

Nina Paola Giaccu, Carmina Lovicu

■ SerT Guspini

Renzo Atzei, Giuseppa Rosa Lai

15

■ SerT Macomer

Giovanni Cau

■ SerT Cagliari

Francesca Biancu