

# **STUDIO VEdTTE**

## **Valutazione dell'Efficacia dei Trattamenti per la Tossicodipendenza da Eroina**

Protocollo dello studio multicentrico

**Protocollo dello studio multicentrico VEdeTTE: Valutazione dell'Efficacia dei Trattamenti per la Tossicodipendenza da Eroina**

**Responsabili scientifici dello studio:**

Anna Maria Bargagli, Marina Davoli - Osservatorio Epidemiologico Regione Lazio

Fabrizio Faggiano - Dipartimento di SanitàPubblica - Universitàdi Torino

**Hanno partecipato alla progettazione dello studio ed alla stesura di questo protocollo:**

Osservatorio Epidemiologico Regione Lazio: Sonya Martin, Piero Casella.

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

Dipartimento di SanitàPubblica - Universitàdi Torino: Alberto Borraccino, Maria Nicolazzo, Antonio Scarmozzino, Daria Valenti, Elisabetta Versino, Alessio Vietti.

Clinica Psichiatrica - Universitàdi Ferrara: Roberto Boccalon.

Gruppi di Conduzione degli Studi Pilota: Daniela Antonelli, Clara Baladassarre, Stefano Betrti, Lucia Carlomagno, 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 Montana, 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.

Ministero della Sanità Giovanni Nicoletti.

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

## INDICE

|   |    |
|---|----|
| 1. Premessa   | 1  |
| 2. Obiettivo  | 2  |
| 3. Metodologia  | 2  |
| 3.1 Disegno dello studio  | 3  |
| 3.2 Interventi in studio  | 3  |
| 3.3 Definizione della popolazione in studio                           | 4  |
| 3.4 Criteri di inclusione   | 4  |
| 3.5 Inizio dello studio   | 4  |
| 3.6 Arruolamento  | 5  |
| 3.6.1 Definizione   | 5  |
| 3.6.2 Soggetti incidenti e reingressi                                 | 5  |
| 3.6.3 Soggetti prevalenti   | 5  |
| 3.6.4 Lettera di consenso informato                                   | 6  |
| 3.6.5 Rifiuti   | 6  |
| 3.6.6 Come procedere se la persona accetta di partecipare allo studio | 6  |
| 3.6.7 Come procedere se la persona rifiuta di partecipare allo studio | 7  |
| 3.6.8 Casi particolari  | 7  |
| 3.7 Raccolta delle informazioni                                       | 8  |
| 3.7.1 Gli strumenti di rilevazione dati                               | 8  |
| 3.7.2 Flusso delle informazioni                                       | 10 |
| 3.8 Misura degli esiti  | 12 |
| 3.9 Follow-up di mortalità  | 13 |
| 3.10 Dimensione del campione  | 13 |
| 3.11 Analisi dei dati   | 13 |
| 3.12 Protocollo dello studio  | 14 |
| 4. Aspetti organizzativi  | 14 |
| 4.1 Seminario di formazione   | 15 |
| 4.2 Coordinamento Nazionale   | 15 |
| 4.3 Centro di Coordinamento Regionale                                 | 15 |
| 4.4 SerT  | 16 |
| 5. Aspetti etici  | 16 |
| 6. Utilizzo e pubblicazione dei dati                                  | 17 |
| 7. Studio pilota  | 17 |
| 8. Fasi dello studio  | 18 |
| 9. Bibliografia   | 19 |
| 10. Lista degli allegati  | 20 |

## 1. Premessa

Tossicodipendenza è un termine piuttosto generico la cui definizione dovrebbe basarsi sul tipo di sostanza usata, sulla modalità e frequenza di assunzione e sul grado di dipendenza. In realtà la definizione di tossicodipendenza è spesso basata su criteri di desiderabilità ed accettabilità sociale piuttosto che su parametri legati alla "nocività" della sostanza e al tipo e grado di "dipendenza". Nella situazione italiana, quando si parla di tossicodipendenza, ci si riferisce in genere alla dipendenza da eroina assunta per via endovenosa per i seguenti motivi:

- più del 90% delle persone tossicodipendenti che si rivolgono ai servizi pubblici di assistenza ha problemi di dipendenza legati all'uso di questa sostanza (dati del Ministero della Sanità)
- esiste una forte associazione fra uso di eroina per via endovenosa e complicanze sanitarie gravi e di ampio impatto quali l'overdose e l'AIDS

Gli effetti dell'uso di droghe per via endovenosa sono ben documentati in letteratura e includono intossicazioni acute (overdose), morti violente, patologie renali croniche, malattie polmonari, endocarditi, epatiti B e C e AIDS (1,2).

Numerosi studi longitudinali di mortalità condotti su coorti di tossicodipendenti concordano nell'evidenziare un eccesso di mortalità dei tossicodipendenti rispetto alla popolazione generale dello stesso sesso ed età tale eccesso riguarda non solo l'overdose e l'AIDS ma anche cause non direttamente correlate all'uso di droga per via endovenosa (3-11).

I risultati di uno studio di mortalità su coorti di tossicodipendenti arruolate a Torino, Roma, Napoli e Cagliari (12), hanno evidenziato una profonda variabilità geografico-temporale nel rischio di morte tra i tossicodipendenti nello scorso decennio. I tassi di mortalità per tutte le cause variano, nell'intero periodo di follow-up (1980-1992), da 20.5/1000 anni-persona a Roma a 11.0/1000 anni-persona a Napoli e tendono ad aumentare verso la fine del periodo di follow-up ad eccezione di Napoli dove la mortalità raggiunge il massimo nel biennio 1983/84. Le principali cause di morte sono l'overdose, le cause violente e AIDS ma con alcune differenze tra i tossicodipendenti arruolati nelle diverse città. Tra le ipotesi formulate per spiegare tali differenze, il gruppo ESEDRA, che ha condotto lo studio multicentrico, ritiene probabile quella relativa alla eterogeneità degli interventi operati dai servizi presso i quali i tossicodipendenti sono stati arruolati. Le strategie terapeutiche per la tossicodipendenza da eroina assunta per via endovenosa sono molteplici ma riconducibili sinteticamente alle seguenti tipologie:

- i. trattamenti a mantenimento con farmaci sostitutivi;
- ii. trattamenti di detossificazione con farmaci sostitutivi;
- iii. trattamenti di detossificazione con farmaci antagonisti e/o sintomatici;
- iv. trattamenti psico-socio-riabilitativo.

Oltre a questa differenziazione degli approcci terapeutici esiste una notevole disomogeneità tra i servizi nell'offerta dei trattamenti: offerta basata sovente più su principi ideologici che non sulla considerazione delle evidenze di efficacia disponibili. Come conseguenza i servizi tendono a selezionare l'utenza in base alla possibilità o alla capacità della persona tossicodipendente ad aderire ai programmi terapeutici proposti. Alcuni studi osservazionali e trials controllati randomizzati hanno evidenziato l'efficacia del trattamento con metadone a mantenimento nel diminuire l'uso di droghe per via endovenosa, aumentare la ritenzione in trattamento, ridurre l'attività criminale

connessa con l'uso di droga e migliorare le condizioni di vita (stato di salute generale, livelli di occupazione ecc..) (13-14).

Nonostante questi esempi, si può affermare che gli studi sulla efficacia dei trattamenti per la dipendenza da eroina sono scarsi, spesso condotti con metodologie di dubbia validità in particolare in relazione ai trattamenti non farmacologici, e agli esiti di lungo termine.

Il disegno di studio più appropriato per valutare l'efficacia di un intervento rispetto ad un ben definito *outcome* è senz'altro il trial controllato randomizzato la cui realizzazione, anche in considerazione della realtà dei servizi in Italia, risulta difficile. E' quindi necessario ricorrere a studi di tipo osservazionale ben disegnati in modo da poter controllare l'effetto dei confondenti (età, sesso, gravità della tossicodipendenza, selezione dei servizi riguardo ai trattamenti, classe sociale, prevalenza d'infezione HIV ecc..) sulla relazione di occorrenza trattamento-esiti sulla salute.

Inoltre la disomogeneità degli approcci terapeutici tra i servizi e la mancanza, anche all'interno di realtà territoriali ristrette, di protocolli condivisi per i diversi tipi di trattamento rende difficile l'utilizzazione dei dati disponibili presso servizi diversi per studi di tipo caso-controllo o retrospettivo. Il gruppo di studio ESEDRA ha quindi promosso la realizzazione di uno studio multicentrico longitudinale prospettico allo scopo di valutare l'efficacia dei diversi interventi terapeutici effettuati nei SerT italiani considerando inizialmente come *outcome* la mortalità per overdose e cause violente.

In un secondo tempo, dopo la costruzione della coorte, verranno elaborati progetti ad hoc per la misura di outcome diversi (uso di sostanze illegali, comportamenti a rischio, situazione lavorativa e familiare etc). In questa prospettiva è utile sottolineare che non saranno oggetto dello studio i singoli atti compiuti dagli operatori in quanto non s'intende valutare il volume delle attività dei SerT bensì l'efficacia dell'approccio terapeutico.

## **2. Obiettivo**

Obiettivo dello studio è la valutazione dell'efficacia delle diverse tipologie di interventi effettuati dai SerT italiani per il trattamento della tossicodipendenza da eroina nella prevenzione della mortalità acuta (overdose, cause violente). Sarà valutato anche l'effetto dei trattamenti combinati, della lunghezza del trattamento e dell'interazione fra l'orientamento terapeutico del SerT e gli interventi.

## **3. Metodologia**

### **3.1 Disegno dello studio**

Studio longitudinale prospettico su una coorte multicentrica di tossicodipendenti utenti dei SerT. Dei soggetti arruolati, che saranno seguiti per periodi variabili (coorte dinamica), verranno raccolte dettagliatamente ed in modo standardizzato le informazioni sui trattamenti effettuati durante il periodo di osservazione.

Ciascun soggetto verrà incluso nella coorte al momento del primo accesso al servizio dopo l'inizio dello studio: la data di inizio del periodo di osservazione coinciderà con quella di apertura della prima Scheda per la Registrazione degli Interventi.

L'analisi dei dati mirerà a confrontare il rischio di morte per overdose e cause violente, durante e nei sei mesi successivi al periodo di osservazione, associato alle diverse tipologie di trattamento. A questo, si aggiungeranno altri esiti del trattamento che verranno raccolti con studi ad hoc, sia a livello regionale che nazionale.

### 3.2 Interventi in studio

Come anticipato sopra, lo studio intende valutare l'efficacia degli interventi effettuati nei SerT che hanno portata 'terapeutica'. Sono perciò esclusi tutti gli atti, anche medici, che non hanno espliciti obiettivi terapeutici, quali gli esami diagnostici, la somministrazione di questionari, l'anamnesi, i colloqui telefonici, la stesura di relazioni etc. Sarà valutato un ampio spettro di interventi effettuati nei SerT, distinguendo:

- trattamenti, intesi come interventi di durata variabile nel tempo e che comportano più somministrazioni farmacologiche o più atti professionali;
- prestazioni, intese come interventi di tipo puntuale.

Nella operatività dei SerT i singoli trattamenti vengono associati in programmi terapeutici che comprendono trattamenti farmacologici, psicologici e di sostegno. Il dettaglio utile alla valutazione di efficacia è quello dei trattamenti oppure quello delle singole prestazioni quando i trattamenti non sono descrivibili in modo standardizzato.

I trattamenti in studio saranno:

- Metadone a scalare: questo trattamento si differenzia dal mantenimento soprattutto per il suo obiettivo, fissato al momento della prescrizione, che è la disintossicazione in un arco di tempo variabile ma inferiore ai 6 mesi
- Metadone a mantenimento: in questo trattamento sono compresi le fasi di induzione, di riduzione scalare della dose di un mantenimento per stabilizzare il dosaggio. Gli scalari al termine di un mantenimento, con l'obiettivo di disintossicare, sono da considerare nella categoria precedente.
- Disintossicazione con sintomatici e/o antagonisti
- Naltrexone
- Farmaci sintomatici non sostitutivi
- Psicoterapia (individuale, di gruppo, familiare/di coppia)
- Inserimento in strutture comunitarie (residenziali, semiresidenziali, centro crisi/pronta accoglienza)
- Consulenza (a carattere psicologico, sanitario, sociale e/o giuridico)
- Sostegno/accompagnamento (individuale, familiare/di coppia, di gruppo)
- Informazione/orientamento/borse lavoro/inserimento lavorativo

I trattamenti o le prestazioni non inquadrabili in questa lista non vanno registrati e non saranno oggetto di studio. La descrizione dettagliata dei diversi tipi di trattamento e prestazioni e la relativa definizione sono specificati nella Scheda di Registrazione Interventi (allegato 1), che contiene:

- un glossario delle definizioni degli interventi e relativi codici

- le istruzioni dettagliate per la compilazione

### 3.3 Definizione della popolazione in studio

Saranno inclusi nella coorte gli assuntori di eroina che entrano in contatto con un operatore di un SerT partecipante, a partire dal giorno di inizio dello studio. Il reclutamento e la registrazione degli interventi avranno una durata di 18 mesi dall'inizio dello studio.

Verranno considerate le seguenti tipologie di soggetti:

- incidenti: coloro che entrano in trattamento per la prima volta presso il SerT partecipante;
- reingressi: soggetti non in carico al momento dell'inizio dello studio ma già in trattamento in passato presso il SerT;
- prevalenti: coloro che alla data di inizio dello studio sono in carico presso il SerT e stanno effettuando un trattamento.

### 3.4 Criteri di inclusione

- Uso di eroina come motivo dell'ingresso in trattamento
- Accesso al SerT per motivi terapeutici
- Cittadinanza italiana
- Maggiore età
- Disponibilità dei dati anagrafici necessari all'accertamento dello stato in vita
- Saranno arruolabili anche:
  - soggetti inviati ai servizi dalle prefetture, purché accedano ad un percorso di trattamento
  - soggetti residenti in una area esterna al bacino di utenza del SerT in cui avviene il contatto e l'apertura del trattamento, purché stabilmente in carico
  - soggetti in AIDS conclamato.

### 3.5 Inizio dello studio

Si intende per inizio dello studio una data compresa fra il 1/7/98 e il 30/9/98, scelta dal singolo SerT partecipante. La data scelta deve essere successiva alla partecipazione al seminario di formazione da parte del referente del SerT.

### 3.6 Arruolamento

#### 3.6.1 Definizione

Si intende per arruolamento: l'informazione sulle caratteristiche e sugli scopi dello studio, l'ottenimento dell'adesione attraverso la firma della lettera di consenso (allegato 2) e, qualora il soggetto dia il consenso, la somministrazione del Questionario di Ingresso (allegato 3). Per i prevalenti il momento dell'arruolamento è preceduto dall'inizio della registrazione dei trattamenti sulla apposita scheda, che deve avvenire al momento del primo accesso del soggetto al servizio dopo l'inizio dello studio.

### 3.6.2 Soggetti incidenti e reingressi

Se si presenta al SerT, per la prima volta o per un reingresso, un soggetto che soddisfa i requisiti della popolazione in studio, egli verrà reclutato e avrà inizio la registrazione del piano terapeutico sulla Scheda di Registrazione degli Interventi.

### 3.6.3 Soggetti prevalenti

Tutti gli utenti in carico alla data di inizio dello studio sono candidati al reclutamento. Dato che ciò rappresenta un carico di lavoro pesante per molti servizi, lo studio ha adottato un modello di reclutamento a diluizione: a) la Scheda di Registrazione degli Interventi viene compilata a partire dal primo giorno in cui il soggetto accede al SerT dopo la data di inizio dello studio (momento in cui inizia il periodo di osservazione), b) l'utente viene arruolato entro un tempo variabile da 2 a 6 mesi dall'inizio dello studio.

Il tempo di diluizione dipende dal rapporto utenti/operatori (rapporto  $\leq 28$ , 2 mesi;  $> 28$ , 4 mesi;  $> 30$ , 6 mesi).

Per evitare che le caratteristiche individuali dell'utente influenzino il tempo del suo arruolamento, con conseguente selezione della popolazione in studio, la diluizione deve essere randomizzata attraverso la procedura descritta di seguito.

#### Procedura di randomizzazione

- All'inizio dello studio è necessario stabilire una lista numerata degli utenti in carico. Tale lista potrà essere complessiva o specifica per operatore;
- Da tali liste verranno, all'inizio dello studio, selezionati gli utenti da reclutare entro ogni periodo. Il periodo potrà essere rappresentato dal mese o dalla settimana, a seconda del modello organizzativo del singolo SerT.
- La selezione deve avvenire in modo randomizzato, utilizzando le tabelle di numeri casuali in allegato 4.
- L'accesso al primo numero estratto nella tabella deve avvenire in modo casuale (chiudendo gli occhi e puntando un matita sulla tabella).
- Dal primo numero, si selezioneranno i numeri posti successivamente ad esso nella tabella. La progressione potrà avvenire in qualunque senso, purché definito a priori.
- I soggetti selezionati saranno quelli il cui numero d'ordine della lista corrisponde ai numeri estratti dalla tabella.
- I soggetti selezionati verranno ovviamente esclusi dai sorteggi successivi.
- Tutta la procedura deve avvenire sotto la supervisione del referente del SerT.

I soggetti selezionati vanno reclutati al primo accesso al servizio nel periodo di sorteggio.

Qualora il soggetto non si presenti all'appuntamento nel periodo di sorteggio, verrà reclutato al successivo accesso al servizio



Il Questionario di Ingresso potrà essere somministrato anche da un tirocinante o da un borsista, purché addestrati *ad hoc*. La parte sanitaria dovrà invece essere compilata da un medico o da un infermiere, sez. 8 con intervista, sez. 9 dalla cartella.

#### 3.6.4 Lettera di consenso informato

La lettera per il consenso informato (allegato 2) deve essere presentata alla persona fornendo eventualmente ulteriori informazioni sulle finalità dello studio e rassicurazioni sulle modalità di trattamento dei dati personali (anonimato del Questionario e della scheda al momento dell'invio, pubblicazione strettamente anonima, protezione dall'accesso di estranei ai dati nominativi, protezione dei dati su personal computer, ecc). Se la persona accetta di collaborare dovrà apporvi in modo chiaro il proprio nome, cognome, la data e la firma.

La lettera del consenso informato deve rimanere al servizio.

#### 3.6.5 Rifiuti

Per gli utenti che non acconsentono a partecipare allo studio saranno comunque registrate le informazioni necessarie a definirne le caratteristiche socio-demografiche, d'uso delle sostanze stupefacenti, sui precedenti trattamenti e altre variabili confondenti, attraverso l'uso di una scheda sintetica (sezione 2 del Questionario di Ingresso), al fine di valutare possibili distorsioni da selezione. I dati saranno recuperati dalle cartelle cliniche.

#### 3.6.6 Come procedere se la persona **accetta** di partecipare allo studio:

1. Completare sul frontespizio del Questionario il codice identificativo e riportare il nome, il cognome e la qualifica dell'operatore; la data di compilazione deve riferirsi al giorno in cui viene effettivamente somministrato il Questionario completo;
2. specificare la tipologia dell'utente, il sesso e la modalità di accesso al SerT in occasione dell'attuale contatto;
3. alla voce "arruolato", barrare la casella  SI;
4. compilare **subito** la data di nascita, comune di nascita e comune di residenza (il resto del Questionario può essere somministrato in un momento successivo);
5. inserire lo stesso codice identificativo sulla Scheda di Registrazione degli Interventi e registrare la data di apertura sulla Scheda stessa;
6. registrare sulla Scheda il primo intervento effettuato dalla persona in seguito a quel contatto con il SerT o quello in corso se il soggetto è un prevalente (riportando la data di inizio effettivo del trattamento);
7. riportare sul modello SVEIT cognome, nome dell'utente e codice identificativo;

Il Questionario di Ingresso deve essere poi somministrato partendo dalla sezione 3.

#### 3.6.7 Come procedere se la persona **rifiuta** di partecipare allo studio:

1. completare il codice identificativo sul frontespizio del Questionario e riportare nome, cognome, la qualifica dell'operatore e la data di compilazione;

2. specificare la tipologia dell'utente che ha rifiutato, il sesso, la modalità dell'accesso al SerT in quell'occasione e il motivo del rifiuto (da codificare, se non espresso in modo esplicito, come "non rilevato");
3. alla voce "arruolato", barrare la casella  NO;
4. compilare sulla base di quanto contenuto in cartella le informazioni della sezione 2 "non arruolati causa rifiuto";
5. inviare il Questionario al centro regionale per la registrazione, senza riportare sul modello SVEIT (vd oltre) alcuna informazione;
6. mantenere nella cartella clinica del paziente la lettera di consenso non firmata, in cui sarà stato segnalato il rifiuto, per impedire che gli venga riproposta la partecipazione.

La data di nascita, il comune di nascita e di residenza non devono essere compilati per gli utenti che non danno il consenso alla partecipazione allo studio.

### 3.6.8 Casi particolari

#### 1. Soggetti seguiti in carcere

Se al momento dell'inizio dello studio l'utente è in carcere, non va reclutato. Se però egli entra in carcere dopo l'inclusione nello studio (cioè dopo l'apertura della Scheda di Registrazione degli Interventi), rimane nello studio. Considerato il possibile effetto protettivo del carcere nei confronti dell'overdose (per la minore, teoricamente nulla, disponibilità di sostanza illegale), è necessario registrare il periodo di carcerazione nella scheda degli interventi (vd istruzioni relative).

#### 2. Soggetti in comunità

Tutti gli utenti in comunità al momento dell'inizio dello studio sono dei candidati al reclutamento. Nel caso la comunità sia distante dal SerT di riferimento e non siano previste visite, nel periodo di reclutamento, il caso dovrà essere riferito al centro di Coordinamento Regionale che si incaricherà di contattare il SerT aderente allo studio VEdeTTE più vicino alla comunità chiedendogli di arruolare il soggetto. In questo caso il SerT più vicino alla comunità è tenuto a sottoporre la lettera di consenso e il Questionario di ingresso, mentre gli altri strumenti di rilevazione vanno compilati dal SerT di riferimento.

#### 3. Utenti Coinvolti dallo studio Pilota

Gli utenti coinvolti dallo studio Pilota vanno invitati a partecipare allo studio definitivo, e, in caso di accettazione:

- si dovrà richiedere la firma della lettera di consenso;
- dovranno essere ripresentate alcune domande del Questionario di Ingresso;
- le altre domande verranno desunte dal Questionario Pilota, a cura dei borsisti regionali;
- per tutte le altre procedure, sono omologabili agli altri candidati all'arruolamento. Per ulteriori dettagli cfr Allegato 5.

### 3.7 Raccolta delle informazioni

### 3.7.1 Strumenti di rilevazione dati

Gli strumenti utilizzati per la rilevazione dei dati sono:

- a) Scheda Anagrafica del SerT (allegato 6)
- b) Questionario di Ingresso
- c) Scheda di Registrazione degli Interventi

a) La Scheda Anagrafica SerT è uno strumento che risponde a due obiettivi:

- i. raccolta di informazioni organizzative relative ai SerT coinvolti (numero di cartelle aperte, numero di utenti seguiti nell'anno etc);
- ii. definizione, seppure sintetica, della 'filosofia' del SerT. Alcuni autori infatti sottolineano che, oltre al trattamento in sè, questo aspetto può costituire un fattore di selezione della popolazione utente (per esempio gli utenti che cercano un trattamento sostitutivo permanente evitano di accedere ad un servizio notoriamente *'abstinence oriented'*), oltre che un cofattore causale attraverso l'immagine del trattamento che l'operatore dà all'utente (effetto *placebo*).

b) Il Questionario di Ingresso ha l'obiettivo di raccogliere per ciascun tossicodipendente arruolato le informazioni necessarie per l'accertamento dello stato in vita, sulle caratteristiche socio-demografiche e d'uso delle sostanze stupefacenti e sui possibili fattori confondenti la relazione tra il trattamento e l'effetto sulla salute. Si intende per fattore confondente ciò che condiziona la decisione dell'operatore nella scelta del trattamento e che potrebbe essere associato all'esito in studio:

- i. stato di salute (presenza di infezione HIV, HBV, HBC, salute mentale);
- ii. gravità della dipendenza (modalità e frequenza di assunzione dell'eroina, uso di altre sostanze..);
- iii. precedenti trattamenti (tipologia, tipo di servizio presso il quale i precedenti trattamenti sono stati effettuati, tempo dall'ultimo trattamento..);
- iv. pregressi episodi di overdose (numero episodi nella vita, numero negli ultimi 6 mesi, informazioni più dettagliate sull'episodio di overdose più recente: durante un trattamento, quale tipo di trattamento..).

NB. Le informazioni relative a: nome, cognome, data di nascita e luogo di residenza, sono essenziali per la ricerca dello stato in vita; la mancanza di uno di questi dati rende impossibile rintracciare il soggetto. E' indispensabile assicurare la massima accuratezza nella registrazione di tali informazioni.

c) La Scheda di Registrazione degli Interventi è lo strumento per raccogliere con il massimo dettaglio e la massima standardizzazione i dati relativi a tutti i trattamenti intrapresi e le prestazioni ricevute dal soggetto arruolato nel corso dei 18 mesi previsti dallo studio.

L'informazione che deve essere registrata è quella relativa alla reale effettuazione (assunzione di un farmaco, partecipazione ad una seduta etc.) del trattamento. Qualora il trattamento sia somministrato in luogo diverso dalla prescrizione, la

registrazione dei dati relativi a quell'intervento va effettuata dopo consultazione della documentazione relativa alla reale assunzione da parte dell'utente.

Per ogni trattamento dovranno essere rilevate le informazioni relative a:

- i. tipologia del trattamento;
- ii. date di inizio e fine di ogni trattamento (comprese le sospensioni di breve durata, definite nella scheda);
- iii. per i trattamenti metadonici, dosaggi (iniziale, medio, finale); per i trattamenti non farmacologici, tipo di colloquio (di gruppo, individuale, con i familiari ..), cadenza degli incontri settimanali, durata dei colloqui;
- iv. tipo e data della chiusura del trattamento;
- v. per i soggetti seguiti in carcere, la data di ingresso e di uscita dal carcere stesso. Questa informazione deve essere recuperata dall'operatore o tramite contatti diretti con il carcere o direttamente dall'utente arruolato.

La singola riga di trattamento va aperta al momento della prescrizione del trattamento, registrandone il tipo, la data e, quando richiesto la dose iniziale a cura dell'operatore che la effettua. Le altre voci della scheda verranno compilate in seguito, quando il trattamento si sarà stabilizzato per quanto riguarda informazioni quali la dose media e la cadenza, o al termine del trattamento per quanto riguarda la data e la dose di fine trattamento. Queste informazioni potranno eventualmente essere registrate da un tirocinante o da un borsista a condizione che sia stato formato *ad hoc*. La formazione di tale figura dovrà essere effettuata a cura del Centro di Coordinamento Regionale. La chiusura della riga di trattamento, con l'informazione sulla data di chiusura, deve avvenire nel più breve tempo possibile dall'avvenuto termine del trattamento (vd. definizione di fine trattamento nella Scheda Interventi), o dalla fine dello studio.

Il primo intervento registrato sulla scheda riguarda il trattamento (o i trattamenti) al momento dell'inclusione del soggetto nello studio. Per quanto riguarda i soggetti prevalenti la data e la dose di inizio da registrare sono relative all'inizio reale del trattamento in corso, anche se antecedente la data di reclutamento della persona nello studio.

Ogni volta che il tipo di trattamento varia come definizione di codice, oppure come dosaggio (vd istruzioni Scheda Trattamenti), è necessario chiudere la riga del trattamento vecchio, completandola con tutte le informazioni necessarie e aprire una nuova riga, con i dati aggiornati. Le date di chiusura della riga precedente e di apertura della riga successiva saranno consecutive.

Su ogni scheda sarà possibile registrare i dettagli di 20 trattamenti; Qualora il numero degli interventi effettuati nell'arco del semestre, ecceda quello previsto dalla Scheda (n=20), si dovrà usare una nuova Scheda utilizzando questa procedura:

1. riportare esattamente il nome ed il cognome dell'utente e il codice identificativo sul frontespizio della nuova scheda;
2. riportare esattamente il codice identificativo sulla pagina della nuova scheda riservata alla registrazione degli interventi;
3. registrare la data di chiusura sulla prima scheda e quella di apertura su quella nuova;
4. riportare nella prima scheda, il numero "01" nella alla voce "SCHEDA N° |\_|\_|", situata sul frontespizio e in alto a destra della pagina riservata alla registrazione degli interventi;

5. riportare nella nuova scheda, il numero "02" nella alla voce "SCHEDA N° [ ][ ]", situata sul frontespizio e in alto a destra della pagina riservata alla registrazione degli interventi;
6. qualora fossero necessarie altre Schede, ripetere questa procedura continuando progressivamente la numerazione delle schede alla voce "SCHEDA N° [ ][ ]" e registrando data di chiusura ed apertura delle Schede.

Allo scadere del semestre devono essere fotocopiate e inviate le pagine riservate agli interventi di tutte le Schede utilizzate per la stessa persona nel corso del semestre.

I servizi che hanno più poli di somministrazione di trattamento (per esempio un polo clinico e uno psicologico) possono prevedere di aprire per ogni paziente una seconda Scheda di Registrazione degli Interventi (Scheda Bis), che sarà cura dell'operatore compilare per quanto riguarda il codice utente e crocettare alla voce *bis*.

### 3.7.2 Flusso delle informazioni

Il Questionario di Ingresso è anonimo e solo sulla Scheda Interventi compariranno il nome ed il cognome della persona arruolata insieme al suo codice pre-assegnato sul Questionario di ingresso. La scheda Registrazione Interventi rimarrà al Servizio, mentre verrà inviata al centro di coordinamento regionale, la sola fotocopia della terza pagina della scheda stesso, sulla quale compare unicamente il codice utente.

Il collegamento tra il nominativo della persona arruolata e il suo codice identificativo è reso possibile dal modello SVEIT (allegato 7), in cui devono essere riportati per ogni soggetto il nome, il cognome ed il corrispondente codice identificativo (ogni modello ha 20 righe). Tale modello deve essere spedito, allo scadere del semestre, nello stesso momento dei questionari e delle Schede Interventi relativi ai soggetti arruolati in quel periodo ma in una busta separata e bianca, senza cioè riferimento al tipo di servizio che effettua la spedizione (timbri del SerT, ASL ecc..).

Sul modello SVEIT devono essere compilate le informazioni richieste nella parte iniziale, cioè:

1. codice Regione e codice Centro (rispettivamente codice ISTAT e codice assegnato al SerT dal Ministero della Sanità);
2. periodo di compilazione dei Questionari e delle Schede relativi al quell'invio (DA gg [ ][ ], mm [ ][ ], aa [ ][ ] A [ ][ ] gg, [ ][ ] mm, [ ][ ] aa);
3. devono di seguito essere riportati, per gli utenti che hanno aderito allo studio, nome, cognome e il relativo codice identificativo

NB. Nel caso di utenti che hanno rifiutato, non va riportata alcuna informazione.

| DOCUMENTO                        | FREQUENZA DI INVIO AL CENTRO DI COORDINAMENTO REGIONALE |
|----------------------------------|---|
| <i>Questionario di Ingresso:</i> | ogni 6 mesi   |
| <i>Scheda Anagrafica SerT</i>    | ogni 4 mesi   |

|  |                    |
|--|--------------------|
| <i>Scheda di Registrazione Interventi</i><br>(solo fotocopia della 3° pagina)  | ogni 6 mesi        |
| <i>Modello SVEIT</i><br>(in busta separata e priva di riferimenti al servizio) | ogni 6 mesi        |
| <i>Lettera di Consenso</i>   | rimane al servizio |

### Codice identificativo individuale

Per ragioni di confidenzialità a tutti i partecipanti allo studio sarà assegnato, al momento del primo contatto con un SerT coinvolto, un codice identificativo unico, composto nel modo seguente:

|         |        |               |
|---------|--------|---------------|
| Regione | Centro | Codice utente |
| □□□□    | □□□□□□ | □□□□□□        |

- il codice della Regione consiste nel codice ISTAT corrispondente, compilato a cura dell'operatore
- il codice Centro consiste nel codice Ministero della Sanità (vd allegato 8, che contiene anche il codice ISTAT della regione) compilato a cura dell'operatore
- il Codice utente è un codice progressivo univoco e verrà prestampato sul Questionario di ingresso.

Sulla Scheda Interventi l'intero codice identificativo deve essere compilato dall'operatore (non ci sono parti prestampate): il Codice utente prestampato sul Questionario deve essere copiato sulla scheda relativa agli interventi della stessa persona.

### Questionario di Ingresso

I Questionari di ingresso, sia quelli degli arruolati che quelli di coloro che hanno rifiutato, dovranno essere inviati al Centro di Coordinamento Regionale con una frequenza semestrale, per la verifica e la registrazione delle informazioni raccolte.

Il Questionario sarà anonimo nel momento dell'invio al Centro di Coordinamento Regionale ma riporterà il Codice Identificativo (regione, centro e utente) che funzionerà da chiave univoca di accoppiamento tra l'individuo e ogni informazione raccolta su di lui.

Unitamente ai Questionari, ma in busta separata, dovrà essere inviato il modulo Sveit (allegato 7) su cui saranno riportati nomi e cognomi degli arruolati e con i corrispondenti Codici Identificativi. Non devono essere inseriti nel modulo i soggetti che hanno rifiutato.

### Scheda Registrazione Interventi

La scheda sarà costituita da due fogli:

- il primo completo di nome e cognome e di codice identificativo, che rimarrà al servizio
- il secondo, non conterrà il nome ed il cognome ma il solo codice identificativo
- il secondo foglio sarà da inviare, in fotocopia, al Centro di Coordinamento Regionale a scadenza semestrale. Ad ogni scadenza, con l'aiuto dei borsisti dello studio, saranno chiuse tutte le linee di trattamento con la data di termine e l'esito effettivi del trattamento. Per i trattamenti in corso al momento della chiusura semestrale sarà riportato il codice 4 nella colonna Esito. Verrà poi aperta una nuova scheda, in cui verranno riportati i dati individuali e tutti i trattamenti ancora aperti, segnando come relativa data di inizio, quella di reale apertura del trattamento (la stessa riportata sulla scheda precedente).
- Sulle Schede devono essere registrate le relative date di apertura e di chiusura. La data di apertura corrisponde alla data di prima registrazione di un intervento nella Scheda e cioè: i) la data di prescrizione del primo intervento per gli incidenti; ii) la data di primo accesso al servizio dopo la data di inizio dello studio per i prevalenti; iii) la data di apertura della Scheda dopo la chiusura semestrale; iv) la data di prescrizione del primo intervento su una nuova Scheda nel corso dello stesso semestre. La data di chiusura può corrispondere i) alla data di fine dello studio; ii) alla data della chiusura semestrale; iii) alla data di chiusura dovuta alla necessità di registrare su una nuova Scheda interventi effettuati nell'ambito dello stesso semestre. In questo caso la data di chiusura corrisponderà alla data di apertura della Scheda successiva.

### 3.8 Misura degli esiti

Per misurare l'efficacia dei trattamenti in modo non distorto è opportuno che gli *outcomes* dello studio siano di breve latenza e siano facilmente rilevabili per tutta la popolazione, al fine di raggiungere una elevata completezza del *follow-up*. In questa fase dello studio verrà utilizzata la mortalità acuta per cause violente e per overdose. Per distinguere la mortalità per overdose da oppiacei da quella dovuta ad altre sostanze sulle quali l'effetto protettivo dei trattamenti con agonisti e antagonisti degli oppiacei è verosimilmente nullo, sarà necessario recuperare informazioni più accurate sui referti degli esami di laboratorio routinariamente effettuati dagli istituti di Medicina Legale.

Un altro outcome che verrà in questa prima fase misurato sarà la ritenzione in trattamento.

In una seconda fase, una volta impostata la coorte, dovrà essere messo a punto un progetto per la misura di outcome differenti (uso di sostanze illegali, comportamenti a rischio, situazione lavorativa e familiare etc) che richiedono la raccolta di informazioni direttamente presso l'utente coinvolto. Per questo studio sarà necessario progettare procedure di contatto adeguate a ridurre al minimo i persi al *follow-up*.

### 3.9 *Follow-up* di mortalità

Il periodo di *follow-up* di mortalità per ciascun soggetto avrà inizio al momento dell'ingresso nella coorte (data di apertura della prima scheda di registrazione degli Interventi dopo l'inizio della studio) e durerà sei mesi oltre la fine dell'arruolamento e della registrazione degli interventi. Per ogni soggetto incluso nella coorte l'accertamento

dello stato in vita verrà effettuato al comune di ultima residenza (se il dato non è disponibile presso il comune di nascita); nel caso in cui il soggetto risulti emigrato, verrà seguito nel suo percorso anagrafico. Fonti alternative alla ricerca anagrafica sono da considerarsi solo l'utilizzo di informazioni che documentino l'esistenza in vita del soggetto (es. firma del soggetto sul piano terapeutico del servizio, presso il quale è ancora in carico e quindi successiva alla data di fine del follow-up).

Per i soggetti deceduti dovranno essere recuperate le informazioni relative al comune e alla data di morte. La richiesta della causa di morte dovrà essere inoltrata al comune in cui è avvenuto il decesso; la codifica delle cause verrà svolta centralmente da un esperto ISTAT presso l'Osservatorio Epidemiologico del Lazio.

### 3.10 Dimensione del campione

Questa fase dello studio ha l'ambizione di misurare l'effetto sulla mortalità di tutti i principali trattamenti effettuati nei SerT, sia da soli che in combinazione.

Nello studio di mortalità condotto su una coorte multicentrica di tossicodipendenti in trattamento arruolata a Torino, Roma, Napoli e Cagliari (12), sono stati stimati un tasso annuo di mortalità per overdose di circa 5 per 1000 anni-persona e un tasso di mortalità per cause violente di circa 3 per 1000 anni-persona. Per poter stimare un rischio relativo di decesso pari a 2 ad un livello di significatività statistica del 5% e con una potenza dell'80%, sarà necessario arruolare circa 5000 tossicodipendenti per ogni tipologia di trattamento. Dimensioni minori del gruppo in studio assicureranno stime di rischio meno stabili statisticamente.

### 3.11 Analisi dei dati

La rigorosa registrazione del periodo di permanenza di ciascun soggetto in una modalità di trattamento, consentirà di calcolare (tramite il programma OCMAP) il contributo di ciascun soggetto in termini di anni-persona e quindi di ottenere il denominatore per il calcolo dei tassi di mortalità

I tassi standardizzati diretti verranno calcolati utilizzando come popolazione standard gli anni persona dell'intera coorte arruolata. Per il confronto della mortalità per tutte le cause e causa specifica tra i vari gruppi di trattamento verranno stimati, secondo Poisson, i rischi relativi (e gli intervalli di confidenza al 95%) aggiustati per i fattori confondenti.

Le analisi verranno condotte in una prima fase su tutti gli arruolati e poi in maniera separata per incidenti e prevalenti rispetto al trattamento in modo da controllare l'eventuale distorsione indotta dalla maggiore facilità di reclutamento dei prevalenti.

Le analisi verranno effettuate sia la per coorte multicentrica che per tutte le sottocoorti che avranno una potenza sufficiente

### 3.12 Protocollo dello studio



Ruolo di questo protocollo è di rendere pubbliche le metodologie dello studio sia per scopi di trasparenza che di standardizzazione delle procedure in tutti i centri che a livello nazionale partecipano allo studio medesimo .

Tutte le modifiche ed integrazioni al presente protocollo verranno pubblicate in una Newsletter che verrà diffusa periodicamente presso tutti in centri partecipanti.

#### **4. Aspetti organizzativi**

La responsabilità scientifica dello studio spetta all'Osservatorio Epidemiologico della Regione Lazio, nelle persone di Anna Maria Bargagli e di Marina Davoli, e al Dipartimento di Sanità Pubblica dell'Università di Torino, nella persona di Fabrizio Faggiano, cui spettano i seguenti compiti.

- organizzazione di corsi di formazione dei referenti regionali e degli operatori scelti come referenti presso i servizi dove si effettuerà l'arruolamento dei soggetti (al fine di garantire l'accuratezza e l'omogeneità della rilevazione delle informazioni)
- stampa degli strumenti di rilevazione delle informazioni
- elaborazione del software per la gestione dei dati
- controllo della qualità dei dati rilevati presso i SerT partecipanti allo studio e registrati al livello dei Centri di Coordinamento Regionale
- analisi dei dati e pubblicazione dei risultati relativi alla coorte multicentrica

Il coordinamento avverrà secondo gli indirizzi e le decisioni del Coordinamento Nazionale.

##### **4.1 Seminario di formazione**

Durante i mesi di luglio e settembre verrà organizzato un seminario di formazione rivolto ai referenti dei SerT partecipanti allo studio. Gli obiettivi di questo seminario sono:

- a) presentazione del disegno dello studio
- b) uso corretto degli strumenti di rilevazione
- c) uso corretto dei flussi di informazione
- d) standardizzazione della raccolta dati

Sarà compito del referente di SerT formare gli altri operatori del servizio all'uso degli strumenti dello studio, eventualmente con l'ausilio dei referenti regionali. I SerT partecipanti potranno iniziare il reclutamento dopo che il proprio referente abbia partecipato al seminario di formazione.

Il corso verrà riproposto in quattro repliche, distribuite sul territorio nazionale in modo da favorire i partecipanti delle varie regioni.

##### **4.2 Coordinamento Nazionale**

Il Gruppo di Coordinamento Nazionale sarà formato dai responsabili scientifici dello studio, da due rappresentanti per ogni regione partecipante, oltre che da chiunque il coordinamento stesso decida di coinvolgere come esperto per problemi specifici. Il Gruppo di Coordinamento Nazionale avrà il compito di definire il protocollo dello studio, compresi gli strumenti di rilevazione delle informazioni (che saranno stati precedentemente discussi con i partecipanti allo studio nel corso di seminari organizzati a questo scopo), le modalità di analisi dei dati e di revisione del documento per la pubblicazione dei risultati come gruppo multicentrico.

Il Gruppo di Coordinamento Nazionale si riunirà con regolarità per il monitoraggio dell'andamento dello studio in ogni sua fase, e potrà prendere decisioni riguardo alla pubblicazione dei risultati a livello nazionale.

#### 4.3 Centro di Coordinamento Regionale

In ogni Regione dovrà essere individuato un Centro di Coordinamento, con il coinvolgimento dei membri ESEDra, con funzioni di organizzazione e riferimento per i servizi coinvolti nello studio. Esso dovrà avere almeno una figura di borsista.

Il Centro di Coordinamento Regionale avrà i seguenti compiti:

- verifica almeno bimestrale della qualità della compilazione delle schede di registrazione dei trattamenti, in particolare relativamente alla chiusura degli stessi;
- verifica della completezza e della qualità delle informazioni inviate dai SerT;
- registrazione dei dati su supporto magnetico, tramite un software elaborato ad hoc dall'Osservatorio Epidemiologico Regione Lazio (oppure tramite ditte specializzate purchè la registrazione avvenga secondo il tracciato record previsto dal software preparato per lo studio in formato txt o dbf);
- accertamento dello stato in vita dei soggetti arruolati e accertamento delle cause di morte;
- invio all'Osservatorio Epidemiologico del Lazio delle informazioni registrate su supporto magnetico in forma anonima.

I dati depositati presso il Centro di Coordinamento regionale devono essere oggetto di protezioni specifiche:

- i materiali cartacei anonimi vanno mantenuti separati dalle schede Sveit. Queste ultime vanno tenute in armadi metallici, chiusi a chiave;
- i dati registrati su supporto magnetico devono essere sempre mantenuti anonimi. Il file che permetterà di renderli anonimi deve essere custodito in un altro computer rispetto ai primi. Tutti i computer in cui vengano custoditi i dati dello studio vanno protetti da parole chiave sia a livello dell'accesso alla macchina che di quello dell'accesso al file;
- i locali in cui sono custoditi sia gli armadi che i computer devono essere chiusi a chiave qualora incustoditi;
- la chiave degli armadi, dei locali e le parole chiave di accesso ai dati magnetici sono custodite dal responsabile del Centro regionale o da persone da lui delegate.

I Centri regionali dovranno notificare al Garante della Privacy il possesso dei dati.

#### 4.4 SerT

All'interno di ogni SerT partecipante allo studio dovrà essere individuato un referente, scelto fra gli operatori con maggiore esperienza, che avrà il compito di seguire e coordinare il lavoro relativo all'arruolamento dei tossicodipendenti nella coorte e alla raccolta delle informazioni, nonché di affrontare e risolvere eventuali problemi locali. I referenti dei SerT coinvolti nello studio nelle diverse regioni saranno tenuti a partecipare a corsi di formazione organizzati dai coordinatori dello studio, al fine di garantire l'omogeneità e la massima standardizzazione delle procedure di raccolta delle informazioni. Al referente spetterà quindi il compito di organizzare la formazione degli altri operatori del servizio.

#### 5. Aspetti etici

Lo studio potrebbe violare almeno due valori etici individuali propri dei soggetti sotto osservazione: il principio dell'autonomia e quello del beneficio (16). Per quel che riguarda il primo principio, l'arruolamento dei soggetti avverrà soltanto dopo che gli stessi avranno espresso un consenso informato; la confidenzialità dei dati individuali verrà garantita attraverso il vincolo del segreto professionale per ricercatori e operatori dei SerT (segreto d'ufficio per i non professionisti), attraverso la separazione del nome dei soggetti dalle relative schede nonché tramite l'archiviazione delle informazioni in *files* protetti da *password*. Per quanto riguarda il principio del beneficio, stimato sulla base del rapporto fra costi individuali e benefici, i soggetti in studio non subiranno alcun costo, essendo lo studio basato sull'analisi di dati epidemiologici, e avranno come beneficio l'auspicabile adattamento delle prassi terapeutiche a quelle rivelate più efficaci nel proteggere la loro salute.

#### 6. Utilizzo e pubblicazione dei dati

Gli aspetti metodologici e i risultati dello studio multicentrico, saranno descritti in un rapporto nazionale che riporterà i nomi di tutti coloro che avranno partecipato alla realizzazione dello studio, specificando il ruolo avuto nella collaborazione.

Per la pubblicazione dei risultati dello studio multicentrico su riviste scientifiche nazionali o internazionali, verranno adottati i criteri stabiliti dall'International Committee of Medical Journal Editors. Il diritto all'authorship sarà basato sul contributo sostanziale dei partecipanti allo studio a:

- disegno dello studio, analisi e interpretazione dei dati
- stesura dell'articolo e sua revisione critica
- approvazione finale del documento da sottomettere per la pubblicazione

Ogni centro potrà elaborare e pubblicare i dati raccolti nel proprio territorio, purché venga citata l'origine dei dati. Ogni centro potrà inoltre proporre e condurre analisi dell'intera popolazione in studio, alternative o complementari a quelle condotte dal centro coordinatore; i risultati di tali analisi potranno tuttavia essere utilizzati, divulgati e pubblicati esclusivamente con il consenso di tutti i centri partecipanti e quindi sempre come lavoro del gruppo multicentrico.

## 7. Studio pilota

Gli strumenti di raccolta dati e il protocollo in uso in per lo studio Vedette sono stati testati nel corso di una studio pilota. Tale studio si è svolto durante i mesi di novembre 1997-gennaio 1998. Gli obiettivi di tali lavoro sono stati:

- test di tre modelli di reclutamento dei prevalenti (allegato 9)
- test di due modelli di lettera di consenso informato (allegato 9)
- misura della riproducibilità del Questionario di Ingresso
- stima della validità della Scheda Registrazione Interventi
- valutazione della fattibilità dello studio

I protocolli dello studio pilota così come le schede di raccolta delle informazioni sono riportate in allegato (allegato 10).

## 8. Fasi dello studio

| FASI                                    | TEMPO                                    |
|---|--|
| Formazione operatori                    | luglio-settembre 1998                    |
| Inizio dello studio                     | variabile dal 1/7/98 al 30/9/98          |
| Durata della osservazione presso i SerT | 18 mesi                                  |
| Termine dello studio                    | Fra gennaio e aprile 2000                |
| Inizio follow-up di mortalità           | inizio dello studio                      |
| Termine follow-up di mortalità          | 6 mesi dopo il termine dell'osservazione |
| Analisi descrittive                     | 2000                                     |
| Analisi finali                          | 1° semestre 2001                         |
| Pubblicazione dei dati                  | 2° semestre 2001                         |

## 9. Bibliografia

1. Selwin P A. Illicit drug use: what a long, strange trip it's been. *Ann Intern Med* 1993; 119:1044-1045
2. Cherubin C E, Sapira J D. The medical complications of drug addiction and the medical assessment of the intravenous drug user: twenty-five years later. *Ann Intern Med* 1993; 119:1017-1028
3. Bewley T H, Ben-Arie O, James E P. Morbidity and mortality from heroin dependence 1: survey of heroin addicts known to the Home Office. *Br Med J* 1968; 1:725-726
4. Wille R. Ten-years follow-up of a representative sample of London heroin addicts: clinical attendance, abstinence and mortality. *Br Med J* 1981; 76:259-266
5. Musto D F, Ramos M R. Notes on the American history: a follow-up study of the New Haven morphine maintenance clinic of 1920. *N Engl J Med* 1981; 304:1071-1077
6. Haastrup S, Jepsen P W. Seven-years follow-up of 300 young drug abusers. *Acta Psychiatr Scand* 1984; 70:503-509
7. Joe G V, Simpson D D. Mortality rates among opioid addicts in a longitudinal study. *J Public Health* 1987; 77:347-348
8. Perucci C A, Davoli M, Rapiti E, Forastiere F, Abeni D D. Mortality of intravenous drug users in Rome: a cohort study. *Am J Public Health* 1991; 81:1307-1310
9. Woody G E, Metzger D S. Causes of death in injecting drug users. *N Engl J Med* 1993; 329:1661
10. 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; 89:1299-1308
11. Ortì R M, Domingo-Salvny A, Munoz A, Macfarlane D, Suelves J M, Antò J M. Mortality trends in a cohort of opiate addicts, Catalonia, Spain. *Int J Epidemiol* 1996; 25:545-553
12. Gruppo ESEDRA (Epidemiologic Studies on Effects of Drug Abuse). Mortalità tra i tossicodipendenti: studio multicentrico italiano. *Epidem Prev* 1997; 21: 265-271
13. Farrell M, Ward J, Mattick R. methadone maintenance treatment in opiate dependence: a review. *BMJ* 1994; 309:997-1001
14. Hartel D M, Schoenbaum E E, Selwin P A. Heroine use during methadone maintenance treatment: the importance of methadone dose and cocaine use. *Am J Public Health* 1995; 85:83-88
15. M Torrens, Castillo C, V Pérez-Solà Retention in a low-threshold methadone maintenance program. *Drug Alcohol Depend* 1996; 41:55-59
16. Gillon R (1994). Medical ethics: four principles plus attention to scope. *BMJ*, 309, 184-188.

## **10. Lista degli allegati**

1. Scheda di Registrazione Interventi
2. Lettera per il consenso informato
3. Questionario di ingresso
4. Tabella numeri casuali
5. Procedura di compilazione del Questionario di Ingresso per i reclutati nello studio Pilota
6. Scheda Anagrafica SerT
7. Modello Sveit Modulo per l'invio dei codici identificativi e dei nominativi
8. Codici Ministero della Sanità dei SerT d'Italia
9. Verbale seminario del 6-8 ottobre 1997
10. Protocolli Studio Pilota e schede raccolta dati