



Medical co-prescription of heroin.
Two randomized controlled trials

*Sommario del rapporto del CCBH
(Commissione centrale per
il trattamento dei dipendenti da eroina)
nella traduzione italiana a cura di Grazia Zuffa*

I trattamenti con eroina in Olanda

*Il rapporto conclusivo
sulla sperimentazione*

i Quaderni di Fuoriluogo
Numero 10

Medical co-prescription of heroin. Two randomized controlled trials

Rapporto del CCBH (Commissione centrale per il trattamento dei dipendenti da eroina)

Sommario del rapporto nella traduzione italiana (a cura di Grazia Zuffa)

I PRECEDENTI DELLA RICERCA

Nel 1995 il ministro olandese del Welfare, della sanità e degli affari culturali, cui fa capo la cura e l'assistenza per le tossicodipendenze, chiede al Consiglio di Sanità un parere circa l'opportunità di introdurre la prescrizione di eroina come ulteriore possibilità di cura rivolta ad un target di tossicodipendenti da eroina cronici; si richiede anche un parere circa le condizioni in cui dovrebbe svolgersi questo trattamento per rispondere ai requisiti di una buona pratica clinica.

Il Comitato sulle cure mediche ai tossicodipendenti da eroina (*Committee on Medicamental Interventions in Heroin Addicts*) del Consiglio di Sanità, in un rapporto intitolato "La prescrizione di eroina ai tossicodipendenti da eroina", risponde che il trattamento potrebbe essere valido qualora una ricerca medica scientificamente fondata verificasse la sussistenza di un bilancio positivo fra eventuali effetti benefici e controindicazioni.

LA TOSSICODIPENDENZA DA EROINA IN OLANDA E LO STATO DEI SERVIZI

Da alcune ricerche effettuate nel 1988 e nel 1998, si stima che siano circa **25.000 i tossicodipendenti da eroina in Olanda.**

Di questi, 17.000 (il 71%) erano entrati in contatto almeno una volta con un programma di trattamenti nel corso dell'anno precedente: 4.500 avevano partecipato a programmi *drug free*, mentre **13.000 erano trattati con metadone a mantenimento.**

Fra i 13.000 soggetti in mantenimento metadonico, **circa 5000 sono considerati "ben integrati"**

(il che significa che fanno scarso uso di droghe o non le usano affatto, hanno una buona *compliance* al trattamento, e mostrano un qualche livello di integrazione sociale).

Altri 5000 sono definiti "non integrati" (fanno cioè uso frequente di droghe illecite, hanno scarsa *compliance* ai trattamenti, e raggiungono bassi livelli di integrazione sociale).

Infine 3000 soggetti sono considerati "estremamente problematici" (persone che usano giornalmente svariate droghe illegali, manifestano sintomi di problemi fisici e/o

mentali, mostrano alti livelli di attività criminale e nessun segno di integrazione sociale). In Olanda i tossicodipendenti hanno a disposizione una vasta gamma di trattamenti, fra cui trattamenti metadonici a diversi livelli di accessibilità (a bassa, media ed alta soglia): il sistema dei servizi nel suo insieme entra in contatto con un alto numero di soggetti. Ciononostante c'è un numero considerevole di soggetti per cui è difficile, se non impossibile, un miglioramento/ stabilizzazione, anche se partecipano intensivamente a programmi con metadone a mantenimento o ad altri tipi di programma: come si è visto, sono circa 8000 (fra "non integrati" ed "estremamente problematici", su un totale di circa 24.000/25.000 tossicodipendenti da eroina).

I PRELIMINARI DELL'ESPERIMENTO

- Il governo accoglie il parere del Consiglio di Sanità, che aveva suggerito di procedere ad un esperimento scientifico per valutare l'efficacia dei trattamenti con eroina. In accordo col Parlamento, il governo ratifica perciò la decisione: nel dicembre 1996 il ministro del welfare, della sanità e degli affari culturali nomina il **Central Committee on the Treatment of Heroin Addicts (CCBH)** (Commissione Centrale per il trattamento dei tossicodipendenti da eroina), col compito di stendere il piano di ricerca, condurre lo studio e riferire in seguito circa gli effetti del trattamento medico con eroina.
- Il CCBH sviluppa due protocolli per due ricerche parallele, una per valutare l'efficacia della prescrizione di eroina per via iniettiva, l'altra per il trattamento con eroina inalata. La ragione di ciò sta nel fatto che la inalazione è la via di assunzione per l'eroina maggiormente usata in Olanda (il 75% dei consumatori di eroina la inalano).
- Il disegno di ricerca per ambedue gli studi (il primo sull'eroina iniettata, il secondo sull'eroina inalata) prevede un gruppo sperimentale trattato con eroina + metadone orale e un gruppo di controllo trattato con solo metadone orale. I due gruppi ricevono la stessa offerta standard di assistenza psicosociale. Il gruppo di controllo è trattato a metadone a mantenimento, poiché è dimostrato che il metadone riduca la mortalità, sia per cause naturali che per overdose, fra la popolazione dipendente da oppiacei: di conseguenza sarebbe stato contrario all'etica utilizzare un placebo. Inoltre si sceglie di prescrivere eroina in combinazione con metadone nel gruppo sperimentale poiché il metadone, per il suo effetto farmacologico più prolungato, può prevenire i sintomi di astinenza nell'eventualità che in qualche caso il paziente possa non avere a disposizione l'eroina prescritta (per esempio nel caso che il paziente non possa recarsi al centro trattamentale)
- Nel parere avanzato al ministro, il Comitato del Consiglio di Sanità considera gli aspetti medici della prescrizione di eroina. Considerati gli obiettivi dei trattamenti per le dipendenze (cura dell'intossicazione acuta, astinenza, prevenzione delle ricadute, stabilizzazione), il Comitato ritiene che la prescrizione di sostanze come l'eroina da parte di un medico, e nel contesto di un trattamento con finalità mediche, corrisponda ad una buona pratica clinica. L'obiettivo è infatti quello di migliorare la salute del paziente, avendo come obiettivo preliminare quello di non danneggiarla.

- I protocolli di ricerca, i moduli di informazione al paziente, e i moduli per il consenso informato sono stati approvati dalla **Commissione Centrale Olandese per l'Etica Medica** prima dell'avvio della ricerca. Lo studio è stato condotto secondo le vigenti linee guida della "Buona pratica medica".
- Precedentemente una bozza dei protocolli di ricerca era stata sottoposta a **consulenti scientifici internazionali**.

L'ATTUAZIONE DELL'ESPERIMENTO

- Nel luglio **1998** comincia un **primo esperimento test nelle città di Amsterdam e Rotterdam** per un totale di 185 pazienti (di cui 50 trattati con eroina).
- Nel febbraio **1999**, in seguito alla decisione del governo e del parlamento olandese, si continua la ricerca ad Amsterdam e Rotterdam e si estende a **L'Aia, Groningen, Heerlen e Utrecht** per un totale di 8 centri trattamentali (uno per ogni città e due rispettivamente ad Amsterdam e Rotterdam) e 750 pazienti coinvolti. Lo studio entra completamente a regime nel corso del 2000.
- Il **1 ottobre 2001** si chiude il periodo della sperimentazione.
- Il **4 febbraio 2002** il CCBH presenta al ministro competente il rapporto sulla sperimentazione.

II DISEGNO DELLO STUDIO

L'esperimento con eroina iniettata:

- i pazienti del **gruppo A** (gruppo di controllo) **ricevono solo metadone per 12 mesi** (insieme ad una offerta standard psicosociale)
- i pazienti del **gruppo B** (gruppo sperimentale) **ricevono una combinazione di metadone +eroina per 12 mesi**(con la stessa offerta psicosociale)

L'esperimento con eroina inalata:

- i pazienti del **gruppo A** ricevono **solo metadone per 12 mesi**
- i pazienti del **gruppo B** ricevono **metadone +eroina per 12 mesi**
- i pazienti del **gruppo C** ricevono **metadone +eroina per 6 mesi**

Si sceglie di effettuare due esperimenti distinti sulla base dell'aspettativa che i consumatori per inalazione differiscano notevolmente dai consumatori per via iniettiva, in termini di provenienza etnica, stato di salute e modelli di consumo.

Da notare: il gruppo sperimentale C era stato pensato per confrontare gli effetti del trattamento con eroina su un periodo di somministrazione più breve. Tuttavia questo gruppo è esistito solo per i pazienti che inalavano l'eroina, poiché non esistevano pazienti che iniettassero eroina in quantità sufficiente da creare due gruppi sperimentali

(cioè uno sui 12 mesi e l'altro sui 6 mesi).

LE CARATTERISTICHE DEI PAZIENTI

L'età media è di 39 anni

I pazienti di sesso femminile sono il 19%

I pazienti di origine etnica olandese sono l'86%

Il 66% accusa problemi fisici, il 60% problemi psichiatrici, il 72% problemi sociali.

Il periodo medio di consumo è di 16 anni per l'eroina, 10 anni per la cocaina, 17 anni per il policonsumo. Il periodo medio di trattamento con metadone è di 12 anni.

Nell'ultimo mese, l'eroina è stata consumata in media per 26 giorni, la cocaina per 18 giorni e c'è stato policonsumo per 29 giorni.

Inoltre i soggetti hanno ricevuto metadone per una media di 29 giorni.

LA PARTECIPAZIONE ALL'ESPERIMENTO

174 pazienti (assegnati casualmente al gruppo sperimentale) hanno ricevuto il trattamento con eroina per via iniettiva.

375 pazienti (assegnati casualmente ai gruppi sperimentali) hanno partecipato al trattamento con eroina per inalazione:

La valutazione è avvenuta ogni 2 mesi, con valutazione finale al 12° mese.

Nell'esperimento con eroina per via iniettiva, il 93% dei pazienti si è sottoposto alla valutazione del 12° mese.

Nell'esperimento con eroina per inalazione, il 94% dei pazienti si è sottoposto alla valutazione del 12° mese.

Nell'esperimento con eroina per via iniettiva, il 72% dei pazienti ha completato il trattamento con eroina (associata a metadone).

Nell'esperimento con eroina per inalazione, il 68% dei pazienti ha completato il trattamento con eroina (associata a metadone).

(Da tenere presente che i pazienti trattati con eroina iniettiva hanno avuto la possibilità di passare all'eroina inalata, tuttavia sono stati sempre considerati come appartenenti al gruppo a cui erano stati inizialmente assegnati).

DEFINIZIONE DI "RISPOSTA AL TRATTAMENTO"

Si considerano "pazienti che rispondono al trattamento" quei soggetti che, alla valutazione del 12° mese, mostrino almeno il 40% di miglioramento in almeno una delle aree in cui si è registrata una cattiva funzionalità all'inizio dell'esperimento.

Perciò "risposta al trattamento" significa:

almeno il 40% di miglioramento nella salute fisica

oppure

almeno il 40% di miglioramento nella salute psichica

oppure

almeno il 40% di miglioramento nel funzionamento sociale.

Inoltre i miglioramenti nelle aree di cattiva funzionalità alla valutazione iniziale non devono andare a discapito della funzionalità in altre aree.

Perciò ai miglioramenti non deve corrispondere alcun serio deterioramento in altre aree, né alcun aumento nel consumo di cocaina o altre droghe.

L'EFFICACIA DEL TRATTAMENTO con eroina (associata a metadone), ovvero la percentuale di *responders* (i pazienti che rispondono al trattamento).

Nel trattamento con eroina per via iniettiva:

56,6% di *responders* nel gruppo sperimentale (12 mesi a metadone +eroina)

31,6% di *responders* nel gruppo di controllo (12 mesi a solo metadone)

Nel trattamento con eroina per inalazione:

47,9% di *responders* nel gruppo sperimentale con eroina(12 mesi)

25,2% di *responders* nel gruppo di controllo con metadone (12 mesi)

Dunque i trattamenti con eroina registrano maggiori successi rispetto ai trattamenti con solo metadone, nella misura del 25%.

COME CAMBIANO I RESPONDERS

Si considerano insieme sia i *responders* ai trattamenti per via iniettiva che per inalazione:

Salute fisica: per valutare la salute fisica si usa il *Maudsley Addiction Profile Health Symptoms Scale (MAP-HSS)*. **Dalla valutazione iniziale del trattamento (*baseline*) alla valutazione del 12° mese**, il punteggio medio diminuisce da 12,5 a 5: questo punteggio del MAP è del tutto comparabile col punteggio medio di 4,8 riscontrato nella popolazione generale olandese.

Status mentale: per valutarlo si usa il *Symptoms Checklist (SCL 90)*. I punteggi totali fra

i *responders* diminuiscono in seguito al trattamento a valori medi paragonabili a quelli riscontrati nella popolazione olandese generale.

Attività illegali: diminuiscono i giorni in cui sono state compiute attività illegali (da 14,7 giorni a 2,1 giorni nell'esperimento con eroina per via iniettiva; da 11,6 giorni a 2,2 giorni nell'esperimento con eroina per inalazione)

Nessun contatto con non consumatori (è questo un indice usato per valutare la integrazione sociale dei pazienti): i giorni in cui i pazienti non hanno avuto alcun contatto con i non consumatori diminuiscono da 17,2 a 11,6 nel trattamento con eroina per via iniettiva, da 14,7 a 9,9 nel trattamento con eroina per inalazione. E' l'area in cui si registrano i minori risultati.

Uso di cocaina: i giorni di consumo di cocaina diminuiscono da 17 a 12,1 per il trattamento con eroina per via iniettiva, da 14,6 a 10,3 per il trattamento con eroina per inalazione.

L'USO DI EROINA ILLEGALE

Per valutarlo, si confronta il numero dei giorni di consumo di eroina illegale (sia dei *responders* sia dei *non responders*), nel gruppo trattato a metadone e nel gruppo trattato con eroina.

Si nota una marcata diminuzione del consumo di eroina illegale nel gruppo trattato con eroina, sia per i *responders* che per i *non responders* (mentre il consumo illegale diminuisce anche nel gruppo a metadone, ma in modo assai meno rilevante). In particolare, **il gruppo di *responders* trattati con eroina alla valutazione iniziale riportava 25 giorni di media di consumo al mese: alla valutazione finale del 12 mese riportava 6 giorni al mese.** Il gruppo dei *responders* trattati a metadone passa da 26 giorni al mese di consumo illegale, alla valutazione iniziale, a 19 giorni al mese di consumo illegale, alla valutazione finale del 12 mese.

Tuttavia nel gruppo dei *responders* al trattamento con eroina (che, come si è visto, aveva registrato la massima diminuzione di consumo di eroina illegale, da 26 giorni a 6), coloro che in seguito al completamento del programma sono andati incontro ad un deterioramento, alla valutazione del 14° mese (due mesi dal completamento del programma) erano quasi tornati al consumo iniziale.

IL DETERIORAMENTO

I pazienti sono considerati *responders* in presenza di almeno un 40% di miglioramento in almeno una delle aree di scarso funzionamento, alla valutazione del 12° mese. Questi

miglioramenti non devono però avvenire a scapito del funzionamento in altre aree.

Perciò sono considerati **non responders**

- 1) **coloro che sono migliorati del 40% o più in almeno una delle aree, ma contemporaneamente hanno mostrato un deterioramento anche in una sola altra area**
- 2) **coloro che non hanno subito alcun miglioramento né deterioramento**
- 3) **coloro che non sono migliorati di almeno il 40% in alcuna area, ma che hanno mostrato un deterioramento in almeno una area.**

Si osserva che la maggiore percentuale di *responders* nei gruppi trattati con eroina rispetto al gruppo con metadone (51% contro il 28%) non è andata a spese di una aumentata percentuale di *non responders* appartenenti alla categoria più problematica, ossia coloro che non sono migliorati e che contemporaneamente hanno mostrato un deterioramento (16% contro il 33% del gruppo trattato a metadone).

In altri termini, **il trattamento con eroina risulta dare maggiore percentuale di successi e minore percentuale di insuccessi.**

L'EFFICACIA DEL TRATTAMENTO CON EROINA RISPETTO AL MIGLIORAMENTO IN PIU' AREE.

I soggetti trattati con eroina mostrano di migliorare in più aree rispetto ai soggetti trattati con metadone.

Nell'esperimento con eroina per via iniettiva, considerato il totale dei responders, il 46,5% delle "risposte al trattamento" nel gruppo trattato con eroina per via iniettiva avviene in più di un'area.

Al contrario, nel gruppo con metadone, sul totale dei responders, l'83,9% delle "risposte" si limita al miglioramento in una sola area.

Nell'esperimento con eroina per inalazione, sul totale dei responders, il 32,1% delle "risposte" nel gruppo con eroina interessa più di un'area.

Al contrario, nel gruppo con metadone, sul totale dei responders, l'82,9% delle "risposte" interessa solo un'area.

L'EFFICACIA DEL TRATTAMENTO CON EROINA RISPETTO ALLA STABILITA' DELLE RISPOSTE POSITIVE AL TRATTAMENTO.

Come si definiscono i pazienti "che rispondono stabilmente al trattamento":

- 1) i pazienti che sono diventati *responders* prima della valutazione del 12° mese
- 2) i pazienti che, da quando sono rientrati nella categoria dei *responders*, vi sono poi rimasti per tutto il corso dell'esperimento.

Questa definizione comporta che siano considerati come *non responders* i pazienti diventati tali per la prima volta solo nel corso del 12° mese, e i pazienti che siano stati valutati come *responders* ad una qualche tappa intermedia di valutazione, ma che siano di nuovo rientrati nella categoria dei *non responders* ad una successiva tappa di valutazione.

Nell'esperimento con eroina iniettabile, alla valutazione del 12° mese, la percentuale di "*responders stabili*" ammonta al **39,5% nel gruppo trattato con eroina per via iniettiva**, contro il **18,4% nel gruppo trattato con metadone**.

Nell'esperimento con eroina per inalazione, alla valutazione del 12° mese, la percentuale di *responders "stabili"* ammonta al **31,6% nel gruppo trattato con eroina per inalazione**, contro il **9,3% nel gruppo trattato con metadone**.

I CAMBIAMENTI DEI RESPONDERS CHE HANNO IN SEGUITO SUBITO UN DETERIORAMENTO.

Per studiare gli effetti della cessazione del trattamento sperimentale con eroina dopo i 12 mesi dell'esperimento, si è calcolata la **percentuale di responders al 12° mese che, ad una successiva valutazione al 14° mese, abbiano subito un deterioramento di almeno il 20% in almeno una delle aree in cui si era registrata la risposta positiva al trattamento.**

A tal fine si esaminano le diverse aree di cambiamento (**salute fisica, status mentale, attività illegali, nessun contatto con non consumatori di droghe, uso di cocaina**), e il **deterioramento** registrato in queste alla valutazione del 14° mese.

Si nota che due mesi dopo la cessazione della prescrizione di eroina, **la maggioranza dei responders** (fra l'80 e l'84%), sia trattati con eroina per via iniettiva, sia trattati con eroina per inalazione, sono **notevolmente deteriorati in tutte le aree considerate.**

Il livello di deterioramento indica un ritorno ai valori iniziali osservati all'inizio del trattamento.

GLI ASPETTI MEDICI E DI ORDINE PUBBLICO

Si è utilizzata la definizione di SAE (*Serious Adverse Events*): sono definiti "seri eventi negativi" quelli che provochino la morte o mettano in pericolo la vita, che comportino il ricovero ospedaliero o un prolungamento del ricovero in corso, diano come esito una inabilità permanente. I "seri eventi negativi" registrati sono stati valutati come "possibilmente correlati", "probabilmente correlati" e "definitivamente correlati" al trattamento cui era sottoposto il paziente.

Su un totale di 140.000 somministrazioni di eroina, si sono registrati 34 "seri eventi negativi", di cui solo 1 definitivamente correlato al trattamento con eroina, mentre 1 è probabilmente correlato.

Da notare: la percentuale di "seri eventi negativi" registrata nel gruppo con eroina è comparabile a quella registrata nel gruppo con metadone.

I problemi di ordine pubblico e ai centri di somministrazione

Gli "eventi indesiderabili" (*Undesirable Events*) nell'ambito dell'ordine pubblico e della criminalità sono stati definiti in maniera simile ai SAE nell'area della sicurezza medica. In tal modo il grado di casualità degli eventi con la conduzione dell'esperimento è stato definito come "certamente in rapporto", "probabilmente", "possibilmente", "certamente non in rapporto", e "rapporto sconosciuto".

Inoltre gli eventi sono stati definiti come "di scarsa gravità", "di moderata gravità", e "gravi". Per esempio: il tentativo di portare la dose di eroina al di fuori del centro di somministrazione è stato considerato un evento di scarsa gravità o di moderata gravità se riguardava una dose di eroina inferiore o pari a quella giornaliera; se invece la quantità era superiore a quella giornaliera, l'evento è stato definito "grave".

Nel corso dei due esperimenti si sono registrati **un totale di 191 eventi di ordine pubblico (di cui 19 gravi e 113 "definitivamente correlati" all'esperimento)**. **Un totale di 28 eventi non è stato attribuibile ad un singolo paziente, e di conseguenza a nessuno dei due esperimenti** (di questi, 20 riguardavano lamentele del vicinato, mentre 3 sono stati valutati "gravi").

Da notare: considerati i due esperimenti insieme, gli eventi registrati almeno come "possibilmente correlati" a questi, e giudicati come "gravi", vanno inquadrati nel contesto di circa 140.000 somministrazioni di eroina a più di 300 pazienti.

Si può perciò affermare che la prescrizione medica di eroina (associata a metadone) non abbia creato seri problemi di controllo e di ordine pubblico, sia all'interno del centro che nel vicinato.

LA SOLIDITA' DEI RISULTATI DELLA RICERCA

La "solidità" (*robustness*) dei risultati è stata saggiata attraverso vari tipi di analisi (ampiezza del cambiamento multi-area, "stabilità" delle risposte al trattamento). Inoltre i risultati sono stati analizzati nell'ambito dello "scenario più sfavorevole" (*worst case scenario*): i pazienti che non si erano presentati alla valutazione finale sono stati considerati *non responders* nel gruppo trattato con eroina, e *responders* nel gruppo trattato a solo metadone.

Si è anche esaminato "l'effetto di anticipazione". I pazienti trattati con eroina erano a

conoscenza che i medici potevano decidere di continuare la prescrizione se si fosse registrato un considerevole deterioramento dopo il termine dell'esperimento: non si poteva perciò escludere che la valutazione del 12° mese fosse stata falsata nel *self report* dei pazienti, soprattutto perché non tutti questi dati erano verificabili oggettivamente. Perciò un improvviso e notevole aumento degli effetti positivi riferiti dal paziente nei mesi precedenti la valutazione finale sarebbe stato indicativo di un "effetto anticipazione". Per evitare ciò, si è paragonata la differenza di efficacia fra condizioni sperimentali e di controllo al 12° mese rispetto al 10° mese. Se la differenza osservata tra le due condizioni al 12° mese fosse stata conforme a quella del 10° mese, in tal caso si sarebbe potuto escludere "l'effetto anticipazione".

*** Verifica del *self report* (auto attestazione)**

Si è cercato di verificare la veridicità delle "auto attestazioni" dei pazienti circa l'uso di cocaina e anfetamine tramite controllo delle urine.

Di tutti i pazienti con le urine positive alla cocaina al 12° mese, l'82,6% aveva riferito del consumo. La percentuale di "sotto attestazione" (*underreporting*) è dunque del 17,4%. La concordanza fra l'attestazione dei pazienti e la verifica oggettiva si può considerare generalmente buona.

Per ciò che riguarda l'auto attestazione nel campo dell'attività criminale (numero dei giorni del precedente mese in cui si sono compiuti reati), non esisteva alcuna fonte esterna di verifica, se non i reati scoperti dalla polizia che hanno condotto all'incriminazione del paziente.

Questi dati indicano un'accettabile concordanza con le auto attestazioni: non si è verificato un sistematico *underreporting* da parte dei pazienti.

*** Effetto "luna di miele"**

Si è preso in considerazione un importante aspetto circa le differenze fra condizioni sperimentali e di controllo. La somministrazione di metadone ha avuto luogo nei centri già in funzione e da parte del personale già esistente. Al contrario la somministrazione di eroina associata a metadone è avvenuta in nuovi centri appositamente allestiti, e con personale reclutato specificamente per questo trattamento. Non si può quindi escludere che queste differenze abbiano influito sulla differenza di risultati fra il gruppo sperimentale e quello di controllo. Ciò soprattutto in relazione alla motivazione degli staff: gli staff dei centri di prescrizione di eroina potevano essere più motivati di quelli dei centri a metadone. Tuttavia questa differenza è destinata a scomparire nel tempo. Nei centri di Rotterdam ed Amsterdam ci sono stati due periodi di sperimentazione (con inizio nel 1998 e nel 2000): analizzando i risultati delle due fasi, non si registrano differenze nelle "risposte al trattamento" fra la prima e la seconda fase. In altri termini non si è registrato l'effetto "luna di miele".

LE CONCLUSIONI

- **Lo studio è stato condotto e sottoposto ad analisi come era stato programmato.**
- Il successo del reclutamento risulta dal numero dei pazienti coinvolti nello studio (174 per l'eroina iniettata, divisi in 2 gruppi, e 375 per l'eroina inalata divisi in 3 gruppi). La qualità dello studio da un punto di vista metodologico risulta dal successo della randomizzazione dei pazienti e dall'alta aderenza a tutte le tappe di valutazione.
- I tassi di completamento del trattamento al 12° mese sono certamente alti sia nei gruppi sperimentali che in quelli di controllo, ma un po' più alti nelle condizioni di controllo (86% contro il 70%). Ci sono molte ragioni per spiegare questo dato: alcuni pazienti non sono mai entrati nella fase sperimentale (7%), altri sono stati espulsi per violazione delle regole o sono stati nel frattempo incarcerati (11%), altri ancora hanno abbandonato il programma volontariamente (12%, di cui molti sono tornati al metadone a mantenimento). D'altro lato, nelle condizioni di controllo, i pazienti non avevano alternative, poiché il metadone a mantenimento era già la loro ultima opzione.
- **La prescrizione, sotto supervisione, di eroina associata a metadone è efficace.** Il risultato principale di questo studio è che il trattamento con eroina più metadone è più efficace di quello con solo metadone per una popolazione di pazienti dipendenti da eroina "resistenti al trattamento". La differenza di efficacia è nell'ordine di un 25% per ciò che riguarda l'eroina iniettata, e di un 23% per l'eroina inalata. In questo tipo di popolazione, una differenza di più del 20% nella risposta al trattamento è considerata sostanziale.

E' ovvio che la prescrizione di eroina ha comportato un maggior numero di contatti fra i pazienti e il personale ed anche una strutturazione prefissata della giornata in relazione agli orari di somministrazione dell'eroina. Queste componenti comportamentali del trattamento sperimentale non possono essere separate dagli effetti farmacologici dell'eroina prescritta.

Un punto da discutere è la percentuale relativamente alta di *responders* nei gruppi di controllo alla valutazione del 12° mese (il 32% nell'esperimento con eroina iniettata, il 25% nell'esperimento con eroina inalata): si tratta di "risposte al trattamento" in pazienti cronici e considerati resistenti al trattamento, che hanno continuato il loro programma di metadone a mantenimento, che però in precedenza non aveva dato buoni risultati. Per spiegare il fenomeno si può pensare che abbiano influito le frequenti valutazioni previste dall'esperimento (che notoriamente influiscono positivamente sulla motivazione del paziente), oppure che i pazienti siano tornati ad un livello medio di funzionamento mentre al momento della selezione erano altamente disfunzionali.

- **La prescrizione di eroina comporta benefici clinicamente rilevanti per la salute.** I miglioramenti si registrano in tutte le aree della salute: salute fisica, status mentale e funzionamento sociale. Il trattamento sperimentale di eroina associata a metadone non solo ha prodotto un maggior numero di *responders* rispetto al trattamento di controllo con solo metadone, ma anche un maggior numero di *responders* in più aree,

il che mostra una qualità di "risposta" più completa nelle condizioni sperimentali. **L'insieme dei dati mostra che gli effetti del trattamento con eroina non sono transitori e non sono ristretti alla sola area sociale o alla riduzione dell'attività criminale, ma sono spesso assai stabili e comprensivi.**

- **Gli effetti positivi sono legati alla continuazione del trattamento.** Gli effetti del trattamento si mostrano assai presto, cioè entro i primi due mesi, e si registra un aumento nella percentuale di *responders* e nella completezza degli effetti lungo tutto il periodo della fase trattamentale. Lo studio mostra anche che la maggioranza dei *responders* (81-87%) nelle condizioni sperimentali hanno subito un sostanziale deterioramento dopo la sospensione della prescrizione di eroina. A due mesi dalla sospensione, i punteggi medi erano ritornati ai livelli disfunzionali registrati prima dell'inizio dell'intervento.
- **La prescrizione medica di eroina (associata a metadone), sotto supervisione, è praticabile,** senza che si registrino eccessivi eventi negativi da un punto di vista medico e in presenza di un numero limitato e controllabile di problemi di ordine pubblico.
- **I costi dipendono dalla capacità di utenza delle unità trattamentali.** Lo studio mostra che il costo per paziente all'anno può variare dai 15.000 euro (unità trattamentale con una utenza di 75 pazienti), ai 20.000 euro (per una unità con utenza di 50 pazienti), fino ai 27.000 euro per paziente all'anno in una unità con 25 pazienti. I costi per la produzione e la distribuzione dell'eroina ammontano a circa 2000 euro all'anno per paziente.

LA PRINCIPALE RACCOMANDAZIONE DEL CCBH

La commissione raccomanda di **introdurre in Olanda la prescrizione medica di eroina associata a metadone, sotto supervisione e a condizioni stringenti, rivolta a soggetti dipendenti da eroina cronici e resistenti al trattamento, che siano già stati adeguatamente curati in un programma di metadone a mantenimento, ma senza successo.**

Il CCBH sottolinea che la prescrizione di eroina, vista come ultima risorsa, debba consistere in un trattamento integrato farmacologico e di offerta psicosociale, compreso il counseling, la psicoterapia e la riabilitazione. Questi programmi integrati potrebbero produrre tassi anche più elevati di "risposte" rispetto agli interventi studiati negli esperimenti. Per di più, questi programmi potrebbero ridurre la probabilità di seri deterioramenti dopo la cessazione del periodo trattamentale con eroina.

Inoltre si sottolinea che la definizione di soggetto "resistente al trattamento" è suscettibile di cambiamento. In generale, una valida diagnosi di "resistenza al cambiamento" può esser fatta solo se basata su un esito negativo ad un programma di metadone a mantenimento allo stato dell'arte, che includa un'offerta farmacoterapica di alta qualità (con adeguati dosaggi di metadone) integrata con trattamenti somatici e psichiatrici, counseling, psicoterapia e attività riabilitative.

ALTRE RACCOMANDAZIONI PER INTRODURRE LA PRESCRIZIONE MEDICA DI HEROINA.

Si richiede:

- **un sistema di qualità.** Questo trattamento deve rientrare in un sistema complessivo di qualità dei trattamenti. La qualità è basata su una selezione di trattamenti che si siano dimostrati efficaci, e che siano opportunamente implementati per raggiungere la popolazione target.
- **L'esistenza di programmi con metadone a mantenimento allo "stato dell'arte".** Deve trattarsi di un programma integrato, con offerta farmacologica adeguata e consistente offerta psicosociale.
- **Il trattamento è indicato solo per pazienti "resistenti al trattamento".** Perché questo target e questa definizione siano validi, è necessario che esista un sistema adeguato di programmi con metadone a mantenimento di alta qualità, secondo il criterio del punto precedente.
- **Un trattamento sotto supervisione in speciali unità trattamentali.** Ci sono buone ragioni per prendere rapidamente la decisione di introdurre questo tipo di trattamento a queste condizioni. In primo luogo ci sono ad oggi pazienti risultati *responders* al trattamento con eroina e che continuano a riceverla in un contesto di *compassionate use*.
- **Un trattamento adeguato dal punto di vista medico e psicosociale.** Gli interventi psicosociali si sono dimostrati una componente fondamentale dell'efficacia dei programmi con metadone a mantenimento, ed è probabile che contribuiscano all'efficacia dei trattamenti con eroina.
- **E' opportuno iniziare le pratiche per la registrazione dell'eroina come prodotto medicinale.**

COLLEGAMENTI

- Fuoriluogo - Droghe e Diritti
www.fuoriluogo.it
- Il Rapporto completo, versione inglese
www.fuoriluogo.it/documenti/index.htm
- CCBH - Commissione centrale per il trattamento dei dipendenti da eroina
www.ccbh.nl
- Cedro – Università di Amsterdam
www.cedro-uva.org/

