

Quale valutazione per il sistema dei servizi per le tossicodipendenze?

What type of evaluation for the drug addiction system of care in Italy?

FABRIZIO FAGGIANO^{1,2}, FEDERICA VIGNA-TAGLIANTI^{1,2}

¹ Università del Piemonte Orientale, Via Solaroli 17, Novara - Tel.: 0321660635 - email: fabrizio.faggiano@med.unipmn.it

² Osservatorio Epidemiologico delle Dipendenze del Piemonte - ASL 5 - Grugliasco (TO)

Riassunto

Obiettivo di questo contributo è ripercorrere le tappe fondamentali del processo di valutazione della qualità delle prestazioni, confrontando il caso della radioterapia per il tumore della mammella ed il caso della terapia sostitutiva con metadone per il trattamento della tossicodipendenza da eroina, al fine di evidenziare le carenze attualmente esistenti e suggerire priorità di intervento. Il confronto tra i due casi mette in evidenza, da parte del sistema dei Servizi per le Tossicodipendenze, alcune difficoltà nel trasferire i risultati della ricerca nella pratica, nonostante al momento esistano consistenti prove di efficacia dei trattamenti. La disseminazione dei risultati è inoltre messa in difficoltà dallo scarso investimento di risorse a livello nazionale. È necessario elaborare indicatori di qualità, a partire dai quali valutare ed implementare la qualità delle prestazioni in questo settore.

Parole chiave: Tossicodipendenza da eroina, Valutazione di qualità, Efficacia dei trattamenti, EBM, Mantenimento con metadone, Trattamenti psicosociali

Abstract

This paper aims to verify the process for quality assessment in health care, by comparing the radiotherapy for the treatment of breast cancer and the methadone maintenance therapy for the treatment of heroin addiction. The comparison aims to underline problematic areas and to suggest priorities of intervention. In the case of the drug addiction system of care in Italy, we found difficulties in transferring the results of the scientific research into the clinical practice, despite the increasing number of studies that show positive results in the evaluation of treatment effectiveness. Diffusion of results is hampered by the scarcity of funding provided by the national health care system. In this field, the definition of quality indicators is necessary in order to assess and subsequently implement a consistent clinical care within the drug addiction system.

Keywords: Heroin addiction, Quality assessment, Treatment effectiveness, EBM, Methadone maintenance, Psycho-social treatment

1. Premessa

Anche nel settore delle dipendenze patologiche, come in molti altri campi della sanità, si è sviluppato in questi ultimi anni un acceso dibattito su quale valutazione debba essere promossa per il miglioramento del sistema dei servizi. Sull'arena si affrontano diversi concetti di valutazione, che ruotano intorno a due obiettivi fondamentali: assicurare la qualità e assicurare il pareggio di bilancio.

Tralasciando l'obiettivo del pareggio di bilancio, con questo contributo si vuole discutere quale possa essere la valutazione utile per promuovere la qualità dei servizi per le dipendenze patologiche. Secondo la definizione della US Joint Commission on Accreditation of Healthcare Organisations (JCAHO)(1) le dimensioni della qualità sono nove: l'efficacia teorica, l'appropriatezza, l'efficacia pratica, la disponibilità, la tempestività, la continuità assistenziale, la sicurezza, l'efficienza e il rispetto e attenzione per il paziente.

Alcune di queste dimensioni, in particolare quelle relative all'efficacia e all'appropriatezza, rivestono, secondo la JCAHO, un ruolo più importante in quanto so-

no in relazione diretta con la soluzione dei problemi di salute, che è l'obiettivo fondamentale di un sistema sanitario.

L'obiettivo di questo contributo è l'analisi delle tappe fondamentali alla base del processo per assicurare la qualità dell'offerta dei servizi; tale analisi verrà effettuata mettendo a confronto un caso volutamente distante dal settore delle dipendenze patologiche, quale la radioterapia per i tumori mammari, con il caso della terapia sostitutiva con metadone. Ambizione degli autori è evidenziare quale processo di valutazione un sistema debba effettuare per promuovere la qualità dei servizi nel campo delle dipendenze patologiche.

2. La valutazione di qualità delle prestazioni: due casi a confronto

L'analisi di casi offre il vantaggio, rispetto all'argomentazione teorica, di favorire la comprensione pratica di processi complessi; e di permettere, tramite l'analogia, l'analisi delle ricadute su altri processi anche distanti. A questo fine, i casi saranno presentati seguendo

le tappe per la promozione dell'efficacia, così come riconosciute a livello internazionale (2) - si tratta di un processo che parte dalla produzione di prove scientifiche, e passando attraverso la loro sintesi e la trasformazione in strumenti di disseminazione, arriva alla produzione di indicatori e alla loro valutazione, fornendo in questo modo le basi per effettuare raccomandazioni e modificare la pratica clinica.

2.1. Il caso della radioterapia per il trattamento dei tumori mammari

Il caso della radioterapia per il trattamento dei tumori della mammella è un buon esempio di miglioramento della qualità dell'assistenza; se ne analizzano qui gli sviluppi a livello della Regione Piemonte.

1° tappa: la produzione delle prove di efficacia

Numerosi studi hanno valutato l'efficacia della radioterapia (RT) come adiuvante della chirurgia per il trattamento dei tumori mammari: nel 1991 uno studio di coorte di elevata qualità metodologica mostrava una consistente riduzione delle recidive di tumore mammario (-70%) nelle donne trattate con RT in aggiunta al trattamento chirurgico (3). Nel 2000 e 2001 diversi studi randomizzati e controllati, che costituiscono il migliore modello di studio per la valutazione dell'efficacia, evidenziavano che la RT riduce il rischio di ripresa locale della malattia e che dosi aggiuntive migliorano ulteriormente l'efficacia del trattamento (4,5).

2° tappa: la sintesi delle prove di efficacia

Singoli studi, seppure di qualità, non sono sufficienti per dimostrare l'efficacia di un trattamento, a meno che siano stati riprodotti in situazioni e contesti diversi. Nel 2002 veniva pubblicata una revisione Cochrane che, riassumendo i risultati degli studi randomizzati condotti fino ad allora, concludeva che sia negli interventi di mastectomia, sia in quelli conservativi, il rischio relativo associato all'uso della RT risultava vicino a 0.30 (6). La RT produceva quindi una riduzione di 2/3 delle recidive. Dato che la recidiva riduce la mortalità del 50% (7), questi dati provano l'efficacia della RT nell'aumento della sopravvivenza.

3° tappa: la produzione di strumenti per il trasferimento delle conoscenze nella pratica

Gli studi scientifici non riescono da soli a indurre cambiamenti della pratica clinica (8,2): sono difficili da reperire, difficili da selezionare, la loro qualità è molto variabile, e spesso producono risultati in contraddizione con studi precedenti. Uno degli strumenti proposti per promuovere il trasferimento dei risultati della ricerca nella pratica sono le linee-guida (LG): "raccomandazioni di comportamento clinico, elaborate mediante un processo di revisione sistematica della letteratura e delle opinioni di esperti, con lo scopo di aiutare i medici e

i pazienti a decidere le modalità assistenziali più appropriate in specifiche situazioni cliniche" (9).

Le Linee-Guida affrontano la gestione di un problema di salute nel suo complesso, dalla diagnosi alla riabilitazione, e propongono raccomandazioni anche per le aree in cui le prove di efficacia sono scarse o del tutto assenti. Sono elaborate da gruppi multidisciplinari, dei quali fanno parte specialisti, ma anche pazienti, economisti, epidemiologi, gestori di sistemi sanitari ed altri. La forza delle raccomandazioni è proporzionale alla solidità delle prove scientifiche che le supportano, e deve essere esplicitamente dichiarata.

Nel 1998 lo Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), riconosciuto fra gli enti che producono le migliori LG, pubblicava delle Linee-Guida sul tumore della mammella (10) in cui la RT veniva raccomandata sia dopo la chirurgia conservativa sia dopo la mastectomia con forza della raccomandazione "A", il livello più alto.

4° tappa: la produzione di strumenti di disseminazione

Le Linee-Guida internazionali non sono ancora sufficienti a garantire la diffusione degli interventi efficaci. Le Linee-Guida locali, rivisitazioni di strumenti originali che associano al rigore scientifico il vantaggio della traduzione e dell'adattamento al contesto locale, sono fra gli strumenti in via di diffusione per questo scopo. In seguito alla pubblicazione delle Linee-Guida del SIGN (10), un gruppo nominato dalla commissione oncologica Piemontese ha recentemente elaborato delle Linee-Guida regionali (11), che, fra le altre raccomandazioni, contengono anche quella relativa all'uso della RT nei tumori trattati con chirurgia conservativa.

5° tappa: l'elaborazione degli indicatori di processo

Una volta definite le attività efficaci, è possibile elaborare gli indicatori utili per il monitoraggio della qualità. Le Linee-Guida regionali sopracitate propongono alcuni indicatori per la valutazione della qualità del trattamento del tumore della mammella nell'ambito della regione Piemonte; *la percentuale di pazienti che ricevono radioterapia a seguito di chirurgia conservativa è l'indicatore relativo al caso in analisi, al quale si affianca un obiettivo di qualità: almeno il 95% delle donne operate con intervento conservativo devono essere trattate con RT entro 4 mesi dall'operazione.*

6° tappa: la valutazione della qualità dell'offerta.

In presenza di un intervento efficace, di un indicatore e di uno standard, è possibile una misura della qualità dell'assistenza sanitaria in questo specifico ambito. A fronte di uno standard del 95%, in Piemonte tra il 2000 ed il 2004 solo il 67% delle donne trattate in modo conservativo per tumore della mammella avevano ricevuto l'intervento di RT raccomandato (12). Questa percentuale sale lievemente se consideriamo le donne sotto i 70 anni, età per la quale l'efficacia dell'intervento è maggiore. Questo dato, ricavato dall'analisi delle

Schede di Dimissione Ospedaliera (SDO), misura lo scostamento della prestazione fornita da quanto suggerito dalle evidenze scientifiche, ma anche l'entità del margine di miglioramento possibile.

2.2. Il caso della terapia sostitutiva con metadone

Nell'ambito delle dipendenze patologiche, il trattamento sostitutivo con metadone è quello che più si presta, per la ricchezza delle evidenze scientifiche disponibili, a discutere di valutazione di qualità e a trarre spunti utili per il miglioramento del sistema.

1° tappa: la produzione delle prove di efficacia

L'effetto del MMT sulla ritenzione in trattamento, sull'uso di sostanze e sulla mortalità droga-correlata è stato misurato attraverso numerosi studi di buona qualità metodologica, compresi molti Studi Randomizzati e Controllati. Anche l'effetto di variabili come la dose (13) o il sostegno psicosociale (14,15) associato alla terapia farmacologica hanno ormai numerose prove di efficacia a loro carico. In sintesi, il MMT appare il trattamento con maggiore efficacia sia nel ritenere il paziente in trattamento sia nel ridurre l'uso di sostanze.

In Italia, è stato condotto tra il 1998 ed il 2001 lo studio VEdeTTE (Valutazione dell'Efficacia dei Trattamenti per la Tossicodipendenza da Eroina) (16,17,18). Tra i primi risultati pubblicati (19,20,21), particolarmente interessanti appaiono quelli relativi alla dose di metadone e ai trattamenti psicosociali associati. Il metadone somministrato a dosaggi superiori ai 60 mg/die è in grado di evitare il 35% degli abbandoni, rispetto allo stesso farmaco a dosaggi inferiori. I trattamenti psicoso-

ciali associati al trattamento farmacologico sono in grado di ridurre del 40% gli abbandoni e addirittura di evitarne 2/3 quando si tratti di psicoterapia (tabella 1). Aver abbandonato un precedente trattamento di metadone è anch'esso predittivo di un nuovo abbandono.

2° tappa: la sintesi delle prove di efficacia

A questa tappa del processo i ricercatori italiani stanno fornendo un grosso contributo scientifico: il Drug and Alcohol Cochrane Review Group, con sede a Roma presso il Dipartimento di Epidemiologia dell'ASL Roma E, sta infatti producendo una serie di revisioni sistematiche sull'efficacia dei trattamenti per le dipendenze patologiche da alcool e droga.

Per quanto riguarda il trattamento MMT, sono attualmente pubblicate 6 revisioni sistematiche (13, 14, 15, 22, 23, 24), da cui risultano le seguenti evidenze:

- il MMT è superiore agli altri trattamenti nell'aumentare la ritenzione in trattamento (RR=3.05 IC 95% 1.75-5.35) e nel ridurre il rischio di recidiva nel consumo di droghe (22);

- il MMT si dimostra superiore al trattamento di mantenimento con buprenorfina a dosi variabili mentre non mostra differenze con la buprenorfina a dosaggi fissi. Il MMT si dimostra ugualmente superiore alla buprenorfina anche nelle recidive dell'uso di eroina, soprattutto a dosi elevate (23);

- il MMT risulta inferiore al LAAM, farmaco sostitutivo a lunga emivita, non in commercio in Italia, nel ridurre l'uso di eroina, ma è superiore nel ritenere i pazienti in trattamento (24);

- dosi di MMT superiori a 60mg/die sono più efficaci nel ritenere in trattamento il soggetto rispetto a dosi inferiori a 40mg/die (RR=1.36 IC95% 1.13-1.63), e rispetto a dosi di 40-59 mg/die (RR=1.23 IC95% 1.05-1.45) (13);

- dosi di MMT superiori a 60mg/die sono più efficaci nell'evitare ricadute nell'uso di eroina rispetto a dosi inferiori a 40mg/die, (RR= 1.59 IC95% 1.16-2.45) e rispetto a dosi di 40-59 mg/die (RR= 1.51 IC95% 0.33-3.63) (13).

Le revisioni sistematiche sono considerate dalla comunità scientifica la migliore immagine dello stato delle conoscenze sull'utilità degli interventi sanitari (2). Da queste possiamo dunque desumere che il MMT a dosaggi fra 60 e 100 mg/day dovrebbe essere il trattamento di scelta per mantenere il paziente in trattamento e per ridurre il rischio di ricadute nell'uso di eroina, e che dovrebbe, quando possibile, essere associato a trattamenti psicosociali (14,15).

3° e 4° tappa: la produzione di strumenti per il trasferimento delle conoscenze nella pratica e per la disseminazione

Per quanto riguarda il trattamento della dipendenza da droghe e alcool, attualmente non sono disponibili, in campo nazionale, strumenti per il trasferimento dei risultati della ricerca nella pratica clinica. A livello in-

Tabella 1. Rischio di abbandono del MMT in base ad alcune caratteristiche del trattamento (n=4439) (18)

	<i>N drop-out/N</i>	<i>HR</i>	<i>IC 95%</i>
Precedente abbandono			
si	942/3903	1	
no	336/536	3.25	2.52-4.20
Dose metadone/die			
1-39 mg	659/2086	1	
40-59 mg	418/1433	0.86	0.76-0.97
>60 mg	201/920	0.66	0.56-0.78
Trattamenti associati			
MMT da solo	764/2097	1	
MMT + tratt psicosociale	471/2034	0.57	0.51-0.64
MMT + psicoterapia	43/308	0.31	0.23-0.42

* Analisi multivariata effettuata mediante il modello di Cox. Altre variabili presenti nel modello: sesso, età, tipologia di utente, luogo di arruolamento, livello di istruzione, occupazione, scambio di siringhe, sieropositività per HIV, HBV o HCV, uso di eroina, uso di cocaina, precedente mantenimento con metadone.

ternazionale alcune agenzie, inglesi e australiane, hanno elaborato indirizzi di trattamento, uno delle quali disponibile in traduzione italiana (25), i quali tuttavia non rispondono ancora alla definizione moderna di Linee-Guida basate su prove scientifiche.

Tale mancanza viene talvolta attribuita alla incompletezza delle prove di efficacia disponibili. In realtà questa dovrebbe essere uno stimolo alla produzione di Linee-Guida. Infatti le Linee Guida, oltre a raccomandare le pratiche maggiormente dotate di prove di efficacia, costruiscono, con metodologia esplicita e rigorosa, anche raccomandazioni per le pratiche prive di prove scientifiche. Un tale strumento dovrebbe quindi rispondere a una serie di quesiti quali: per quali pazienti il MMT è raccomandato? in quale fase della storia naturale della dipendenza patologica? quali strumenti diagnostici sono utili per l'identificazione dei soggetti cui somministrare il trattamento MMT? quali dosi sono raccomandate, a chi e per quanto tempo? quali interventi di supporto sono raccomandati e a chi? quale setting è più appropriato per il MMT? quali procedure bisogna mettere in atto di fronte a situazioni quali: urine positive, richiesta di variazione di dose, abbandono del trattamento?

Questa lista di quesiti, seppure per nulla esaustiva, richiama una serie di pratiche per le quali vi è grande variabilità a livello nazionale e indica, nei quesiti per i quali non vi sono prove esaurienti di efficacia, i futuri campi della ricerca clinica. Infatti obiettivo di una linea guida, oltre che ridurre la variabilità e aumentare la qualità degli interventi, è suggerire obiettivi di ricerca.

5° tappa: l'elaborazione degli indicatori di processo

Una volta definite dalle Linee-Guida le caratteristiche di un trattamento efficace, è possibile costruire indicatori per il monitoraggio della qualità a livello del sistema di cure. In realtà molti sforzi sono già stati fatti, sia a livello locale che nazionale, per la costruzione di tali indicatori. Si tratta perlopiù di indicatori creati per fini puramente organizzativi, non derivati dalla definizione di obiettivi di qualità. Non esistono infatti oggi indicatori *evidence-based* per la valutazione della qualità dei trattamenti per le dipendenze.

Nonostante l'assenza di tali strumenti, le revisioni sistematiche e gli studi randomizzati sono in grado di orientarci nella definizione di un set minimo di indicatori di qualità (ad esempio il dosaggio del farmaco e l'associazione con trattamenti psicosociali). Non sono invece in grado di definire, per mancanza di prove scientifiche, quale debba essere la proporzione di soggetti in trattamento con MMT, al contrario di quanto è avvenuto nel caso della RT per il tumore della mammella.

6° tappa: la valutazione della qualità dell'offerta

Nonostante l'assenza di obiettivi e indicatori di qualità derivati da Linee-Guida, una descrizione della qualità dei trattamenti può essere tentata tramite gli indicatori ipotizzati nel paragrafo precedente. Nello studio

VEdeTTE, ad esempio, tra il 1999 e il 2001 la proporzione di soggetti trattati con dosaggi di MMT efficaci era molto bassa ($920/4439 = 21\%$) (19), e ancora più bassa la proporzione di quelli cui è associato un trattamento psicosociale ($308/4439 = 6.9\%$) (19). Se è vero che non è possibile oggi definire standard di qualità, possiamo tuttavia dire con certezza che esistono consistenti margini di miglioramento.

Un altro indicatore utilizzabile per la valutazione della qualità dell'erogazione dei trattamenti in Italia è la proporzione di soggetti in trattamento con MMT sul totale dei soggetti trattati. Nonostante non sia possibile oggi definire alcuna soglia di qualità, l'esame della distribuzione della percentuale di utenti trattati con metadone a lungo termine nel 2001 è alquanto eloquente (Grafico 1).

Esiste una variabilità rilevante, fra il 10 e il 50%, che, seppure in assenza di uno standard autorevole, fa pensare che vi siano ampi margini di miglioramento.

Discussione

Attraverso un confronto fra due casi, volutamente distanti, come quello della radioterapia per il tumore della mammella e quello della terapia sostitutiva con metadone, sono state ripercorse le tappe del trasferimento delle conoscenze scientifiche nella pratica medica.

Le evidenze scientifiche relative all'efficacia del trattamento metadonico a mantenimento sono oramai abbondanti. Esse hanno fornito la base per la elaborazione di revisioni sistematiche, oggi considerate il migliore strumento per la sintesi delle conoscenze. Questi strumenti tuttavia non possono, da soli, aiutare a definire quale sia la *best practice* del trattamento della dipendenza da eroina, in primo luogo perché il trasferimento

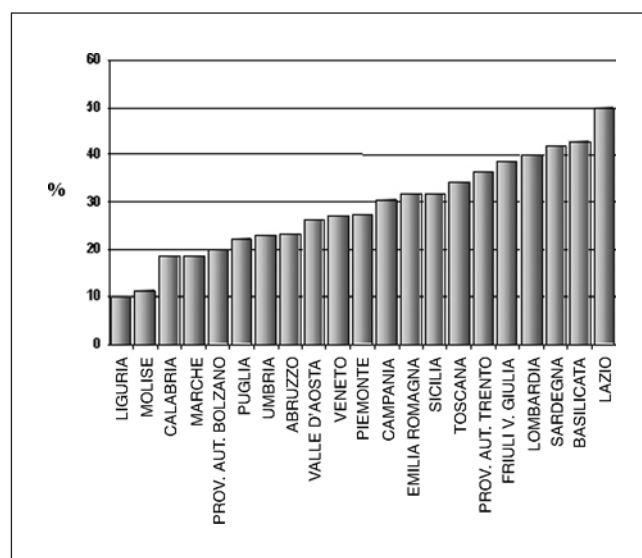


Grafico 1. Proporzioni di soggetti trattati con MMT presso i SerT, stratificati per Regione (26)

dei risultati degli studi scientifici nella pratica è una operazione complessa, ed in secondo luogo perché rimangono numerosi quesiti ai quali gli studi non hanno ancora dato risposte. Solo strumenti quali le Linee-Guida di pratica medica sono in grado di definire standard di cura anche nelle aree sprovviste di evidenze scientifiche (27). La qualità nella gestione delle dipendenze patologiche, come in altre aree "deboli" quali le malattie mentali o la medicina territoriale, potrebbe ricevere un forte impulso da strumenti di questo tipo, la cui elaborazione è certamente prioritaria.

In attesa dell'elaborazione di Linee-Guida, una seconda priorità appare quella della costruzione di indicatori di qualità della cura basati sulle evidenze disponibili. Esistono evidenze per elaborare indicatori e standard relativi ad alcuni aspetti del trattamento delle dipendenze da oppiacei: il tipo di farmaco, la dose del trattamento metadonico, la tipologia di intervento associato. Lo studio VEdeTTE ha prodotto inoltre evidenze sull'utilità del trattamento preliminare, e sulle indicazioni al trattamento residenziale. Indicatori di processo elaborati a partire da questi dati potrebbero essere utili a misurare la diffusione delle pratiche di trattamento efficaci; in seguito, mediante l'utilizzo di modelli semplici, potrebbero essere spiegate le differenze, identificate le aree di miglioramento e suggeriti gli interventi per assicurare la qualità nell'ambito della dipendenza da oppiacei.

Il monitoraggio sistematico dell'adozione di pratiche efficaci potrebbe portare ad un salto di qualità nei servizi per le dipendenze patologiche, oltre a migliorare la salute degli utenti. Non dobbiamo dimenticarci, infatti, che l'adozione dei trattamenti più efficaci non solo riduce il rischio di recidive nell'uso di sostanze illegali, ma aumenta la ritenzione in trattamento, e attraverso questa, riduce la mortalità in modo misurabile (28).

Purtroppo l'investimento di risorse a livello nazionale sul miglioramento della qualità tecnica è minimo, contraddittorio e scarsamente basato sulla ricerca scientifica, seppure in presenza di elevati investimenti in aree a dubbio impatto. In una situazione di emergenza, è auspicabile lo sviluppo di una "intelligence" che coinvolga ricercatori dell'efficacia, operatori della qualità e policy-makers sia a livello nazionale che a livello locale. Solo una tale collaborazione, che pure si sta sviluppando in molti altri campi della sanità, potrebbe innescare quei processi di quality assurance di cui il Sistema dei Servizi per le Dipendenze Patologiche ha bisogno.

Bibliografia

- 1) Nelson EC, Batalden PB, Ryer J. Clinical improvement action guide. Joint Commission Resources, 1998.
- 2) Muir Gray JA. Evidence-Based Health Care: How to make health policy and management decisions. London: Churchill Livingstone, 1997.

- 3) Recht A, Come SE, Gelman RS et al. Integration of conservative surgery, radiotherapy, and chemotherapy for the treatment of early-stage, node-positive breast cancer: sequencing, timing, and outcome. *J Clin Oncol* 1991; 9(9):1662-7.
- 4) Van de Steene J, Soete G, Storme G. Adjuvant radiotherapy for breast cancer significantly improves overall survival: the missing link. *Radiother Oncol* 2000; 55(3): 263-72.
- 5) Bartelink H, Horiot JC, Poortmans P et al. Recurrence rates after treatment of breast cancer with standard radiotherapy with or without additional radiation. *N Engl J Med* 2001; 345(19): 1378-87.
- 6) Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Radiotherapy for early breast cancer (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library* 2002; (Issue 2): Oxford: Update Software.
- 7) Fortin A, Larochelle M, Laverdiere J, Lavertu S, Tremblay D. Local failure is responsible for the decrease in survival for patients with breast cancer treated with conservative surgery and postoperative radiotherapy. *J Clin Oncol* 1999; 17(1):101-9.
- 8) Antman EM, Lau J, Kupelnick B, Mosteller F, Chalmers TC. A comparison of results of meta-analyses of randomized control trials and recommendations of clinical experts. *Treatments for myocardial infarction. JAMA.* 1992; 268: 240-8.
- 9) Field MJ, Lohr NH (eds). *Clinical practice guidelines: directions for a new program.* Institute of Medicine, Washington, 1990.
- 10) SIGN - Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Breast cancer in women. A National Clinical Guideline. Edinburgh - SIGN Publication No. 29 1998.
- 11) Commissione Oncologia Regionale - Centro di Riferimento per l'Epidemiologia e la Prevenzione Oncologica in Piemonte. Tumore della Mammella. Linee Guida Organizzative per la Regione Piemonte. 2002.
- 12) Rosato R, Pagano E, Di Cuonzo, Baldi I, Sacerdote C, Bordon R, Ponti A, Segnan N, Merletti F, Ciccone G. Utilizzo della radioterapia nella regione Piemonte: analisi dell'accessibilità in generale e per i pazienti con carcinoma della mammella. Atti del III Congresso Nazionale SI-SMEC, Abano Terme (PD), 28 settembre- 1 ottobre 2005: pag. 574-577.
- 13) Faggiano F, Vigna-Taglianti F, Versino E, Lemma P. Methadone maintenance at different dosages for opioid dependence. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; (3).
- 14) Amato L, Minozzi S, Davoli M, Vecchi S, Ferri M, Mayet S. Psychosocial and pharmacological treatments versus pharmacological treatments for opioid detoxification. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; (4).
- 15) 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 Database Syst Rev* 2004; (4).
- 16) Bargagli AM, Piras G, Faggiano F, Versino E. VEdeTTE Monografia n.1 - Protocollo e stato dell'arte - Ottobre 2000. Roma, 2000. (www.studio-vedette.it)
- 17) Mathis F, Bargagli AM, Scarmozzino A, Davoli M, Versino E, Piras G, Faggiano F, Pani PP, Martini C, Cauda V. VEdeTTE Monografia n.2 - Studio Pilota VEdeTTE 1. Torino, Maggio 2005. (www.studio-vedette.it)

- 18) Diecidue R, Iannaccone A, Lampis F, Mathis F, Davoli M, Bargagli AM, Faggiano F. VEdeTTE Monografia n.3 - Studio Pilota VEdeTTE 2. Torino, Maggio 2005. (www.studio-vedette.it)
- 19) Faggiano F, Bargagli AM, Schifano P, Vigna-Taglianti F e il Gruppo Nazionale VEdeTTE. I trattamenti con metadone nello studio VEdeTTE. In: Cibin M, Guelfi GP. Il trattamento con Metadone. Franco Angeli 2004.
- 20) Versino E, Bargagli AM, Salamina G, Amato L, Mathis F, Piras G, Cuomo L, Schifano P, Faggiano F, Davoli M. VEdeTTE Monografia n.4 - Analisi descrittiva della coorte arruolata nei primi 18 mesi dello studio. Torino, Maggio 2005. (www.studio-vedette.it)
- 21) Vigna-Taglianti F, Bargagli AM, Mathis F, Schifano P, Diecidue R, Amato L, Salamina G, Piras G, Cuomo L, Davoli M, Faggiano F, Belleudi V. VEdeTTE Monografia n.5 - Analisi dei trattamenti dei primi 18 mesi dello studio. Roma, Maggio 2005 (www.studio-vedette.it).
- 22) Mattick RP, Breen C, Kimber J, Davoli M. Methadone maintenance therapy versus no opioid replacement therapy for opioid dependence. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; (2).
- 23) Mattick RP, Kimber J, Breen C, Davoli M. Buprenorphine maintenance versus placebo or methadone maintenance for opioid dependence. *Cochrane Database Syst Rev* 2002; (4).
- 24) Clark N, Lintzeris N, Gijsbers A et al. LAAM maintenance vs methadone maintenance for heroin dependence. *Cochrane Database Syst Rev* 2002; (2).
- 25) Consoli A, Faggiano F, Ruschena M, Gruppo Linee-guida della Regione Piemonte. Trattamento dell'abuso e della dipendenza da droghe. Centro Scientifico Editore.Torino 2003.
- 26) Diecidue R, Sartore M, Faggiano F, Salamina G, Spadea T. La variabilità dei trattamenti nei Sert Piemontesi. Confronto 1997-2000. OED Piemonte Rapporto 2001 (www.oed.piemonte.it).
- 27) Burgers JS, Grol R, Klazinga NS, Makela M, Zaat J for the AGREE Collaboration. Toward evidence based clinical practice: an international survey of 18 guideline programs. *Int J Qual Health Care* 2003; 15: 31-45.
- 28) Bargagli AM. La mortalità dei tossicodipendenti: impatto sulla popolazione giovanile ed effetto del trattamento. Atti del V Congresso Nazionale della Società Italiana Tossicodipendenze, Bari, 15-17 Maggio 2005: pag. 45.