

Allegato 8 Priorità per la ricerca

Questo allegato descrive le lacune e le debolezze emerse dalla revisione delle prove scientifiche disponibili relative ai trattamenti, condotta durante l'elaborazione di queste linee guida.

A8.1 Lacune nelle prove

Confronti tra trattamenti di mantenimento con agonisti degli oppiacei, disintossicazione e antagonisti degli oppiacei

Sono disponibili pochi studi di confronto dei trattamenti a base di naltrexone con i trattamenti di mantenimento con agonisti degli oppiacei. Il solo studio clinico randomizzato di confronto tra metadone o buprenorfina con naltrexone è stato condotto su assuntori di buprenorfina per via endovenosa^[142]. Mancano studi di confronto tra formulazioni di naltrexone ad azione prolungata e trattamento con agonisti degli oppiacei.

Mancano studi di valutazione del beneficio potenziale per la popolazione della disponibilità di più di un trattamento (ad esempio, buprenorfina e metadone o antagonisti e agonisti degli oppiacei).

Non è stato condotto alcuno studio clinico randomizzato su specifiche popolazioni di pazienti (ad esempio giovani, soggetti con una breve storia di dipendenza, soggetti che non assumono la droga per via iniettiva e donne in gravidanza) per confrontare gli approcci basati sulla disintossicazione da oppiacei con approcci basati sul trattamento di mantenimento con agonisti degli oppiacei. Anche se l'evidenza è nettamente a favore degli interventi di mantenimento con agonisti degli oppiacei, la terapia disintossicante con dosi scalari rimane il trattamento più utilizzato in molti regimi di cura.

Impatto del trattamento sulla trasmissione di HIV

Sarebbero utili studi osservazionali adeguatamente condotti per la valutazione dell'impatto del trattamento farmacologico sulla trasmissione di HIV, perché la maggior parte degli studi clinici randomizzati non raccoglie dati sulle pratiche che espongono al rischio di HIV e sulla trasmissione di HIV. Sono necessari, in particolare, più dati sull'impatto del trattamento con buprenorfina sulla trasmissione di HIV, perché in molti regimi di cura questo trattamento non è soggetto a nessuna attività di supervisione.

Dosi ottimali

Mentre è disponibile un numero sufficiente di studi sulle dosi ottimali di metadone per poter formulare raccomandazioni, così non è per la buprenorfina. È necessaria, inoltre, una ricerca sulle dosi ottimali di metadone e buprenorfina in soggetti che assumono droga non per via iniettiva (ad esempio, fumatori d'oppio).

Somministrazione supervisionata di dose nel trattamento di mantenimento

Sorprendentemente, è stata condotta una piccola ricerca, sia per il metadone che per la buprenorfina, sull'impatto della supervisione della somministrazione di dose sugli esiti terapeutici. Si tratta di una questione di particolare importanza, dato l'impiego diffuso in diversi Paesi del trattamento con buprenorfina senza supervisione medica.

Trattamento con antagonisti in differenti regimi di cura

Vi è una discrepanza tra i modesti benefici del trattamento con naltrexone orale in Paesi industrializzati e le comunicazioni mediche sull'utilità del naltrexone nei Paesi in via di sviluppo. Occorrono ulteriori ricerche sugli antagonisti degli oppiacei nei Paesi in via di sviluppo.

Dipendenza da oppiacei prescritti

In molti Paesi, il numero di individui dipendenti da oppiacei prescritti supera attualmente il numero di individui dipendenti da oppiacei ottenuti illegalmente. Sono necessarie più ricerche sull'uso della disintossicazione da oppiacei e del mantenimento con agonisti in questa popolazione di pazienti, nonché sul livello di supervisione richiesto.

Adolescenza

La relativa carenza di ricerca su soggetti giovani e su soggetti con precedenti di breve dipendenza da oppiacei è preoccupante, perché questa popolazione di pazienti può avere la più alta capacità di recupero. Occorrono più ricerche sull'assistenza psicosociale, in particolare sugli approcci che prevedono il coinvolgimento della famiglia e sui relativi meriti del trattamento di mantenimento e di quello disintossicante e del trattamento con antagonisti.

Gravidanza e allattamento

È necessaria una più ampia ricerca per stabilire la sicurezza della buprenorfina sulle donne in gravidanza e in allattamento.

Esiti dell'interruzione pianificata del trattamento di mantenimento con agonisti

Occorre una più ampia e approfondita ricerca sul momento in cui può essere interrotto il trattamento con agonisti degli oppiacei senza determinare alti tassi di ricadute. Sono necessari anche studi di confronto tra i metodi di interruzione del trattamento di mantenimento con agonisti.

Supporto psicosociale

Sono necessarie maggiori ricerche su vari trattamenti psicosociali, in particolare sugli approcci di impronta più sociale, come i programmi di riabilitazione residenziali e occupazionali.

A8.2 Questioni metodologiche nella ricerca

Dimensioni dello studio

Molti studi hanno dimensioni troppo ridotte per rispondere in modo adeguato ai quesiti posti. Questo può riflettere le difficoltà nel reperimento di finanziamenti per il supporto di studi clinici in questa popolazione di pazienti e il problema delle dimensioni relativamente ridotte di molti centri terapeutici. Per la maggior parte dei quesiti posti, sarebbe necessario condurre studi con un maggior numero di partecipanti. Molti studi, inoltre, replicano studi precedenti, ma rimangono comunque lacune nelle prove disponibili. Potrebbe essere utile creare reti terapeutiche a livello internazionale, ovvero sistemi strutturati per coordinare ampi studi clinici in risposta a semplici quesiti, un metodo usato in molti settori medici negli ultimi anni.

Durata dello studio

Il periodo di follow-up della maggior parte degli studi è troppo breve, tenuto conto che la dipendenza da oppiacei è una condizione cronica.

Disegno dello studio

La maggior parte degli studi clinici randomizzati considerati in questa revisione non è ricorsa all'analisi intention-to-treat (può capitare che le persone che hanno abbandonato precocemente lo studio non vengano considerate nelle analisi e questo può produrre delle distorsioni sulle stime di effetto dei trattamenti) e

molti non hanno riportato il metodo di *allocation concealment* (il mascheramento dell'allocazione o "allocation concealment" valuta la presenza o meno di differenze sistematiche nei criteri in base ai quali i partecipanti vengono assegnati ai gruppi in studio) utilizzato. Benché sia difficile mantenere in cieco i partecipanti allo studio quando si tratta di studi su farmaci psicoattivi, devono essere maggiormente considerati disegni di studio in cieco nella valutazione di outcome (risultati) e nell'analisi statistica (cecità o meno dei partecipanti, del personale sanitario e di coloro che devono valutare le diverse misure d'esito).

Misure di esito

L'analisi *intention-to-treat* include sia i pazienti "in trattamento" che i pazienti "fuori dal trattamento". La maggior parte dei risultati fanno presumere che tutti coloro che abbandonano il trattamento ritornino ai livelli precedenti di uso di droga. In realtà, alcuni soggetti intraprendono un'altra forma di trattamento e per altri, invece, non occorre prolungare la terapia. Benché, dove non vengono considerate altre misure di esito rilevanti, la ritenzione in trattamento rappresenti un'importante proxy dell'efficacia dell'intervento, la continua ritenzione in trattamento e lo stato del trattamento al follow-up devono essere considerati come una misura di esposizione alla terapia, anziché un risultato dello stato di salute.

Gli studi, invece, dovrebbero porre l'attenzione sull'assunzione di droga correlata ai comportamenti a rischio associati (ad esempio, comportamenti iniettivi, attività sessuale che possa condurre a trasmissione di malattie) e su esiti di salute. Questi ultimi dovrebbero includere misure di salute e benessere psico-sociale, funzionalità o disfunzionalità, qualità della vita, mortalità e, laddove appropriato, specifiche condizioni di salute (ad esempio, HIV, epatite C, malattie a trasmissione sessuale).

Dati gli sviluppi nella ricerca farmacogenetica, dovrebbe essere considerata la conservazione di campioni ematici dei partecipanti allo studio clinico per tale analisi, dietro loro consenso.

Dovrebbe essere studiato anche l'impatto dell'uso di droga al di là dell'individuo (famiglia, operatori e società, ad esempio). Mancano inoltre dati sulle stime del costo sociale (ad esempio, attività criminale, ricorso all'assistenza sanitaria, percepimento di benefici governativi). È possibile, inoltre, se si riesce a misurare il costo del trattamento, studiare il rapporto costi-efficacia e costi-benefici.

A8.3 Ricerca relativa ai programmi e alle modalità di sistema dei trattamenti

La maggior parte della ricerca sui trattamenti per la dipendenza da oppiacei si è basata su singoli pazienti come unità di analisi. Si è riscontrata una significativa variabilità nella conduzione del trattamento per la dipendenza da oppiacei nel mondo. Una maggiore enfasi sui programmi terapeutici e sulle loro modalità di offerta potrebbe rendere più efficienti e più efficaci i servizi per il trattamento delle dipendenze patologiche. Le questioni di ricerca suggerite riguardano la scelta delle strutture terapeutiche (ad esempio, medicina di base), meccanismi di somministrazione di dose e integrazione con altri sistemi terapeutici (ad esempio, programmi terapeutici per l'HIV).

Dal punto di vista della sanità pubblica, la massima priorità è di ridurre il divario tra il numero di persone dipendenti da oppiacei e il numero di coloro che accedono effettivamente ai trattamenti.