Appendice 2. Bozza di progetto per sperimentazione di somministrazione controllata di eroina

Sebbene l'obiettivo di indurre una condizione di refrattarietà alle proprietà di rinforzo positivo delle droghe sia perseguito con ogni mezzo messo a disposizione dalla ricerca biomedica, allo stato dei fatti non esiste una "pillola magica" che assicuri la guarigione dalle tossicodipendenze. Al momento non è del resto nemmeno teorizzabile la possibilità che un farmaco possa azzerare un comportamento così solidamente strutturato ed esistenzialmente così pervasivo come la tossicodipendenza. Queste considerazioni non invitano tuttavia a una pregiudiziale rinuncia allo strumento farmacoterapeutico, ma sono piuttosto un richiamo al realismo di interventi terapeutici integrati, lunghi, costosi e dagli esiti incerti. E' inoltre fondamentale tenere presente che se anche questi interventi non sono di regola risolutivi, restituendo il paziente ad una completa libertà comportamentale, ciò nondimeno sono da considerarsi efficaci nella misura in cui riducono il danno per il tossicodipendente stesso e per l'ambiente sociale in cui esso vive (Seivewright & Greenwood, 1996). Non a caso la tossicodipendenza è stata assimilata alle malattie croniche e recidivanti, dove l'obiettivo terapeutico più che l'interruzione della storia naturale della malattia, ne è il suo controllo. In questa ottica, di frequente riscontro è la somministrazione a tempo indefinito di un farmaco sostitutivo della droga primaria d'abuso. Tipico è l'esempio del metadone somministrato "a mantenimento" ai tossicodipendenti da eroina. E' evidente che in questo caso l'obiettivo perseguito è quello di ridurre i rischi connessi alle modalità di acquisizione della droga e di autosomministrazione della stessa. In altre parole, ciò che è perseguito è la riduzione del danno.

Sfortunatamente, la terapia sostitutiva a mantenimento appare ben lungi dall'essere risolutiva in termini di abbattimento dell'uso di sostanze illecite. A tal proposito basti citare un importante studio di alcuni ani fa (Strain et al., 1999) che mostra come in 30 settimane di trattamento con alte dosi di metadone (80-100 mg/die) le urine rimangano positive in oltre la metà (53%) dei pazienti. Parimenti incompleta appare la ritenzione dei pazienti nel trattamento metadonico. Nello studio citato 38 pazienti su 95 non

completavano la fase di mantenimento e solo 19 riuscivano a terminare il successivo scalaggio. La speranza che l'introduzione della buprenorfina in sostituzione del metadone potesse migliorare tali indici è andata sostanzialmente delusa (Fischer et al., 1999). In definitiva, la farmacoterapia dell'eroinismo appare ben lungi dall'offrire prestazioni pienamente soddisfacenti per efficacia.

E' tuttavia importante chiedersi quali siano i motivi di tali limiti di efficacia. Dipendono essi dalle (limitate) potenzialità farmacologiche offerte dalle molecole attualmente disponibili? Oppure dipendono dal fatto che, lungi dall'essere patogeneticamente unitario, ciò che noi chiamiamo eroinismo è in realtà un fenomeno qualitativamente disomogeneo e quindi con una diversa responsività ai trattamenti farmacologici? In questa ottica, più che verso l'individuazione di un farmaco universalmente efficace, la ricerca dovrebbe orientarsi verso una differenziazione dei trattamenti che tenga conto di tale disomogeneità. In altre parole, coloro che non rispondono al trattamento metadonico potrebbero trarre beneficio da altre terapie farmacologiche più idonee ad affrontare le problematiche specifiche del tipo di eroinomane non rispondente al metadone. Queste terapie potrebbero addirittura consistere nella somministrazione controllata della droga primaria d'abuso e cioè dell'eroina stessa.

In effetti, alcuni Paesi (Svizzera nel 1995, Olanda nel 2000 e Germania nel 2002) hanno affrontato il problema dell'eroinomane non rispondente al metadone attraverso la somministrazione controllata dell'eroina stessa. Sebbene inizialmente questa proposta terapeutica, come era da attendersi, ha generato posizioni contrastanti e ha sollevato anche critiche riguardo il disegno sperimentale del primo studio in oggetto (vedi, ad es., Bammer et al., 1999 e il successivo dibattito sulle pagine di Science: vol. 285, pagg. 532-533), i risultati hanno dato sostanzialmente ragione ai proponenti. In particolare gli studi condotti in Svizzera (vedi, ad es., Rehm et al., 2005) e in Olanda (Dijkgraaf et al., 2005) hanno dimostrato che il trattamento controllato con eroina in soggetti non rispondenti al trattamento con metadone a mantenimento si associa ad un miglioramento di una serie di indici concernenti la salute e l'integrazione sociale.

La spiegazione più semplice dell'efficacia terapeutica della somministrazione controllata di eroina è quella, per così dire opoterapica: è il reintegro dello stato di impregnazione farmacologica che permette di mantenere una condizione parafisiologica sufficientemente stabile da liberare il soggetto dall'assillo della ricerca della droga. Ne conseguirebbe una maggiore disponibilità ad essere reinserito in una più armonica e soddisfacente vita sociale. A ben vedere, questo è in realtà l'obiettivo che viene perseguito anche con la terapia sostitutiva, dove il farmaco è infatti chiamato a soddisfare la condizione di bisogno farmacologico dell'eroinomane. Come è noto, in questo caso l'uso della via orale e la più lenta evoluzione delle concentrazioni ematiche del farmaco di sostituzione sono considerati elementi assai importanti nel processo terapeutico. La via orale, impedendo la rapida comparsa di effetti psicofarmacologici, attenua infatti quel processo associativo tra risposta di assunzione e stimolo farmacologico che viene ritenuto cruciale nello stabilirsi del comportamento tossicomanico. Il lento dissiparsi del farmaco dal circolo permette inoltre un più prolungato intervallo posologico e quindi un ulteriore allentamento del legame comportamentale con la droga d'abuso. Al contrario, quando somministrata endovena, l'eroina mostra una emivita estremamente breve (circa 3 minuti) con formazione di monoacetilmorfina e morfina (Inturrisi et al., 1984). L'intensità dell'azione psicofarmacologica esercitata in tale spazio di tempo dall'eroina e dal suo metabolita monoacetilato è tuttavia estremamente elevata per la facilità con cui essi attraversano la barriera ematoencefalica. Il processo associativo stimolo-risposta appare quindi facilitato con una conseguente rapida acquisizione del comportamento tossicomanico. Dovremmo quindi aspettarci che un paziente in trattamento con eroina si mantenga indefinitivamente nello stato di dipendenza. In definitiva, il motivo della maggiore efficacia del trattamento eroinico su quello metadonico nel migliorare una serie di parametri psicosociali nel paziente eroinomane sarebbe tutto interno alla filosofia della riduzione del danno. In altre parole, il somministrare al paziente la droga ricercata in un ambiente decente e associarvi una offerta riabilitativa fornisce il massimo delle opportunità di miglioramento delle condizioni di salute e di integrazione sociale. Questa spiegazione così apparentemente ovvia appare oggi riduttiva di una realtà più complessa. Alcuni studi assai recenti autorizzano a considerare seriamente la possibilità che l'efficacia della somministrazione controllata di eroina in soggetti non responsivi al metadone poggi su

motivazioni farmacodinamiche e farmacogenetiche, in altre parole, sul fatto che gli effetti farmacologici della eroina, almeno in alcuni soggetti, si differenziano da quelli da quelli del metadone.

Come illustrato precedentemente, si è ritenuto che le azioni farmacologiche di eroina, morfina e metadone fossero mediate da un comune meccanismo d'azione consistente nel legame con il recettore oppioide mu. Ogni differenza nell'azione farmacologica complessiva doveva essere quindi riferita alle sopracitate differenze farmacocinetiche, ovvero a differenze di efficacia intrinseca nell'attivazione del comune recettore oppioide. Questo concetto è stato fortemente indebolito dalla osservazione che un ceppo di topi naturalmente insensibile alla morfina risponde invece all'azione analgesica dell'eroina e del metabolita attivo della morfina, morfina-6-glucuronide (M6G) e che l'analgesia prodotta da questi ultimi composti, ma non dalla morfina, è bloccata dall'antagonista 3-metossinaltrexone (Brown et al., 1997). In un ulteriore studio è stato dimostrato che nel ratto il medesimo antagonista blocca l'autosomministrazione di eroina, ma non di morfina (Walker et al., 1999). La mancanza di tolleranza crociata tra l'azione analgesica della morfina e quella dell'M6G (Kolesnikov & Pasternak, 1999) e le differenze nel loro meccanismo d'azione profagico (Leventhal et al., 1998) sono ulteriori elementi oggettivi in favore dell'ipotesi che l'eroina e il metabolita M6G non agiscono sul classico recettore morfinico mu.

Queste acquisizioni sperimentali si integrano con due differenti ordini di osservazione clinica. In primo luogo, è ormai ben stabilito che il polimorfismo genetico del recettore mu oppiaceo contempla nell'uomo la presenza di una variante, denominata A118G, caratterizzata da una ridotta sensibilità all'azione agonista oppiacea del metabolita attivo M6G (Lotsch et al., 2002). Un recente studio suggerisce che tra gli eroinomani prevale la variante A118G e che essa si associa con una anormale espressione dei geni che codificano per i neuropeptidi oppioidi in zone cerebrali ritenute critiche per l'espressione del comportamento d'abuso (Drakenberg et al., 2006). In secondo luogo, uno studio condotto da uno dei Laboratori proponenti mostra che soggetti eroinomani resistenti al trattamento con metadone presentano livelli plasmatici di M6G elevati rispetto a soggetti in trattamento antalgico anche cronico con morfina (Antonilli et al,

2003a). Ulteriori studi suggeriscono che l'eroina abbia di per sé la capacità di indurre la sintesi preferenziale del metabolita attivo della morfina (Antonilli et al., 2003b e 2005).

Nel loro insieme, questi recenti studi suggeriscono che nel soggetto dipendente l'eroina assume un suo autonomo profilo farmacodinamico attraverso il convergere di meccanismi farmacogenetici e farmacocinetici. E' pertanto possibile che l'efficacia della somministrazione controllata di eroina nell'inibire il comportamento tossicomanico dipenda dal fatto che la sua autonomia farmacodinamica in alcuni soggetti assuma un rilievo tale da renderli selettivamente dipendenti dal farmaco e quindi refrattari ai trattamenti sostitutivi con altri oppiacei. A nostro avviso, queste premesse cliniche e sperimentali costituiscono una solida base razionale per uno studio di conferma dell'efficacia della somministrazione controllata dell'eroina in soggetti resistenti al trattamento metadonico a mantenimento.

METODO

Si propone la realizzazione di uno studio pilota randomizzato controllato in doppio cieco aperto della durata prevista di due anni (per la strutturazione del campione e le considerazioni statistico-metodologiche si rimanda all'appendice).

Il reclutamento è affidato all'azione delle Unità di Strada sul territorio del Comune di Roma. Si esclude il ricorso diretto ai SerT del Comune quali possibile fonte di invio delle persone da arruolare, principalmente a causa della disomogeneità nei modi di trattamento dei pazienti, ma si avverte la necessità di comunicare con gli stessi già nella fase dell'inclusione, sia al fine di evitare una doppia somministrazione, sia per verificare l'effettivo insuccesso di precedenti trattamenti e la durata della dipendenza.

I pazienti consecutivamente afferenti alle Unità di strada, che – adeguatamente informati circa caratteristiche e finalità dello studio – forniranno per iscritto il proprio consento informato, verranno inviati al/ai Centri partecipanti ove saranno assegnati a random al trattamento con dcm o alla lista d'attesa. Per i soggetti assegnati alla lista d'attesa si prevede in tutti i casi un trattamento ottimale con metadone per via orale a dosi adeguate alla condizione clinica del paziente. I pazienti destinati alla lista d'attesa dopo 6 mesi dal reclutamento potranno (se ancora determinati) iniziare il trattamento con dcm.

Causa l'elevato tasso di abbandoni previsto per la prima fase si ipotizza di concedere la possibilità di nuovi ingressi entro i sei mesi. Sarà possibile il passaggio da dcm a metadone, od ad altra terapia (naltrexone, etc.) qualora l'utente lo richieda. Non è prevista la possibilità di passaggio dal trattamento con metadone a quello con dcm se non secondo le procedure previste per lo studio.

I soggetti inclusi verranno forniti di una sorta di tesserino anonimo (con un numero di codice identificativo) da mostrare alle forze di polizia per segnalazioni di arresti.

SEDE DELLA SPERIMENTAZIONE

Viene chiarito che la scelta del luogo elettivo ove poter eseguire questo studio cade su Villa Maraini per una serie di motivi obiettivi:

1) Ha capacità di fornire una ampia assistenza di rete, che inlcude aspetti sociali, legali, di contatto in strada, oltre che clinici
2) Ha la capacità di offrire sostegno anche a tutti coloro che non hanno i criteri per essere inclusi.

CRITERI DI INCLUSIONE

1) maggiore età;
2) residenza nel comune di Roma;
3) tossicodipendenza attiva da oppiacei per via iniettiva documentata sul piano anamnestico, clinico e laboratoristico;
4) frequenza (documentata) di Servizi assistenziali per almeno 24 mesi, con priorità d'ingresso per pazienti con "storia" più lunga;
5) non essere in trattamento presso SerT o Comunità da almeno 6 mesi;
6) fallimento di almeno due programmi di intervento (sostitutivi, antagonisti, comunità).

CRITERI DI ESCLUSIONE

1) programmi con metadone in corso (c/o SerT o Medici di Medicina gen.);
2) gravidanza o allattamento.

A tutte le persone incluse verranno offerte le migliori opportunità di sostegno e di assistenza, sia nel campo sociale che psicoterapico.

A tutti i pazienti non inclusi, Villa Maraini offrirà comunque le offerte standard dei propri servizi.

La somministrazione dei farmaci avverrà direttamente in Sede, sotto controllo medico. I dosaggi saranno personalizzati e modificabili durante il follow-up, in base a parametri clinici.

Per ciascun paziente verrà aperta una cartella clinica (informatizzata) comprendente tutti i dati epidemiologici, sociali tossicologici e clinici ritenuti opportuni; più in dettaglio si prevede:

a) anamnesi personale e tossicologica (EuropASI)
b) ricerca di comportamenti a rischio (abitudini sessuali, scambio di siringhe)
c) monitoraggio clinico durante lo studio (patologie presenti/passate), con particolare riguardo per lo stato nutrizionale e per HIV/HBV/HCV/TBC
d) valutazione psichiatrica, mediante uso di intervista clinica strutturata (SCID) e di scala di valutazione psicopatologica globale (BPRS)
e) valutazione "sociale", ossia le certificazioni del casellario giudiziale e dei carichi pendenti (della procura, della pretura, e provvedimenti della prefettura) ottenibili con delega del paziente. Per seguire l'andamento del rapporto con la giustizia delle persone in carico si formula l'ipotesi complementare di fornire alle persone in trattamento un tesserino con codice: la polizia ci avverte, ci fornisce il numero di codice della persona e così possiamo essere informati ed anche intervenire per assistenza (vedi appendice punto e)
f) controlli tossicologici bisettimanali su urine e sangue (eroina e suoi metaboliti, metadone, cocaina, amfetamine, cannabinoidi, benzodiazepine). Sono previsti

anche test per l'acetilcodeina, in grado di discriminare l'eroina di strada dalla diacetilmorfina.

Indicatori di risultato che verranno monitorati sono:

- □ ritenzione in trattamento
- □ valutazione clinico/nutrizionale
- □ nuovi atti criminosi
- □ assunzione di sostanze d'abuso documentata ai test di laboratorio
- □ variazione comportamenti a rischio
- □ salute psichica
- □ attività lavorativa/formativa

Bibliografia

Antonilli L, Semeraro F, Suriano C, Signore L, Nencini P (200a3) High levels of morphine-6-glucuronide in street heroin addicts. Psychopharmacology (Berl) 170(2):200-4.

Antonilli L, Suriano C, Paolone G, Badiani A, Nencini P (2003b) Repeated exposures to heroin and/or cadmium alter the rate of formation of morphine glucuronides in the rat. J Pharmacol Exp Ther 307(2):651-60.

Antonilli L, E. Petecchia, D. Caprioli, A. Badiani, Nencini P (2005) Effect of repeated administrations of heroin, naltrexone, methadone, and alcohol on morphine glucuronidation in the rat. Psychopharmacology (Berl) 182(1):58-64.

Bammer G, Dobler-Mikola A, Fleming PM, Strang J, Uchtenhagen A. The heroin prescribing debate: integrating science and politics. Science 1999; 284:1277-8.

Brown GP, Yang K, King MA, Rossi GC, Leventhal L, Chang A, Pasternak GW. 3-Methoxynaltrexone, a selective heroin/morphine-6beta-glucuronide antagonist. FEBS Lett 1997; 412: 35-8.

Dijkgraaf MG, van der Zanden BP, de Borgie CA, Blanken P, van Ree JM, van den Brink W. Cost utility analysis of co-prescribed heroin compared with methadone maintenance treatment in heroin addicts in two randomised trials. BMJ. 2005 Jun 4;330(7503):1297.

Drakenberg K, Nikoshkov A, Horvath MC, Fagergren P, Gharibyan A, Saarelainen K, Rahman S, Nylander I, Bakalkin G, Rajs J, Keller E, Hurd YL. Mu opioid receptor A118G polymorphism in association with striatal opioid neuropeptide gene expression in heroin abusers. Proc Natl Acad Sci U S A. 2006 May 16;103(20):7883-8.

Hedrich D. European Report on Drug Consumption Rooms, European Monitoring Centre for Drugs and Drug Abuse, 2006, disponibile sul sito web http://www.emcdda.europa.eu/.

Inturrisi CE, Max MB, Foley KM, Schultz M, Shin SU, Houde RW. The pharmacokinetics of heroin in patients with chronic pain. N Engl J Med 1984; 310:1213-7.

Kolesnikov Y, Pasternak GW. Topical opioids in mice: analgesia and reversal of tolerance by a topical N-methyl-D-aspartate antagonist. J Pharmacol Exp Ther 1999; 290:247-52

Leventhal L, Silva RM, Rossi GC, Pasternak GW, Bodnar RJ. Morphine-6beta-glucuronide-induced hyperphagia: characterization of opioid action by selective antagonists and antisense mapping in rats. J Pharmacol Exp Ther 1998; 287: 538-44.

Lotsch J, Zimmermann M, Darimont J, Marx C, Dudziak R, Skarke C, Geisslinger G. Does the A118G polymorphism at the mu-opioid receptor gene protect against morphine-6-glucuronide toxicity? Anesthesiology. 2002 Oct;97(4):814-9.

Rehm J, Frick U, Hartwig C, Gutzwiller F, Gschwend P, Uchtenhagen A. Mortality in heroin-assisted treatment in Switzerland 1994-2000. Drug Alcohol Depend. 2005 Aug 1;79(2):137-43.

Seivewright NA, Greenwood J. What is important in drug misuse treatment? *Lancet* 1996; 347: 373-6.

Strain EC, Bigelow GE, Liebson IA, Stitzer ML. Moderate- vs high-dose methadone in the treatment of opioid dependence: a randomized trial. *JAMA* 1999; 281: 1000-5.

Walker JR, King M, Izzo E, Koob GF, Pasternak GW. Antagonism of heroin and morphine self-administration in rats by the morphine-6beta-glucuronide antagonist 3-O-methylnaltrexone. Eur J Pharmacol 1999; 383: 115-9.

APPENDICE

La sperimentazione proposta è un trial clinico prospettico in doppio cieco randomizzato. Una sperimentazione clinica di tale tipo è lo standard migliore in tutti i casi in cui si voglia esaminare l'efficacia relativa di un trattamento in popolazioni umane. Nella gran parte delle applicazioni uno dei trattamenti considerati è la terapia standard (gruppo controllo) e un altro (o più di un altro) è una terapia nuova (gruppo test). Nel nostro caso il gruppo controllo è il gruppo dei soggetti sottoposti a terapia metadonica e il gruppo test è costruito dai soggetti sottoposti a terapia con diacetilmorfina. La randomizzazione è una procedura tale da garantire che l'assegnazione ad uno dei due canali, ceteris paribus (sesso, età…), è solo dovuta al caso e non è possibile, prima di averla effettuata, prevedere in quale canale verrà inserito ogni nuovo soggetto che si propone per l'arruolamento. Tale procedura rende possibile la valutazione probabilistica rigorosa dei risultati e l'effettuazione corretta dei confronti.
Perché siano ridotte al minimo le possibili distorsioni dovute, da una parte alle aspettative del soggetto introdotto nella sperimentazione e, dall'altra, a quelle dello sperimentatore, si procede, in questi casi, in doppio cieco. Questo implica che al momento dell'arruolamento né il soggetto arruolato, né l'operatore incaricato del follow up, conoscano il canale cui il soggetto stesso è stato attribuito. Solo al termine della sperimentazione e dopo aver effettuato l'analisi dei dati e la valutazione sarà possibile conoscere, per ogni soggetto, la terapia effettivamente applicata.
Anche questa modalità è lo standard migliore in questo tipo di sperimentazioni.

Per quanto riguarda la composizione del campione, si ritiene che si debba effettuare una stratificazione rispetto al sesso e all'età, prendendo come base la popolazione di tossicodipendenti da eroina di riferimento. Per far questo si è proceduto analizzando tali caratteristiche tra gli utenti dei SerT del Lazio e tra i tossicodipendenti da eroina presenti nella coorte dello studio **VEdeTTE**, ovvero il primo studio osservazionale multicentrico condotto in Italia su una coorte di tossicodipendenti (http://www.studio-vedette.it/). Il procedimento è illustrato nel seguito.

COSTRUZIONE DEL CAMPIONE STRATIFICATO

Si procede al confronto tra la popolazione Vecchi Utenti dei Sert del Lazio 2005 e la popolazione descritta nel dataset VEdeTTE (2002).

La composizione per sesso dei dati vedette e del datset sui Sert del lazio al 2005 è sostanzialmente la stessa, in particolare se vengono selezionati solo i rispondenti del Lazio. I valori assoluti per i sert sono stimati dato che la distinzione per sesso e tipo di

droga usata non è indicata, la stima è una semplice applicazione delle percentuali al totale degli eroinomani (l'80,3% degli utenti)

Relativi	**Maschi**	**Femmine**
Sert Lazio 2005	0.851495	0.148505
Vedette	0.860287	0.139713
Vedette Lazio	0.841499	0.158501
Valori Assoluti		
Sert Lazio 2005	8093	1412
Vedette	10123	1644
Vedette Lazio	275	1460

Tabella 1 Distribuzione per sesso della popolazione degli eroinomani serviti dai Sert del Lazio (2005) e registrata dallo studio Vedette (2002)

La composizione per età invece presenta delle differenze abbastanza consistenti, infatti la popolazione in Vedette, sia vista nel complesso che limitatamente al solo Lazio, è sostanzialmente più giovane della popolazione nei Sert del Lazio al 2005. Data però la differenza temporale tra le due rilevazioni si è proceduto ad effettuare una semplice ricostruzione dell'età nel dataset Vedette. In particolare si è proceduto a costruire la distribuzione percentuale delle età sommando 3 e 5 anni all'età indicata. Chiaramente scompare il contributo della classe più giovane che però nei dati sui Sert del Lazio rappresenta solo lo 0.55% del totale degli Utenti (risultati in Tabella 2) .

Valori percentuali	**<19**	**20-24**	**25-29**	**30-34**	**35-39**	**>39**
Sert Lazio 2005	0.55	6.86	13.56	20.24	25.68	33.12
Vedette	1.50	13.75	27.82	29.12	18.57	9.24
Vedette Lazio	1.15	11.18	25.71	27.09	19.77	15.10
Ricostruzione						
Vedette +5	-	1.50	13.75	27.82	29.12	27.81
Vedette Lazio +5	-	1.15	11.18	25.71	27.09	34.87
Vedette +3	-	5.12	19.91	30.35	25.90	18.72
Vedette Lazio +3	-	3.98	16.71	29.45	24.27	25.59

Tabella 2 Distribuzione per età degli utenti dei Sert del Lazio (2005) e nello studio Vedette (2002)

La ricostruzione a +5 anni sembra portare ad una sostanziale identità tra le due distribuzioni per età, si perde però buona parte dell'informazione relativa alle classi più giovani. Per tanto si propone di utilizzare la seguente distribuzione per età: <25, 25-29, 30-34, 35-39, >39.

	<25	**25-29**	**30-34**	**35-39**	**>39**
Sert Lazio 2005	7.4	13.56	20.24	25.68	33.12
Vedette Lazio +5	1.15	11.18	25.71	27.09	34.87

Tabella 3 Distribuzione per età

Rimane sempre una differenza significativa per la classe più giovane, bisogna però tener presente che nei dati dei Sert non è distinto il tipo di droga in uso nel calcolo della distribuzione per età, ipotizzando quindi che la popolazione più giovane tenda a fare un uso minore dell'eroina in favore di altre sostanze, possiamo accettare la distribuzione dei dati Vedette + 5 anni come riferimento.
A questo punto si propone di utilizzare i seguenti valori ottenuti dai dati del Vedette come "pesi di strato"

	Femminile	Maschile
<25	0.0040346	0.0074928
25-29	0.0259366	0.0858790
30-34	0.0380403	0.2190202
35-39	0.0345821	0.2363112
>39	0.0559078	0.2927954

Tabella 4 Pesi di strato calcolati su eta+5 vs sesso, Vedette.

Questi valori sono ottenuti dividendo i valori della tabella a doppia entrata età+5/sesso dei dati Vedette relativi al Lazio.
Per generare le numerosità di un campione al 10%, dato che non si dispone della corrispondente tabella relativa ai Sert, si procede assumendo che la distribuzione (età,sesso) segua una distribuzione multinomiale con probabilità definite dai valori in Tabella 4. Da questa sono stati generati 1000 campioni da una popolazione di dimensione circa uguale al 10% della popolazione di eroinomani vecchi utenti dei Sert del Lazio. I valori ottenuti sono stati poi mediati ed arrotondati in modo da ottenere un valore pari per ciascuna categoria. In questo modo si garantisce la possibilità di dividere esattamente in due gruppi le categorie (caso-controllo).
Nella Tabella 5 sono riportati i risultati ottenuti con questa procedura.

Età	**Femmine**	**Maschi**	**Totale**
<25	4	8	12
25-29	26	84	110
30-34	34	208	242
35-39	34	228	262
>39	54	284	338
Totale	152	812	964

Tabella 5 Campione al 10%