

La mortalità dei tossicodipendenti nella città di Bologna e i suoi determinanti. Risultati di uno studio longitudinale

Mortality risk in intravenous drug users in Bologna and its socio-demographic determining factors: Results of a longitudinal study

Raimondo Maria Pavarin

Responsabile Osservatorio epidemiologico metropolitano dipendenze patologiche, AUSL Bologna

Corrispondenza: Azienda USL città di Bologna, Osservatorio epidemiologico dipendenze patologiche, via San Lorenzo 1, 40100 Bologna; tel. 051 272870; fax 051 6569515; e-mail: raimondo.pavarin@ausl.bologna.it

Cosa si sapeva già

- Eccesso di rischio di decesso per gli eroinomani rispetto alla popolazione generale.
- L'eccesso di rischio di decesso per cause diverse da AIDS e Overdose.
- Diminuzione del tasso di mortalità a partire dal 1997, grazie al consistente calo della mortalità per AIDS.
- Minor rischio di decesso per overdose per le femmine rispetto ai maschi
- Sono a maggior rischio di decesso i soggetti senza occupazione lavorativa o con un lavoro precario e con bassa scolarità.

Cosa si aggiunge di nuovo

- Aumento del tasso di mortalità per cause diverse da overdose e AIDS a partire dal 1996.
- Rischio di decesso per overdose in diminuzione partire dal 1999.
- Tasso di decesso per overdose più elevato per i soggetti entrati in trattamento al SERT nel periodo 1996/2000
- Il rischio di decesso diminuisce dopo due anni dal primo contatto col SERT, in modo più consistente per l'overdose. Il rischio di decesso si riduce significativamente dopo un anno dall'ultimo contatto col SERT.

Riassunto

Introduzione: questo studio presenta i risultati relativi alla mortalità della coorte retrospettiva degli eroinomani afferenti ai SERT dell'area metropolitana di Bologna dal 1978 al 2004 (3.753 soggetti, 2.926 maschi e 827 femmine). La mortalità complessiva tende a ridursi dopo il 1996 per il calo consistente dei tassi di mortalità per AIDS. La mortalità per overdose aumenta sino al 1998 per poi diminuire e a partire dal 1997 diviene la prima causa di morte. Il rischio di decesso per overdose è maggiore per i maschi rispetto alle femmine, è più elevato per i soggetti presi in carico ai SERT nel periodo 1996/2000 e cala per contatti coi servizi di durata superiore a due anni.

Risultati: si conferma l'eccesso di mortalità per tutte le cause del-

la coorte rispetto alla popolazione generale, simile a quello rilevato in altri studi e notevolmente elevato nelle femmine (nei maschi SMR 14,64; IC 95% 13,45-15,93; nelle femmine SMR 25,61; IC 95% 21,53-30,45). Fra gli eccessi di mortalità, oltre all'overdose e all'AIDS, tra i maschi si evidenziano cirrosi, malattie del sistema circolatorio, suicidi, tumori ai polmoni e incidenti stradali; tra le femmine suicidi, cirrosi e malattie del sistema circolatorio. Il rischio di decesso risulta più elevato prima del 1996, per i soggetti entrati in contatto con i servizi prima del 1990 e per prese in carico di durata inferiore a due anni. Risultano a maggior rischio i soggetti con bassa scolarità e senza lavoro.

(*Epidemiol Prev* 2008; 32(2): XXX-XXX)

Parole chiave: mortalità, studio longitudinale, overdose, AIDS, eroina

Abstract

Introduction: this study shows the mortality rates in a retrospective cohort of intravenous drug users attending the public treatment centres (SERT), in the metropolitan area of Bologna, from 1978 to 2004 (3,753 subjects, 2,926 men and 827 women). The overall mortality rate decreases after 1996 because of the substantial drop of mortality rate owing to AIDS. The overdose mortality increases until 1998 and then decreases; as from 1997 it becomes the first cause of death. The risk of death due to overdose is higher in men than in women, it is higher in subjects treated at SERT during the period 1996-2000 and decreases in subjects treated for more than two years.

Results: the study confirms an over mortality - due to all causes

- of the cohort compared with the general population, in accordance with the results of other studies, and a remarkably high mortality for women (SMR in men: 14.64; 95% CI 13.45-15.93; SMR in women: 25.61; 95% CI 21.53-30.45) as well. Major causes of death among men are, besides overdose and AIDS, cirrhosis, cardiovascular disorders, suicide, lung tumour, and road accidents; among women are suicide, cirrhosis and cardiovascular disorders. The risk of death is higher before 1996 with regard to subjects attending SERT before 1990, and to those who are in treatment for less than two years. Also at higher risk are those subjects with a low schooling level and unemployed.

(*Epidemiol Prev* 2008; 32(2): XXX-XXX)

Key words: mortality, longitudinal study, overdose, AIDS, heroin

ARTICOLI

Introduzione

La mortalità nelle popolazioni di IVDU (Intra Venous Drug Users) in Italia è caratterizzata da una discreta variabilità territoriale, come risulta dall'analisi di alcune coorti di tossicodipendenti afferenti ai SERT (servizi pubblici per le tossicodipendenze) e gli studi specifici riportano un SMR per tutte le cause da 8,2 a 21,3 per i maschi e da 10,3 a 42,8 per le femmine.¹⁻¹⁴ Inoltre, in questi stessi gruppi di popolazione è stata descritta una tendenza all'aumento temporale del rischio di mortalità generale a partire dalla seconda metà degli anni Ottanta, in parallelo con lo sviluppo dell'epidemia di AIDS, con sostanziali differenze tra le varie zone geografiche legate ai tempi dell'evoluzione dell'epidemia HIV.

Differenze tra i tassi di mortalità si notano anche a livello europeo, dove in uno studio multicentrico condotto in 8 nazioni dal 1990 al 1998 i tassi di mortalità droga correlati va-

riavano da 3,5‰ a 10‰ anni persona nelle varie coorti.¹⁵ Le differenze tra i vari studi riflettono diversi criteri di accesso ai servizi, la sperimentazione di differenti trattamenti terapeutici, l'introduzione di diversi modelli d'intervento, la variabilità geografico temporale del mercato degli stupefacenti, differenti archi temporali di reclutamento e di follow up e differenze di genere tra le varie coorti. A questo proposito vale la pena di rimarcare che vari studi hanno documentato per le femmine una minor prevalenza della condizione di tossicodipendenza, un minor rischio di decesso per overdose e un maggior rischio di decesso complessivo.^{4,16}

In Italia la mortalità per AIDS è in tendenziale aumento dalla seconda metà degli anni Ottanta fino all'inizio degli anni Novanta per poi calare dopo il 1995, quella per overdose è in aumento tra il 1995 e il 1999. Le cause principali di decesso sono l'AIDS e l'overdose, ma viene anche descritto un ecces-

	1978/1989		1990/1995		1996/2000		2001/2004		totale	
	mean	st. dev.	mean	st. dev.	mean	st. dev.	mean	st. dev.	mean	st. dev.
età media										
totale	25,68	4,63	27,70	5,63	30,01	6,59	29,90	7,29	28,20	6,17
maschi	25,81	4,51	27,82	5,72	30,04	6,36	30,79	7,11	28,40	6,13
femmine	25,29	5,00	27,23	5,22	29,92	7,32	26,85	7,09	27,48	6,26
	n.	%	n.	%	n.	%	n.	%	n.	%
sexo										
maschi	161	23,5	340	20,9	211	22,7	115	22,6	827	22,0
femmine	525	76,5	1290	79,1	717	77,3	394	77,4	2.926	78,0
rapporti con la giustizia										
carcerazione pregressa	25	3,6	83	5,1	74	8,0	65	12,8	247	6,6
uso altre sostanze										
cocaine	63	9,2	243	14,9	250	26,9	189	37,1	745	19,9
cannabinoidi	101	14,7	357	21,9	239	25,8	118	23,2	815	21,7
alcol	65	9,5	154	9,4	92	9,9	48	9,4	359	9,6
HIV										
positivo	132	19,2	153	9,4	37	4,0	13	2,6	335	8,9
HCV										
positivo	182	26,5	714	43,8	383	41,3	105	20,6	1.384	36,9
titolo di studio										
università	8	1,2	17	1,0	21	2,3	18	3,5	64	1,7
diploma scuola media superiore	65	9,5	216	13,3	192	20,7	116	22,8	589	15,7
media inferiore/elementari	426	62,1	1152	70,7	697	75,1	371	72,9	2.646	70,5
stato civile										
celibe/nubile	434	63,3	1158	71,0	692	74,6	399	78,4	2.683	71,5
convivente/coniugato	68	9,9	194	11,9	161	17,3	66	13,0	489	13,0
vedovo/separato/divorziato	32	4,7	79	4,8	58	6,3	40	7,9	209	5,6
situazione abitativa										
normale	541	78,9	1428	87,6	882	95,0	432	84,9	3.283	87,5
problematica	6	0,9	25	1,5	38	4,1	75	14,7	144	3,8
condizione professionale										
lavora	193	28,1	624	38,3	482	51,9	258	50,7	1.557	41,5
non lavora	225	32,8	558	34,2	359	38,7	228	44,8	1.370	36,5
condizione non professionale	33	4,8	66	4,0	52	5,6	18	3,5	169	4,5
totale	686	100,0	1630	100,0	928	100,0	509	100,0	3753	100,0

Tabella 1. IVDU in carico ai SERT, area metropolitana Bologna: caratteristiche dei soggetti al primo contatto col SERT per periodo di ingresso nello studio.

Table 1. IVDU attending SERT, Metropolitan Area Bologna: characteristics of subjects at first treatment with SERT for the period of study entry.

so di mortalità rispetto alla popolazione generale per cirrosi, tumori, cause infettive, incidenti stradali, omicidi e suicidi. Il rischio di decesso risulta più elevato in relazione alla bassa età d'inizio d'uso degli stupefacenti, alla durata della dipendenza, all'elevata età di primo contatto coi servizi e per i soggetti con episodi di carcerazione, bassa scolarità e senza lavoro. Negli anni Novanta, in Italia, le cause di morte legate al consumo di oppiacei, soprattutto overdose e AIDS, sono quelle per le quali le disuguaglianze socioeconomiche di mortalità tra le giovani generazioni risultano più marcate e per le quali è maggiormente aumentato il divario tra le diverse classi sociali.¹⁷⁻²¹ Il presente studio stima il rischio di mortalità generale, descrive il suo andamento in successivi periodi a partire dal 1978 fino al 2004, stima il contributo specifico delle diverse cause di morte alla mortalità generale e al suo andamento temporale e analizza l'associazione tra alcuni possibili predittori e la mortalità. Viene inoltre studiata la mortalità in relazione al periodo di primo ingresso al SERT, alla durata del contatto col servizio e al tempo trascorso dopo la fine o l'abbandono dell'ultimo trattamento terapeutico.

Materiali e metodi

I soggetti arruolati per lo studio sono assuntori di eroina per via endovenosa con almeno un trattamento terapeutico presso un SERT dell'area metropolitana di Bologna nel periodo tra il 01.01.1978 e il 31.12.2004. I criteri di inclusione comprendevano: essere residenti nella Provincia di Bologna al momento della presa in carico e avere i dati anagrafici confermati dall'anagrafe comunale.

Lo stato in vita è stato accertato dal 01.01.1978 al 31.12.2004 presso i comuni di ultima residenza. La causa di morte è stata accertata presso gli archivi di mortalità dei servizi di igiene pubblica delle aziende USL di residenza alla data di morte con utilizzo dei codici ICD-IX (Classificazione internazionale delle malattie e delle cause di morte, IX revisione).

I soggetti persi al follow up hanno contribuito al calcolo degli anni persona sino alla data dell'ultimo trasferimento di residenza noto. La ricerca d'informazioni è terminata il 28.02.2006.

Per valutare l'andamento temporale della mortalità nel periodo in studio sono stati calcolati i tassi standardizzati diretti e i relativi intervalli di confidenza al 95% (standard: Italia 1991, due sessi combinati) per tutte le cause, AIDS, overdose e per le altre cause specifiche per sesso sull'intero periodo di follow-up e a cadenza biennale.

Per confrontare la mortalità dei tossicodipendenti con quella della popolazione generale sono stati calcolati i rapporti standardizzati di mortalità (SMR) e i relativi intervalli di confidenza esatti al 95% specifici per causa e sesso, utilizzando come standard i corrispondenti tassi specifici di mortalità della popolazione della provincia di Bologna. Gli SMR aggiustati per età e per periodo di calendario sono stati calcolati per la mortalità generale e per tutte le cause specifiche rappresentate.

Il tasso cumulativo di mortalità è stato calcolato col metodo di Nelson-Aalen²² rispettivamente nei maschi e nelle femmine; l'asse temporale utilizzato è l'età cronologica. In tale modo il confronto delle curve di mortalità è aggiustato per età, in analogia alle analisi precedenti di confronto esterno con la provincia di Bologna.

Le variabili utilizzate nell'analisi interna sono riferite alla prima presa in carico e sono quelle disponibili negli archivi dei SERT e derivanti dalle cartelle sociosanitarie informatizzate: data di ingresso in coorte, data di nascita, sesso, titolo di studio, condizione lavorativa, situazione abitativa, stato civile, pregressa carcerazione, data ultimo contatto col SERT, positività epatite C, positività HIV.

Le sostanze secondarie di abuso (alcol, cocaina, cannabinoidi) sono state rilevate anche in epoche successive e riguardano l'uso concomitante all'eroina.

Per valutare l'associazione tra alcune variabili socio demografiche e il rischio di mortalità generale è stata effettuata un'analisi di regressione utilizzando il metodo di Poisson,^{23,24} dove il modello era inappropriato è stato utilizzato un modello di regressione binomiale negativa.

Per quanto riguarda la qualità del dato, la situazione relativa all'HIV era conosciuta per il 20,9% dei soggetti, epatite C per il 51,9%, condizione occupazionale per l'82,5%, titolo di studio per l'87,9%, stato civile per il 90,1% e situazione abitativa per il 91,3%.

Per valutare la mortalità in relazione al periodo di primo ingresso al SERT sono stati definiti quattro strati temporali: 1978-1989 (pre AIDS), 1990-1995 (AIDS), 1996-2000 (riduzione del danno), 2001-2004 (fase attuale).

Per l'analisi dei dati è stato utilizzato il programma statistico STATA 8.0.

Risultati

La coorte è costituita da 3.753 eroinomani, 78% maschi, con età media alla presa in carico di 28,2 anni. La ricerca d'informazioni è terminata il 28.02.2006: il follow up è arrivato al 31.12.2004 o alla data di morte per il 97,9% dei soggetti.

Il primo soggetto è entrato nello studio nel 1978 e il primo decesso si verifica nel 1988. Al termine del follow up il 41,2% dei soggetti aveva un programma terapeutico in corso al SERT, il 22,7% aveva precedentemente completato il trattamento, il 10,3% aveva precedentemente abbandonato o era stato arrestato. La durata media del follow-up è di 8,4 anni, il tempo medio trascorso dal primo all'ultimo contatto col SERT è di 5,9 anni, il tempo medio trascorso dall'ultimo contatto col SERT alla fine del follow up di 2,8 anni.

La tabella 1 riporta le caratteristiche dei soggetti per periodo di prima presa in carico al SERT. Le percentuali riportate si riferiscono al totale dei soggetti entrati in ogni specifico periodo. Si evidenzia l'aumento progressivo dell'età media all'ingresso per i maschi e la diminuzione nell'ultimo periodo per le femmine, l'aumento della quota di soggetti con pregresse carce-

ARTICOLI

razioni, con uso anche di cocaina, con scolarità medio alta, con situazione abitativa problematica, senza lavoro e la diminuzione dei positivi all'HIV. La percentuale di soggetti con abuso concomitante di alcol rimane stabile, la quota di positivi all'epatite C aumenta dal 1990 al 2000, per poi calare.

Mortalità proporzionale

Durante il periodo di follow-up sono state osservate 666 morti, delle quali 538 nella popolazione maschile e 128 in quella femminile. Il 46% dei decessi si è verificato nel periodo 1996-2000.

Sul totale l'AIDS rappresenta il 41,9% dei decessi, l'overdose il 27,9%, le cause violente l'11,4%, le malattie dell'apparato digerente il 5%, le malattie del sistema circolatorio il

3,3%, tutti i tumori il 2,9%, le altre malattie infettive il 2,4%, le malattie dell'apparato respiratorio l'1,1%.

Si segnalano alcune cause specifiche: gli incidenti stradali rappresentano il 5,3% dei decessi, la cirrosi il 4,7%, i suicidi il 3,8%, gli omicidi lo 0,9%, i tumori maligni ai polmoni lo 0,9%.

Tassi standardizzati e analisi degli andamenti temporali

Il tasso standardizzato di mortalità è di 22,34‰ anni persona, più elevato nelle femmine rispetto ai maschi.

La causa di morte più rilevante per l'insieme del periodo si conferma essere l'AIDS, più elevata nei maschi. Il tasso di mortalità per overdose è maggiore nei maschi rispetto alle femmine. Le restanti cause nel loro complesso contribuiscono

	Overdose			AIDS			Totale			
	decessi	tassi	IC 95%	decessi	tassi	IC 95%	decessi	p.y	tassi	IC 95%
1978-1986	0			0			0	328		
1987-1988	3	1,51	0-3,20	6	10,23	0-23,52	10	543	12,35	0-25,80
1989-1990	6	1,65	0,28-3,01	11	8,29	0-16,63	26	1.347	105,60	97-114,14
1991-1992	19	5,87	0,29-11,45	35	56,83	0-121,84	69	2.371	78,06	10,27-145,87
1993-1994	16	2,51	1,17-3,90	64	8,71	6,38-11,04	102	3.424	14,85	11,75-17,94
1995-1996	31	5,42	1,23-9,61	72	30,21	0-67,23	125	4.100	40,49	3,03-77,96
1997-1998	49	13,59	0,32-26,89	37	3,27	2,07-4,47	112	4.164	26,71	9,88-43,55
1999-2000	31	6,90	0,91-12,83	32	4,21	2,08-6,33	89	5.126	18,41	0,98-27,10
2001-2002	19	7,20	0-17,01	10	1,97	0-4,61	70	5.538	26,84	9,28-44,39
2003-2004	12	0,91	0,32-1,50	11	1,63	0-3,29	63	5.909	11,95	5,10-18,83
maschi	162	9,35	5,92-12,79	210	11,11	7,36-14,86	538	25.750	21,72	16,15-27,29
femmine	24	6,05	2,16-9,94	69	9,66	5,21-14,11	128	7.550	25,04	8,9-41,18
totale	186	8,44	5,81-11,08	279	10,69	7,75-13,62	666	33.300	22,34	17,0-27,68

Tabella 2. Tassi standardizzati di mortalità /1000 p.y. standard, Italia 1991.

Table 2. Standardized mortality rates for 1000 p.y. standard, Italy 1991.

Descrizione	ICD IX	Maschi				Femmine			
		osservati	%	SMR	IC 95%	osservati	%	SMR	IC 95%
tutte le cause	001-999	538		14,64	13,45-15,93	128		25,61	21,53-30,45
malattie infettive	001-139	11	2,0	26,63	14,75-49,09	5	3,9	85,17	35,45-204,62
tutti i tumori	140-239	15	2,8	2,95	1,78-4,89	4	3,1	2,28	0,85-6,90
tumori maligni dei polmoni	162	6	1,1	6,66	2,99-14,83	0	0,0	-	-
AIDS	279	210	39,0	31,28	27,32-35,81	69	53,9	83,34	65,82-105,51
overdose	304	162	30,1	48,88	41,91-57,02	24	18,8	221,45	148,43-330,39
malattie sistema circolatorio	390-459	19	3,5	4,47	2,85-7,01	3	2,3	5,77	1,86-17,88
malattie apparato respiratorio	460-519	7	1,3	10,35	4,93-21,71	0	0,0	-	-
malattie apparato digerente	520-579	28	5,2	34,43	14,33-82,71	5	3,9	20,18	13,94-29,23
cirrosi	571	26	4,8	25,9	17,63-38,04	5	3,9	55,33	23,03-132,94
stati morbosi mal definiti	780-799	5	0,9	15,65	6,52-37,61	0	0,0	-	-
cause sconosciute	320-389	15	2,8	29,56	17,82-49,03	2	1,6	23,12	5,78-92,43
traumatismi e avvelenamenti	800-999	63	11,7	4,75	3,71-6,08	13	10,2	11,45	6,65-19,72
incidenti stradali	E810-E819	32	5,9	4,37	3,0-6,18	3	2,3	5,02	1,62-15,58
suicidio	E950-E959	18	3,3	5,50	3,44-8,66	7	5,5	22,18	10,57-46,52
omicidi	E960-E969	6	1,1	16,25	7,30-36,17				

Tabella 3. Decessi osservati, mortalità proporzionale, SMR standardizzati per età e periodo e relativi intervalli di confidenza al 95% standard, Provincia di Bologna.

Table 3. Observed Deaths, proportional mortality, SMR standardized for age and period and 95% Confidence Limits Standard, Province of Bologna.

		Totale		AIDS		Overdose	
		IRR	IC 95%	IRR	IC 95%	IRR	IC 95%
sesso	femmine	1,00		1,00		1,00	
	maschi	1,23	1,09-1,39	0,85	0,71-1,02	2,51	1,95-3,23
latenza	<1 anno	1,00		1,00		1,00	
	1-2	0,88	0,73-1,06	0,88	0,66-1,17	0,82	0,57-1,17
	3-4	0,66	0,55-0,81	0,68	0,50-0,91	0,63	0,43-0,92
	5-6	0,55	0,44-0,68	0,63	0,45-0,87	0,50	0,34-0,76
	7-8	0,45	0,36-0,58	0,49	0,34-0,71	0,44	0,28-0,69
	>8	0,37	0,28-0,48	0,42	0,28-0,64	0,39	0,23-0,66
periodo di calendario	1978-1989	1,00		1,00		1,00	
	1990-1995	0,98	0,78-1,23	1,01	0,73-1,40	0,72	0,45-1,14
	1996-2000	0,47	0,35-0,62	0,29	0,19-0,44	0,40	0,23-0,70
	>2000	0,14	0,09-0,19	0,05	0,03-0,08	0,07	0,04-1,15
periodo di ingresso	1978-1989	1,00		1,00		1,00	
	1990-1995	0,71	0,61-0,83	0,53	0,42-0,66	1,28	0,92-1,78
	1996-2000	0,90	0,69-1,17	0,55	0,36-0,83	2,17	1,28-3,66
	>2000	0,41	0,22-0,75	0,13	0,02-1,01	2,39	0,93-6,17

Tabella 4. IRR per mortalità generale, overdose e AIDS e intervalli di confidenza al 95 % per le variabili inserite nel modello di regressione binomiale negativa (sesso, latenza, periodo di calendario, periodo di primo ingresso al SERT).

Table 4. Incidence Rate Ratios for general mortality, overdose and AIDS and 95% Confidence Limits for the variables inserted in the negative binomial regression model (sex, latency, calendar period, period of first treatment with SERT).

no con un tasso di 8,91‰, rispettivamente 11,12‰ nei maschi e 4,56‰ nelle femmine.

Il tasso di mortalità per le cause violente è di 3,84‰, più alto tra i maschi. Tra queste, il tasso di mortalità per incidenti stradali è più alto nei maschi (1,41‰), quello di mortalità per suicidio è più alto nelle femmine (0,41‰).

Il tasso di mortalità generale è in calo a partire dal biennio 1997-1998, soprattutto per il consistente calo della mortalità per AIDS. La mortalità per overdose aumenta sino al periodo 1997-1998 per poi diminuire nei periodi successivi (tabella 2).

Da rilevare che a partire dal 1997 l'overdose diviene la prima causa di morte e che il tasso di mortalità per le altre cause è in aumento nei periodi successivi al 1996.

Il tasso di mortalità per incidenti stradali rimane stabile nei periodi considerati e non si segnalano decessi a partire dal 2000; il tasso di mortalità per suicidio è in calo a partire dal 1996.

SMR

Si conferma l'eccesso di mortalità per tutte le cause della coorte rispetto alla popolazione generale, simile a quello rilevato in altri studi e notevolmente elevato nelle femmine (tabella 3). Gli SMR più elevati e statisticamente significativi si rilevano per overdose, AIDS, malattie infettive, cirrosi, malattie apparato respiratorio, malattie del sistema circolatorio, incidenti stradali, suicidi e omicidi nei maschi; overdose, AIDS, malattie infettive, cirrosi, malattie sistema circolatorio, suicidi e incidenti stradali tra le femmine.

Da segnalare inoltre, nei maschi, l'eccesso di mortalità per neoplasie, delle quali più di un terzo erano tumori maligni del polmone.

Analisi per periodo di ingresso al SERT

Il tasso di decesso per periodo di ingresso risulta più elevato per i soggetti entrati al SERT prima del 1995 (21,27‰ anni persona) per poi decrescere nei periodi successivi (14,84‰ nel periodo 1996-2000; 5,45‰ dopo il 2000), questo vale per la mortalità generale e per tutte le altre cause escluso l'overdose, causa di decesso per la quale si evidenzia un aumento nel periodo 1996-2000 (6,11‰) rispetto al periodo precedente (5,63‰) e un drastico calo dopo il 2000 (1,82‰).

Il tasso di mortalità generale risulta più elevato per i soggetti presi in carico prima del 1990 (27,49‰) rispetto ai periodi successivi soprattutto per effetto della mortalità per AIDS. Infatti, i tassi di mortalità per AIDS (14,83‰ nel 1978-1989; 7,08‰ nel 1980-1995; 3,32‰ nel 1996-2000; 0,91‰ nel 2001-2004) e per le rimanenti altre cause escluso overdose e AIDS (7,14‰ nel 1978-1989; 5,86‰ nel 1980-1995; 5,41‰ nel 1996-2000; 2,72‰ nel 2001-2004) registrano lo stesso andamento.

Per valutare il rischio di decesso in relazione al periodo di calendario e al periodo di primo ingresso al SERT è stata effettuata una analisi multivariata utilizzando la regressione binomiale negativa (tabella 4).

Relativamente alla mortalità generale risulta un rischio di decesso statisticamente significativo al 95% più elevato per i maschi, in diminuzione per durata di follow-up superiore a due anni e dopo il 1995. Per quanto riguarda il periodo di primo ingresso al SERT, il rischio si abbassa per i soggetti presi in carico dopo il 1989, ma in modo statisticamente significativo per i periodi 1990-1995 e 2001-2004.

ARTICOLI

Tale andamento viene confermato anche per la mortalità per AIDS, dove la diminuzione di rischio per periodo di ingresso risulta statisticamente significativa nei periodi dopo il 1995.

Relativamente all'overdose si evidenzia un rischio di decesso molto elevato per i maschi, in diminuzione per periodi di follow-up di almeno tre anni e dopo il 1995, ma statisticamente significativo solo nel periodo 1990-1995. Il rischio risulta più elevato per i soggetti arruolati dopo il 1989, anche se in modo statisticamente significativo solo per quelli contattati nel periodo 1996-2000.

La durata del contatto col SERT

Il tasso di mortalità aumenta per periodi di contatto col SERT superiori a 2 anni (≤ 2 anni 18,71‰, > 2 anni 20,60), soprattutto per effetto della mortalità per AIDS, ma rimandiamo all'analisi di regressione dove si tiene conto dell'età e del tempo di follow up.

I soggetti morti «in carico» sono 431 e il tasso corrispondente è del 27,4‰ anni persona; di questi 163 sono deceduti per AIDS (10,6‰), 131 per overdose (8,5‰), 45 per traumatismi e avvelenamenti (2,9‰), 92 per le rimanenti altre cause (5,5‰).

Per quanto riguarda l'esito dell'ultimo contatto col SERT, il tasso risulta più elevato per i soggetti che hanno abbandonato (12 decessi, 3,6‰), rispetto ai soggetti che erano stati dimessi (19 decessi, 2,3‰).

Nella tabella 5 si riportano i risultati di due modelli di regressione binomiale negativa per valutare il rischio di mortalità generale e per overdose in relazione alla durata del contatto col SERT e al tempo trascorso dalla fine dell'ultimo trattamento terapeutico.

L'analisi è stata ristretta ai soggetti con un periodo di almeno un anno di presa in carico al SERT (3.060 soggetti, 505 decessi, 24.839 anni persona).

Il rischio di mortalità generale diminuisce in modo statisticamente significativo per contatti col SERT con durata superiore a due anni.

Considerando la sola mortalità per overdose, la diminuzione di rischio per chi rimane in contatto per più di due anni risulta più accentuata.

Il rischio di decesso diminuisce in modo statisticamente significativo dopo un anno dall'ultimo contatto col SERT sia per la mortalità generale sia per overdose.

Profili a rischio

Per valutare l'effetto di lavoro, titolo di studio, situazione abitativa e stato civile è stato necessario restringere l'analisi alla durata di follow up maggiore di 6 anni, in modo da non risentire di eventuali distorsioni dovute ai dati mancanti. Infatti, i tassi di mortalità per la condizione di almeno un dato mancante nelle variabili considerate sono risultati più elevati (41,91‰) rispetto a quelli calcolati sulla sottocoorte con

	Totale		Overdose	
	IRR	IC 95%	IRR	IC 95%
durata sert				
1-2	1,00	1		
3-4	0,33	0,24-0,47	0,05	0,02-0,12
5-6	0,41	0,30-0,58	0,19	0,09-0,40
7-8	0,60	0,42-0,84	0,11	0,05-0,26
>8	0,69	0,47,1,01	0,25	0,11-0,59
TSLE				
<1 anno	1,00		1,00	
1-2	0,77	0,65-0,91	0,54	0,39-0,76
3-4	0,65	0,53-0,79	0,46	0,30-0,70
5-6	0,52	0,41-0,67	0,26	0,15-0,46
7-8	0,53	0,39-0,72	0,17	0,08-0,36
>8	0,59	0,42-0,84	0,13	0,08-0,31

Tabella 5. IRR di mortalità generale e overdose e intervalli di confidenza al 95% per le variabili inserite nei modelli di regressione binomiale negativa; durata contatto SERT >1 anno: sesso, latenza, periodo di calendario, durata contatto col SERT; TSLE: sesso, latenza, periodo di calendario, tempo trascorso dall'ultimo contatto col SERT.

Table 5. Incidence Rate Ratios of general mortality and overdose and 95% Confidence Limits for the variables inserted in the negative binomial regression model; length of sert contact >1 year: sex, latency, calendar period, length of SERT contact; TSLE: sex, latency, calendar period, time spent after the last contact with SERT.

dati completi (17,90‰). Tale differenza era significativa entro i primi 6 anni di durata del follow-up e scompariva per durate successive. Pertanto abbiamo eseguito le analisi solo per i soggetti con più di 6 anni di osservazione (2.280 soggetti, 236 decessi, 11.878 anni persona).

L'analisi multivariata evidenzia un rischio di decesso statisticamente significativo al 95% più elevato per i soggetti con bassa scolarità, per chi era vedovo o separato o divorziato rispetto a chi era celibe o nubile, per chi non lavorava rispetto a chi aveva una occupazione stabile (tabella 6).

Discussione

Questo studio presenta alcuni problemi oggettivi che hanno limitato le analisi possibili e suggeriscono particolare cautela nell'interpretazione dei risultati. I dati utilizzati erano quelli disponibili al primo ingresso nei vari SERT, registrati nelle cartelle informatizzate e possono essere stati raccolti in modo difforme tra i vari servizi. Visto l'alto numero di ingressi e riammissioni, è stata presa in considerazione solo la durata e non sono state analizzate le varie tipologie di trattamenti.

Lo studio, che si caratterizza per una durata di follow-up superiore a vent'anni, presenta alcuni risultati interessanti che contribuiscono a una migliore comprensione dell'evoluzione delle caratteristiche socioeconomiche, della mortalità e del rischio di decesso per gli eroinomani in relazione al rapporto con i SERT.

Si configura un rischio di mortalità generale elevato, più

	Totale	
	IRR	IC 95%
periodo di calendario		
≤1995	1,00	
1996/2000	0,42	0,28-0,65
>2000	0,10	0,07-0,16
sexso		
femmine	1,00	
maschi	1,04	0,76-1,43
titolo di studio		
laurea	1,00	
scuola media superiore	3,65	0,80-16,68
elementari/media inferiore	6,64	1,49-29,52
stato civile		
celibe/nubile	1,00	
convivente/coniugato	1,28	0,90-1,81
vedovo/separato/divorziato	2,27	1,37-3,75
condizione professionale		
lavora	1,00	
non lavora	1,60	1,22-2,11
condizione non professionale	1,63	0,95-2,81

Tabella 6. IRR di mortalità generale e intervalli di confidenza al 95% per le variabili inserite nel modello di regressione binomiale negativa con una durata di follow-up superiore a sei anni (periodo di calendario, sesso, titolo di studio, stato civile, condizione professionale).

Table 6. Incidence Rate Ratios of general mortality and Confidence Limits at 95% for the variables inserted in the negative binomial regression model with follow-up period of more than six years (calendar period, sex, schooling level, married or not, working condition).

alto nelle femmine, e un eccesso rispetto alla popolazione generale di pari età e sesso di 15 volte per i maschi e 26 per le femmine.

Come segnalato anche dai più recenti studi italiani,^{4,7} oltre all'AIDS e all'overdose, si confermano gli eccessi per incidenti stradali, cirrosi, malattie del sistema circolatorio, suicidi, malattie infettive, malattie dell'apparato respiratorio, tumori ai polmoni, omicidi nei maschi; suicidi, malattie infettive, cirrosi, malattie del sistema circolatorio e incidenti stradali tra le femmine.

Prima del 1986 non si verificano decessi, ma in tale periodo si segnala il basso numero sia di soggetti arruolati sia di anni persona. Il tasso di mortalità complessivo è in tendenziale diminuzione dal 1997 grazie al consistente calo della mortalità per AIDS. Il rischio di decesso per overdose dal 1997 diviene la prima causa di decesso e risulta in calo solo a partire dal 1999. Dal 1996 risulta invece in aumento il tasso di mortalità per le rimanenti altre cause, mentre sono in diminuzione il tasso di mortalità per incidenti stradali e, in modo più marcato, per suicidio.

La riduzione dei decessi per AIDS può essere messa in relazione sia con l'andamento dell'epidemia di mortalità per HIV nella popolazione generale, nella quale l'AIDS nei tossicodipendenti rappresenta una componente molto rile-

vante, sia con l'efficacia delle nuove terapie nell'allungare la sopravvivenza. Tale riduzione è stata osservata anche nei più recenti studi italiani condotti nella regione Emilia Romagna e nel Lazio.^{4,7}

A partire dal 1996 s'intravede un cambiamento nelle caratteristiche dei soggetti che accedono ai SERT, che si evidenzia anche dall'analisi dei tassi di mortalità per periodo d'ingresso ai servizi. Infatti, mentre per mortalità complessiva, AIDS e altre cause i tassi diminuiscono, risulta un tasso di decesso per overdose più elevato per i soggetti entrati nel periodo 1996-2000 e più basso nel periodo successivo.

Per quanto riguarda gli ingressi nel periodo 1996-2000, dovuti in larga parte a tossicodipendenti con elevati comportamenti a rischio entrati in contatto coi servizi grazie all'abbassamento della soglia di accesso, il maggior rischio riflette anche problematiche e stili di vita di una popolazione di eroinomani che altrimenti sarebbe rimasta «sommersa».

Per quanto riguarda, invece, gli ingressi dopo il 2000, il minor rischio risente molto probabilmente, oltre all'effetto del periodo precedente, delle mutate caratteristiche dei consumatori di eroina che accedono ai SERT, molti con uso concomitante di cocaina.

Per quanto riguarda l'esito dell'ultimo contatto col SERT, il tasso di decesso per i soggetti morti in carico è inferiore a quanto riportato da altri studi²⁵ e risulta più elevato per chi ha abbandonato l'ultimo trattamento rispetto a chi l'ha completato ed è stato dimesso.

Analizzando l'andamento del rischio di decesso in relazione alla durata del follow up, si evidenzia una leggera diminuzione nel tempo. Parallelamente, il tempo trascorso tra il primo e l'ultimo contatto col SERT non sembra avere influenza, se non nello specifico del rischio di decesso generale (dove diminuisce leggermente solo dopo due anni) e per overdose (dove diminuisce in modo più consistente col tempo). Analogamente, non si può parlare di maggior rischio collegato all'uscita dal servizio: analizzando il tempo trascorso dall'ultimo contatto col SERT alla fine del follow up si nota una diminuzione del rischio di decesso dopo un anno, sia per la mortalità generale sia per overdose.

Mentre per la mortalità generale l'andamento può in parte essere collegato alla latenza dell'HIV (i soggetti contagiati non vengono dimessi e sopravvivono di più) e alla scelta di rivolgersi ai SERT una volta accertata la condizione di positività al virus, per l'overdose vari studi hanno dimostrato come la ritenzione in trattamento possa ridurre uso di eroina, crimini e comportamenti a rischio e come la politica di riduzione del danno basata sulla somministrazione di metadone integrata con trattamenti socio riabilitativi e non vincolata ad astinenza da sostanze possa ridurre significativamente il rischio di decesso per overdose.²⁶⁻²⁸

Il metadone in dosi appropriate ha dimostrato di essere il più efficace metodo per trattare i pazienti e far cessare l'uso di eroina e in letteratura vi sono vari studi che descrivo-

ARTICOLI

no i determinanti dell'assegnazione a un trattamento²⁹⁻³⁰ e l'efficacia dei trattamenti con metadone nel ridurre la mortalità tra i tossicodipendenti.³¹⁻³³ A questo proposito va rilevato che a partire dal 1997 oltre il 60% degli eroinomani in carico ai SERT dell'area metropolitana di Bologna ha ricevuto un trattamento con metadone integrato protratto e che la prevalenza di tossicodipendenti presi in carico passa da 5,2‰ residenti nel 1997 a 7,8‰ nel 2004.

L'overdose è una causa di morte i cui determinanti agiscono nel brevissimo periodo precedente l'evento, diversamente dall'AIDS, cirrosi, tumori e malattie circolatorie, dove il periodo di rischio precede anche di molti anni l'evento. Il rischio di decesso per overdose aumenta sino al 1998 per poi calare. Tale rischio sembra in relazione sia con «l'effetto periodo» sia con le caratteristiche dei soggetti presi in carico nel periodo 1996-2000 in seguito all'abbassamento della soglia di accesso ai servizi, che hanno tassi di mortalità più elevati.

Tra i tossicodipendenti l'esperienza dell'overdose è frequente e i fattori maggiormente associati sono l'età di inizio della tossicodipendenza, la gravità della dipendenza, l'uso concomitante di altre sostanze, l'uso di alcol.³⁴⁻³⁸ Numerosi studi hanno documentato l'associazione tra overdose e povertà, un'alta suscettibilità dopo periodi di astinenza forzati e non, il maggior rischio nelle prime due settimane dopo l'uscita dal carcere ed entro un anno dopo l'abbandono di un trattamento con metadone presso un servizio pubblico.³⁹⁻⁴¹

Per quanto riguarda i suicidi, nel nostro studio abbiamo trovato un tasso di mortalità più elevata tra le femmine, in calo a partire dal 1998. Si ritiene che il numero, pur rilevante, sia sottostimato e in parte ricompreso nelle overdose. È stato dimostrato che molte overdose sono tentativi di suicidio; tali azioni sono significativamente associate con una lunga storia di problemi di salute mentale e con un periodo di astinenza e motivate con una serie di fattori psicosociali: circostanze personali predisponenti, eventi precipitanti, carenza di strategie individuali. Inoltre, il decesso per suicidio od overdose è più comune tra i soggetti positivi al virus dell'HIV.⁴²⁻⁴³

I risultati relativi al ruolo delle variabili sociodemografiche nella definizione del profilo a rischio concordano in parte con quanto riportato in altri studi: il soggetto tossicodipendente a maggior rischio di decesso è maschio, senza occupazione lavorativa o con un lavoro precario e con bassa scolarità. Ciò significa che dentro la condizione di tossicodipendenza, già di per sé penalizzante, si osservano svantaggi legati alla condizione sociale di appartenenza.¹⁷⁻²¹

Per quanto riguarda la differenza di rischio per genere i risultati confermano quanto riportato da altri studi.^{4,16} Le femmine rispetto ai maschi hanno tassi di mortalità più elevati, un maggiore eccesso di rischio rispetto alla popolazione generale, ma un rischio di decesso per overdose minore.

Conflitti di interesse: XXXXXXXXXXXXX

Bibliografia

1. Ciccolallo L, Morandi G, Pavarin R, Sorio C, Buiatti E. La mortalità dei tossicodipendenti nella regione Emilia Romagna e i suoi determinanti. Risultati di uno studio longitudinale. *Epidemiol Prev* 2000; 24(2): 75-80.
2. Sabbatani S, Di Crescenzo E, Giorni L, Giordano I. Tasso di mortalità correlato all'Aids e ad altre cause nei tossicodipendenti. *Infez Med* 1996; 4(2): 93-99.
3. Pavarin R, Prata L. Studio longitudinale sulla mortalità dei tossicodipendenti a Bologna e i suoi determinanti. *OdV* 2001; 28(3): 17-24.
4. Antolini G, Pirani M., Morandi G, Sorio C. Differenze di genere e mortalità in una coorte di eroinomani nelle province emiliane Di Modena e Ferrara, 1975-1999. *Epidemiol Prev* 2006; 30(2): 124-32.
5. Gruppo Esedra, Mortalità tra i tossicodipendenti: studio multicentrico italiano. *Epidemiol Prev* 1997; 21(4): 256-71.
6. Cipriani F, Abbate B, Ameglio M et al. Epidemiologia della tossicodipendenza in Toscana. I risultati dello studio "Micotox" sulla mortalità per tutte le cause e sull'incidenza dei tumori in una coorte di eroinomani Toscani nel periodo 1985-1994. *Salute e territorio* 1998; 111: 329-35.
7. Bargagli AM, Sperati A, Davoli M, Forestiere F, Perucci CA. Mortalità among problem drug users in Rome: an 18-year follow-up study, 1980-97. *Addiction* 2001; 96(10): 1455-63.
8. Galli M, Musicco M. Mortality of intravenous drug users living in Milan, Italy: role of HIV-1 infection COMCAT Study group. *AIDS* 1994; 8(10): 1457-63.
9. Mezzelani P, Quaglio GL, Venturini L, Lugoboni F, Friedman SR, Des Jarlais DC. A Multicentre study on the causes of death among Italian injecting drug users. Aids has overtaken overdose as the principal cause of death. *AIDS Care* 1998; 10(1): 61-67.
10. Quaglio G., Talamini G, Lechi A, Venturini L, Lugoboni F, Mezzelani P; Gruppo Intersert di Collaborazione Scientifica (GICS). Study of 2708 heroin related deaths in north-eastern Italy 1985-98 to establish the main causes of death. *Addiction* 2001; 96(8): 1127-37.
11. Rocchi MB, Miotto P, Preti A. Distribution of deaths by unintentional illicit drug overdose in Italy based on periodicity over time, 1984-2000. *Drug Alcohol Depend* 2003; 72(1): 23-31.
12. Preti A, Miotto, De Coppi M. Deaths by unintentional illicit drug overdose in Italy, 1984-2000. *Drug Alcohol Depend* 2000; 66(3): 275-82.
13. Goedert JJ, Pizza G, Gritti FM et al. Mortality among drug users in the AIDS Era. *Int J Epidemiol* 1995; 24(6): 1204-10.
14. Zaccarelli M, Gattari P, Rezza G et al. Impact of HIV Infection on non-AIDS mortalità among Italian injecting drug users. *AIDS* 1994; 8(3): 345-50.
15. Bargagli AM, Hickman M, Davoli M et al., COSMO European Group. Drug related mortality and its impact on adult mortality in European countries. *Eur J Public Health* 2006; 16(2): 198-202.
16. Ciminale M, Lemma P, Faggiano F. Differenze di genere negli esiti della tossicodipendenza a Torino. *Epidemiol Prev* 1996; 20(2-3): 267-68.
17. Costa G, Perucci CA, Dirindin N. Le disuguaglianze nella Salute e il piano sanitario. *Epidemiol Prev* 1999; 23(3): 133-40.
18. Cardano M, Costa G, Demaria M, Merler E, Biggeri A. Le disuguaglianze di mortalità negli studi longitudinali italiani. *Epidemiol Prev* 1999; 23(3): 141-52.
19. Merler E, Benvenuti A, Baldi P et al. Condizione socio economica e disuguaglianze nella mortalità nello studio longitudinale toscano (SLTo): persistenza ed evoluzione nel tempo (mortalità generale, tumore del polmone, cirrosi epatica) e aspetti emergenti (Aids e overdose). *Epidemiol Prev* 1999; 23(3): 207-14.
20. Puigpinos R, Borrell C, Pazarin MI et al. Inequalities in mortality by social class in men in Barcellona, Spain. *Eur J Epidemiol* 2000; 16(8): 751-56.
21. Galea S, Ahren J, Tardiff K et al. Racial-Ethnic disparities in overdose mortality trends in New York city, 1990-1998. *J Urban Health* 2003; 80(2): 201-11.
22. Clayton D, Hills M. *Statistical models in Epidemiology*. New York, Oxford University Press, 1993, pp. 48-52.
23. Clayton D, Hills M. *Statistical models in Epidemiology*. New York, Oxford University Press, 1993, pp. 227-29.

24. Selvin S. TITOLO TITOLO TITOLO TITOLO. New York, Oxford University Press, 2003, pp. 263-76.
25. Rehm J, Frick U, Hatwig C, Gutzwiller F, Geschwend P, Uchtenhagen A. Mortality in heroin-assisted treatment in Switzerland 1994-2000. *Drug Alcohol Depend* 2005; 79(2): 137-43.
26. Ward J, Mattick RP, Hall W. The effectiveness of methadone maintenance treatment: an overview. *Drug Alcohol Rev* 1994; 13(3): 327-35.
27. Stewart D, Gossop M, Marsden J. Reduction in non-fatal overdose after drug misuse treatment: results from the National Treatment outcome Research Study (NTORS). *J Subst Abuse Treat* 2002; 22(1):1-9.
28. Langendam MW, van Brussel GH, Coutinho RA, van Ameijden EJ. The impact of harm-reduction-based metadone treatment on mortality among heroin users. *Am J Public Health* 2001; 91(5): 774-80.
29. Schifano P, Bargagli AM, Belleudi V et al. Metadone treatment in clinical practice in Italy: need for improvement. *Eur Addict Res* 2006; 12(3): 121-27.
30. Bargagli AM, Schifano P, Davoli M, Faggiano F, Perucci CA. Determinants of metadone treatment assignment among heroin addicts on first admission to public treatment centres in Italy. *Drug Alcohol Depend* 2005; 79(2):191-99.
31. Mawell JC, Pullum TW, Tannert K. Deaths of clients in methadone treatment in Texas: 1994-2002. *Drug Alcohol Depend* 2005; 78(1): 73-81.
32. Dolan KA, Shearer J, White B, Zhou J, Kaldor J, Wodak AD. Four year follow-up of imprisoned male heroin users and methadone treatment: mortality, re-incarceration and hepatitis C infection. *Addiction* 2005; 100(6): 820-28.
33. Termorshuizen F, Krol A, Prins M, van Ameijden EJC. Long-term outcome of chronic drug use. *Am J Epidemiol* 2005; 161(2): 271-79.
34. Bennet GA, Higgins DS. Accidental overdose among injecting drug users in Dorset, UK. *Addiction* 1999; 94(8): 1179-89.
35. O'Driscoll PT, McGough J, Hagan H et al. Predictors of accidental fatal drug overdose among a cohort of injecting drug users. *Am J Public Health* 2001; 91(6): 984-87.
36. Cullen W, Bury G, Langton D. Experience of heroin overdose among drug users attending general practice. *Br J Gen Pract* 2000; 50(456): 546-49..
37. McGregor C, Darke S, Ali R, Christie P. Experience of non fatal overdose among heroin users in Adelaide, Australia: circumstances and risks perceptions. *Addiction* 1998; 93(5): 701-11.
38. Tagliaro F, De Battisti Z, Smith FP, Marigo M. Death from heroin overdose: findings from hair analysis. *Lancet* 1998; 351(9120): 1923-25.
39. Davoli M, Perucci CA, Forastiere F et al. Risk factors overdose mortality: a case-control study within a cohort of intravenous drug users. *Int J Epidemiol* 1993; 22(2): 273-77.
40. Powis B, Strang J, Griffiths P et al. Self reported overdose among injecting drug users in London: extent and nature of the problem. *Addiction* 1999; 94(4): 1179-90.
41. Seaman SR, Brettell RP, Gore SM. Mortality from overdose among injecting drug users recently released from prison: database linkage study. *BMJ (International edition)* 1998, 316(7129): 426-28.
42. Van Haastrecht HJ, Mientjes GH, Van den Hoek AJ, Coutinho RA. Death from suicide and overdose among drug injectors after disclosure of first HIV test result. *AIDS* 1994; 8(12): 1721-25.
43. Rossow I, Lauritzen G. Balancing of the edge of death: suicide attempts and life-threatening overdoses among drug addicts. *Addiction* 1994; 94(2): 209-19.