

Differenze di genere e mortalità in una coorte di eroinomani nelle Province emiliane di Modena e Ferrara, 1975-1999

Gender difference and mortality in a cohort of heroin users in the Provinces of Modena and Ferrara, 1975-1999

Gabriella Antolini,¹ Monica Pirani,² Gianni Morandi,² Cristina Sorio¹

¹ Osservatorio aziendale dipendenze patologiche, AUSL di Ferrara

² Osservatorio aziendale dipendenze patologiche, AUSL di Modena

Corrispondenza: Cristina Sorio, Osservatorio aziendale dipendenze patologiche, AUSL di Ferrara, via F. del Cossa 18, 44100 Ferrara; tel. 0532 233719; fax 0532 200092; e-mail: osservatorio.sert@ausl.fe.it

Riassunto

Obiettivo: analizzare per genere e per singole cause la mortalità totale di una coorte di eroinomani, esaminare la probabilità di sopravvivenza e i fattori di rischio di morte.

Disegno e setting: studio di coorte di eroinomani per via endovenosa afferenti ai SerT (Servizi per le tossicodipendenze) delle Province di Modena e Ferrara, arruolati dal 1975 al 1999.

Outcome principali: sono calcolati, specifici per genere, i tassi di mortalità standardizzati con metodo diretto e i rapporti standardizzati di mortalità (SMR) per tutte le cause e per cause specifiche. La sopravvivenza è stimata attraverso il metodo di Kaplan-Meier e viene utilizzato il modello di regressione di Cox per calcolare gli *hazard ratios* (HR) di morte.

Risultati: nella coorte di 4.644 eroinomani sono stati registrati 801 decessi. La mortalità per AIDS decresce tra gli arruolati negli anni Novanta rispetto agli arruolati negli anni

Ottanta, per entrambi i generi. La mortalità per overdose è particolarmente elevata per i maschi arruolati nel periodo 1995-99. L'eccesso di mortalità degli eroinomani rispetto alla popolazione generale è consistente sia nei maschi (SMR 12,12; IC 95% 11,22-13,08) sia nelle femmine (SMR 20,26; IC 17,23-23,83). A 20 anni di osservazione la probabilità di sopravvivenza nei due sessi è del 62% (60% nei maschi e 68% nelle femmine). E' confermato un eccesso di rischio di morte per i maschi, coloro che sono entrati in trattamento dopo i 25 anni, i soggetti con bassa istruzione, i disoccupati.

Conclusioni: la mortalità degli eroinomani presenta importanti differenze sia di genere sia legate a indicatori socioeconomici. L'aumento delle overdose tra gli arruolati in anni recenti sollecita interventi per ridurre il rischio.

(*Epidemiol Prev* 2006; 30(2): 91-99)

Parole chiave: mortalità, sopravvivenza, abuso di droga, studio di coorte

Abstract

Objective: to analyse overall and cause-specific hazards of death in a cohort of heroin users, separately by gender, survival and other risk factors.

Design and setting: longitudinal study of intravenous heroin users; subjects were enrolled between 1975 and 1999 in public health services of the Provinces of Modena and Ferrara and were included in a treatment program.

Main outcome measures: for each gender, age-standardized mortality rates and standardized mortality ratios (SMR) for all causes and for specific causes. Kaplan-Meier method was used for estimating survival probability and Cox regression model to estimate hazard ratios (HR) of death.

Results: in the cohort of 4.644 intravenous drug users, 801 deaths were observed. In both sexes, mortality due to AIDS

was lower in subjects enrolled in 1990-99 than among those enrolled in 1980-89. Mortality caused by overdose was particularly high in males enrolled between 1995-99. (SMRs in males and females were respectively 12,12 (95% CI 11,22-13,08) and 20,26 (17,23-23,83). Survival probability at 20 years of observation was 62% (60% for males and 68% for females). Risk of death was highest in males, in subjects enrolled after age 25, in subjects with a low educational level and in unemployed persons.

Conclusion: gender and socioeconomic conditions are important determinants of mortality among heroin users. The increase in deaths from heroin overdose in subjects enrolled in the recent years requires particular attention.

(*Epidemiol Prev* 2006; 30(2): 91-99)

Keyword: mortality, survival, drug addiction, cohort study

Introduzione

Monitorare gli effetti della dipendenza da droga in termini di mortalità rappresenta un utile strumento sia di conoscenza del fenomeno, in relazione alle sue connotazioni territoriali e temporali alla luce delle riforme legislative e delle politiche d'intervento, sia di valutazione dello stesso come tema di salute pubblica per l'impatto sulla popolazione giovanile e giovane adulta.

La letteratura nazionale e internazionale prodotta negli ultimi venti anni ha documentato che i tossicodipendenti sperimentano un rischio di morte significativamente più elevato rispetto alla popolazione generale per cause legate sia direttamente sia indirettamente alla loro condizione di dipendenza.¹⁻¹⁹ In particolare, analizzando la letteratura nella prospettiva dei differenziali di salute associati al genere, emerge una maggiore prevalenza della con-

Caratteristiche	maschi (n. 3.675)		femmine (n. 969)		totale (n. 4.644)	
	n.	%	n.	%	n.	%
provincia di residenza						
Modena	2.465	67,1	685	70,7	3.150	67,8
Ferrara	1.210	32,9	284	29,3	1.494	32,2
periodo di arruolamento						
1975-84	707	19,2	227	23,4	934	20,1
1985-89	896	24,4	267	27,5	1.163	25,0
1990-94	1.189	32,3	287	29,6	1.476	31,8
1995-99	883	24,0	188	19,4	1.071	23,1
stato in vita						
vivo	2.945	80,2	794	81,9	3.739	80,5
morto	655	17,8	146	15,1	801	17,3
perso al follow-up	75	2,0	29	3,0	104	2,2
età all'arruolamento (anni)						
<25	2.037	55,4	629	64,9	2.666	57,4
25-29	1.024	27,9	208	21,5	1.232	26,5
30-34	426	11,6	94	9,7	520	11,2
≥35	188	5,1	38	3,9	226	4,9
stato civile						
celibe/nubile	2.383	64,8	584	60,3	2.967	63,9
coniugato/a	366	10,0	93	9,6	459	9,9
separato/divorziato/vedovo	195	5,3	108	11,1	303	6,5
missing	731	19,9	184	19,0	915	19,7
livello di istruzione (anni)						
"5 (nessuno/elementari)	638	17,3	80	8,2	717	15,4
6-8 (media inferiore)	1.837	50,0	493	50,9	2.330	50,2
>8 (media superiore/laurea)	500	13,6	209	20,6	709	15,3
missing	701	19,1	187	19,3	888	19,1
condizione lavorativa						
lavoro regolare	1.563	42,5	264	27,2	1.827	39,3
lavoro irregolare	118	3,2	57	5,9	175	3,8
disoccupato	911	24,8	314	32,4	1.225	26,4
condizione non professionale	110	3,0	75	7,7	185	4,0
missing	973	26,5	259	26,7	1.232	26,5
rapporti con la giustizia						
incensurato	2.276	61,9	691	71,3	2.967	63,9
denunce/condanne/carcere/misure alternative	1.399	38,1	278	28,7	1.677	36,1
età di inizio uso continuativo d'eroina (età mediana)						
<20	1.221	33,2	389	40,2	1.610	34,7
≥20	1.205	32,8	292	30,1	1.497	32,2
missing	1.249	34,0	288	29,7	1.537	33,1

Tabella 1. Caratteristiche della coorte di eroinomani distribuite per genere. Province di Modena e Ferrara, 1975-1999.

Table 1. Characteristics of cohort of heroin users by gender. Provinces of Modena and Ferrara, 1975-1999.

dizione di tossicodipendenza tra gli uomini e un maggior rischio di decesso tra le donne.

Con riferimento al contesto italiano, gli studi hanno evidenziato trend e tassi di mortalità differenziati per periodo temporale e area geografica.¹²⁻¹⁹ Nonostante il ridimensionamento della mortalità per AIDS nella popolazione generale dopo l'introduzione di terapie combinate per il trattamento dell'infezione da HIV,^{20,21} recenti studi longitudinali su tossicodipendenti eroinomani per via endovenosa hanno evidenziato ancora consistenti tassi di mortalità

per AIDS¹⁸ e incrementi nei decessi per overdose^{17,18} e cause violente come incidenti stradali e suicidi.¹⁷

Il presente studio intende dare continuità a un sistema longitudinale di sorveglianza della mortalità degli eroinomani per via endovenosa sviluppato dagli Osservatori sulle dipendenze patologiche delle Aziende USL di Modena e Ferrara. In particolare, lo scopo del lavoro consiste nel descrivere la mortalità e la sopravvivenza di una coorte di eroinodipendenti negli anni 1975-1999: in primo luogo analizzare per genere i tassi di mortalità in diversi periodi di

calendario e per area geografica e confrontare la mortalità totale e causa-specifica con la popolazione generale, quindi valutare i possibili fattori associati al rischio di morte ed esaminare la sopravvivenza per genere.

Materiali e metodi

Popolazione in studio. La popolazione in studio è costituita da una coorte di tossicodipendenti assuntori di eroina per via endovenosa che hanno seguito almeno un trattamento terapeutico presso i Servizi pubblici per le tossicodipendenze (SerT) delle Province emiliane di Modena e Ferrara. Sono stati selezionati i pazienti eroinodipendenti residenti nel territorio di riferimento al momento della presa in carico (inizio di un programma terapeutico presso il SerT) e per i quali erano disponibili le informazioni necessarie per l'accertamento dello stato in vita. Il periodo di arruolamento è considerato dal 1975 al 1999 per la coorte della Provincia di Modena e dal 1979 al 1999 per quella di Ferrara. La fonte principale di informazione è costituita dalla cartella socio-sanitaria informatizzata in uso presso i SerT della Regione Emilia-Romagna, dalla quale sono state rilevate tutte le caratteristiche socio-demografiche e le abitudini di consumo di droga dei tossicodipendenti arruolati al momento della presa in carico.

Follow-up. Lo stato in vita è stato accertato al 31.12.1999 presso i comuni di ultima residenza. La causa di morte è stata accertata mediante record linkage con gli archivi di mortalità dei Servizi di igiene e sanità pubblica delle Aziende USL di residenza alla data di morte e recupero automatico dei codici della Classificazione internazionale delle malattie e delle cause di morte, IX revisione (ICD-9). Per i soggetti non appaiati è stata svolta una ricerca manuale. Il periodo di sopravvivenza di ciascun soggetto è stato calcolato dalla data del primo programma terapeutico

seguito dal soggetto presso il SerT fino al 31.12.1999, o alla data di morte. I soggetti persi al follow-up sono stati considerati vivi fino alla data dell'ultimo contatto con il servizio o dell'ultimo trasferimento noto di residenza. Il follow-up è stato completato per il 97,8% dei soggetti. **Analisi statistica.** Per valutare la mortalità degli eroinomani in differenti periodi storici di arruolamento, sono stati calcolati i tassi standardizzati per età (standard Italia 1991) con metodo diretto e i relativi limiti di confidenza al 95%. I tassi sono stati stimati per tutte le cause, AIDS, overdose, traumi e avvelenamenti e per l'insieme delle altre cause, specifici per genere, sull'intero periodo di follow-up e per quattro diversi periodi di arruolamento (1975-84, 1985-89, 1990-94, 1995-99). Ulteriormente, i tassi standardizzati di mortalità sono stati calcolati nelle due sotto-coorti corrispondenti alle province di arruolamento. Per confrontare la mortalità dei tossicodipendenti rispetto a una popolazione generale sono stati calcolati i rapporti standardizzati di mortalità (SMR), specifici per causa e sesso, utilizzando come riferimento la popolazione della Regione Emilia-Romagna. Sono state prese in considerazione le principali cause di morte e le cause esterne prevalenti. Sono definite morti per «cause sconosciute» i decessi per traumi e avvelenamenti ai quali non è stata attribuita una causa esterna.

Sui deceduti è stata eseguita l'analisi della varianza (test ANOVA) per saggiare i differenziali di mortalità complessiva e nei gruppi di cause (AIDS, overdose, traumi e avvelenamenti, altre cause) relativamente all'età di primo uso, di arruolamento e di morte, per genere. La sopravvivenza è stata calcolata nella coorte con il metodo di Kaplan-Meier per gli strati delle variabili socio-anagrafiche. Il Log Rank test è stato utilizzato per confrontare le curve di sopravvivenza relative agli strati di ogni singola variabile. Attraverso il modello a rischi proporzionali di Cox sono sta-

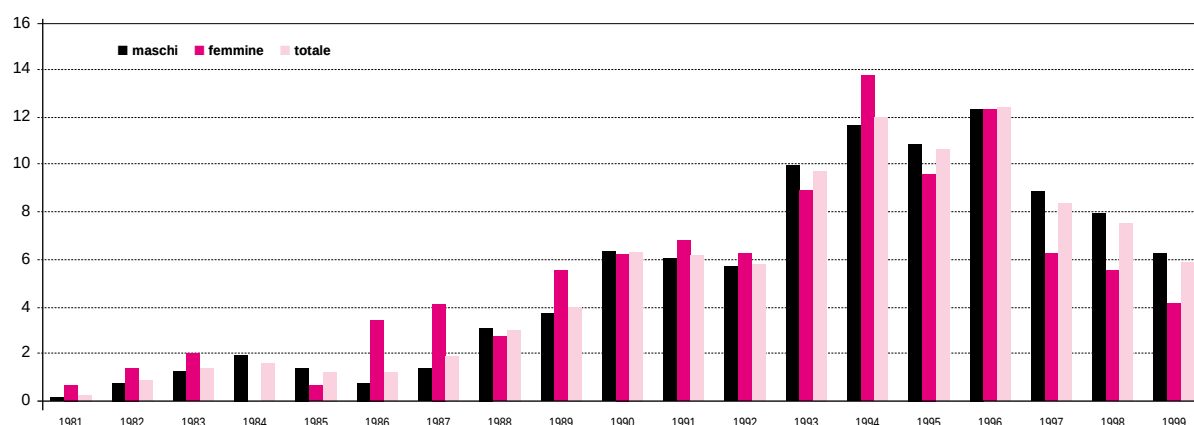


Figura 1. Distribuzione percentuale degli eroinomani arruolati distinti per anno di decesso, per genere e totale.

Figure 1. Percentual distribution of heroin users enrolled for year of death, by gender and total.

Cause di morte (codici ICD-9)														
1975-1984			1985-1989			1990-1994			1995-1999			totale		
n.	tassi STD	IC 95%	n.	tassi STD	IC 95%	n.	tassi STD	IC 95%	n.	tassi STD	IC 95%	n.	tassi STD	IC 95%
tutte le cause (000/999)														
maschi														
246	33,17	19,27-47,07	219	19,95	10,35-29,54	140	17,42	9,16-25,68	50	37,41	15,00-59,80	655	28,99	20,74-37,24
femmine														
74	15,57	10,94-20,20	45	14,16	4,72-23,59	20	9,49	2,85-16,12	7	7,26	1,39-13,13	146	13,57	9,75-17,39
totale														
320	31,24	18,74-43,74	264	19,62	10,10-29,14	160	14,93	9,43-20,44	57	31,55	12,94-50,15	801	25,23	18,90-31,56
AIDS (279)														
maschi														
122	19,35	7,24-31,45	85	5,30	3,74-6,86	38	5,12	0,36-9,88	11	3,63	0,64-6,62	256	10,82	5,58-16,05
femmine														
41	8,76	5,31-12,22	21	3,23	1,74-4,72	11	4,58	1,17-8,00	2	3,03	0,00-7,61	75	6,19	4,18-8,20
totale														
163	18,36	7,48-29,23	106	4,81	3,56-6,05	49	4,69	1,74-7,63	13	3,58	0,80-6,31	331	9,66	5,70-13,62
overdose (304)														
maschi														
56	3,58	2,39-4,76	81	6,07	3,50-8,63	51	3,95	1,78-6,12	21	16,80	1,11-32,49	122	6,79	3,27-9,68
femmine														
14	3,49	1,03-5,94	14	5,50	0,78-10,22	4	1,23	0,00-2,63	1	0,82	0,00-2,43	41	3,72	1,65-4,81
totale														
70	3,56	2,48-4,65	95	6,25	3,76-8,74	55	3,23	1,75-4,70	22	13,37	0,76-25,99	242	5,75	3,31-8,18
traumatismi e avvelenamenti (800/999)														
maschi														
36	2,56	1,17-3,95	29	2,09	0,41-3,77	32	2,06	0,93-3,19	15	9,92	0,00-22,64	112	3,86	0,78-6,93
femmine														
7	1,01	0,25-1,77	7	1,00	0,24-1,77	2	0,43	0,00-1,03	4	3,40	0,00-6,72	20	1,03	0,57-1,49
totale														
43	2,20	1,08-3,32	36	1,77	0,61-2,93	34	1,77	0,82-2,71	19	8,80	0,00-19,36	132	3,14	0,85-5,44
altre cause (2/278 - 305/799)														
maschi														
32	7,68	0,16-15,20	24	6,49	0,00-15,46	19	6,28	0,00-12,77	3	7,05	0,00-19,64	78	7,83	2,59-13,09
femmine														
12	2,31	0,51-4,11	3	4,42	0,00-12,42	3	3,24	0,00-8,73	0	0,00	-	18	3,12	0,31-5,94
totale														
44	7,11	0,41-13,82	27	6,79	0,00-15,83	22	5,25	0,87-9,64	3	5,80	0,00-16,23	96	6,69	2,69-10,68

Tabella 2. Tassi di mortalità standardizzati per età sulla popolazione italiana del 1991 (per 1.000 anni persona) per periodo di arruolamento, specifici per genere. Tutte le cause, AIDS, overdose, traumatismi e avvelenamenti, altre cause.

Table 2. Mortality rates (x 1000 person-year) by period of enrollment and by gender. All rates are standardized for age on the age structure of the 1991 Italian population. All causes, AIDS, overdose, injuries and poisoning, other causes.

ti individuati i possibili fattori di rischio di morte (il test del logaritmo della verosimiglianza non ha evidenziato una violazione dell'assunzione di proporzionalità dei rischi). Sono stati calcolati gli intervalli di confidenza al 95%. Tutte le analisi sono state condotte con il programma statistico STATA.²²

Risultati

La coorte complessiva è costituita da 4.644 soggetti di cui 3.675 maschi (79,1%) e 969 femmine (20,9%). Nella Pro-

vincia di Modena sono stati arruolati 3.150 eroinodipendenti mentre nella Provincia di Ferrara i soggetti arruolati sono stati 1.494. Gli anni-persona a rischio sono stati complessivamente 39.667 così distribuiti nei diversi periodi di arruolamento: 14.000 dal 1975 al 1984, 12.432 dal 1985 al 1989, 10.513 dal 1990 al 1994 e 2.721 dal 1995 al 1999. Dall'analisi delle componenti socio-anagrafiche della popolazione in studio descritte nella tabella 1, le femmine risultano avere un grado di istruzione più elevato (media superiore/laurea 20,6%), una condizione lavorativa irregola-

re o di disoccupazione (38,3%) e una maggiore tendenza alla legalità (incensurate 71,3%) rispetto ai maschi. Alla fine del periodo di studio sono stati osservati 801 decessi: 655 (81,8%) maschi e 146 (18,2%) femmine, con un rapporto maschi/femmine nei deceduti pari a 4,5:1. Nella figura 1 viene rappresentata la distribuzione proporzionale degli eroinomani arruolati, distinti per anno di decesso e per sesso. Le percentuali più elevate di decessi totali si registrano nel periodo 1994-96, con un picco nel 1996 (12,4%). Lo stesso andamento si riscontra considerando separatamente i maschi e le femmine, anche se queste ultime sperimentano un picco di decessi nel 1994 (13,7%). Nella tabella 2 sono presentati i tassi standardizzati diretti calcolati nei due sessi nei quattro periodi di arruolamento rispettivamente per mortalità generale, AIDS, overdose, traumatismi e avvelenamenti e per l'insieme delle altre cause. La mortalità complessiva evidenzia rilevanti differenze di genere tra i diversi periodi di arruolamento: nei maschi presi in carico nel primo periodo di osservazione i tassi si presentano elevati, 33,2‰ (IC 19,3-47,1); i tassi decrescono per gli arruolati nel decennio 1985-94, per poi accentuarsi nei presi in carico dell'ultimo quinquennio, 37,4‰ (IC 15,0-59,8). Nelle femmine si osserva un tasso di mortalità di 15,6‰ (IC 10,9-20,2) per il primo periodo con un decremento significativo nell'ultimo quinquennio di arruolamento (7,3‰; IC 1,4-13,1). In particolare la mor-

talità per AIDS è elevata per i soggetti arruolati nel periodo 1975-84 (18,4‰; IC 7,5-29,2), mentre sembrerebbe diminuire nei soggetti presi in carico nel periodo 1995-99 (3,6‰; IC 0,8-6,3). Dalla prospettiva della differenza di genere si riscontra che per i maschi arruolati nel primo quinquennio il tasso di mortalità è molto più elevato rispetto alle femmine (maschi 19,4‰, IC 7,24-31,45; femmine 8,8‰, IC 5,31-12,22). Diversamente nell'ultimo quinquennio il differenziale di mortalità si allinea per entrambi i sessi (maschi 3,6‰, IC 0,64-6,62; femmine 3,0‰, IC 0,00-7,61). L'overdose registra un incremento progressivo nei tassi di mortalità se si confrontano i decessi degli arruolati nel primo periodo (3,6‰; IC 2,5-4,6) con quelli dell'ultimo (13,4‰; IC 0,8-26,0) con un andamento differenziato tra i sessi: infatti i tassi nei maschi crescono in maniera significativa da 3,6‰ (IC 2,4-4,8) a 16,8‰ (IC 1,1-32,5), mentre nelle femmine diminuiscono considerevolmente passando da 3,5‰ (IC 1,0-5,9) a 0,8‰ (IC 0,0-2,4).

Per quanto riguarda le due sotto-coorti, corrispondenti alle province di residenza al momento del reclutamento, in tabella 3 si evidenziano differenze nel tasso standardizzato di mortalità generale. Nello specifico, nella Provincia di Modena si osservano tassi significativamente più elevati di mortalità per overdose (6,4‰; IC 3,6-9,2) e altre cause (7,2‰; IC 2,7-11,8) rispetto alla Provincia di

Cause di morte (codici ICD-9)								
	Modena				Ferrara			
	n.	tassi grezzi	tassi STD	IC 95%	n.	tassi grezzi	tassi STD	IC 95%
tutte le cause (000/999)								
maschi	455	21,31	27,92	19,33 - 36,51	200	21,21	40,35	6,78 - 73,93
femmine	106	16,04	13,69	9,36 - 18,02	40	17,62	13,13	6,28 - 19,98
totale	561	20,06	24,78	17,95 - 31,61	240	20,51	29,76	11,19 - 48,32
AIDS (279)								
maschi	164	7,68	10,14	4,41 - 15,88	92	9,76	10,90	5,69 - 16,12
femmine	49	7,42	5,29	3,25 - 7,32	26	11,45	10,01	3,40 - 16,62
totale	213	7,66	9,09	4,60 - 13,69	118	10,09	10,87	6,31 - 15,43
overdose (304)								
maschi	167	7,82	7,23	3,66 - 10,81	42	4,45	4,31	0,76 - 7,86
femmine	25	3,78	3,62	1,60 - 5,63	8	3,52	2,07	0,47 - 3,66
totale	192	6,87	6,44	3,63 - 9,25	50	4,27	3,96	0,93 - 7,98
traumatismi e avvelenamenti (800/999)								
maschi	66	3,09	2,33	1,31 - 3,35	46	4,88	20,78	0,00 - 53,48
femmine	16	2,42	1,16	0,58 - 1,74	4	1,76	0,67	0,01 - 1,32
totale	82	2,29	2,01	1,26 - 2,75	50	4,27	11,18	0,00 - 28,52
altre cause (2/278-305/799)								
maschi	58	2,72	8,21	2,44 - 13,98	20	2,12	4,35	0,00 - 9,05
femmine	16	2,42	3,62	0,41 - 6,84	2	0,88	0,39	0,00 - 0,92
totale	74	2,65	7,24	2,68 - 11,80	22	1,88	3,76	0,00 - 7,76

Tabella 3. Tassi di mortalità standardizzati per età sulla popolazione italiana del 1991 (per 1.000 anni persona), per genere nelle Province di Modena e Ferrara. Tutte le cause, AIDS, overdose, traumatismi e avvelenamenti, altre cause.

Table 3. Mortality rates (x 1000 person-year) by province of residence and by gender. All rates are standardized for age on the age structure of the 1991 Italian population. All causes, AIDS, overdose, injuries and poisoning, other causes.

Cause di morte	codici ICD-9	maschi			femmine		
		osservati	SMR	IC 95%	osservati	SMR	IC 95%
tutte le cause	000-999	655	12,12	11,22 - 13,08	146	20,26	17,23- 23,83
malattie infettive	001-139	6	17,84	8,01 - 39,70	3	66,67	21,50- 206,71
tutti i tumori	140-239	13	1,29	0,75 - 2,22	1	-	
AIDS	279	256	28,69	25,38 - 32,43	75	103,84	82,81 - 130,21
overdose	304	209	-		33	-	
malattie sistema circolatorio	390-459	6	0,75	0,34 - 1,67	2	2,43	0,61- 9,74
malattie apparato respiratorio	460-519	2	2,56	0,64 - 10,25	2	16,28	4,07- 65,11
malattie apparato digerente	520-579	24	9,23	6,18 - 13,76	5	17,79	7,40- 42,74
stati morbosi mal definiti	780-799	22	18,90	12,45 - 28,71	3	25,67	8,28- 79,61
traumatismi e avvelenamenti	800-999	112	6,33	5,26 - 7,62	20	13,99	9,02- 21,68
altre cause		5	-		2	-	
cause esterne, traumatismi e avvelenamenti							
incidenti stradali	E810-E819	53	6,55	5,00 - 8,57	7	10,81	5,15- 22,67
suicidio	E950-E959	23	5,59	3,72 - 8,42	2	4,97	1,24- 19,88
omicidio	E960-E969	1	-		5	91,89	38,25- 220,76
altre cause esterne		24	-		4	-	
cause sconosciute		11	-		2	-	

Tabella 4. Casi di decesso e rapporti standardizzati di mortalità generale e specifica per causa tra i tossicodipendenti, per genere. SMR standardizzati per età e periodo (standard: Regione Emilia Romagna 1975-99). Sono riportate solo le principali cause di morte e le cause esterne prevalenti. Per «cause sconosciute» si intendono i deceduti per traumatismi e avvelenamenti ai quali non è stata attribuita la rispettiva causa esterna.

Table 4. Death cases and standardized mortality ratios for all causes and specific causes in intravenous drug users, by gender. SMRs standardised for age and for period. (standard: Emilia Romagna Region 1975-99). Only principal causes of death and major external causes. The «unknown causes» are deaths for injuries and poisoning without external causes.

Ferrara (MO: 3,9%, IC 0,9-7,0; FE: 3,7%, IC 0,0-7,8). La sotto-coorte di Ferrara invece, presenta un eccesso di mortalità per AIDS (10,9%; IC 6,3-15,4) e traumatismi e avvelenamenti (11,2%; IC 0,0-28,5) più marcato della sotto-coorte di Modena (rispettivamente 9,1%, IC 4,6-13,6 e 2,0%, IC 1,3-2,7).

Nella tabella 4 sono riportati, stimati separatamente fra maschi e femmine, i decessi osservati, gli attesi e i rapporti di mortalità standardizzati per età e per periodo (SMR), per ciascuna causa, e i relativi intervalli di confidenza per un numero di decessi osservati superiore a 1. Rispetto alla popolazione generale gli eroinomani presentano, in entrambi i sessi, un rischio più alto di mortalità per tutte le cause, anche se più accentuato nelle femmine (SMR nei maschi 12,1, IC 11,2-13,1 e SMR nelle femmine 20,3, IC 17,2-23,8). Le cause principali di morte sia nei maschi sia nelle femmine sono rappresentate da AIDS e overdose, ma rimane significativo anche l'eccesso di mortalità per traumatismi e avvelenamenti, malattie infettive, malattie dell'apparato digerente, stati morbosi mal definiti. Da un'analisi più dettagliata della sezione traumatismi e avvelenamenti si evidenzia, per entrambi i sessi, un eccesso di rischio per incidenti stradali, suicidio e omicidio, tuttavia più accentuato nelle femmine.

I risultati dell'analisi della varianza per genere e per cause principali di morte sono riportati in tabella 5. L'età media di morte per tutte le cause è 31,9 anni con differenze significative di genere (31,0 femmine e 32,1 maschi). Un

risultato simile si riscontra nella mortalità per AIDS dove l'età media di morte per le femmine è significativamente più bassa rispetto a quella dei maschi (32,3 vs 33,9). Altre differenze significative di genere si riscontrano tra l'età di arruolamento dei maschi e quella delle femmine per tutte le cause di morte (maschi 25,2 vs femmine 23,7), per AIDS (maschi 24,9 vs femmine 23,6) e altre cause (maschi 27,6 vs femmine 23,5).

Nella figura 2 è rappresentata la curva di sopravvivenza di Kaplan-Meier degli eroinodipendenti stratificata per genere.

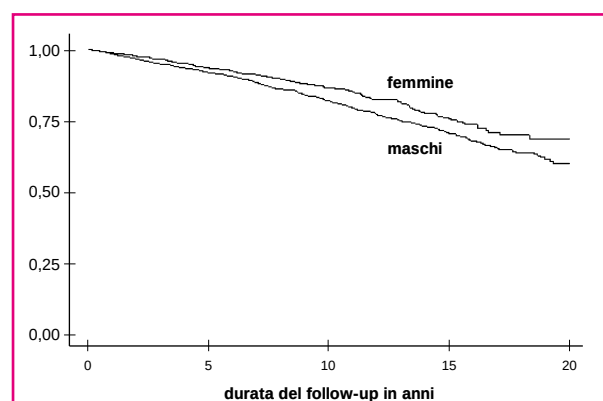


Figura 2. Curva di sopravvivenza (metodo di Kaplan-Meier) nella coorte complessiva di eroinodipendenti, per genere.

Figure 2. Survival (Kaplan-Meier method) in the cohort of heroin users, by gender

	maschi	femmine	totale
	media (SD)	media (SD)	media (SD)
tutte le cause [655+146= 801]*			
età di primo uso	20,4 (5,1)	19,8 (5,4)	20,3 (5,2)
età di arruolamento	25,2 (5,4)	23,7 (5,0) †	24,9 (5,4)
età di morte	32,1 (6,1)	31,0 (5,8) †	31,9 (6,1)
AIDS [256+75= 331]*			
età di primo uso	20,5 (5,1)	20,0 (4,0)	20,4 (4,9)
età di arruolamento	24,9 (4,9)	23,6 (4,1) †	24,6 (4,8)
età morte	33,9 (4,7)	32,3 (4,8) †	33,5 (4,8)
overdose [209+33= 242]*			
età di primo uso	19,8 (4,7)	19,5 (6,4)	19,8 (5,0)
età di arruolamento	24,8 (5,2)	23,6 (5,7)	24,7 (5,2)
età di morte	30,4 (5,9)	29,0 (6,4)	30,2 (6,0)
traumatismi e avvelenamenti [112+20= 132]*			
età di primo uso	20,8 (4,8)	20,4 (5,0)	20,8 (4,8)
età di arruolamento	24,8 (5,6)	24,6 (5,3)	24,8 (5,5)
età di morte	29,4 (5,7)	28,8 (5,4)	29,3 (5,6)
altre cause [78+18= 96]*			
età di primo uso	21,0 (6,5)	18,7 (8,2)	20,5 (6,9)
età di arruolamento	27,6 (6,6)	23,5 (7,1) †	26,8 (6,9)
età di morte	34,8 (8,0)	31,5 (7,5)	34,2 (7,9)

*I numeri entro le parentesi quadre [maschi+femmine= totale] si riferiscono al numero dei pazienti che risultano deceduti per la causa di morte indicate

† maschi vs femmine; p <0,05

re e troncata a 20 anni dalla presa in carico del soggetto. Le femmine osservate a tutti gli intervalli temporali evidenziano una sopravvivenza maggiore rispetto ai maschi: a 20 anni dall'inizio del trattamento il 68% delle femmine sopravvive rispetto al 60% dei maschi. Analizzando i due sessi congiuntamente, la probabilità di sopravvivenza a 5 anni dalla presa in carico da parte dei servizi territoriali è del 92% (IC 91,2%-92,9%), dopo 10 anni dell'83% (IC 81,4%-84,1%), dopo 15 anni del 72% (IC 69,5%-73,5%) e dopo 20 anni del 62% (IC 58%-65%). Le ulteriori curve di sopravvivenza, non mostrate, hanno verificato la probabilità di sopravvivenza dei soggetti in funzione sia della differente età alla presa in carico da parte del SerT, sia delle caratteristiche socio-demografiche dei soggetti al fine di verificare eventuali predittori. Sono risultati statisticamente significativi il livello di istruzione, la condizione lavorativa e la situazione giudiziaria, evidenziando un calo della probabilità di sopravvivenza all'aumentare dello svantaggio sociale. I risultati del modello semiparametrico di Cox (tabella 6) confermano un rischio di morte significativamente più alto nei maschi rispetto alle femmine (HR 1,45; IC 1,12-1,88). Una diminuzione significativa nel rischio di morte è osservata per i soggetti arruolati nella prima metà degli anni Novanta rispetto alla categoria annuale di riferimento 1975-1984 (HR 0,66; IC 0,48-0,91 negli anni 1990-1994). Il rischio di morte aumenta significativamente all'aumentare dell'età di inizio di un programma

Tabella 5. Età di primo uso, età di primo trattamento (età di arruolamento) ed età di morte dei tossicodipendenti deceduti. Test ANOVA sul genere.

Table 5. Age of first use, age of first treatment (age of enrolment) and age of death for drug users deceased. ANOVA test on gender.

terapeutico presso il SerT con riferimento ai soggetti di età inferiore ai 25 anni, incrementando più del doppio negli eroinodipendenti con età superiore ai 35 anni (HR 2,57; IC 1,52-4,36). Con riferimento alle variabili socio-economiche, i tossicodipendenti disoccupati risultano essere significativamente più a rischio di morte rispetto a quelli con un lavoro regolare (HR 1,32;

IC 1,07-1,62) così come gli eroinomani con nessun titolo di studio/licenza elementare sono più a rischio rispetto a quelli con almeno otto anni di studio (HR 1,40; IC 1,03-1,90). Perdono invece significatività statistica la provincia di residenza, l'età di primo uso e la posizione giudiziaria.

Discussione

Lo studio è sviluppato nell'ambito di un sistema di monitoraggio della mortalità degli eroinomani per via endovenosa acquisito nelle Province di Modena e Ferrara della Regione Emilia-Romagna e si avvale di ben 24 anni di follow-up.

L'analisi della mortalità sviluppata in questo studio presenta alcune limitazioni, principalmente imputabili al fatto che non è stato possibile individuare eventuali tossicodipendenti poliassuntori e ricostruire le eventuali modificazioni intervenute nell'uso e nel tipo di sostanza/e. Inoltre, alcune cause di morte attribuite al consumo di eroina potrebbero essere in parte classificabili come alcolcorrelate. I soggetti arruolati sono i tossicodipendenti che hanno fruito di almeno un trattamento presso i SerT; se da un lato questo elemento potrebbe sollevare dubbi di generalizzabilità dei risultati,²³ tuttavia proprio il lungo periodo di arruolamento aumenta la probabilità che l'eroinomane, nella sua carriera di dipendenza, finisca per rivolgersi almeno una volta ai Servizi, e pertanto aumenta la probabilità dell'inclusione nella popolazione in studio.¹⁸ Viene confermato ancora una volta l'elevato rischio

di morte riscontrato nei tossicodipendenti rispetto alla popolazione generale dello stesso sesso e della medesima età. Dall'analisi della mortalità per periodo di arruolamento, si osserva che la mortalità generale per i soggetti presi in carico nell'ultimo quinquennio (1995-99), rispetto a quelli arruolati nel primo decennio (1975-84), è più bassa per le femmine, ma non per i maschi dove rimane pressoché invariata. In particolare il genere femminile, considerato nei diversi periodi di arruolamento, sperimenta un decremento della mortalità per AIDS e overdose e un incremento, tuttavia non significativo, per traumatismi e avvelenamenti; il genere maschile vede diminuita la mortalità per AIDS, ma incrementa notevolmente quella per overdose, traumatismi e avvelenamenti. I tassi di mortalità per AIDS per i soggetti arruolati nell'ultimo quinquennio (1995-99) sono più bassi rispetto al primo decennio, mentre aumentano decisamente quelli per overdose che tra gli eroinomani (soprattutto maschi) presi in carico nell'ultimo quinquennio sembrerebbero rappresentare la principale causa di morte, conformemente a quanto già osservato in studi condotti in alcune regioni del Nord Italia^{17,24} e in altri contesti europei.^{5,25-27}

Per spiegare l'aumento della mortalità per overdose possono essere avanzate alcune ipotesi: da un lato si potrebbe alludere a cambiamenti nel mercato degli stupefacenti, relativamente al tipo e alla purezza di droga disponibile nelle province in studio,¹³ ma dall'altro, e forse più verosimilmente, l'incremento potrebbe essere legato alla poliassunzione da parte dell'eroinomane di più sostanze lecite e non,^{24,27,28} alla sospensione dei trattamenti presso i servizi dedicati,^{24,29,30} alla perdita di tolleranza all'eroina,^{27,31} o ancora al mascheramento del suicidio con l'overdose da eroina,³² anche se quest'ultima ipotesi è scarsamente accreditata da alcuni studi.^{27,33} A riguardo va specificato infatti che gli eroinomani sperimentano effettivamente un rischio maggio-

re di suicidio rispetto alla popolazione generale, come confermato nella coorte in studio; questo elemento dovrebbe richiedere attenzione specifica da parte dei Servizi e degli enti pubblici e privati preposti, anche se l'uso dell'eroina come metodo di suicidio giocherebbe un ruolo relativamente basso.³⁴

La mortalità per AIDS negli eroinodipendenti arruolati nell'ultimo quinquennio, 1995-99, appare più bassa rispetto a quella registrata nei precedenti periodi temporali di presa in carico: questa differenza potrebbe essere legata a un aumento del tempo di incubazione dell'AIDS e della speranza di vita tra le persone infettate^{21,35} anche se gli eroinomani per via endovenosa sembrano, da studi recenti, beneficiare meno dell'aumento della sopravvivenza rispetto ai soggetti che si sono infettati attraverso trasmissione sessuale.³⁵

Nel confronto con la popolazione generale dell'Emilia-Romagna si evidenziano importanti differenze di genere. La mortalità tra le femmine eroinomane rispetto alla popolazione femminile della regione è 20 volte maggiore, mentre risulta più contenuta quella dei maschi eroinomani che, rispetto ai loro coetanei, sperimentano un rischio di morte 12 volte superiore. Questo risultato è coerente con la differenza di rischio per genere osservata in studi condotti precedentemente in regione.^{16,19,36,37}

L'analisi multivariata ha confermato che i fattori demo-

	Variabile	HR	IC 95%
provincia di provenienza	Ferrara	1	
	Modena	1,06	0,85 - 1,31
genere	femmine	1	
	maschi	1,45	1,12 - 1,88**
periodo di arruolamento	1975-84	1	
	1985-89	0,93	0,73 - 1,19
	1990-94	0,66	0,48 - 0,91*
	1995-99	0,91	0,55 - 1,51
età di arruolamento (anni)	<25	1	
	25-29	1,49	1,16 - 1,92**
	30-34	1,83	1,26 - 2,65**
	≥35	2,57	1,52 - 4,36***
stato civile	celibe/nubile	1	
	coniugato/a	0,94	0,69 - 1,28
	separato/divorziato/vedovo	0,99	0,70 - 1,39
livello di istruzione (anni)	>8	1	
	"5	1,40	1,03 - 1,90*
	6-8	1,17	0,90 - 1,52
condizione lavorativa	lavoro regolare	1	
	lavoro irregolare	1,13	0,77 - 1,67
	disoccupato	1,32	1,07 - 1,62*
	condizione non professionale	1,04	0,67 - 1,62
rapporti con la giustizia	incensurato	1	
	problemi con la giustizia	1,22	0,99 - 1,51
età d'inizio di uso continuativo d'eroina (età mediana)	≥20	1	
	<20	1,19	0,95 - 1,49

* p < 0,05; ** p < 0,01; *** p < 0,001

Tabella 6. Hazard ratio (HR) di morte e relativi intervalli di confidenza al 95% (IC 95%) aggiustati per tutte le variabili indicate.

Table 6. Hazard ratio (HR) of death and 95% confidence interval (95% CI) adjusted for all the cited variables.

grafici e socioeconomici associati con un più elevato rischio di mortalità, come già rilevato in altri studi,^{16,18,19,25,29} sono il sesso maschile, entrare in trattamento presso il servizio pubblico in età relativamente matura, avere un livello di istruzione basso ed essere senza lavoro. Un recente studio condotto in Spagna⁷ ha evidenziato tuttavia la necessità di cautela nell'interpretazione delle caratteristiche socio-demografiche, con l'eccezione del genere, come predittori di sopravvivenza o morte nel lungo periodo. Pertanto ulteriori approfondimenti sarebbero opportuni in considerazione dell'interesse che in questi ultimi anni l'ambiente scientifico sta dedicando alle disuguaglianze in salute.

Conflitti di interesse: nessuno

Ringraziamenti. Si ringrazia per i consigli e i suggerimenti Laura Ciccolallo dell'Istituto tumori di Milano.

Bibliografia

1. Eskild A, Magnus P, Samuelsen SO, Sohlberg C, Kittelsen P. Differences in mortality rates and causes of death between HIV positive and HIV negative intravenous drug users. *Int J Epidemiol* 1993; 22(2): 315-320.
2. Oppenheimer E, Tobutt C, Taylor C, Andrew T. Death and survival in a cohort of heroin addicts from London clinics: a 22 year follow up study. *Addiction* 1994; 89: 1299-1308.
3. De la Fuente L, Barrio G, Vicente J, Bravo MJ, Santacreu J. The impact of drug-related deaths on mortality among young adults in Madrid. *Am J Public Health* 1995; 85: 102-105.
4. Orti RM, Domingo-Salvany A, Munoz A, MacFarlane D, Suelves JM, Antò JM. Mortality trends in a cohort of opiate addicts, Catalonia, Spain. *Int. J Epidemiol* 1996; 25: 545-553.
5. Frischer M, Goldemberg D, Rahman M, Berney L. Mortality and survival among a cohort of drug injectors in Glasgow, 1982-1994. *Addiction* 1997; 92(4): 419-427.
6. Juel K, Helweg-Larsen K. Drug-related mortality in Denmark 1970-93. *Scand J Public Health* 1999; 27: 48-53.
7. Sánchez-Carbonell X, Seus L. Ten-year survival analysis of a cohort of heroin addicts in Catalonia: the EMETYST project. *Addiction* 2000; 95(6): 941-948.
8. Bird SM, Hutchinson SJ, Golberg DJ. Drug-related deaths by region, sex and age group per 100 injecting drug users in Scotland, 2000-01. *Lancet* 2003; 362(9388): 941-944.
9. Robles RR, Matos TD, Colon HM et al. Mortality among Hispanic drug users in Puerto Rico. *PR Health Sci J* 2003; 22(4): 369-376.
10. Hickman M, Carnwath Z, Madden P et al. Drug-related mortality and fatal overdose risk: pilot cohort study of heroin users recruited from specialist drug treatment sites in London. *J Urban Health* 2003; 80(2): 274-287.
11. Bartu A, Freeman NC, Gawthorne GS, Codde JP, Holman CDJ. Mortality in a cohort of opiate and amphetamine users in Perth, Western Australia. *Society for the Study of Addiction* 2004; 99: 53-60.
12. Perucci CA, Forastiere F, Rapiti E, Davoli M, Abeni DD. The impact of intravenous drug users on mortality of young adults in Rome, Italy. *Br J Addiction* 1992; 87: 1637-1641.
13. Gruppo ESEDrA (Epidemiologic Studies on Effects of Drug Abuse). Mortalità tra i tossicodipendenti: studio multicentrico italiano. *Epidemiol Prev* 1997; 21: 265-271.
14. 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.
15. Davoli M, Perucci CA, Rapiti E et al. A persistent rise in mortality among injection drug users in Rome, 1980-1992. *Am J Public Health* 1997; 87: 851-853.
16. 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: 75-80.
17. Quaglio G, Talamini G, Lechi A, Venturini L, Lugoboni F, Gruppo intersert di collaborazione scientifica (GICS), Mezzelani P. Study of 2708 heroin-related deaths in north-eastern Italy 1985-98 to establish the main causes of death. *Addiction* 2001; 96: 1127-1137.
18. Bargagli AM, Sperati A, Davoli M, Forastiere F, Perucci CA. Mortality among problem drug users in Rome: an 18-year follow-up study, 1980-97. *Addiction* 2001; 96: 1455-1463.
19. Pavarin RM, Prata L. Studio Longitudinale sulla mortalità dei tossicodipendenti a Bologna e i suoi determinanti. *Gli Ospedali della vita*, 2001; 3: 17-24.
20. Palella FJ, Delaney KM, Moorman AC et al. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 1998; 338(13): 853-860.
21. Pezzotti P, Napoli PA, Acciai S et al. Increasing survival among after AIDS in Italy: the role of new combination antiretroviral therapies. *AIDS* 1999; 13: 249-255.
22. STATA Statistical Software: Release 7.0. College Station, Texas: Stata Corporation, 2001.
23. Frischer M, Bloor M, Goldberg D, Clark J, Green S, McKeaney N. Mortality among injecting drug user: a critical reappraisal. *J Epidemiol Community Health* 1993; 47: 59-63.
24. Preti A, Miotto P, De Coppi M. Deaths by unintentional illicit drug overdose in Italy, 1984-2000. *Drug Alcohol Depend* 2002; 66(3): 275-282.
25. O'Driscoll PT, McGough J, Hagan H, Thiede H, Critchlow C, Alexander ER. Predictors of accidental fatal drug overdose among a cohort of injection drug users. *Am J Public Health* 2001; 91: 984-987.
26. Warner-Smith M, Darke S, Lynskey M, Hall W. Heroin overdose: causes and consequences. *Addiction* 2001; 96: 1113-1125.
27. Darke S, Hall W. Heroin Overdose: Research and Evidence-Based Intervention. *J Urban Health* 2003; 80(2): 189-200.
28. Gossop M, Stewart D, Treacy S, Marsden J. A Prospective study of mortality among drug misusers a 4-year period after seeking treatment. *Addiction* 2002; 97: 39-47.
29. Davoli M, Perucci CA, Forastiere F et al. Risk factors for overdose mortality: a case-control study within a cohort of intravenous drug users. *Int J Epidemiol* 1993; 22: 273-277.
30. Caplehorn JR, Dalton MS, Cluff MC, Petrenas AM. Retention in methadone maintenance and heroin addicts' risk of death. *Addiction* 1994; 89(2): 203-209.
31. Seaman SR, Brettell RP, Gore SM. Mortality from overdose among injecting drug users recently released from prison: database linkage study. *BMJ* 1998; 316: 426-428.
32. Neale J. Suicidal intent in non-fatal illicit drug overdose. *Addiction* 1999; 94: 221-229.
33. Darke S, Ross J. The relationship between suicide and heroin overdose among methadone maintenance patients in Sydney, Australia. *Addiction* 2001; 96: 1443-1453.
35. Darke S, Ross J. Suicide among heroin users: rates, risk factors and methods. *Addiction* 2002; 97: 1383-1394.
35. Pezzotti P, Dorucci M, Dionisi A et al. Sopravvivenza, progressione in AIDS e livello di immunosoppressione in persone HIV-positive prima e dopo l'introduzione della terapia antiretrovirale di combinazione con tre o più farmaci (HAART). *Epidemiol Prev* 2003; 27: 348-355.
36. Sorio C, Morandi G. *Epidemiologia e sociologia sanitaria. Studi sulle tossicodipendenze in Emilia-Romagna*. Milano, Franco Angeli, 2001.
37. Sorio C. Studio di mortalità in una coorte di tossicodipendenti da eroina residenti nella Provincia di Ferrara (1979-1995). *Bollettino per le Farmacodipendenze e l'Alcolismo* 2003; 3: 16-20.