

## **La mortalità dei tossicodipendenti nella Regione Emilia Romagna ed i suoi determinanti. Risultati di uno studio longitudinale.**

*Mortality risk in intravenous drug users in Emilia Romagna Region, and its socio-demographic determinants.*

**Laura Ciccolallo<sup>1</sup>, Gianni Morandi<sup>3</sup>, Raimondo Pavarin<sup>4</sup>, Cristina Sorio<sup>5</sup> ed Eva Buiatti<sup>2</sup>.**

<sup>1</sup>Centro di Documentazione per la Salute - Aziende USL Città di Bologna e Ravenna.

Autore a cui mandare la corrispondenza, al seguente indirizzo:

CDS, Via Gramsci 12, 40121 Bologna. tel. 051-6079920, e-mail cdsepi@tin.it

<sup>2</sup>Centro di Documentazione per la Salute - Aziende USL Città di Bologna e Ravenna.

<sup>3</sup>Osservatorio aziendale tossicodipendenze AUSL di Modena.

<sup>4</sup>Osservatorio aziendale tossicodipendenze AUSL Città di Bologna.

<sup>5</sup>Osservatorio aziendale tossicodipendenze AUSL di Ferrara.

### **INTRODUZIONE**

In Italia la mortalità nelle popolazioni di tossicodipendenti è caratterizzata da una discreta variabilità territoriale, come risulta dall'analisi di alcune coorti di tossicodipendenti afferenti ai SerT [1]. 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 '80, 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 [2,3].

Tale tendenza temporale può anche essere messa in relazione con le diverse strategie terapeutiche, col volume dello spaccio, con la diversa composizione delle sostanze ed infine con i criteri di selezione delle popolazioni studiate. In alcune coorti italiane, infatti, anche la mortalità per overdose e per altre cause oltre a quella per AIDS è in tendenziale aumento dalla seconda metà degli anni '80 fino all'inizio degli anni '90 [1,2,3].

In tutti gli studi il rischio di decesso nei tossicodipendenti rispetto alla popolazione generale è altissimo. Ne consegue che questo gruppo di soggetti rende conto di una parte consistente della mortalità nelle classi di età giovanili di ambo i sessi [4,5].

Una migliore conoscenza della variabilità spaziale e temporale della mortalità nei tossicodipendenti e l'analisi dei suoi possibili predittori socio-demografici possono suggerire ipotesi sui determinanti dell'eccesso di rischio e migliorare le strategie per interventi volti a prevenire il decesso [6,7]. Inoltre un follow-up prolungato, permettendo la descrizione del rischio di morte in anni recenti, costituisce un importante sistema di sorveglianza del suo andamento temporale in relazione con il modificarsi delle strategie di trattamento.

In questo studio vengono presentati i risultati relativi alla mortalità della coorte retrospettiva dei soggetti tossicodipendenti da eroina per via endovenosa afferenti ai SerT delle tre province di Piacenza, Modena e Ferrara in Regione Emilia Romagna. Nello studio è valutato il rischio di mortalità generale nell'intera coorte e nelle tre sotto coorti corrispondenti alle tre province, viene descritto il suo andamento in successivi periodi fino al 1995, si stima il contributo delle diverse cause di morte alla mortalità generale ed al suo andamento temporale e viene analizzata l'associazione tra alcuni possibili predittori socio-demografici e la sopravvivenza.

## MATERIALI E METODI

**Popolazione in studio.** La popolazione in studio è costituita da tutti i tossicodipendenti che hanno seguito almeno un trattamento terapeutico presso i Servizi pubblici (SerT) delle province di Ferrara (sono esclusi gli utenti residenti nei comuni del distretto di Codigoro), Modena e Piacenza nel periodo di arruolamento, e per i quali erano disponibili le informazioni necessarie per l'accertamento dello stato in vita. Dal 1988 la Regione Emilia Romagna ha dotato i SerT di una cartella socio-sanitaria informatizzata, nella quale sono stati recuperati i dati essenziali relativi ai soggetti in carico ai servizi fin dalla loro apertura. Questo ha permesso di far coincidere l'arruolamento con l'apertura dei primi Servizi pubblici per le tossicodipendenze (seconda metà degli anni '70).

I soggetti arruolati sono assuntori di eroina per via endovenosa, residenti nelle aree geografiche di riferimento al momento della presa in carico da parte dei rispettivi servizi pubblici.

La coorte complessiva è costituita da 4.260 soggetti, 3.324 maschi (78%) e 936 femmine (22%); in particolare nella provincia di Ferrara sono stati arruolati 906 utenti nel periodo 1979-95, sul territorio provinciale di Modena 2.518 utenti nel periodo 1975-95, e nella provincia di Piacenza 836 nel periodo 1978-95.

**Follow-up.** Lo stato in vita è stato accertato al 31 dicembre 1995 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 pubblica delle Aziende Usl di residenza alla data di morte e recupero automatico dei codici ICD-IX (Classificazione Internazionale delle Malattie e delle Cause di Morte, IX revisione). Per i soggetti non appaiati è stata svolta una ricerca manuale. Il follow-up è stato completato per il 98% dei soggetti.

Ciascun soggetto ha contribuito al calcolo degli anni-persona dalla data di ingresso nella coorte (data del primo programma terapeutico seguito dal soggetto presso il SerT) fino al 31-12-1995, o alla data di morte. I soggetti persi al follow-up sono stati considerati vivi fino alla data dell'ultimo contatto con il servizio.

Gli anni-persona a rischio sono stati complessivamente 28.424 (21.794 tra i maschi e 6.630 tra le femmine). Nelle tre aree geografiche gli anni-persona di osservazione sono stati 17.585 a Modena, 5.885 a Ferrara, 4.954 a Piacenza.

**Analisi geografica e degli andamenti temporali.** Per confrontare la mortalità dei tossicodipendenti con quella della popolazione generale sono stati calcolati i Rapporti Standardizzati di Mortalità (SMR), causa e sesso specifici utilizzando come standard i corrispondenti tassi di mortalità della popolazione della Regione Emilia Romagna.

Gli SMR aggiustati per età e per periodo di osservazione (quattro sotto periodi: 1975-79, 1980-84, 1985-89, 1990-95) sono stati calcolati per la mortalità generale e per tutte le cause specifiche rappresentate, con l'eccezione dell'AIDS e dell'overdose, per le quali gli attesi sono fortemente o totalmente determinati dalla popolazione in studio. L'aggiustamento per periodo si è reso necessario data la lunghezza del periodo di osservazione e l'esistenza, nello stesso periodo, di trends temporali di mortalità nella popolazione generale. Al fine di evidenziare la significatività dello scostamento del rapporto osservati/attesi dall'unità sono stati calcolati i Limiti di Confidenza (LC) al 95%.

Per valutare l'andamento temporale della mortalità nel periodo in studio sono stati inoltre calcolati i Tassi Standardizzati Diretti ed i relativi Limiti di Confidenza al 95% (Standard: Italia 1991, due sessi combinati) per tutte le cause, AIDS, overdose e per la combinazione delle altre cause, specifici per sesso sull'intero periodo di follow-up e per 3 distinti periodi corrispondenti ai terzili della distribuzione degli anni-persona (1975-88, 1989-92, 1993-95). Inoltre, per quanto riguarda la mortalità generale, i tassi standardizzati sono stati calcolati sulle tre sotto coorti corrispondenti alle tre province.

**Analisi della sopravvivenza.** La sopravvivenza osservata è stata calcolata nell'intera coorte con il metodo di Kaplan - Meier rispettivamente nei maschi e nelle femmine.

Per valutare l'associazione tra alcune variabili socio-demografiche ed il rischio di mortalità generale è stata effettuata un'analisi della sopravvivenza utilizzando il modello dei rischi proporzionali di Cox.

Le variabili utilizzate sono quelle disponibili negli archivi provinciali dei SerT e derivanti dalle cartelle socio-sanitarie informatizzate. Esse sono state utilizzate nei modelli secondo le seguenti modalità:

- provincia di presa in carico: 3 categorie (Modena, Ferrara, Piacenza);
- sesso: dicotomico;
- periodo di ingresso in coorte: 3 intervalli (1975-84, 85-89, 90-95);
- età all'ingresso in coorte: 4 intervalli (<25, 25-29, 30-34, >=35);
- stato civile: 3 categorie (celibe/nubile, convivente/coniugato, separato/divorziato/vedovo);
- titolo di studio: 3 categorie (nessuno/elementare, media inferiore, media superiore/laurea);
- condizione abitativa: 4 categorie (famiglia d'origine, famiglia acquisita, solo/senza fissa dimora/altro, carcere/ struttura di accoglienza);
- condizione lavorativa: 4 categorie (lavoro regolare, lavoro irregolare, disoccupato, condizione non professionale);
- età di inizio d'uso continuativo dell'eroina: 4 intervalli (<20, 20-24, 25-29, >=30);
- rapporti con la giustizia: 3 categorie (incensurato, condanna/denuncia, carcere/forme alternative).

Le assunzioni di proporzionalità necessarie all'applicazione del modello sono state verificate per ciascuna variabile valutando l'andamento relativo delle curve ottenute dai grafici del log[-logS(t)] verso il tempo t.

L'associazione delle variabili con il rischio di mortalità generale è stata studiata dapprima separatamente; i determinanti della mortalità risultati significativi in tale analisi sono stati inseriti simultaneamente in uno stesso modello. Il log-rank test è stato utilizzato per il confronto delle curve di sopravvivenza relative agli strati di ogni singola variabile.

Per l'analisi è stato utilizzato il programma statistico STATA (ssa10.1, D. Clayton e M. Hills).

## **RISULTATI**

Il periodo di osservazione della coorte è molto ampio (fino a 20 anni di follow-up), con un valore al 50° percentile di 6 anni e con un range interquartile di 7 anni.

Il rapporto maschi/femmine osservato segue una tendenza all'aumento, variando da 3:1 all'inizio fino a 4:1 alla fine del periodo.

Per quanto riguarda l'età alla presa in carico da parte del SerT, si evidenzia un progressivo invecchiamento dei soggetti che accedono per la prima volta ai Servizi. Infatti l'età media in anni alla presa in carico del soggetto risulta essere rispettivamente 21.7 (ds 4.0) nel periodo 1975-84, 23.7 (ds 4.2) dal 1985 al 1989, 25.5 (ds 5.2) nel periodo 1990-95 e 24,5 (ds 4,9) su tutto il periodo.

Durante il periodo di follow-up sono state osservate 641 morti, delle quali 521 (81,3%) nella popolazione maschile e 120 (18,7%) in quella femminile.

Nella Tab. 1 è descritta la numerosità dei decessi osservati e la proporzione dei decessi per le più frequenti cause di morte singole ed in grandi gruppi nel periodo in studio nell'intera coorte, separatamente per i maschi e per le femmine. In ambo i sessi, l'AIDS è la principale causa di morte, seguita da overdose e traumatismi. Mentre nei maschi le prime due cause si equivalgono, nelle femmine l'AIDS rende conto di una proporzione circa doppia di decessi rispetto all'overdose.

In Tab. 2 sono presentati i tassi standardizzati diretti e limiti di confidenza nei tre periodi corrispondenti ai terzili di anni-persona di osservazione (1975-88, 1989-92, 1993-95) e nei due sessi per mortalità generale, overdose, AIDS ed altre cause di morte raggruppate.

L'andamento temporale della mortalità per overdose, AIDS ed altre cause è crescente fra il primo ed il secondo periodo. Per quanto riguarda il terzo periodo vi è un aumento notevolissimo della mortalità per AIDS, che cresce da 4.3 ‰ (LC 2.2-6.4) a 26.5 ‰ (LC 7.9-45.1) dal periodo 1989-92 al periodo 1993-95. La mortalità per overdose e per le altre cause (prevalentemente cause violente) invece tende a ridursi fra il secondo ed il terzo periodo, anche se la differenza fra i tassi non raggiunge la significatività statistica.

La causa di morte più rilevante per l'insieme del periodo si conferma essere l'AIDS, con un tasso di 17.7 ‰ nei due sessi combinati, più elevato, ma non significativamente, nei maschi. Il tasso di mortalità per overdose è di 6,7 ‰, simile nei maschi e nelle femmine (rispettivamente 6,4 ‰ e 7,5 ‰). Le restanti cause nel loro complesso contribuiscono con un tasso di 7,1 ‰, anch'esso simile nei due sessi (7,2 nei maschi, 6,4 nelle femmine). La differenza di mortalità fra i due sessi è quindi sostanzialmente determinata dalla differenza di rischio per AIDS, **anche se la differenza tra i tassi per mortalità generale (22,6 ‰ nelle femmine contro 32,8 ‰ nei maschi) non è significativa.**

Per quanto riguarda le tre sotto coorti, corrispondenti alle tre province di residenza al momento del reclutamento, esse differiscono notevolmente per il rischio di mortalità generale. In particolare, i tassi di mortalità per tutte le cause variano, nell'intero periodo, da 41,0 ‰ a Piacenza, a 30,0 ‰ a Modena, a 30,3 ‰ a Ferrara. L'eccesso di mortalità della sotto coorte di Piacenza è presumibilmente da attribuire alla mortalità per overdose (tasso standardizzato: 15,7 ‰, a fronte di 5,6 ‰ a Modena e 11,4 ‰ a Ferrara, differenza non significativa).

In Tab. 3 sono riportati i decessi osservati, gli attesi ed i Rapporti di Mortalità Standardizzati per età e periodo (SMR) ed i limiti di confidenza calcolati rispettivamente per i maschi e per le femmine per ciascuna causa che presentasse un numero di decessi osservati superiore a 1. La standardizzazione per periodo di osservazione, oltre che per età, permette di tenere conto degli andamenti temporali della mortalità nella popolazione generale.

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 (SMR nei maschi: 16,7 - LC 15,3-18,2; nelle femmine: 33,4 - LC 27,9-39,9). In quanto alle specifiche cause di morte, gli SMR più elevati, ma basati su un piccolo numero di casi, si rilevano per cause di morte estremamente rare nella popolazione di riferimento (endocardite, setticemia, epatite virale nei maschi; setticemia e cirrosi nelle femmine). Più rilevanti in termini di numerosità dei decessi sono, nei maschi, i traumatismi ed avvelenamenti (80 decessi, SMR: 5,3 - LC 4,3-6,7) e la cirrosi (14 decessi, SMR 25,7 - LC 15,2-43,4) e, nelle femmine, i traumatismi ed avvelenamenti (16 decessi, SMR 13,2 - LC 8,1 - 21,5) e le malattie dell'apparato digerente (6 decessi, SMR 59,7 - LC 26,8 - 132,9).

Un'analisi più dettagliata sulle singole cause del gruppo "traumatismi ed avvelenamenti" (SMR aggiustati solo per età) ha mostrato che nei maschi queste sono rappresentate prevalentemente da incidenti stradali (37 decessi, SMR 4,5 - LC 3,3-6,2) seguiti dai suicidi (15 decessi, SMR 6,0 - LC 3,6 - 10,0). Nelle femmine prevalgono gli omicidi (6 decessi, SMR 157,3 - LC 70,7 - 350,2), seguiti dagli incidenti stradali (4 decessi, SMR 5,9 - LC 2,2- 15,8).

Da segnalare inoltre nei maschi l'eccesso di mortalità per neoplasie (8 decessi osservati, SMR 2,7, LC 1,35-5,4) delle quali 2 erano tumori maligni del polmone (0,25 attesi, significativo).

In Fig. 1 è presentata la curva di Kaplan-Meier relativa all'intera coorte e periodo di osservazione nei maschi e nelle femmine. Tale curva esprime la probabilità osservata di sopravvivenza, di ciascun soggetto in funzione della distanza temporale dalla sua presa in carico da parte di un SerT. Al fine di ottenere stime più stabili della probabilità di sopravvivenza, il periodo di osservazione è stato troncato a 15 anni dalla presa in carico del soggetto. Considerando i due sessi insieme, la probabilità di sopravvivenza osservata era del 92% dopo 5 anni dall'ingresso in trattamento, dell' 80% dopo 10 anni, e del 65% dopo 15 anni.

Nella analisi univariata, il rischio di morte si conferma significativamente più elevato per la sotto coorte di Piacenza (RR 1,65, LC 1.37-1.98) e per il periodo 1985-89 (RR: 1,35, LC 1.11-1.65). E' invece significativamente più basso nelle femmine rispetto ai maschi (RR: 0,75, LC 0.61-0.91).

Fra le variabili socio economiche disponibili, nella analisi univariata sono risultati significativi il titolo di studio (media superiore/laurea RR: 0,74, LC 0,56-0,98 rispetto a nessun titolo/elementare), la condizione lavorativa (irregolare: RR 1,52, LC 1,11-2,08; disoccupazione RR 1,38, LC 1.08-1,75 rispetto a lavoro regolare) e l'età di ingresso in coorte (30-34 anni: RR 1,67, LC 1,33-2,09;  $\geq 35$  RR 2,63, LC 1,99-3,49 rispetto a  $<25$ ).

I risultati del modello multivariato sono presentati in Tab. 4. In tale modello i rischi relativi di ciascuna variabile sono aggiustati per tutte le altre. La categoria di riferimento è riportata con RR = 1.

Risultano variabili indipendenti significativamente associate con un eccesso di rischio di mortalità generale il periodo di presa in carico dal 1990 in poi, l'età matura di accesso al SerT e la condizione lavorativa irregolare o di disoccupazione, mentre si conferma una associazione negativa con l'appartenenza al sesso femminile. Perde invece significatività statistica il titolo di studio e la provincia di provenienza.

Per quanto riguarda l'aver avuto a che fare con la giustizia, questa variabile non era disponibile per i soggetti della sotto coorte di Piacenza. Conseguentemente, l'analisi ha riguardato solo i soggetti di due provincie.

Aggiustando per tutte le variabili utilizzate nel precedente modello, l'aver avuto a che fare con la giustizia è associato ad un alto rischio di decesso nelle due provincie analizzate (avere avuto denunce o condanne: RR 1,78, LC 1,16-2,76; essere stato in carcere o sottoposto a misure alternative: RR 1,70, LC 1,16-2,47 rispetto ad incensurato).

Per quanto riguarda l'età d'inizio dell'uso di eroina, anch'essa era disponibile solo per le sotto coorti di Modena e Ferrara. L'analisi multivariata mostra una tendenza ad un minor rischio di morte nei soggetti con inizio a 20 anni o più rispetto ad un inizio molto precoce ( $<20$  anni). L'associazione negativa è significativa solo per il gruppo di età 25-29 anni (RR 0,50, LC 0,28-0,90 rispetto all'inizio prima dei 20 anni).

## DISCUSSIONE

Questo studio di mortalità in una coorte di tossicodipendenti in Emilia Romagna si caratterizza per la lunga durata del follow-up, che permette di valutare trends di mortalità per periodo fino ad anni molto recenti. Inoltre, è stato possibile valutare alcuni fattori socio-economici che si sono rivelati significativamente associati con il rischio di morte.

Complessivamente nella coorte si configura un rischio di mortalità generale elevatissimo, in linea, soprattutto per i maschi, con quanto pubblicato da altri studi ed ancora più elevato nelle femmine. In termini di sopravvivenza osservata infatti, la probabilità di sopravvivere dopo 10 anni dall'ingresso in trattamento era dell'80% dei soggetti; dei soggetti seguiti per 15 anni, il 35% era deceduto alla fine del follow-up. Date le classi di età prevalentemente giovani coinvolte, non è da ritenersi molto elevata la mortalità attesa sulla base del rischio di decesso nella popolazione generale. Inoltre, una importante frazione di quest'ultima è a sua volta attribuibile agli stessi tossicodipendenti [4, 5].

Pur nell'ambito relativamente omogeneo di una sola regione, si conferma la variabilità territoriale della mortalità in questa popolazione, con un rischio più elevato a Piacenza rispetto a Modena e Ferrara, soprattutto legato all'overdose. Relativamente al mercato della droga e alle caratteristiche dei tossicodipendenti, Piacenza si caratterizza come un territorio di confine, in parte confrontabile con la Lombardia. Nel Nord Italia, ed in particolare a Milano e a Torino la mortalità per overdose nei tossicodipendenti afferenti ai SerT risulta essere stata considerevole nel periodo 1980-91 [1, 3]. Nel modello multivariato

di analisi della sopravvivenza, l'aggiustamento per le variabili socio-economiche disponibili riduce le differenze territoriali di rischio che perdono significatività statistica.

L'andamento per periodo presenta due fenomeni rilevanti: l'epidemia di mortalità per AIDS, che fino agli ultimi anni di osservazione non mostra ancora tendenza al ridimensionamento, e l'andamento della mortalità per overdose ed altre cause (fra le quali particolarmente rilevanti le cause violente) che mostra un andamento più complesso, crescente nel secondo periodo ed in riduzione, anche se non significativa, nell'ultimo.

Il risultato per l'ultimo periodo di osservazione, che giunge fino al 1995, se sarà confermato in altri studi, potrebbe deporre per una modificazione del rischio di morte per le cause "tradizionali" in questa popolazione. Tale riduzione sembra iniziare intorno al 1992 e potrebbe essere messa in relazione con variazioni di comportamento da parte dei SerT di questo territorio, con una diversa selezione della popolazione afferente ai SerT nell'ultimo periodo, e/o con una crescente competizione dell'AIDS rispetto alle altre cause di morte.

In termini descrittivi, la popolazione afferente tende ad essere più anziana e più prevalentemente maschile nell'ultimo periodo di osservazione. La popolazione di tossicodipendenti più anziani potrebbe contenere una proporzione importante di "sopravvissuti esperti" alla tossicodipendenza che quindi potrebbero essere a minor rischio di morte. Tuttavia, i risultati dell'analisi dei determinanti socio-economici della mortalità non sono in accordo con questa ipotesi, in quanto in questa coorte una età più avanzata al momento della presa in carico nei SerT rappresenta un fattore di rischio. All'inizio degli anni '90 i SerT dell'Emilia Romagna si sono orientati verso una strategia di "riduzione del danno" basata sul trattamento sistematico con metadone. Tale strategia potrebbe essere associata con una certa protezione dalla morte per overdose ed altre cause, mentre l'effetto rispetto all'epidemia di AIDS potrebbe non essere ancora visibile, data la latenza fra l'infezione da HIV e la morte per AIDS. La epidemia di mortalità per AIDS nella popolazione generale, nella quale l'AIDS nei tossicodipendenti rappresenta una componente molto rilevante, ha iniziato la sua discesa solo nel 1996, quindi un anno dopo la chiusura del follow-up di questo studio [8].

Dal punto di vista del peso delle singole cause, si confermano AIDS, overdose e cause violente (soprattutto incidenti stradali nei maschi) come principali componenti dell'eccesso di mortalità osservato; si segnala inoltre, in conformità con altri studi, un eccesso di rischio per cirrosi e per cause infettive [1,9,10]. L'eccesso per tumori nei maschi qui riportato è segnalato soltanto in alcune delle coorti italiane [1].

La analisi multivariata dei determinanti socio-demografici della sopravvivenza ha messo in luce alcuni importanti caratteri associati con una più alta mortalità. Il soggetto tossicodipendente a maggior rischio di decesso è un maschio che ha iniziato l'uso continuativo della droga prima dei 20 anni, è entrato in contatto con il SerT negli anni 90, è stato preso in carico in età relativamente matura ed ha avuto problemi con la giustizia. Mentre per le variabili socio-demografiche questi risultati sono concordi con quanto riscontrato in altri studi [6], il comportamento del rischio di morte rispetto alle diverse variabili temporali sembra caratterizzare in particolare questa coorte.

## BIBLIOGRAFIA

1. Gruppo ESEDRA (Epidemiologic Studies on Effects of Drug Abuse). Mortalità tra i tossicodipendenti: studio multicentrico italiano. *Epid Prev* 1997; 21: 265-271
2. M. Davoli, C. Perucci, E. Rapiti et al. A persistent rise in mortality among drug users in Rome, 1980 through 1992. *Am J Pub Health* 1997; 87:851-853
3. M. Galli, M. Musicco for the COMCAT Study Group. Mortality of intravenous drug users living in Milan, Italy: role of hiv-1 infection. *AIDS* 1994; 8:1457-1463
4. De la Fuente L., Barrio G., Vincente J., Bravo M.J., Santacreu J., The impact of drug related deaths on mortality among young adults in Madrid. *Am J Public Health* 1995; 85:102-105.
5. Perucci C.A., Forastiere F., Rapiti E., Davoli M., Abeni D.D., The impact of intravenous drug use on mortality of young adults in Rome, Italy. *Br J Addict* 1992; 87:1637-1641.
6. Davoli M., Perucci C.A., Forastiere F., Doyle P., Rapiti E., Zaccarelli M., Abeni D.D., Risk factors overdose mortality: a case-control study within a cohort of intravenous drug users. *Int J Epidemiol* 1993;22:273-277.
7. Davoli M., Perucci C.A., Abeni D.D., Arca M., Brancato G., Forastiere F., Montiroli P.M., Zampieri F., HIV risk-related behaviors among injection drug users in Rome: differences between 1990 and 1992. *Am J Public Health* 1995;85:829-832.
8. Bollettino AIDS (1998) Istituto Superiore di Sanità, Roma.
9. M. Frischer, M. Bloor, D. Goldberg et al. Mortality among injecting drug users: a critical reappraisal *J Epid Comm Health* 1993; 47:59-63
10. Eskild A., Magnus P., Samuelson S.O., Sohlberg C., Kittelsen P., Mortality and causes of death among intravenous drug addiction in Oslo. *Tidsskr Nor Laegeforen* 1993;113(11):1331-1333.

**Ringraziamenti.** Questo studio è stato realizzato nell'ambito del Master di epidemiologia delle Tossicodipendenze, anni 1997-1998. Si ringraziano tutti gli operatori dei SerT e dei Servizi di Igiene Pubblica delle tre province di Modena, Ferrara e Piacenza che hanno permesso l'utilizzo dei dati necessari per lo svolgimento dello studio e per l'analisi.

### Sommario

In questo studio vengono presentati i risultati relativi alla mortalità della coorte retrospettiva dei soggetti tossicodipendenti da eroina per via endovenosa afferenti ai SerT delle tre province di Piacenza, Modena e Ferrara in Regione Emilia Romagna (4260 soggetti, 3324 maschi e 936 femmine). Il periodo di osservazione copre circa 20 anni. I tassi di mortalità per AIDS sono crescenti in tutto il periodo, mentre quelli per overdose e per le altre cause (prevalentemente violente) crescono fino all'inizio degli anni '90 e tendono a ridursi negli ultimi anni. Questa riduzione, non ancora riportata in altre coorti italiane, potrebbe essere legata alle strategie terapeutiche dei SerT, che si sono modificate intorno al 1992. 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 (SMR nei maschi: 16,7 - LC 15,3-18,2; nelle femmine: 33,4 - LC 27,9-39,9). Nei due sessi la probabilità di sopravvivenza dopo 15 anni di osservazione è del 65%. Fra gli eccessi di mortalità più rilevanti, oltre all'overdose e all'AIDS, sono da segnalare le cause violente (fra queste gli incidenti stradali), la cirrosi, le cause infettive, i tumori nei maschi. Nelle femmine, sono da segnalare le cause violente, le malattie dell'apparato digerente e gli omicidi. La mortalità generale è più alta nella sotto coorte di Piacenza, prevalentemente a causa di un alto numero di morti per overdose, coerentemente con altre zone del Nord Italia.

Risultano a maggior rischio di morte i maschi che hanno iniziato l'uso continuativo della droga prima dei 20 anni, che sono entrati in contatto con il SerT negli anni 90, che sono stati

presi in carico dal servizio in età relativamente matura e che hanno avuto problemi con la giustizia.

### **Summary**

Results on general and cause specific mortality in a retrospective cohort of intravenous drug users in Emilia Romagna Region (Italy) are presented. Four thousand two hundred and sixty subjects (3324 males, 936 females) in charge of public treatment centres in Piacenza, Modena and Ferrara provinces have been observed for up to 20 years in the period 1975-95. AIDS age-adjusted death rates are dramatically increasing all over the period, while overdose and other causes (mostly accidental) increase up to the early 90ties and then tend to decrease. This last pattern has not been described in other Italian cohorts, and could be related with changes in therapeutic strategies. General mortality is very high in this cohort, as in other studies (males: SMR 16,7, LC 15.3-18,2; females: SMR 33,4, LC 27,9-39,9). Survival probability after 15 years of observation is 65% in males and females combined. Apart from overdose and AIDS, other relevant excesses are observed for accidental deaths (especially car accidents), cirrosis, infective causes and cancer in males; in females, accidental deaths (among which homicides) and digestive tract diseases.

A higher death risk is observed for males who began drug use before age 20, who contacted treatment centres in the '90 and at an older age, and who got in contact with Justice.

**Tabella 1: numero di decessi osservati e mortalità proporzionale per le principali cause di morte nei maschi e nelle femmine tossicodipendenti .**

*Table 1: number of observed deaths and proportional mortality for the main causes of death on male and female intravenous drug users.*

CAUSA DI MORTE	ICD9	MASCHI		FEMMINE	
		OSS.	%	OSS.	%
Malattie infettive	001-139	9	1.7	3	2.5
Tutti i tumori	140-239	8	1.5	1	0.8
AIDS	279	194	37.2	57	47.5
Overdose	304	169	32.4	28	23.3
Malattie sistema circolatorio	390-459	4	0.8	2	1.7
Malattie apparato respiratorio	460-519	3	0.6	2	1.7
Malattie apparato digerente	520-579	14	2.7	6	5.0
Stati morbosi mal definiti	780-799	15	2.9	0	0.0
Traumatismi e avvelenamenti	800-999	80	15.4	16	13.3
Cause sconosciute		23	4.4	5	4.2
Altre cause		2	0.4	0	0.0
<b>TUTTE LE CAUSE</b>	<b>000-999</b>	<b>521</b>	<b>100.0</b>	<b>120</b>	<b>100.0</b>

**Tabella 2: Tassi standardizzati di mortalità / 1000 anni persona per tutte le cause, overdose, AIDS e altre cause raggruppate (standard Italia 1991, ambo i sessi) nei maschi e nelle femmine, e Limiti di Confidenza al 95%.**

*Table 2: Standardised death rates / 1000 py for all causes overdose, AIDS and other causes (Standard: Italian population 1991, genders combined) and 95% Confidence Intervals. Males and females.*

	OVERDOSE		AIDS		ALTRO		TOTALE	
	Tassi STD	LC 95%	Tassi STD	LC 95%	Tassi STD	LC 95%	Tassi STD	LC 95%
1975-88	3.9	2.2-5.5	3.3	0.0-7.7	5.4	3.4-7.5	12,5	7,4-17,6
1989-92	10.3	3.7-17.0	4.3	2.2-6.4	8.9	2.5-15.4	20,5	13,2-27,5
1993-95	5.9	2.6-9.1	26.5	7.9-45.1	5.6	2.4-8.8	38,0	18,9-57,1
Femmine	7.5	1,2-13,8	8.7	4,5-12,9	6.4	0,6-12,2	22,6	13,2-32,0
Maschi	6.4	4,1-8,6	19.3	4,0-34,5	7.2	4,3-10,1	32,8	17,2-48,5
<b>TOTALE</b>	<b>6.7</b>	<b>4,4-9,0</b>	<b>17.7</b>	<b>4,7-30,7</b>	<b>7.1</b>	<b>4,4-9,7</b>	<b>30,7</b>	<b>17,3-44,0</b>

**Tabella 3: Rapporti standardizzati di mortalità generale e specifica per causa tra i tossicodipendenti. Maschi e femmine.**

**SMR standardizzati per età e periodo (Standard: Emilia Romagna).**

*Table 3: Standardised mortality ratios for all causes and specific causes of death in intravenous drug users. Males and females. SMRs standardised for age and for period. (Standard: Emilia Romagna population mortality rates)*

DESCRIZIONE	COD. ICD9	MASCHI				FEMMINE			
		OSSERVATI	ATTESI	SMR	LC 95%	OSSERVATI	ATTESI	SMR	LC 95%
<b>TUTTE LE CAUSE</b>	<i>001-999</i>	521	31.19	<b>16.71</b>	15,33-18,20	120	3.59	<b>33.41</b>	27,93-39,95
<b>Malattie infettive</b>	<i>001-139</i>	9	0.20	<b>44.71</b>	23,26-85,93	3	0.03	<b>88.01</b>	28,38-272,87
Setticemia	<i>038</i>	2	0.04	<b>53.74</b>	13,44-214,88	2	0.01	<b>311.44</b>	77,89-1245,27
Epatite virale	<i>070</i>	6	0.06	<b>99.14</b>	44,54-220,68	1	0.01	-	-
<b>Tutti i tumori</b>	<i>140-239</i>	8	2.96	<b>2.70</b>	1,35-5,40	1	0.87	-	-
Tumori maligni polmoni	<i>162</i>	2	0.25	<b>7.90</b>	1,97-31,57	-	0.03	-	-
<b>AIDS</b>	<i>279</i>	194	-	-	-	57	-	-	-
<b>Overdose</b>	<i>304</i>	169	-	-	-	28	-	-	-
<b>Malattie sistema circolatorio</b>	<i>390-459</i>	4	2.19	<b>1.82</b>	0,68-4,86	2	0.26	<b>7.58</b>	1,89-30,29
Endocardite	<i>421</i>	2	0.02	<b>115.87</b>	28,98-463,32	1	0.00	-	-
<b>Malattie apparato respiratorio</b>	<i>460-519</i>	3	0.39	<b>7.63</b>	2,46-23,65	2	0.07	<b>30.71</b>	7,68-122,80
<b>Malattie apparato digerente</b>	<i>520-579</i>	14	0.78	<b>17.85</b>	10,57-30,14	6	0.10	<b>59.71</b>	26,83-132,91
Cirrosi	<i>571</i>	14	0.54	<b>25.74</b>	15,24-43,45	5	0.06	<b>81.16</b>	33,78-195,00
<b>Stati morbosi mal definiti</b>	<i>780-799</i>	15	0.96	<b>15.67</b>	9,44-25,99	-	0.09	-	-
<b>Traumatismi e avvelenamenti</b>	<i>800-999</i>	80	14.96	<b>5.35</b>	4,30-6,66	16	1.21	<b>13.18</b>	8,07-21,51
<b>CAUSE ESTERNE - TRAUMATISMI E AVVELENAMENTI*</b>									
Incidenti stradali	<i>E810-E819</i>	37	8.19	<b>4.52</b>	3,27-6,24	4	0.68	<b>5.93</b>	2,22-15,79
Suicidio	<i>E950-E959</i>	15	2.49	<b>6.01</b>	3,63-9,98	2	0.24	<b>8.22</b>	2,06-32,88
Omicidi	<i>E960-E969</i>	2	0.40	<b>4.99</b>	1,25-19,95	6	0.04	<b>157.32</b>	70,68-350,18
<b>Cause sconosciute</b>		23				5			

**Tabella 4: Analisi di sopravvivenza. Rischi Relativi di mortalità generale e Limiti di Confidenza al 95% per le variabili inserite nel modello di Cox.**

*Table 4: Survival analysis. RRs for general mortality and 95% cConfidence Intervals for the variables in the Cox model.*

<b>VARIABILE</b>	<b>RR</b>	<b>LC 95%</b>
<b>Provincia di provenienza</b>		
Modena	1	
Ferrara	0.92	0.72-1.18
Piacenza	0.96	0.61-1.52
<b>Sesso</b>		
Maschi	1	
Femmine	0.69	0.521-0.92
<b>Periodo di ingresso</b>		
1975-84	1	
1985-89	1.31	0.98-1.74
1990-95	1.52	1.02-2.25
<b>Età all'ingresso in coorte</b>		
<25	1	
25-29	1.19	0.90-1.57
30-34	1.74	1.25-2.43
>=35	2.80	1.87-4.20
<b>Titolo di studio</b>		
Media inferiore	1	
Nessuno/elementari	1.11	0.84-1.46
Media superiore/laurea	0.75	0.55-1.01
<b>Condizione lavorativa</b>		
Lavoro regolare	1	
Lavoro irregolare	1.55	1.12-2.16
Disoccupato	1.47	1.14-1.89
Condizione non professionale	1.30	0.82-2.04