

Regione Piemonte
Assessorato ai Beni Culturali
ISBN 978-88-76-78140-7

Impostazione grafica di Simona Ricci

Stampa: Beta Tipografica - Via Casilina Vecchia, 119/b - Roma



Studio nazionale per la

Valutazione dell'**E**fficacia **de**i

Trattamenti per la

Tossicodipendenza da **E**roina

Monografia n. **8**

Analisi della mortalità della coorte VEdeTTE

A cura di:

Anna Maria Bargagli¹, Valeria Belleudi¹, Luca Cuomo², Marina Davoli¹, Roberto Diecidue²,
Fabrizio Faggiano^{2,3}, Marica Ferri⁴, Federica Mathis², Giovanna Piras¹, Giuseppe Salamina⁵,
Patrizia Schifano¹, Federica Vigna Taglianti²

¹ Dipartimento di Epidemiologia, ASL RM E - Roma

² Osservatorio Epidemiologico delle Dipendenze ASL 5 Grugliasco - Torino

³ Dipartimento di Scienze Mediche Università del Piemonte Orientale "A. Avogadro" - Novara

⁴ Agenzia di Sanità Pubblica – Regione Lazio

⁵ Centro Nazionale Prevenzione e Controllo Malattie (CCM) Ministero della Salute - Roma

Si ringraziano:

Tutti gli operatori dei SerT che, nonostante il gravoso carico di lavoro sostenuto quotidianamente, hanno partecipato con entusiasmo allo studio, convinti del contributo che esso potrà fornire all'incremento delle conoscenze sulla efficacia degli interventi e al miglioramento della qualità del loro lavoro;

I responsabili di tutti SerT che stimolando e mantenendo viva la motivazione dei proprio collaboratori hanno reso possibile lo svolgimento dello studio;

Il dott. Giovanni Nicoletti e il dott. Pietro Canuzzi dell'Ufficio IX Direzione Generale Prevenzione Sanitaria Ministero della Salute, che hanno sostenuto e seguito con interesse lo studio fin dalla fase di progettazione.

In Italia, durante gli anni '90, la mortalità generale fra i giovani adulti è aumentata, dopo decenni di costante riduzione. Questo fenomeno è stato determinato prevalentemente dalla mortalità correlata all'uso di sostanze illegali che dall'inizio degli anni '80 al 1991 è aumentata di 8 volte, arrivando a rappresentare il 15% della mortalità tra i giovani-adulti. Le evidenze scientifiche disponibili indicano che questo aumento sia stato dovuto in modo preponderante ad un aumento della mortalità dei tossicodipendenti e non invece ad un aumento della popolazione a rischio. Oltre alla prevenzione per limitare il numero dei nuovi consumatori, dunque, è prioritario che vengano promossi interventi per trattare appropriatamente gli attuali consumatori, e quindi proteggere la loro salute.

E' noto che la mortalità dei tossicodipendenti da eroina non trattati è compresa tra l'1 ed il 3% all'anno, e che l'overdose è responsabile di quasi la metà dei decessi. Si tratta di valori di mortalità circa 20 volte più elevati rispetto alla popolazione generale. A fronte di tale forte impatto sulla salute dell'uso di eroina, in Italia, fino alla fine degli anni '90, non sono state intraprese azioni per valutare la capacità dei trattamenti offerti dai servizi di ridurre la mortalità, in particolare, per overdose. Mentre per esiti quali la ritenzione in trattamento e l'uso di sostanze, esistono solide prove di efficacia dei trattamenti per la dipendenza da eroina, in particolare per il trattamento con metadone a mantenimento, le evidenze sull'impatto dei trattamenti sulla mortalità sono, anche nella letteratura internazionale, più scarse e frammentarie.

Il Ministero della Salute, nel finanziare e supportare la realizzazione dello studio VEdeTTE, ha fornito un contributo essenziale per colmare la mancanza di conoscenze sull'efficacia nella pratica dei trattamenti offerti dai servizi pubblici in Italia con l'obiettivo ultimo di migliorare la qualità e l'appropriatezza degli interventi terapeutici per la dipendenza da eroina. Dobbiamo sottolineare il contributo fondamentale degli operatori degli oltre 100 Servizi per le Tossicodipendenze che hanno lavorato a lungo e senza gratificazioni significative, al fine di rendere possibile questo studio.

Questa ottava pubblicazione monografica relativa allo studio VEdeTTE, è interamente dedicata all'analisi della mortalità per tutte le cause e per overdose in relazione al trattamento. Riteniamo che i risultati ottenuti costituiscano un arricchimento delle conoscenze attualmente disponibili nella letteratura internazionale sull'impatto dei trattamenti sulla mortalità ed un importante contributo per il miglioramento della pratica dei servizi in Italia.

Fabrizio Faggiano e Anna Maria Bargagli

1. SOMMARIO.....	11
2. INTRODUZIONE.....	13
3. MORTALITÀ PER TUTTE LE CAUSE E CAUSA SPECIFICA NELLA COORTE VEdeTTE.....	17
3.1 Obiettivi.....	17
3.2 Materiali e Metodi.....	17
3.2.1 Popolazione in studio.....	17
3.2.2 Follow-up e tempi persona a rischio.....	17
3.2.3 Analisi dei dati.....	17
3.3 Risultati.....	18
3.3.1 Popolazione in studio.....	18
3.3.2 Mortalità per causa.....	26
3.4 Discussione.....	28
4. MORTALITA' E TRATTAMENTO.....	31
4.1 Obiettivi.....	31
4.2 Materiali e Metodi.....	31
4.2.1 Popolazione in studio.....	31
4.2.2 Follow-up.....	31
4.2.3 Analisi dei dati.....	31
4.3 Risultati.....	32
4.3.1 Mortalità per tutte le cause in trattamento e fuori trattamento.....	32
4.3.2 Mortalità per overdose in trattamento e fuori trattamento.....	37
4.3.3 Mortalità per overdose e tempo dall'uscita dal trattamento.....	38
4.3.4 Mortalità per overdose e periodi brevi di trattamento.....	39
4.4 Discussione.....	43
5. BIBLIOGRAFIA.....	45

1. SOMMARIO

Lo studio VEdeTTE è il primo studio osservazionale multicentrico condotto in Italia con l'obiettivo di valutare l'efficacia nella pratica dei trattamenti per la dipendenza da eroina rispetto alla ritenzione in trattamento ed alla mortalità per overdose. Allo studio hanno aderito 115 SerT di 13 regioni italiane e si è svolto tra la fine del 1998 ed il 2001 arruolando 10454 persone dipendenti da eroina.

Questa monografia presenta i risultati dell'analisi della mortalità della coorte VEdeTTE.

Lo studio ha evidenziato che, nonostante i tassi di mortalità stimati nell'ambito dello studio VEdeTTE siano più bassi di quelli osservati nelle coorti arruolate in anni precedenti, i maschi tossicodipendenti hanno ancora una mortalità 7 volte maggiore dei loro coetanei della popolazione generale e le donne tossicodipendenti un eccesso di mortalità pari a 23 volte. Inoltre, rimangono ancora rilevanti, in questa popolazione, la mortalità per overdose e per cause violente. Lo studio ha stimato che il 6.5 % dei decessi osservati in Italia nell'anno 2000, nella fascia di età 15-65 anni, sono riconducibili all'uso di eroina.

Per quanto riguarda l'analisi della mortalità rispetto al trattamento, lo studio ha evidenziato che il trattamento ha un forte effetto protettivo rispetto al rischio di morire per overdose a condizione, però, che il periodo di trattamento non sia di breve durata. L'effetto protettivo del trattamento è evidente anche dalla misura degli eccessi di mortalità. Confrontati con la popolazione generale, i tossicodipendenti in trattamento hanno un rischio di morte di circa 4 volte superiore, mentre i tossicodipendenti che sono usciti dal trattamento hanno un rischio più di 20 volte superiore.

Nel periodo di tempo di 18 mesi durante il quale si sono registrate le informazioni sui trattamenti, i decessi per overdose sono stati 41, di questi 31 si sono verificati fuori trattamento e 10 nel corso del trattamento. Il tasso di mortalità per overdose per le persone in trattamento è 11 volte più basso di quello stimato tra i tossicodipendenti fuori trattamento indipendentemente dal tipo di trattamento.

Il tasso di mortalità per overdose è sostanzialmente più alto nei primi 30 giorni dopo l'uscita dal trattamento (23 per 1000) per poi tornare a livelli più bassi dopo due mesi dall'uscita dal trattamento (7 per mille). Il tasso di mortalità in trattamento è molto più basso (1 per 1000) per tutte le tipologie di trattamento, ma laddove il trattamento è di breve durata (trattamenti di disintossicazione che durano in media 1 mese o trattamenti con metadone a mantenimento o in comunità, interrotti precocemente), tale effetto protettivo è controbilanciato da un notevole eccesso di morte nel primo mese dall'uscita (23 per mille); ne risulta che trattamenti di breve durata sono paradossalmente più dannosi dell'assenza di trattamento. E' stato stimato un eccesso di 8 decessi per overdose ogni 10000 episodi di trattamento di breve durata (1 mese o meno).

2. INTRODUZIONE

La disponibilità di prove sull'efficacia di un intervento sanitario costituisce la base essenziale per le scelte terapeutiche da parte dei clinici, dei pazienti e degli amministratori. Anche nell'ambito delle tossicodipendenze, nonostante le difficoltà oggettive di conduzione di studi sperimentali, le prove di efficacia sono essenziali per la scelta delle migliori strategie di intervento. Gran parte delle evidenze sull'efficacia dei trattamenti per la dipendenza da oppiacei sono relative al trattamento con metadone a mantenimento. I risultati di revisioni sistematiche di studi controllati randomizzati (RCT) hanno messo in evidenza che il trattamento di mantenimento con metadone è il trattamento più efficace nel ritenere le persone in trattamento e nel ridurre l'uso di eroina (1-2). Inoltre, l'efficacia del metadone è dose dipendente: dosaggi alti sono associati con una maggiore ritenzione in trattamento e con un minor uso di eroina (3). Questi esiti potrebbero essere considerati delle tappe intermedie di un trattamento della tossicodipendenza da eroina. A fronte di elevati tassi di mortalità dei tossicodipendenti da eroina (4-5), in particolare nei tempi immediatamente successivi all'uscita dal trattamento o dopo un periodo di detenzione (6-7), la capacità di un trattamento di mantenere un contatto con la persona è un risultato di grande importanza. Gli studi controllati randomizzati raramente hanno però la potenza e la durata sufficiente per poter analizzare esiti a lungo termine come la mortalità. Sebbene i RCT siano considerati gli studi di riferimento per valutare l'efficacia di un intervento sanitario, l'analisi della relazione tra la mortalità ed il trattamento può essere ragionevolmente considerata un'eccezione (8). Innanzitutto, la rarità dell'evento in studio richiederebbe popolazioni di grosse dimensioni o tempi di osservazione molto lunghi, condizioni, queste, difficilmente realizzabili in uno studio di tipo sperimentale. In secondo luogo, tenendo in considerazione il contesto specifico della tossicodipendenza, non sembra fattibile che un operatore possa accettare di assegnare in modo casuale (random) i pazienti a differenti tipi di trattamento senza tener conto delle proprie convinzioni sulle indicazioni delle diverse terapie. Non resta, dunque, che affidarsi a studi di tipo osservazionale, più specificamente a studi di "coorte", la quale scelta implica la necessità di tenere conto di alcuni limiti di tali studi, primo fra tutti il rischio di confondimento: l'associazione osservata tra un'esposizione (il trattamento) e un esito (la mortalità) può non essere dovuta, o non totalmente, all'esposizione ma ad altri fattori detti appunto di "confondimento". Per poter operare un adeguato controllo dei fattori del confondimento, è necessario raccogliere le informazioni relative ai fattori che hanno una maggiore probabilità di agire come confondenti (caratteristiche socio-demografiche, gravità della dipendenza, stato di salute fisica e psicologica, comportamenti a rischio, ecc.) e quindi includerle in adeguati modelli di analisi che permettono di limitare la presenza di distorsioni nei risultati. In effetti, il disegno di studio di "coorte" è quello dei grandi studi osservazionali condotti negli Stati Uniti tra l'inizio degli anni '70 e la metà degli anni '90 (DARP, TOPS e DATOS) (9-11) e, più recentemente, in Australia (ATOS) e nel Regno Unito (NTORS) (12-13).

D'altra parte, insieme ai limiti citati, lo studio osservazionale comporta alcuni vantaggi in quanto fornisce indicazioni aggiuntive rispetto ai trial controllati randomizzati; svolgendosi in situazioni meno "sperimentali", sono in grado di valutare l'efficacia degli interventi nel contesto reale della pratica clinica quotidiana (in termini di struttura organizzativa, risorse economiche, ecc) in cui viene offerta l'assistenza ai pazienti.

Non sono molti gli studi di coorte condotti in ambito internazionale con l'obiettivo di valutare l'impatto dei trattamenti offerti per la dipendenza da eroina sulla mortalità per tutte le cause e, più in particolare, per overdose. La maggior parte degli studi confronta pazienti in trattamento con metadone a mantenimento con tossicodipendenti da eroina fuori trattamento ed evidenziano un significativo eccesso di rischio di morte per tutte le cause e per overdose per questi ultimi paragonati alle persone in trattamento (14-16). In realtà, nonostante i risultati di questi studi, in parte a causa della loro scarsa qualità, rimane ancora molto vivace nella comunità scientifica il dibattito sull'efficacia di questo trattamento nel ridurre i tassi di mortalità (17-19). Per quanto riguarda l'effetto sulla mortalità di trattamenti diversi da quelli di metadone a mantenimento, gli studi osservazionali disponibili sono molto pochi e le evidenze disponibili molto scarse (20-21).

A partire dagli inizi degli anni '80, sono stati condotti, sia in Italia che in altri paesi, molti studi di coorte per descrivere, indipendentemente dal trattamento, l'esperienza di mortalità dei tossicodipendenti (4-5, 22-25). L'Osservatorio Europeo sulle Droghe e le Tossicodipendenze (EMCDDA) considera i risultati prodotti da studi di coorte parte integrante dell'indicatore "mortalità" insieme ai dati relativi ai decessi direttamente correlati all'uso di sostanze stupefacenti (DRD) (26). Infatti, questi ultimi forniscono informazioni sul numero e le caratteristiche delle persone decedute per overdose mentre gli studi di coorte descrivono anche la mortalità per altre cause e consentono di stimare i tassi di mortalità generale e causa specifica, i rischi relativi di mortalità e di calcolare misure di impatto come il Rischio Attribuibile di Popolazione (PAR, ovvero: la proporzione di decessi nella popolazione generale attribuibili all'uso problematico di sostanze stupefacenti).

Tra la metà degli anni '80 e quella degli anni '90 i tassi di mortalità per tutte le cause stimati in studi di coorte erano compresi tra 20/1000 e 30/1000; le principali cause di morte erano overdose, AIDS, cause violente, cirrosi, malattie apparato respiratorio e cardiocircolatorio (22). La mortalità per AIDS è comparsa a metà degli anni '80 ed aumentata rapidamente per diventare la principale causa di morte negli anni 1992-1994 (22-25). Gli studi di coorte più recenti, con follow-up entro la fine degli anni '90, evidenziano un decremento della mortalità per AIDS mentre il decesso per overdose e le cause diverse da overdose e AIDS continuano ad essere importanti determinanti dell'eccesso di mortalità dei tossicodipendenti (4, 23).

In questo ambito di conoscenze sulla mortalità dei tossicodipendenti da eroina si colloca lo studio VEdeTTE finanziato dal Ministero della Salute nel 1997 e condotto, su base nazionale, tra il 1998 ed il 2001. In Italia durante la fine degli anni '90, a fronte di una scarsa variabilità nelle caratteristiche della popolazione seguita dai servizi per numerose caratteristiche tra cui la sostanza d'uso primario (nel 2000 l'eroina rappresentava la sostanza primaria per il 75% degli utenti nelle Marche fino al 95% in Sardegna), si osservava invece una estrema variabilità nel tipo di trattamento offerto. L'offerta del trattamento sostitutivo con metadone si presentava molto eterogenea, non solo in termini di proporzione di utenti trattati ma anche di dosaggi utilizzati per il trattamento di mantenimento.

L'osservazione di tale variabilità, non giustificata da elementi scientifici, e la variabilità geografica della mortalità dei tossicodipendenti osservata in un precedente studio multicentrico (27), ha portato allo sviluppo di due iniziative, una nazionale ed una internazionale mirate alla promozione della valutazione di efficacia nel campo delle tossicodipendenze.

Nell'ambito della Collaborazione Cochrane, una rete internazionale con l'obiettivo di condurre, aggiornare e diffondere revisioni sistematiche della letteratura scientifica sulla efficacia degli interventi sanitari, è stato costituito un gruppo che si occupa specificamente di tossicodipendenze ed alcolismo. Il gruppo ha sede in Italia (28).

Il Ministero della Salute ha promosso il primo studio longitudinale nazionale di valutazione dell'efficacia dei trattamenti per la tossicodipendenza da eroina (VEdeTTE) rispetto alla ritenzione in trattamento e alla mortalità per overdose, in relazione alle caratteristiche dei pazienti e a quelle dei trattamenti stessi.

Per i dettagli sulla metodologia dello studio VEdeTTE, la descrizione della popolazione arruolata e i trattamenti offerti, si rimanda rispettivamente alle monografie N. 1, N. 4 e N. 5 (29-31).

In sintesi, lo studio VEdeTTE è uno studio longitudinale prospettico a cui hanno aderito 115 SerT di 13 regioni italiane, su un totale di 554 SerT operativi in Italia nel 1998. Tra Settembre 1998 e Marzo 2001, per 18 mesi, ogni SerT partecipante ha arruolato i propri utenti con dipendenza da eroina raccogliendo per ognuno di essi: a) informazioni personali tramite somministrazione di uno specifico questionario, denominato Questionario di Ingresso; b) informazioni dettagliate su ogni intervento terapeutico somministrato all'utente durante il periodo dello studio, utilizzando una scheda, denominata Scheda di Registrazione degli Interventi, e delle definizioni standardizzate.

Lo studio VEdeTTE ha arruolato le persone tossicodipendenti in carico al SerT al momento dell'inizio dello studio (utenti "prevalenti") e coloro che si sono presentati al servizio durante i 18 mesi di durata dello studio, sia che essi fossero già stati in passato trattati in quel SerT (reingressi), sia che accedessero per la prima volta a quel servizio (utenti incidenti).

Questa monografia, dedicata alla presentazione dei principali risultati relativi alla mortalità della coorte VEdeTTE, si divide in due parti.

La prima parte descrive l'esperienza di mortalità della popolazione arruolata: sono stati calcolati i tassi standardizzati di mortalità totale e causa-specifica e i rapporti standardizzati di mortalità (SMR) per tutte le cause per stimare l'eccesso di mortalità dei soggetti arruolati rispetto alla popolazione generale della stessa età e genere.

La seconda parte riguarda invece uno degli obiettivi specifici dello studio VEdeTTE e cioè l'analisi della mortalità per overdose rispetto ai trattamenti.

3. MORTALITÀ PER TUTTE LE CAUSE E CAUSA SPECIFICA NELLA COORTE VEDETTE

3.1 Obiettivi

La mortalità nei tossicodipendenti da eroina è stimata in Europa da dieci a venti volte superiore a quella della popolazione generale dello stesso genere ed età (4-5, 22). Tale eccesso è attribuibile soprattutto a overdose e AIDS, ad altre malattie infettive, alle cause violente e alle malattie dell'apparato cardio-circolatorio. Nonostante il picco di infezione da HIV, verificatosi in Europa intorno agli anni 1985-1986, abbia causato un forte incremento della mortalità nella metà degli anni '90, l'overdose ha continuato e continua ad essere un'importante causa di morte tra i consumatori di oppiacei per via endovenosa (22, 32). In Italia, gli studi più recenti, evidenziano una riduzione a partire dalla seconda metà degli anni '90 della mortalità per AIDS e, in misura minore, della mortalità per overdose (4).

3.2 Materiali e Metodi

3.2.1 Popolazione in studio

La popolazione in studio è costituita da 10376 tossicodipendenti arruolati tra Ottobre 1998 e Settembre 2000. Questa è composta da 7224 pazienti in carico al momento dell'inizio dello studio (prevalenti), da 1249 persone che hanno avuto per la prima volta un accesso al SerT durante i 18 mesi di studio (incidenti) e da 1981 persone già in carico al SerT in passato, non in carico al momento dell'inizio dello studio, che hanno avuto un nuovo trattamento durante il follow-up (re-ingressi). Il follow-up di mortalità ha avuto una durata massima di 24 mesi (Settembre 1998 – Marzo 2001) e minima di 6 mesi.

3.2.2 Follow-up e tempi persona a rischio

L'accertamento dello stato in vita è stato effettuato 6 mesi dopo l'arruolamento dell'ultimo soggetto entrato nella coorte, per garantire un periodo minimo di osservazione di almeno 6 mesi. In prima istanza, l'accertamento dello stato in vita è stato effettuato presso il servizio di arruolamento e, per le persone non più in carico, presso il comune di residenza o il comune di emigrazione. In caso di decesso la causa di morte è stata richiesta alla ASL di competenza. La codifica delle cause di morte è stata effettuata centralmente da un esperto ISTAT, secondo la Classificazione Internazionale delle Malattie e delle Cause di Morte (ICD IX revisione).

L'inizio del periodo di osservazione, per i pazienti già in carico al servizio, coincide con la data di inizio dello studio e con la data di inizio del primo trattamento per le persone afferenti al servizio successivamente. La data di fine osservazione è stata fissata al 31 Marzo 2001; per i deceduti il termine del periodo di osservazione coincide con la data del decesso, e per i persi all'accertamento dello stato in vita (N= 388), con la data di chiusura dell'ultimo trattamento registrato.

3.2.3 Analisi dei dati

Per la classificazione dei decessi per overdose, sono stati adottati i codici individuati dall'Osservatorio Europeo sulle Droghe e le Tossicodipendenze (EMCDDA) (26). In particolare, sono stati classificati come overdose, oltre ai decessi ai quali erano stati attribuiti i codici da 304.0 a 304.9 (farmacodipendenza), gruppo generalmente utilizzato in Italia per codificare le morti per overdose, anche quelli con i seguenti codici 292 (psicosi da farmaci); 305.2-9 (abuso senza dipendenza); 965.0-9 (avvelenamento da analgesici, antipiretici e antireumatici); 969.0-9 (avvelenamento da sostanze psicotrope); E850-E858 (avvelenamento accidentale da analgesici, antipiretici e antireumatici); E980.0-5-9 (avvelenamento da sostanze solide o liquide non specificato se accidentale o intenzionale).

Sono stati calcolati i tassi standardizzati diretti di mortalità per tutte le cause, per overdose, AIDS e altre cause diverse da AIDS e overdose, utilizzando come popolazione di riferimento la popolazione italiana stimata al 1° Gennaio 2000, di età compresa fra i 15 ed i 65 anni. I rapporti standardizzati di mortalità (SMR) per tutte le cause, per confrontare la mortalità dei tossicodipendenti arruolati con quella della popolazione generale dello stesso genere ed età, sono stati calcolati utilizzando come standard i tassi di mortalità per tutte le cause della popolazione italiana tra i 15 e i 65 anni, relativi all'anno 1998.

La frazione attribuibile, ovvero la frazione di decessi nella popolazione generale attribuibile al consumo di eroina, è stata calcolata a partire dalle stime di prevalenza d'uso di eroina relative all'anno 2000 pubblicate dall'EMCDDA (Rapporto Annuale, 2003) e dell'SMR utilizzato come stima del Rischio Relativo di decesso per tutte le cause.

3.3 Risultati

3.3.1 Popolazione in studio

La tabella 1 mostra le caratteristiche della popolazione in studio, costituita da 8881 (85.6%) uomini e 1495 (14.4%) donne, con una età media al momento dell'arruolamento di 31.1 anni (DS 6.2).

La situazione abitativa è diversa tra maschi e femmine, i maschi vivono in prevalenza con la famiglia di origine (57.9%), mentre tra le donne tossicodipendenti è più frequente vivere con partner e/o figli (42.1%); il titolo di studio più frequente è la licenza di scuola media inferiore (59.4%); il 35.1% delle donne ha un titolo di scuola media superiore o università, contro il 20.6% dei maschi. Il 53.6% delle femmine ed il 37.7% dei maschi è disoccupato. L'uso di eroina ha avuto inizio in media a venti anni (tabella 2); il 10.9% delle femmine ed il 16% dei maschi ha avuto almeno un episodio di carcerazione nei 12 mesi precedenti l'arruolamento. Il 41.1% dei pazienti ha avuto almeno un episodio di overdose nella vita senza differenze tra maschi e femmine.

Tabella 1. Popolazione analizzata nello studio VEdeTTE 1998-2001: Caratteristiche socio-demografiche per genere

Caratteristiche	Maschi (n=8881)		Femmine (n=1495)		Totale (n=10376)		Morti (n=190)	
	N	%	N	%	N	%	N	%
Età all'arruolamento* Media (DS)	31.2 (6.2)		30.6 (6.4)		31.1 (6.2)		33.9 (6.3)	
Tipologia utente*								
incidenti	1023	11,5	207	13,8	1230	11,9	11	5,8
reingressi	1701	19,2	242	16,2	1943	18,7	27	14,2
prevalenti	6157	69,3	1046	70,0	7203	69,4	152	80,0
Totale	8881	100	1495	100	10376	100	190	100
Stato civile*								
celibe/nubile	5940	67,1	729	49,0	6669	64,5	125	65,8
coniugato	1456	16,4	268	18,0	1724	16,7	20	10,5
convivente	728	8,2	254	17,1	982	9,5	16	8,4
separato/divorziato	693	7,8	181	12,2	874	8,4	24	12,6
vedovo	42	0,5	56	3,8	98	0,9	5	2,6
Totale	8859	100	1488	100	10347	100	190	100
<i>dati mancanti</i>	22	0,25	7	0,47	29	0,27	0	0,00
Situazione abitativa*								
famiglia di origine	5121	57,9	567	38,2	5688	55,1	95	50,3
solo	804	9,1	150	10,1	954	9,2	25	13,2
partner e/o figli	2170	24,5	625	42,1	2795	27,1	45	23,8
altro	749	8,5	142	9,6	891	8,6	24	12,7
Totale	8844	100	1484	100	10328	100	189	100
<i>dati mancanti</i>	37	0,4	11	0,7	48	0,5	1	0,5
Istruzione*								
nessuna, elementare	1636	18,5	133	9,0	1769	17,1	33	17,5
media inferiore	5325	60,2	814	54,8	6139	59,4	112	59,3
media superiore	1819	20,6	521	35,1	2340	22,7	41	21,7
università	64	0,7	18	1,2	82	0,8	3	1,6
Totale	8844	100	1486	100	10330	100	189	100
<i>dati mancanti</i>	37	0,4	9	0,6	46	0,4	1	0,5
Condizione lavorativa*								
disoccupazione	3300	37,7	793	53,6	4093	40,0	92	48,4
lavoro saltuario	2337	26,7	341	23,0	2678	26,1	37	19,5
impiego stabile	3125	35,7	346	23,4	3471	33,9	61	32,1
Totale	8762	100	1480	100	10242	100	190	100
<i>dati mancanti</i>	119	1,3	15	1,0	134	1,3	0	0,0

* Variabili con differenze statisticamente significative ($p < 0.05$)

La maggior parte della popolazione è indirizzata al SerT dai propri familiari (84.5%) (tabella 2); le motivazioni alla base del contatto con il servizio, oltre quella principale della disintossicazione, sono il reinserimento nel contesto lavorativo (42.5%) e la ricerca di un supporto psicologico (32.6%), quest'ultima più frequente tra le donne (41.0 vs 31.0, $p < 0.01$). E' una popolazione che ha iniziato ad usare eroina in media intorno ai 20 anni, il 41% ha avuto almeno un overdose pregressa e il 30.5% ha avuto problemi legali negli ultimi 12 mesi.

Tabella 2. Popolazione analizzata nello studio VEdeTTE 1998-2001: Storia della tossicodipendenza per genere

Caratteristiche	Maschi N = 8881		Femmine N = 1495		Totale N = 10376		Morti N = 190	
	N	%	N	%	N	%	N	%
Modalità di accesso al SerT*								
volontariamente	44	0,5	4	0,3	48	0,5	2	1,1
indirizzato dai familiari	7453	84,9	1202	82,2	8655	84,5	160	86,0
indirizzato dal medico	557	6,3	119	8,1	676	6,6	13	7,0
invio da altri servizi	45	0,5	11	0,8	56	0,5	0	0,0
invio da unità di strada	200	2,3	69	4,7	269	2,6	6	3,2
giudiziario	11	0,1	0	0,0	11	0,1	0	0,0
pronto soccorso	377	4,3	42	2,9	419	4,1	2	1,1
carcere	19	0,2	9	0,6	28	0,3	0	0,0
altro	75	0,9	7	0,5	82	0,8	3	1,6
Totale	8781	100	1463	100	10244	100	186	100
<i>dati mancanti</i>	<i>100</i>	<i>11,3</i>	<i>32</i>	<i>2,1</i>	<i>132</i>	<i>1,3</i>	<i>4</i>	<i>2,1</i>
Motivo								
disintossicarsi	5812	65,7	948	63,6	6760	65,4	128	67,7
ridurre il bisogno di sostanza	1952	22,1	327	21,9	2279	22,1	45	23,8
ridurre i sintomi dell'astinenza	1613	18,2	294	19,7	1907	18,5	28	14,8
mantenere astinenza	1790	20,2	300	20,1	2090	20,2	44	23,3
avere un appoggio psicologico*	2755	31,2	611	41,0	3366	32,6	78	41,3
reinserirsi nel contesto lavorativo	3752	42,4	642	43,1	4394	42,5	84	44,4
altro	851	9,6	189	12,7	1040	10,1	22	11,6
<i>dati mancanti</i>	<i>41</i>	<i>0,5</i>	<i>4</i>	<i>0,3</i>	<i>45</i>	<i>0,4</i>	<i>1</i>	<i>0,5</i>
Età al primo uso								
Media (SD)	19.6 (4.2)		19.7 (4.7)		19.6 (4.3)		19.2 (4.7)	
Età al primo uso via endovenosa								
Media (SD)	20.8 (4.6)		20.7 (5.0)		20.8 (4.6)		20.0 (4.4)	
Età al primo trattamento*								
Media (SD)	24.5 (5.4)		23.7 (5.6)		24.4 (5.4)		24.6 (5.8)	
Frequenza d'uso								
<1 volta al giorno	1140	14,3	186	13,8	1326	14,2	16	9,2
1 o 2 volte al giorno	3589	45,0	520	38,6	4109	44,1	83	48,0
>2 volte al giorno	3251	40,7	641	47,6	3892	41,7	74	42,8
Totale	7980	100	1347	100	9327	100	173	100
<i>dati mancanti</i>	<i>901</i>	<i>10,1</i>	<i>148</i>	<i>9,9</i>	<i>1049</i>	<i>10,1</i>	<i>17</i>	<i>8,9</i>

segue

Tabella 2. (continua)

Caratteristiche	Maschi N = 8881		Femmine N= 1495		Totale N= 10376		Morti N= 190	
	N	%	N	%	N	%	N	%
Overdose pregresse								
almeno una	3593	41,0	623	42,0	4216	41,1	110	58,5
nessuna	5179	59,0	860	58,0	6039	58,9	78	41,5
Totale	8772	100	1483	100	10255	100	188	100
<i>dati mancanti</i>	<i>109</i>	<i>1,2</i>	<i>12</i>	<i>0,8</i>	<i>116</i>	<i>1,1</i>	<i>2</i>	<i>1,1</i>
Età alla prima overdose*								
Media (SD)	24.3 (5.2)		23.2 (5.1)		24.1 (5.2)		24.5 (5.4)	
Problemi legali negli ultimi 12 mesi*								
si	2715	31,3	374	25,4	3089	30,5	59	31,7
no	5947	68,7	1097	74,6	7044	69,5	127	68,3
Totale	8662	100	1471	100	10133	100	186	100
<i>dati mancanti</i>	<i>219</i>	<i>2,5</i>	<i>24</i>	<i>1,6</i>	<i>243</i>	<i>2,3</i>	<i>4</i>	<i>2,1</i>
Incarcerazione nei 12 mesi precedenti l'arruolamento*								
si	1334	16,0	156	10,9	1478	15,0	25	14,0
no	6988	84,0	1280	89,1	8380	85,0	153	86,0
Totale	8322	100	1436	100	9858	100	178	100
<i>dati mancanti</i>	<i>559</i>	<i>6,3</i>	<i>59</i>	<i>3,9</i>	<i>518</i>	<i>5,0</i>	<i>12</i>	<i>6,3</i>

* Variabili con differenze statisticamente significative ($p < 0.05$)

Le informazioni sulle caratteristiche di uso si riferiscono al mese precedente l'inizio del trattamento presso il SerT (tabella 3). Si osserva che, pur essendo una coorte di tossicodipendenti che intraprende un trattamento per problemi di dipendenza da eroina, vi è una percentuale di circa il 10% che dichiara di non aver assunto la sostanza nell'ultimo mese. Ciò è spiegato dal fatto che in alcuni casi i soggetti incidenti e rientrati non sono stati intervistati al momento dell'arruolamento, come previsto da protocollo dello studio, bensì dopo aver iniziato il trattamento.

Il poliabuso risulta piuttosto comune in questa popolazione (69.4% della coorte); le sostanze co-usate sono per lo più cannabis, cocaina e ansiolitici, le prime due più utilizzate dagli uomini (cannabis: 55.9% vs 49.1% , $p < 0.01$; cocaina: 41.3% vs 35.9% , $p < 0.01$), mentre gli ansiolitici più dalle donne (34.8% vs 25.8%; $p < 0.01$). Anche la modalità di assunzione dell'eroina risulta influenzata dal genere: le donne tendono di più ad inalarla (23.6% vs 16.4%) e meno ad iniettarla (73.0% vs 80.7%).

Tabella 3. Popolazione analizzata nello studio VEdeTTE 1998-2001: Abitudini di uso delle sostanze stupefacenti per genere

Caratteristiche	Maschi (n=8881)		Femmine (n=1495)		Totale (n=10376)		Morti (n=190)	
	N	%	N	%	N	%	N	%
Principale sostanza*								
Eroina	8078	91,0	1364	91,2	9442	91,0	176	92,6
Cocaina	52	0,6	18	1,2	70	0,7	1	0,5
Altre sostanze	751	8,5	113	7,6	864	8,3	13	6,8
Totale	8881	100	1495	100	10376	100	190	100
N° sostanze assunte nel mese precedente la presa in carico								
nessuna	419	4,8	67	4,5	486	4,7	6	3,2
una	2237	25,4	422	28,4	2659	25,9	46	24,5
più di una	6143	69,8	997	67,1	7140	69,4	136	72,3
Totale	8799	100	1486	100	10285	100	188	100
<i>dati mancanti</i>	<i>82</i>	<i>0,9</i>	<i>9</i>	<i>0,6</i>	<i>91</i>	<i>0,9</i>	<i>2</i>	<i>1,1</i>
Sostanza assunta nel mese precedente la presa in carico								
eroina	8078	91,8	1364	91,9	9442	91,4	176	93,6
<i>dati mancanti</i>	<i>84</i>	<i>0,9</i>	<i>10</i>	<i>0,7</i>	<i>94</i>	<i>0,9</i>	<i>2</i>	<i>1,1</i>
cocaina*	3463	41,3	513	35,9	3976	40,5	71	39,7
<i>dati mancanti</i>	<i>485</i>	<i>5,5</i>	<i>65</i>	<i>4,3</i>	<i>550</i>	<i>5,3</i>	<i>11</i>	<i>0,7</i>
anfetamine	806	9,7	153	10,8	959	9,9	22	12,6
<i>dati mancanti</i>	<i>586</i>	<i>6,6</i>	<i>79</i>	<i>5,3</i>	<i>665</i>	<i>6,4</i>	<i>16</i>	<i>1,1</i>
ecstasy	655	7,9	109	7,7	764	7,9	11	6,3
<i>dati mancanti</i>	<i>590</i>	<i>6,6</i>	<i>81</i>	<i>5,4</i>	<i>671</i>	<i>6,5</i>	<i>16</i>	<i>8,4</i>
cannabis*	4748	55,9	710	49,1	5458	54,9	101	56,1
<i>dati mancanti</i>	<i>392</i>	<i>4,4</i>	<i>48</i>	<i>3,2</i>	<i>440</i>	<i>4,2</i>	<i>10</i>	<i>5,3</i>
allucinogeni*	602	7,3	81	5,7	683	7,1	22	1,5
<i>dati mancanti</i>	<i>628</i>	<i>7,1</i>	<i>83</i>	<i>5,6</i>	<i>711</i>	<i>6,9</i>	<i>15</i>	<i>7,9</i>
ansiolitici*	2145	25,8	499	34,8	2644	27,1	72	4,8
<i>dati mancanti</i>	<i>572</i>	<i>6,4</i>	<i>63</i>	<i>4,2</i>	<i>635</i>	<i>6,1</i>	<i>9</i>	<i>0,0</i>
Modalità assunzione eroina*								
endovena	6460	80,7	1059	73,0	7519	79,5	163	92,6
fumata	220	2,7	34	2,3	254	2,7	0	0,0
inalata	1312	16,4	342	23,6	1654	17,5	11	6,3
orale	7	0,1	4	0,3	11	0,1	2	1,1
intramuscolo	7	0,1	11	0,8	18	0,2	0	0,0
Totale	8006	100	1450	100	9456	100	176	100
<i>dati mancanti</i>	<i>72</i>	<i>0,9</i>	<i>14</i>	<i>1,0</i>	<i>86</i>	<i>0,9</i>	<i>0</i>	<i>0,0</i>
Modalità assunzione cocaina								
endovena	2042	59,7	296	58,4	2338	59,6	48	67,6
fumata	77	2,3	15	3,0	92	2,3	0	0,0
inalata	1293	37,8	194	38,3	1487	37,9	23	32,4
orale	6	0,2	2	0,4	8	0,2	0	0,0
intramuscolo	1	0,0	0	0,0	1	0,0	0	0,0
Totale	3419	100	507	100	3926	100	71	100
<i>dati mancanti</i>	<i>44</i>	<i>1,3</i>	<i>6</i>	<i>1,2</i>	<i>50</i>	<i>1,3</i>	<i>0</i>	<i>0,0</i>

* Variabili con differenze statisticamente significative (p< 0.05)

I comportamenti a rischio risultano fortemente legati al genere: le donne scambiano più siringhe (10.7% vs 6.4%) e, se in caso di partner fisso, la percentuale di rapporti non protetti è più alta rispetto agli uomini (10.7% vs 6.4%) (tabella 4). Va sottolineato inoltre che per il 72.7% delle donne tale partner risulta essere tossicodipendente.

Una maggior proporzione di persone tra gli uomini, rispetto alle donne, non usa precauzioni nel caso di rapporti occasionali (rispettivamente 14.9% e 9.6%); i tossicodipendenti maschi, inoltre, presentano un più alto consumo di sostanze alcoliche. Anche per quanto riguarda lo stato di salute esistono differenze significative tra i due generi: la popolazione femminile appare essere in condizioni peggiori sia per ciò che riguarda le malattie certificate (HIV, Epatite C, MST, altre malattie) che per ciò che riguarda la diagnosi psichiatrica (21.9% tra le donne vs 16.0% tra i tossicodipendenti maschi).

Tabella 4. Popolazione analizzata nello studio VEdeTTE 1998-2001: Stato di salute e comportamenti a rischio per genere

Caratteristiche	Maschi (n=8881)		Femmine (n=1495)		Totale (n=10376)		Morti (n=190)	
	N	%	N	%	N	%	N	%
Beve vino/birra*								
si	4710	53,3	615	41,4	5325	51,6	109	58,0
no	4127	46,7	870	58,6	4997	48,4	79	42,0
Totale	8837	100	1485	100	10322	100	188	100
<i>dati mancanti</i>	<i>44</i>	<i>0,5</i>	<i>10</i>	<i>0,7</i>	<i>54</i>	<i>0,5</i>	<i>2</i>	<i>1,1</i>
Beve superalcolici*								
si	1569	17,8	218	14,7	1787	17,3	37	19,9
no	7257	82,2	1267	85,3	8524	82,7	149	80,1
Totale	8826	100,0	1485	100,0	10311	100	186	100
<i>dati mancanti</i>	<i>55</i>	<i>0,6</i>	<i>10</i>	<i>0,7</i>	<i>65</i>	<i>0,6</i>	<i>4</i>	<i>2,1</i>
Fumo								
si	8576	97,0	1446	97,3	10022	97,1	184	97,9
no	262	3,0	40	2,7	302	2,9	4	2,1
Totale	8838	100	1486	100	10324	100	188	100
<i>dati mancanti</i>	<i>43</i>	<i>0,5</i>	<i>9</i>	<i>0,6</i>	<i>52</i>	<i>0,6</i>	<i>2</i>	<i>1,1</i>
Problemi prima di iniziare ad assumere sostanze*								
perdita o riduzione di interessi	2728	30,8	652	43,8	3380	32,7	70	37,2
depressione	3253	36,7	874	58,5	4127	39,9	83	43,7
comportamenti autolesivi	1000	11,3	419	28,1	1419	13,7	41	21,7
tentativi di suicidio	366	4,1	301	20,2	667	6,5	19	10,1
nervosismo	5062	57,2	1066	71,5	6128	59,2	128	67,7
comportamenti etero-aggressivi	2298	26,0	463	31	2761	26,7	66	35
alterazioni percezione e pensiero	419	4,7	107	7,2	526	5,1	16	8,5
trattamenti psichiatrici	310	3,5	130	8,7	440	4,3	12	6,3
ricoveri psichiatrici	191	2,2	64	4,3	255	2,5	9	4,7
Siringhe usate*								
si	555	6,4	156	10,7	711	7,0	22	12,1
no	8118	93,6	1302	89,3	9420	93,0	160	87,9
Totale	8673	100	1458	100	10131	100	182	100
<i>dati mancanti</i>	<i>208</i>	<i>2,3</i>	<i>37</i>	<i>2,5</i>	<i>245</i>	<i>2,4</i>	<i>8</i>	<i>4,2</i>

segue

Tabella 4. (continua)

Caratteristiche	Maschi (n=8881)		Femmine (n=1495)		Totale (n=10376)		Morti (n=190)	
	N	%	N	%	N	%	N	%
Rapp. non protetti partner occasionali*								
si	1280	14,9	140	9,6	1420	14,1	36	19,9
no	7327	85,1	1312	90,4	8639	85,9	145	80,1
Totale	8607	100	1452	100	10059	100	181	100
<i>dati mancanti</i>	<i>274</i>	<i>3,1</i>	<i>43</i>	<i>2,9</i>	<i>317</i>	<i>3,1</i>	<i>9</i>	<i>4,7</i>
Rapp. non protetti partner fisso*								
si	4305	50,2	959	66,2	5264	52,5	70	38,9
no	4275	49,8	490	33,8	4765	47,5	110	61,1
Totale	8580	100	1449	100	10029	100	180	100
<i>dati mancanti</i>	<i>301</i>	<i>3,4</i>	<i>46</i>	<i>3,1</i>	<i>347</i>	<i>3,3</i>	<i>10</i>	<i>5,3</i>
Partner fisso tossicodipendente*								
si	827	19,5	691	72,7	1518	29,2	18	26,9
no	3412	80,5	260	27,3	3672	70,8	49	73,1
Totale	4239	100	951	100	5190	100	67	100
<i>dati mancanti</i>	<i>4642</i>	<i>52,3</i>	<i>544</i>	<i>36,4</i>	<i>5186</i>	<i>50,0</i>	<i>123</i>	<i>64,7</i>
Problemi dopo l'inizio di assunzione sostanze*								
perdita o riduzione di interessi	6445	72,9	1171	78,6	7616	73,7	142	75,1
depressione	6487	73,3	1223	82,0	7710	74,5	150	79,4
comportamenti autolesivi	2199	24,8	569	38,2	2768	26,8	70	36,8
tentativi di suicidio	962	10,9	303	20,4	1265	12,2	38	20,0
nervosismo	7072	79,9	1275	85,5	8347	80,7	164	85,5
comportamenti etero-aggressivi	3265	36,9	634	42,6	3899	37,7	92	48,7
alterazioni percezione e pensiero	1273	14,4	266	17,9	1539	14,9	37	19,6
trattamenti psichiatrici	572	6,5	154	10,4	726	7,0	26	13,7
ricoveri psichiatrici	422	4,8	112	7,5	534	5,2	19	10,0
HIV certificato*								
si	655	11,2	191	18,2	846	12,3	69	47,9
no	5174	88,8	861	81,8	6035	87,7	75	52,1
Totale	5829	100	1052	100	6881	100	144	100
<i>dati mancanti</i>	<i>3052</i>	<i>34,4</i>	<i>443</i>	<i>29,6</i>	<i>3495</i>	<i>33,7</i>	<i>46</i>	<i>3,1</i>
Epatite B certificata								
si	2477	41,8	436	42,5	2913	41,9	75	56,8
no	3444	58,2	591	57,5	4035	58,1	57	43,2
Totale	5921	100	1027	100	6948	100	132	100
<i>dati mancanti</i>	<i>2960</i>	<i>33,3</i>	<i>468</i>	<i>31,3</i>	<i>3428</i>	<i>33,0</i>	<i>58</i>	<i>30,5</i>

segue

Tabella 4. (continua)

Caratteristiche	Maschi (n=8881)		Femmine (n=1495)		Totale (n=10376)		Morti (n=190)	
	N	%	N	%	N	%	N	%
Epatite C certificata*								
si	4296	70,3	797	73,9	5093	70,8	116	86,6
no	1817	29,7	281	26,1	2098	29,2	18	13,4
Totale	6113	100	1078	100	7191	100	134	100
<i>dati mancanti</i>	<i>2768</i>	<i>31,2</i>	<i>314</i>	<i>21,0</i>	<i>3082</i>	<i>29,7</i>	<i>56</i>	<i>29,5</i>
MST certificato*								
si	36	0,8	15	1,7	51	0,9	0	0,0
no	4737	99,2	861	98,3	5598	99,1	100	100,0
Totale	4773	100	876	100	5649	100	100	100
<i>dati mancanti</i>	<i>4108</i>	<i>46,3</i>	<i>314</i>	<i>21,0</i>	<i>4422</i>	<i>42,6</i>	<i>90</i>	<i>47,4</i>
Altre malattie certificate*								
si	306	5,9	71	7,6	377	6,2	23	19,0
no	4849	94,1	863	92,4	5712	93,8	98	81,0
Totale	5155	100	934	100	6089	100	121	100
<i>dati mancanti</i>	<i>3726</i>	<i>42,0</i>	<i>314</i>	<i>21,0</i>	<i>4040</i>	<i>38,9</i>	<i>69</i>	<i>4,6</i>
TBC certificata								
si	47	1,0	9	1,0	56	1,0	4	3,8
no	4580	99,0	866	99,0	5446	99,0	102	96,2
Totale	4627	100	875	100	5502	100	106	100
<i>dati mancanti</i>	<i>4254</i>	<i>47,9</i>	<i>620</i>	<i>41,5</i>	<i>4874</i>	<i>47,0</i>	<i>84</i>	<i>44,2</i>
Diagnosi Psichiatrica*								
si	1126	16,0	259	21,9	1385	16,9	50	26,3
no	5902	84,0	922	78,1	6824	83,1	140	73,7
Totale	7028	100	1181	100	8209	100	190	100
<i>dati mancanti</i>	<i>1853</i>	<i>20,9</i>	<i>314</i>	<i>21,0</i>	<i>2167</i>	<i>20,9</i>		
Stato in Vita*								
vivi	8385	94,4	1413	94,5	9798	97,0		
morti	153	1,7	37	2,5	190	1,8		
persi	343	3,9	45	3,0	388	1,2		
Totale	8881	100	1495	100	10376	100		

* Variabili con differenze statisticamente significative ($p < 0.05$)

3.3.2 Mortalità per causa

Sono stati osservati nel periodo in studio 190 decessi: 153 si sono verificati tra i maschi (80.5%) e 37 tra le femmine (19.5%); sono deceduti l'1.7% dei tossicodipendenti maschi ed il 2.5% delle femmine sul totale della popolazione arruolata. L'età media dei deceduti è di 34.2 anni (DS 6.3 range 18-55). Il tasso grezzo di mortalità per tutte le cause è di 8.5/1000 a-p. Le cause di morte sono riportate nella tabella 5: l'overdose è la causa più frequente (36.8%), l'AIDS costituisce il 20.0% del totale dei decessi e le cause violente il 15.8%; per 21 decessi (11.1%) non era disponibile l'informazione sulla causa. Il tasso standardizzato diretto di mortalità per tutte le cause è di 12.0/1000 a-p (12.7/1000 a-p, IC 95% 4.9-20.5 tra i maschi e 8.4/1000 a-p, IC 95% 4.7-12.2 tra le femmine) (tabella 6). Il tasso di mortalità per overdose è pari a 4.0/1000 a-p (IC 95% 0.9-7.2) fra le femmine e 2.6/1000 a-p (IC 95% 0.8-4.5) tra maschi; il tasso di mortalità per AIDS è 2.5/1000 a-p (IC 95% 0.7-4.2) senza rilevanti differenze per genere. Il tasso di mortalità per tutte le altre cause (escluse overdose ed AIDS) è di 6.7/1000 a-p (IC 95% 0.0-14.0) nei maschi e 2.3/1000 a-p (IC 95% 0.9-3.6) nelle femmine. L'eccesso di mortalità per tutte le cause rispetto alla popolazione generale dello stesso genere ed età della coorte VEdeTTE, è di circa 7 volte per i maschi (SMR= 6.7, IC 95% 5.7-7.8) e 23 volte per le femmine (SMR= 22.8, IC 95% 16.5-31.5).

La frazione attribuibile evidenzia che il 6.5 % (IC 95% 5.5-7.5) dei decessi osservati in Italia nella fascia di età 15-65 nell'anno 2000 sono riconducibili all'uso di eroina (tabella 7).

Tabella 5. Mortalità proporzionale per i maggiori gruppi di cause di morte (maschi e femmine), studio VEdeTTE

Cause di morte (ICD-IX)	Maschi		Femmine		Totale	
	Decessi N	%	Decessi N	%	Decessi N	%
Tutte le cause (000.-999.)	153	100	37	100	190	100
Malattie infettive (001.-136.)	6	3,9	2	5,4	8	4,2
Tutti i tumori (140.-239.)	4	2,6	1	2,7	5	2,6
AIDS (279.1)	30	19,6	8	21,6	38	20,0
Overdose (304.;965.)	56	36,6	14	37,8	70	36,8
Malattie del sistema nervoso (320.-389.)	1	0,7	0	0,0	1	0,5
Malattie del sistema circolatorio (390.-459.)	6	3,9	1	2,7	7	3,7
Malattie dell'apparato respiratorio (460.-519.)	0	0,0	1	2,7	1	0,5
Malattie dell'apparato digerente (520.-579.)	9	5,9	0	0,0	9	4,7
Cause violente (800.-999.)*	23	15,0	7	18,9	30	15,8
Cause sconosciute	18	11,8	3	8,1	21	11,1

*escluso 965

Tabella 6. Tassi standardizzati diretti di mortalità/1000 anni-persona, studio VEdeTTE

	N	Tasso/1000 a-p	IC 95%
Tutte le cause	190	12.0	5.4 - 18.6
maschi	153	12.7	4.9 - 20.5
femmine	37	8.4	4.7 - 12.2
AIDS	38	2.5	0.7 - 4.2
maschi	30	2.6	0.6 - 4.6
femmine	8	1.8	0.4 - 3.1
OVERDOSE	70	2.8	1.1 - 4.5
maschi	56	2.6	0.8 - 4.5
femmine	14	4.0	0.9 - 7.2
Altre cause*	61	6.0	0.0 - 12.1
maschi	49	6.7	0.0 - 14.0
femmine	12	2.3	0.9 - 3.6

* per 18 uomini e 3 donne le cause di morte non sono state rintracciate

Tabella 7. Frazione di mortalità attribuibile, studio VEdeTTE

Numero stimato di tossicodipendenti in Italia, anno 2000 (EMCDDA)	Cattura-ricattura: N= 309850 Formula del moltiplicatore: N= 292196 Media: N= 301023
Popolazione italiana 15-69, anno 2000 (ISTAT)	N= 38989709
Prevalenza dei tossicodipendenti	0,00772
Rapporto Standardizzato di Mortalità (SMR) LC 95%	10 (8.6-11.4)
Frazione Attribuibile, LC 95%	$0.00772 (10-1)/[0.00772 (10-1) + 1] = 6.5\%$ (5.5-7.5)*

*per il calcolo dei limiti di confidenza sono stati utilizzati i limiti di confidenza dell'SMR

3.4 Discussione

Lo studio descrive la mortalità di una popolazione di tossicodipendenti da eroina arruolati presso i SerT in 13 regioni e con un tempo di osservazione compreso tra Ottobre 1998 e Marzo 2001. Il periodo di follow-up in questo studio è più recente rispetto agli studi condotti in Italia a partire dagli anni '90 ad oggi.

Una prima osservazione che è possibile fare è che le principali cause di morte continuano ad essere l'overdose, l'AIDS e le cause violente. Però, rispetto agli studi precedenti, vi sono alcune sostanziali differenze: la mortalità è calata e l'overdose è diventata la prima causa di morte, dopo l'AIDS. Infatti, sia i tassi di mortalità che l'eccesso di mortalità rispetto alla popolazione generale (SMR) stimati in questa coorte, sono inferiori a quelli osservati in studi precedenti condotti in Italia ed in altri paesi europei (4-5, 23-24, 27, 33). Comunque, nonostante la mortalità sia più bassa di quella osservata nelle coorti arruolate in precedenza, i maschi tossicodipendenti hanno ancora una mortalità 7 volte maggiore dei loro coetanei della popolazione generale e le donne tossicodipendenti un eccesso di mortalità pari a 23 volte: l'eroina continua ad avere un impatto maggiore tra la popolazione femminile. La riduzione della mortalità totale è attribuibile, in particolare, ad una riduzione della mortalità per AIDS che risulta minore rispetto a quanto osservato in studi precedenti: nella coorte VEdeTTE è stato stimato un tasso di mortalità per AIDS di 2.5/1000 a-p rispetto, per esempio, ai tassi di 5.9/1000 a-p e 13.7/1000 a-p osservati rispettivamente a Torino e a Roma nel 1992 (27). Si è osservato anche una riduzione del tasso di mortalità per overdose che appare sceso a 2.6/1000 a-p nei maschi e 4.0/1000 a-p nelle femmine, contro i 5.7/1000 a-p e 4.9/1000 a-p osservati a Roma nel 1997 (4).

Possono esserci diverse spiegazioni a tali differenze. Le prime sono di ordine generale: nello studio VEdeTTE il periodo di osservazione è di soli 2 anni contro i 15 anni in media dei sette fra i più recenti studi italiani, per cui il tempo a rischio si riferisce in gran parte a tempo trascorso in trattamento, fattore che può avere influito sulla mortalità della popolazione arruolata per via dell'effetto protettivo della ritenzione in trattamento riportato in letteratura da alcuni studi (34-35). Inoltre, potrebbe essersi verificato un bias di selezione dovuto alla sopravvivenza ai picchi di mortalità dei primi anni '90, conseguenza principalmente della epidemia di AIDS, a cui potrebbero essere sopravvissuti i soggetti meno a rischio. In effetti, la popolazione arruolata nello studio VEdeTTE è mediamente più vecchia delle popolazioni studiate precedentemente, con una età media di 31 anni, una storia d'uso di eroina mediamente di 10 anni e almeno una pregressa esperienza di overdose per il 41% delle persone. Queste considerazioni, comunque, per quanto valide, non possono spiegare delle differenze così importanti come quelle evidenziate; alcune cause specifiche devono essere intervenute: la prima è la terapia antiretrovirale. L'inizio dell'arruolamento della coorte VEdeTTE ha avuto luogo nel 1998 e le nuove terapie antiretrovirali altamente efficaci, introdotte in Italia a partire dal 1996, sono in grado di spiegare almeno in parte la riduzione del tasso di mortalità per AIDS osservato nella nostra coorte. Per quanto riguarda la riduzione della mortalità per overdose, peraltro evidenziata anche dal sistema informativo del Ministero degli Interni, sebbene utilizzi una peculiare definizione di caso e modalità di raccolta dati caratterizzate da finalità di tipo non epidemiologico, un determinante può essere costituito dall'adeguamento dell'offerta di trattamento alle raccomandazioni basate sulle prove di efficacia (36) e alla conseguente maggiore proporzione di tossicodipendenti in terapia di mantenimento con metadone. Questo fatto è confermato dai dati delle schede del flusso informativo del Ministero della Salute che riportano, seppure su dati aggregati di affidabilità incerta, un aumento continuo dei trattamenti con metadone a medio e lungo termine (37).

Tuttavia, permangono in questa coorte, una rilevante proporzione di decessi per overdose e cause violente, oltre che un maggiore impatto dell'uso di eroina nella popolazione femminile, che indicano la necessità di intensificare gli sforzi per migliorare ancora l'appropriatezza della cura. Vi sono infatti prove che la mortalità per overdose sia più frequente fra le persone con una lunga storia d'uso e che raramente si verifica tra le persone in trattamento e non è quasi mai provocata volontariamente (38-39).

La frazione di mortalità della popolazione generale attribuibile alla tossicodipendenza, pari al 6.5 %, è verosimilmente sottostimata in questo studio, a causa dell'ampia fascia d'età considerata per mancanza di stime di prevalenza appropriate (cioè, per genere ed età compresa tra i 15 e i 44 anni in cui la condizione in studio è prevalentemente concentrata). Inoltre è una stima che si basa sull'assunzione che la mortalità

dei tossicodipendenti in trattamento sia sovrapponibile alla mortalità dei tossicodipendenti fuori trattamento, che sono certamente a maggior rischio e la cui numerosità non è stimabile.

In conclusione, l'osservazione longitudinale della popolazione afferente ai servizi per le tossicodipendenze consente di misurare l'efficacia complessiva del sistema dell'offerta degli interventi nella gestione di una popolazione di pazienti in evoluzione, di monitorare l'andamento della mortalità tra i tossicodipendenti e l'impatto di questa sulla mortalità della popolazione generale. Una funzione di osservazione permanente, anche su campioni meno numerosi, potrebbe permettere di sorvegliare l'andamento del fenomeno e di valutare l'impatto dei cambiamenti nella pratica che si verificano nel tempo. E' altresì vero che, considerando la complessa condizione della tossicodipendenza e la rilevanza che i fattori sociali assumono nell'evoluzione dei pazienti, sarebbe auspicabile che una tale funzione tenesse in considerazione altre caratteristiche ambientali quali il flusso e la composizione delle sostanze, la presenza di organizzazioni territoriali per lo spaccio, l'accesso ai servizi sociali e sanitari ed i livelli di disoccupazione.

4. MORTALITA' E TRATTAMENTO

4.1 Obiettivi

Questo capitolo della monografia riguarda l'analisi della mortalità della coorte VEdeTTE in relazione al trattamento. Nei successivi paragrafi sono descritti i metodi ed i risultati dell'analisi che riguarda la valutazione dell'efficacia dei diversi tipi di trattamento per la dipendenza da eroina offerti nei SerT nel prevenire la mortalità per overdose.

4.2 Materiali e Metodi

4.2.1 Popolazione in studio

L'analisi è stata condotta su 10258 pazienti per i quali erano disponibili informazioni sui trattamenti intrapresi nel periodo di osservazione presso il SerT di arruolamento (18 mesi, tra Settembre 1998 e Marzo 2001). In tale periodo i pazienti potevano ricevere più di un tipo di trattamento contemporaneamente o in momenti diversi e alternare periodi in trattamento e fuori trattamento. I trattamenti offerti nell'ambito dello studio sono: metadone a mantenimento (MMT), comunità terapeutica (residenziale o semiresidenziale), disintossicazione con metadone, disintossicazione con altri farmaci, naltrexone, trattamenti psicosociali (psicoterapia, counselling, sostegno e accompagnamento, guida/reinserimento lavorativo).

4.2.2 Follow-up

L'accertamento dello stato in vita è stato effettuato, in prima istanza, al servizio di arruolamento e quindi presso l'anagrafe del comune di ultima residenza. I dati relativi allo stato in vita sono stati ottenuti per il 96.3% della popolazione in studio.

Le cause di morte sono state codificate utilizzando la IX edizione della Classificazione Internazionale delle Malattie e Cause di Morte (ICD IX). Sono stati considerati i seguenti codici ICD IX proposti dall'Osservatorio Europeo delle Tossicodipendenze (EMCDDA) per individuare i decessi per overdose: 292; 304.0-9; 305.2-9; 965.0-9; 969.0-9; E850-E858; E980.0-5-9; E950.0-5-9; E962 (26).

4.2.3 Analisi dei dati

Gli anni-persona a rischio sono stati calcolati a partire dalla data di inizio del trattamento fino alla data di chiusura del periodo di osservazione in ciascun SerT o, per i deceduti, fino alla data di morte. Per limitare la possibile misclassificazione dei pazienti deceduti rispetto allo stato in o fuori trattamento, è stata adottata una definizione conservativa, in base alla quale le persone sono state considerate "fuori trattamento":

- per i trattamenti farmacologici, dopo due giorni di assenza consecutiva dal servizio;
- per i trattamenti psicosociali, si è sommato alla data di chiusura registrata sulla scheda degli interventi il tempo mediano che intercorreva tra un appuntamento e il successivo.

Sono stati quindi calcolati i tassi di mortalità nelle seguenti situazioni:

1. Tasso di mortalità in trattamento: rapporto tra il numero di decessi avvenuti "in trattamento" ed il totale degli anni-persona trascorsi in trattamento.
2. Tasso di mortalità "fuori trattamento": rapporto tra i decessi avvenuti fuori trattamento e gli anni persona trascorsi non in trattamento.
3. Tasso di mortalità in uno specifico trattamento: rapporto tra i decessi avvenuti in ciascun trattamento e gli anni persona trascorsi in quello specifico trattamento.

4. Tasso di mortalità all'uscita da uno specifico trattamento: rapporto tra i decessi avvenuti nei giorni successivi al termine di quel trattamento (stratificati per i seguenti periodi ≤ 30 , 31-60, 61-90, 91-120, 121-150, >150) e gli anni persona trascorsi senza trattamento dopo essere usciti dal trattamento.

I tassi di mortalità in trattamento e fuori trattamento sono stati confrontati con il tasso di mortalità della popolazione generale dello stesso genere ed età. A questo scopo sono stati calcolati i Rapporti Standardizzati di Mortalità (SMR) e i loro limiti di confidenza al 95% (95% LC) utilizzando come standard i tassi di mortalità della popolazione italiana di età compresa tra i 15 e i 65 anni relativi all'anno 1998.

E' stato stimato il rischio relativo di morte per overdose fuori trattamento rispetto all'essere in trattamento, sia complessivamente che rispetto all'uscita da ciascuna tipologia di trattamento. Analogamente sono stati stimati i rischi relativi di morte in trattamento rispetto all'essere fuori trattamento, complessivi (cioè senza distinzione di tipologia di trattamento) e per singolo trattamento. Infine è stato calcolato il rischio relativo di morire fuori trattamento, rispetto all'essere in un qualunque tipo di trattamento, in funzione del tempo trascorso dall'uscita dal trattamento.

L'analisi è stata condotta utilizzando un modello a rischi proporzionali di Cox esteso. E' stato stimato un modello per ciascuna delle situazioni descritte sopra. Allo scopo di controllare per i possibili fattori di confondimento, le stime sono state aggiustate per le seguenti variabili: tipo di trattamento (solo nei modelli non specifici per trattamento) ed età, come variabili tempo dipendenti; genere, uso di cocaina, stato HIV, diagnosi psichiatrica aggiuntiva, modalità di assunzione di eroina, età al primo uso di eroina, episodi pregressi di overdose, esperienza di carcere, istruzione, situazione abitativa e situazione lavorativa, come variabili fisse.

4.3 Risultati

4.3.1 Mortalità per tutte le cause in trattamento e fuori trattamento

La popolazione in studio, che include le persone per cui si disponeva delle informazioni complete sia sul follow-up che sui trattamenti, è costituita da 10258 tossicodipendenti da eroina (tabella 8) per un totale di 13538.2 anni-persona di osservazione; di questi, 10208 (78%) sono stati trascorsi in trattamento e 2914 (22%) fuori trattamento (tabella 9). I maschi costituiscono l'80% della coorte; l'età media all'arruolamento è di 31.5 anni; il 60% dei pazienti arruolati ha un lavoro; il 72% usa eroina per via endovenosa con una età di primo uso di 21 anni; l'8% è HIV positivo, il 13% ha una diagnosi di comorbidità psichiatrica aggiuntiva e il 41% riferisce pregressi episodi di overdose.

A Marzo 2001 sono stati registrati un totale di 190 decessi. Settanta di questi decessi sono attribuibili ad overdose. Per l'analisi della mortalità rispetto al trattamento, è stato considerato solo il periodo dei diciotto mesi durante il quale nei SerT è stata effettuata la registrazione di tutti i trattamenti effettuati da ciascun utente. Per questo periodo di tempo, infatti, è stato possibile definire il paziente in trattamento (e in quale tipo) o fuori trattamento. Considerando il periodo di osservazione dei 18 mesi, il numero di decessi si riduce a 100, di questi 37 sono avvenuti in trattamento e 63 fuori trattamento. L'analisi della mortalità rispetto al trattamento è stata effettuata includendo solo questi 100 decessi.

La tabella 8 presenta le caratteristiche demografiche, di modalità di uso e cliniche tra i soggetti deceduti durante il periodo dello studio e quelli deceduti successivamente; il loro confronto suggerisce che le due popolazioni possano differire per alcune caratteristiche. In particolare, i soggetti morti per overdose nei 18 mesi dello studio, sembrano essere un po' più vecchi, più istruiti e vivono con la famiglia di origine in una percentuale più alta di casi. Inoltre, una maggiore proporzione di persone ha avuto episodi di carcere, sono soprattutto pazienti già noti al SerT (cioè con precedenti contatti con il servizio in cui sono stati arruolati) e presentano una percentuale di sieropositivi molto più elevata rispetto al gruppo delle persone decedute per overdose nel periodo successivo.

Tabella 8. Caratteristiche socio-demografiche e di uso di sostanze della popolazione in studio. Studio VEdeTTE 1998-2001: analisi mortalità e trattamento

	Popolazione totale		Tutti i decessi						Decessi per overdose			
			Entro i 18 mesi		Dopo i 18 mesi		Totale		Entro i 18 mesi		Dopo i 18 mesi	
	N (10258)	%	N (100)	%	N (89)	%	N (189)	%	N (41)	%	N (29)	%
Socio-demografiche												
Genere												
maschio	8779	85,6	80	80,0	72	80,9	152	0,8	31	75,6	25	86,2
femmina	1479	14,4	20	20,0	17	19,1	37	0,2	10	24,4	4	13,8
Situazione abitativa												
solo	947	9,2	19	19,0	26	29,2	45	23,8	9	22,0	8	27,6
con i genitori	5617	54,8	57	57,0	37	41,6	94	49,7	25	61,0	12	41,4
con partner e/o figli	2756	26,9	19	19,0	17	19,1	36	19,0	4	9,8	5	17,2
altro	890	8,7	5	5,0	8	9,0	13	6,9	3	7,3	4	13,8
missing	48	0,5	0	0,0	1	1,1	1	0,5	0	0,0	0	0,0
Istruzione												
nessuno	93	0,9	2	2,2	1	1,1	3	1,6	1	2,4	0	0,0
elementare	1650	16,1	16	18,0	13	14,6	29	15,3	4	9,8	5	17,2
media inferiore	6071	59,2	57	64,0	60	67,4	117	61,9	23	56,1	20	69,0
media superiore	2317	22,6	22	24,7	14	15,7	36	19,0	12	29,3	4	13,8
laurea	81	0,8	2	2,2	1	1,1	3	1,6	1	2,4	0	0,0
missing	46	0,4	1	1,1	0	0,0	1	0,5	0	0,0	0	0,0
Età all'arruolamento												
media (DS)	31.5 (6.2)		35.4 (6.1)		33.1 (6.5)		34.3 (6.4)		34.9 (5.5)		30.8 (5.7)	
Incarcerazione nei 12 mesi precedenti l'arruolamento												
si	1472	14,3	12	12,0	12	13,5	24	12,7	5	12,2	2	6,9
no	8178	79,7	81	81,0	72	80,9	153	80,9	36	87,8	26	89,7
missing	608	5,9	7	7,0	5	5,6	12	6,3	0	0,0	1	3,4
Abitudini d'uso												
Uso per via endovenosa												
si	7431	72,4	88	88,0	74	83,1	162	85,7	34	82,9	24	82,8
no	1819	17,7	7	7,0	6	6,7	13	6,9	3	7,3	2	6,9
missing	1008	9,8	5	5,0	9	10,1	14	7,4	4	9,8	3	10,3
Precedenti episodi di overdose												
si	4170	40,7	56	56,0	53	59,6	109	57,7	26	63,4	17	58,6
no	5967	58,2	44	44,0	34	38,2	78	41,3	15	36,6	11	37,9
missing	121	1,2	0	0,0	2	2,2	2	1,0	0	0,0	1	3,4
Uso di eroina e cocaina												
si	3930	38,3	35	35,0	35	39,3	70	37,0	12	29,3	9	31,0
no	5782	56,3	60	60,0	48	53,9	108	57,1	28	68,3	19	65,5
missing	546	5,4	5	5,0	6	6,7	11	5,8	1	2,4	1	3,4

segue

Tabella 8. (continua)

	Popolazione totale		Tutti i decessi						Decessi per overdose			
			Entro i 18 mesi		Dopo i 18 mesi		Totale		Entro i 18 mesi		Dopo i 18 mesi	
	N (10258)	%	N (100)	%	N (89)	%	N (189)	%	N (41)	%	N (29)	%
Età al primo uso di eroina per via e.v.												
media (DS)	20.8 (4.7)		20.2 (4.4)		19.93 (4.5)				20.8 (4.3)		20.2 (4.3)	
	n=9074		(n=95)		n=84				n=39		(n=27)	
Caratteristiche cliniche												
Tipologia utente (a)												
In trattamento da ≥ 6 mesi all'inizio dello studio	2612	25,5	31	31,0	22	24,7	53	0,3	10	24,4	10	34,5
In trattamento da < 6 mesi all'inizio dello studio	7646	74,5	69	69,0	67	75,3	136	0,7	31	75,6	19	65,5
Tipologia utente (b)												
nuovo utente	1215	11,8	2	2,0	9	10,1	11	5,8	2	4,9	3	10,3
utente già noto al servizio	9043	88,2	98	98,0	80	89,9	178	94,2	39	95,1	26	89,7
Precedente diagnosi psichiatrica												
si	1380	13,5	30	30,0	20	22,5	50	0,3	13	31,7	10	34,5
no	6746	65,8	50	50,0	47	52,8	97	0,5	20	48,8	15	51,7
missing	2132	20,8	20	20,0	22	24,7	42	0,2	9	22,0	4	13,8
HIV												
si	841	8,2	43	43,0	26	29,2	69	0,4	11	26,8	1	3,4
no	5966	58,2	33	33,0	41	46,1	74	0,4	19	46,3	21	72,4
missing	3451	33,6	24	24,0	22	24,7	46	0,2	11	26,8	7	24,1

Circa il 45% del totale del tempo di osservazione della coorte è stato trascorso in metadone a mantenimento, con o senza l'ausilio di altre terapie farmacologiche o di tipo psicosociale (tabella 9). Questa quota non differisce in modo importante tra i deceduti e i vivi al termine dello studio. Il 10% del totale del periodo di osservazione è stato invece trascorso in un trattamento di metadone a scalare, il 9% in una comunità terapeutica. Tra coloro deceduti entro il periodo in studio questa ultima quota è risultata più bassa.

Tabella 9. Distribuzione degli anni persona in trattamento e fuori trattamento. Studio VEdeTTE 1998-2001: analisi mortalità e trattamento

Trattamenti	Morti				Vivi				Totale			
	N	Soggetti con almeno 1 trattamento	Anni persona	%	N	Soggetti con almeno 1 trattamento	Anni persona	%	N	Soggetti con almeno 1 trattamento	Anni persona	%
Metadone a mantenimento	60	37	23	26,1	5553	3453	2482	19,0	5613	3490	2505	19,1
Metadone a mantenimento+ psicosociale°	33	24	13	15,0	4332	3127	2407	18,5	4365	3151	2421	18,5
Metadone mantenimento+ altro	11	9	5	5,6	1322	1023	818	6,3	1333	1032	823	6,3
Metadone a scalare	88	45	12	13,4	10596	4719	1473	11,3	10684	4764	1485	11,3
Psicosociale°	55	34	9	10,2	5876	3548	1314	10,1	5931	3582	1323	10,1
Counità Terapeutica	16	15	5	5,80	2397	1825	1184	9,1	2413	1840	1189	9,1
Altri trattamenti farmacologici	18	10	2	2,20	1771	1264	419	3,2	1789	1274	421	3,2
Nessun trattamento	98	67	19	21,7	9982	5554	2935	22,5	10080	5621	2954	22,5
Totale	379	100	90	100	41829	10158	13031	100	42208	10258	13121	100

° Sostegno, consulenza, psicoterapia e loro combinazioni

Tra i morti fuori trattamento la causa più frequente è l'overdose (49.2%) e la seconda causa è rappresentata dalle cause violente (20.6%) (tabella 10). Tra coloro che muoiono in trattamento le due cause più frequenti sono AIDS e overdose, che sono responsabili, rispettivamente, del 35.1% e del 27.0% dei decessi in questo gruppo. Inoltre, tra coloro che muoiono in trattamento, si riscontra una percentuale più alta di decessi per malattie infettive e tumori rispetto al gruppo dei deceduti fuori trattamento; le cause violente rappresentano il 10.8% dei decessi contro il 20.6% delle morti avvenute fuori trattamento.

Tabella 10. Distribuzione dei decessi in trattamento e fuori trattamento per causa. Studio VEdeTTE 1998-2001: analisi mortalità e trattamento

Cause di morte	Morti in trattamento		Morti fuori trattamento		Totale
	N= 37		N= 63		N= 100
	N	%	N	%	
Overdose	10	27,0	31	49,2	41
AIDS	13	35,1	6	9,5	19
Cause violente	4	10,8	13	20,6	17
Malattie infettive (001.-136.)	3	8,1	3	4,8	6
Tutti i tumori (140.-239.)	2	5,4	2	3,2	4
Malattie del sistema nervoso (320.-389.)	-	-	1	1,6	1
Malattie del sistema circolatorio (390.-459.)	1	2,7	2	3,2	3
Malattie dell'apparato digerente (520.-579.)	-	-	3	4,8	3
Non nota	4	10,8	2	3,2	6

Il 73% delle persone morte in trattamento stava effettuando un trattamento con metadone a mantenimento, con durata media di 250 giorni, mentre per coloro che sono deceduti fuori trattamento, l'ultimo trattamento era prevalentemente con metadone a mantenimento, scalare o di tipo psicosociale (Tabella 11).

Tabella 11. Distribuzione dei decessi in e fuori trattamento per tipo di trattamento. Studio VEdeTTE 1998-2001: analisi mortalità e trattamento

Trattamenti	Morti in trattamento			Morti fuori trattamento		
	N= 37			N= 63		
	N	%	Tempo medio di permanenza media [ds]	N	%	Tempo medio di uscita media [ds]
Metadone a mantenimento	27	73,0	250.5 [141.6]	24	38	72.2 [110.9]
Metadone a scalare	2	5,4	11.0 [14.1]	15	24	115.3 [122.7]
Altri farmaci	1	2,7	1,0	4	6,3	2.5 [2.4]
Psicosociali	6	16	111.8 [129.9]	13	21	127.5 [148.8]
Comunità Terapeutica	1	2,7	532,0	7	11	113.3 [126.6]

L'eccesso di mortalità per tutte le cause della popolazione studiata rispetto alla popolazione generale dello stesso genere ed età è di 10 volte (SMR= 9.9; 95% IC: 8.6-11.4). La misura di tale eccesso però è diversa se si considerano separatamente i tossicodipendenti in trattamento e quelli fuori trattamento (Tabella 12). Infatti, confrontati con la popolazione generale, i tossicodipendenti in trattamento hanno un rischio di morte di circa 4 volte più alto (SMR =3.9; 95% IC: 2.8-5.4), mentre i tossicodipendenti che sono usciti dal trattamento hanno un rischio di morire di 21 volte superiore (SMR=21.4; 95% IC: 16.7-27.4) a quello della popolazione generale. Tale differenza nelle stime dell'eccesso di mortalità costituiscono una prima evidenza dell'effetto protettivo esercitato dal trattamento.

Tabella 12. Rapporti Standardizzati di Mortalità (SMR) per tutte le cause. Studio VEdeTTE 1998-2001: analisi mortalità e trattamento

	Anni persona	Decessi attesi	Decessi osservati	SMR	LC 95%
In trattamento	10207,72	9,40	37	3,93	2.85 - 5.43
Fuori trattamento	2913,79	2,94	63	21,43	16.72 - 27.40

4.3.2 Mortalità per overdose in trattamento e fuori trattamento

Nel corso dei 18 mesi di osservazione si sono verificati 41 decessi per overdose, 31 fuori trattamento e 10 durante il trattamento.

Il tasso di mortalità per overdose per le persone in trattamento è 11 volte più basso di quello stimato tra i tossicodipendenti fuori trattamento (HR= 0.09; 95% IC 0.04-0.19) (tabella 13). L'effetto protettivo del trattamento è comune alle diverse tipologie di trattamento studiate: metadone a mantenimento (HR= 0.10; 95% IC 0.04-0.24), disintossicazione con metadone (HR= 0.07; 95% IC 0.01-0.50) e trattamenti psicosociali (HR 0.07, 95% CI 0.01-0.55). Nel tempo di osservazione trascorso in comunità terapeutica (1189 anni-persona) non è stato osservato alcun decesso per overdose. Il tempo trascorso in trattamenti farmacologici diversi dal metadone è relativamente poco e, sebbene il tasso di mortalità sia più basso di quello delle persone fuori trattamento, la stima del rischio relativo non risulta statisticamente significativa (HR 0.37; 95% IC 0.05-2.76). Le stime dei rischi relativi aggiustate per i potenziali confondenti non sono diverse da quelle grezze.

Tabella 13. Rischio Relativo (HR) di mortalità per overdose per i tossicodipendenti in trattamento. Studio VEdeTTE: analisi mortalità e trattamento

	Numero di decessi N= 41	Anni-persona (A-P)	Tasso per 1000 A-P	HR grezzo	HR aggiustato*	IC 95%	
Fuori trattamento	31	2913,79	10,64	1	1		
In trattamento	10	10207,72	0,98	0,09	0,09	0,04	0,19
<i>In trattamento</i>							
Metadone a mantenimento	7	5751,28	1,22	0,11	0,1	0,04	0,24
Comunità Terapeutica	0	1188,94	-	-	-	-	-
Disintossicazione con metadone	1	1495,72	0,67	0,06	0,07	0,01	0,5
Altri trattamenti farmacologici	1	422,59	2,37	0,22	0,37	0,05	2,76
Trattamenti psicosociali	1	1349,23	0,74	0,07	0,07	0,01	0,55

* Aggiustato per età, genere, comorbidità psichiatrica, stato HIV, pregressi episodi di overdose, modalità di assunzione, durata di uso

La tabella 14 riporta i rischi relativi di morte per overdose all'uscita dai diversi tipi di trattamento rispetto al rimanere in trattamento. E' evidente l'elevato eccesso di rischio all'uscita da tutti i tipi di trattamento; il rischio di morte per overdose risulta più elevato per le persone uscite da un trattamento di comunità terapeutica o programmi terapeutici di tipo psicosociale in regime ambulatoriale (rispettivamente HR=

23.00; 95% IC: 7.63-69.31 e HR= 22.31; 95% IC: 5.88-84.58), sebbene le stime abbiano ampi limiti di confidenza e quindi non risultino molto precise. Tutti i decessi avvenuti dopo l'uscita dal trattamento di mantenimento e 4 su 5 di quelli avvenuti dopo un trattamento di comunità, si sono verificati tra coloro che avevano abbandonato il trattamento; mentre per 6 dei 7 pazienti deceduti dopo un trattamento di disintossicazione con metadone il trattamento risultava completato (dati non mostrati in tabella).

Tabella 14. Rischio Relativo (HR) di mortalità per overdose per i tossicodipendenti fuori trattamento per tipo di trattamento. Studio VEdeTTE 1998-2001: analisi mortalità e trattamento

	Numero di decessi N= 41	Anni-Persona (A-P)	Tasso per 1000 A-P	HR grezzo	HR aggiustato*	IC 95%	
In trattamento	10	10207,72	0,98	1	-	-	
Fuori trattamento	31	2913,79	10,64	10,86	11,11	5,29	23,35
<i>Fuori trattamento</i>							
Mantenimento con metadone	9	997,68	9,02	9,21	8,26	3,27	20,88
Comunità Terapeutica	5	231,74	21,58	22,02	23	7,63	69,31
Disintossicazione con metadone	7	814,06	8,6	8,78	9,35	3,46	25,26
Altri trattamenti farmacologici	7	612,2	11,43	11,67	12,09	4,48	32,6
Trattamenti psicosociali	3	250,46	11,98	12,23	22,31	5,88	84,58

* Aggiustato per età, genere, comorbidità psichiatrica, stato HIV, pregressi episodi di overdose, modalità di assunzione, durata di uso

4.3.3 Mortalità per overdose e tempo dall'uscita dal trattamento

Il tasso di mortalità per overdose è sostanzialmente più alto nei primi 30 giorni dopo l'uscita dal trattamento (23.1/1000) rispetto ai tassi stimati dopo il primo mese ed entro i 60 giorni (10.3/1000) e oltre i due mesi dall'uscita dal trattamento (7.1/1000) (tabella 15). Il rischio di morire per overdose, per i tossicodipendenti usciti dal trattamento rispetto a quello di coloro che rimangono in trattamento, è pari a 26.6 (95% IC 11.6-61.1) entro i primi 30 giorni, a 12.9 (95% IC 4.0-41.4) dopo il primo mese e a 6.4 (95% IC 2.8-14.8) dopo più di due mesi dall'uscita (tabella 15). Il tasso di mortalità oltre i 30 giorni dall'uscita dal trattamento approssima il livello di mortalità per overdose stimato sul totale del tempo trascorso fuori trattamento e quello riportato nella letteratura internazionale relativa alla mortalità dei tossicodipendenti da eroina (40).

Tabella 15. Rischio Relativo (HR) di mortalità per overdose a diversi tempi dall'uscita dal trattamento. Studio VEdeTTE 1998-2001: analisi mortalità e trattamento

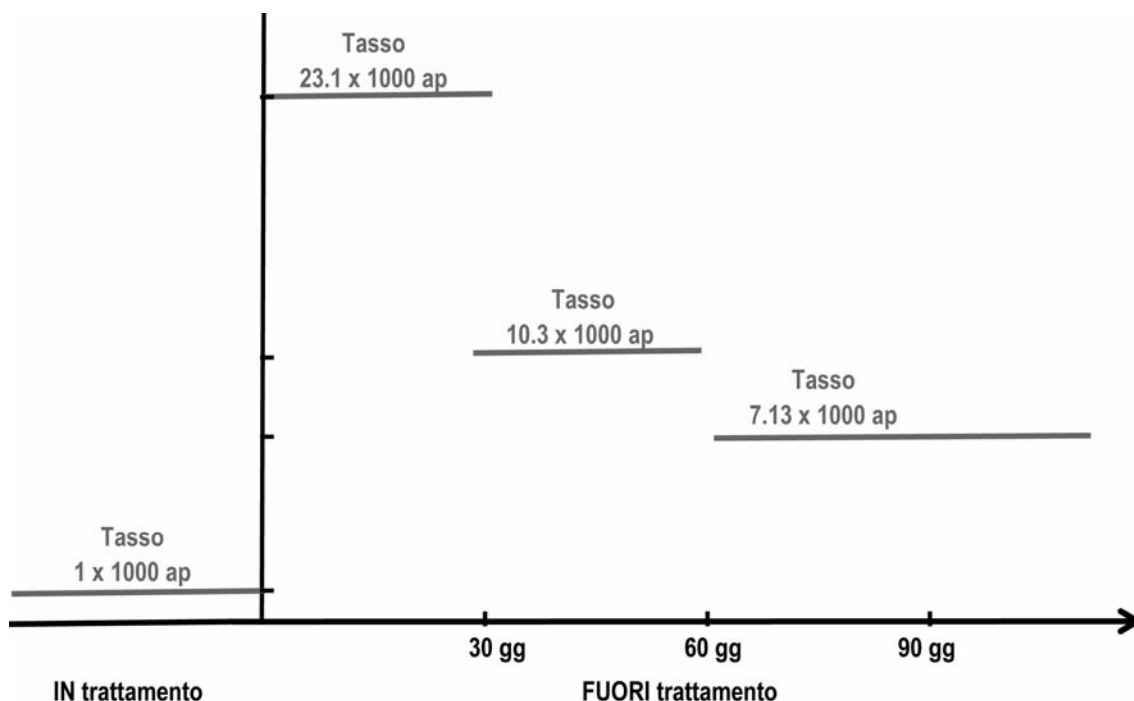
	Numero di decessi N= 41	Anni-Persona (A-P)	Tasso per 1000 A-P	HR grezzo	HR aggiustato*	IC 95%
In trattamento	10	10207,72	0,98	1	-	-
Fuori trattamento	31	2913,79	10,64	10,86	11,11	5.29 - 23.35
<i>Tempo dall'uscita dal trattamento (giorni)</i>						
<=30	13	561,44	23,15	23,64	26,57	11.56 - 61.10
31 - 60	4	388,76	10,29	10,50	12,87	4.00 - 41.41
> 60	14	1963,59	7,13	7,28	6,40	2.76 - 14.82

* Aggiustato per età, genere, comorbidità psichiatrica, stato HIV, pregressi episodi di overdose, modalità di assunzione, durata di uso

4.3.4 Mortalità per overdose e periodi brevi di trattamento

L'analisi dei rischi relativi di mortalità per overdose in funzione del tempo di uscita dall'ultimo trattamento ricevuto, ha evidenziato un eccesso di rischio nel primo mese dall'uscita rispetto al rimanere in trattamento. Tale eccesso è particolarmente elevato nel corso del primo mese dall'uscita dal trattamento piuttosto che a distanze di tempo maggiori (figura 1). Questo è stato osservato considerando tutti i trattamenti insieme indistintamente.

Figura 1. Mortalità per overdose IN trattamento e a tempi diversi dall'USCITA dal trattamento



Considerato l'elevato rischio osservato nel periodo immediatamente successivo all'uscita dal trattamento, si è proceduto nell'analisi per verificare l'ipotesi che l'esposizione delle persone a brevi periodi di trattamento possa generare un eccesso di casi di morte per overdose rispetto a non ricevere alcun trattamento.

A questo scopo sono stati calcolati:

- i tassi di mortalità per overdose nei primi 30 giorni di qualunque trattamento, e
- i tassi di mortalità nei primi 30 giorni dall'uscita da qualsiasi trattamento.

E' stato quindi calcolato l'eccesso di rischio a cui è esposta una persona che si sottopone ad un breve periodo di trattamento, rispetto ad un individuo che rimane fuori trattamento. Per fare ciò è stato confrontato il rischio di morire di una persona durante un periodo di 2 mesi, di cui il primo in trattamento ed il secondo fuori trattamento, con quello di un individuo non trattato per lo stesso periodo di tempo (1 mese + 1 mese). Il rischio di morte di una persona non trattata è stato approssimato con il tasso di mortalità dal 60-esimo giorno fuori da qualunque trattamento.

Schema del calcolo dell'Eccesso di Rischio

Individuo A: 1 mese in trattamento + 1 mese fuori trattamento

Individuo B: 2 mesi fuori trattamento

Rischio di morte (A) = (Rischio _{1 mese trascorso in trattamento}) + (Rischio _{1 mese trascorso fuori trattamento})

Rischio di morte (B) = (Rischio _{1 mese trascorso fuori trattamento}) + (Rischio _{1 mese trascorso fuori trattamento})

Eccesso di Rischio = Rischio di morte (A) – Rischio di morte (B)

La tabella 16 riporta la distribuzione dei decessi in e fuori trattamento per tipologia di trattamento.

Tabella 16. Distribuzione dei decessi per overdose in e fuori trattamento per tipo di trattamento. Studio VEdeTTE 1998-2001: analisi mortalità e trattamento

	In trattamento da		Fuori trattamento da					
	<=30gg	>30 gg	<=30gg	31- 60 gg	61-90 gg	91-120 gg	121-150	
Metadone a mantenimento	1	6	4	1	1	0	0	3
Metadone a scalare	1	0	2	1	2	0	0	2
Altri farmacologici	1	0	3	0	0	0	0	0
Comunità Terapeutica	0	0	1	1	0	0	0	3
Psicosociale	0	1	3	1	0	1	0	2
Totale	3	7	13	4	3	1	0	10

In tabella 17 sono riportati i tassi di mortalità per overdose nei primi 31 giorni di trattamento per tipo di trattamento mentre nella tabella 18 i tassi di mortalità nei primi 31 giorni dall'uscita dal trattamento, per tipo di trattamento.

Tabella 17. Tassi di mortalità (x 1000 anni persona) nei primi 31 giorni di trattamento, per tipo di trattamento. Studio VEdeTTE: analisi mortalità e trattamento

	Tasso per 1000 a-p	IC 95%	
Metadone a mantenimento	1,18	0,03	6,55
Metadone a scalare	1,54	0,04	8,60
Altri farmacologici	9,88	0,25	55,16
Comunità Terapeutica	0,00	0,00	20,83
Psicosociali	0,00	0,00	10,81*
Metadone a scalare + altri farmacologici	2,67	0,32	9,64
Metadone mantenimento + Comunità Terapeutica + Psicosociale	0,73	0,02	4,07
<i>Totale</i>	<i>1,42</i>	<i>0,29</i>	<i>4,14</i>

* IC ad una coda (97.5%)

Tabella 18. Tassi di mortalità nei primi 31 giorni fuori dal trattamento, per tipo di trattamento. Studio VEdeTTE: analisi mortalità e trattamento

	Tasso per 1000 a-p	IC 95%	
Metadone a mantenimento	18,9	6,49	60,95
Metadone a scalare	9,4	1,14	34,06
Altri farmacologici	62,7	12,89	182,61
Comunità Terapeutica	22,2	0,56	123,81
Psicosociale	30,2	6,25	88,54
Metadone a scalare + altri farmacologici	19,3	6,24	44,87
Metadone mantenimento + Comunità Terapeutica + Psicosociale	25,6	11,07	50,52
<i>Totale</i>	<i>22,7</i>	<i>12,10</i>	<i>38,86</i>

Nella figura 2 sono riportati, in sintesi, i tassi di mortalità per overdose fuori trattamento, nel primo mese in trattamento e nel primo mese dall'uscita dal trattamento utilizzati per stimare l'eccesso di rischio determinato dall'esposizione ad un breve periodo di trattamento rispetto a rimanere fuori trattamento.

Figura 2. Mortalità per overdose e periodi brevi di trattamento

Tasso di mortalità fuori trattamento (oltre i 60 gg dall'uscita dal trattamento) per <u>1000 anni-persona</u>	7.13
Tasso di mortalità fuori trattamento (oltre i 60 gg dall'uscita dal trattamento) per <u>1 anno-persona</u>	7.13: 1000= 0.00713
Tasso di mortalità fuori trattamento (oltre i 60 gg dall'uscita dal trattamento) per <u>1 mese-persona</u>	0.00713: 12= 0.00059

Tasso di mortalità nel primo mese di (un qualsiasi) trattamento per <u>1000 anni-persona</u>	1.41
Tasso di mortalità nel primo mese di (un qualsiasi) trattamento per <u>1 anno-persona</u>	1.41: 1000= 0.00141
Tasso di mortalità nel primo mese di (un qualsiasi) trattamento per <u>1 mese-persona</u>	0.00141:12= 0.00012

Tasso di mortalità nel primo mese all'uscita da un periodo di trattamento per <u>1000 anni-persona</u>	22.7
Tasso di mortalità nel primo mese all'uscita da un periodo di trattamento per <u>1 anno-persona</u>	22.7: 1000= 0.02270
Tasso di mortalità nel primo mese all'uscita da un periodo di trattamento per <u>1 mese-persona</u>	0.02270:12= 0.00189

L'eccesso di mortalità per overdose attribuibile all'esposizione ad un solo mese di qualunque trattamento seguito da un mese di non trattamento, rispetto al rimanere al rimanere per due mesi fuori trattamento, è pari a 8.2 casi in più ogni 10.000 episodi di trattamento (Tabella 19).

Tabella 19. Eccesso di casi di morte attribuibili all'esposizione ad un mese di trattamento + un mese fuori trattamento

Individuo A	
Tasso di mortalità per overdose in 1 mese di trattamento	0,00012
Tasso di mortalità per overdose nel primo 1 mese all'uscita dal trattamento	0,00189
Tasso di mortalità nei 2 mesi	0,00201
Individuo B	
Tasso di mortalità all'uscita da qualunque trattamento, a partire dal 60° giorno dall'uscita	0,00059
Tasso di mortalità all'uscita da qualunque trattamento, a partire dal 60° giorno dall'uscita	0,00059
Tasso di mortalità 2 mesi fuori trattamento	0,00119
Eccesso di rischio = tasso di morte (A) – tasso di morte (B)	
Eccesso per 10000 episodi di trattamento	

4.4 Discussione

Lo studio VEdeTTE è il primo studio su base nazionale condotto in Italia per valutare l'efficacia dei trattamenti per la dipendenza da eroina nel ridurre la mortalità per overdose. I risultati dello studio evidenziano che essere in trattamento, indipendentemente dalla tipologia del trattamento stesso, ha un forte effetto protettivo rispetto alla mortalità per tutte le cause e per overdose. Il rischio di morire per overdose per le persone in trattamento è di circa 11 volte inferiore a quello stimato fuori trattamento. L'eccesso di mortalità dei tossicodipendenti in trattamento rispetto ai coetanei dello stesso genere nella popolazione generale è pari a 4 volte ma arriva a 20 volte per i tossicodipendenti fuori trattamento. Lo studio fornisce l'evidenza che, il trattamento di per sé riduce il rischio di morte; infatti oltre al trattamento con metadone a mantenimento, per il quale erano già disponibili prove di efficacia (14-16), anche altre le tipologie di trattamento studiate riducono sostanzialmente il rischio di morire per overdose.

Alcuni risultati dello studio appaiono altamente rilevanti ai fini della pratica clinica.

Il primo riguarda la durata del trattamento. Lo studio ha evidenziato che l'effetto protettivo del trattamento rispetto alla mortalità per overdose è presente a condizione che il periodo di trattamento non sia breve. Il rischio di morire per overdose è circa 27 volte più alto nel mese immediatamente successivo all'uscita dal trattamento, rispetto a quello stimato durante un trattamento, e diminuisce successivamente a circa 7 volte. Questa differenza assume un significato essenziale ai fini pratici; un trattamento della durata di un mese seguito da un analogo periodo fuori trattamento espone ad un rischio di morte per overdose superiore a quello che si avrebbe nel caso di due mesi consecutivi fuori trattamento, e la differenza è stimabile in 8 decessi per overdose in più ogni 10000 trattamenti brevi. L'eccesso di rischio sofferto da una persona esposta ad un periodo breve di trattamento è presente sia nel caso di trattamenti che si caratterizzano per essere di lunga durata ma che vengono precocemente interrotti sia nel caso di trattamenti strutturati per essere di breve durata (disintossicazione con metadone, trattamento con sintomatici).

Questi risultati sono coerenti con quelli di uno studio condotto recentemente nel Regno Unito nell'ambito del quale sono stati seguiti 137 pazienti entrati in un programma di disintossicazione in regime di ricovero della durata di 28 giorni, di questi 5 sono deceduti nel corso dei 12 mesi successivi alla dimissione (6). I pazienti con maggiore probabilità di morire erano quelli che avevano concluso con successo il programma di disintossicazione; gli autori concludono che, se tali risultati fossero confermati, tali programmi dovrebbe essere necessariamente riconsiderati.

D'altra parte i risultati di altri studi hanno suggerito che la disintossicazione è un intervento clinicamente non efficace nel raggiungere lo stato di astinenza a lungo termine, e che i pazienti mostrano tassi di ricaduta molto elevati (40); ora, i risultati di VEdeTTE, suggeriscono che tali trattamenti possono essere clinicamente più dannosi di un corrispondente periodo fuori trattamento. La perdita della tolleranza e le ricadute nell'uso di eroina sono le spiegazioni più probabili all'eccesso di rischio di morte per overdose osservato dopo il trattamento di disintossicazione.

Eppure i trattamenti a breve/medio termine sono interventi frequenti (in Italia 1 su 6) e costituiscono l'unica opzione terapeutica in diversi paesi in via di sviluppo dove il metadone a mantenimento rimane non legale. E' possibile che tali risultati non siano generalizzabili ad altri paesi, ma le caratteristiche dei pazienti in Italia sono simili a quelli di altri paesi europei (26) ed è molto improbabile che un simile esito delle terapie a breve termine sia un fenomeno limitato al nostro paese. Si evidenzia così l'importanza di replicare studi osservazionali quali VEdeTTE anche in altri paesi.

Il secondo risultato con implicazioni pratiche importanti, riguarda quali criteri il clinico deve applicare per selezionare identificare il migliore trattamento per un paziente. Lo studio VEdeTTE ha evidenziato che l'effetto protettivo del trattamento è parzialmente indipendente dal programma di trattamento, e che per i pazienti in mantenimento con metadone o in comunità terapeutica, i decessi per overdose si verificano quasi esclusivamente tra coloro che abbandonano il trattamento. I trattamenti migliori sono dunque quelli in grado di garantire una maggiore ritenzione a lungo termine. L'analisi dei dati dello studio VEdeTTE ha permesso una accurata identificazione dei determinanti della ritenzione. I risultati dell'analisi della ritenzione in trattamento sono stati presentati nella Monografia VEdeTTE n°5 (31); qui vogliamo ricordare i

tre elementi principali che influiscono sulla ritenzione: il tipo di trattamento (il trattamento a mantenimento con metadone e la comunità terapeutica si sono dimostrati superiori agli altri), il dosaggio superiore a 60 mg, nel caso del mantenimento con metadone, e il supporto psico-sociale.

Nel considerare i risultati dello studio è necessario fare alcune considerazioni sul disegno di studio. Sebbene gli studi controllati randomizzati siano considerati il disegno di studio più valido per valutare l'efficacia di un intervento, l'analisi dell'esito "mortalità" implica una serie di considerazioni che rendono gli studi di coorte necessari ed appropriati (8). Innanzitutto, la morte è un evento relativamente raro che richiede o lunghi periodi di osservazione o il reclutamento di popolazioni di ampie dimensioni, elementi difficilmente conciliabili con un disegno di studio di tipo sperimentale, quale il trial controllato randomizzato. Inoltre, sarebbe difficile ottenere l'adesione dei clinici ad uno studio che prevede l'assegnazione random dei pazienti ai diversi tipi di trattamento per il confronto della loro efficacia. Lo studio VEdeTTE è uno studio osservazionale nel cui disegno e realizzazione è stata posta particolare attenzione alla minimizzazione di quei fattori che, se non tenuti in considerazione, possono causare una distorsione della stima di associazione tra trattamento e mortalità, in particolare, fattori socio-economici e gravità della dipendenza.

In conclusione, i risultati dello studio evidenziano come i trattamenti che meglio proteggono dal decesso per overdose siano quelli che assicurano una maggiore ritenzione. La ritenzione diviene dunque l'obiettivo primario del trattamento e ha un grande vantaggio rispetto alla mortalità o ad altri esiti: è misurabile a livello della pratica, senza necessità di ricorrere a disegni di studio complessi e dispendiosi.

Ai fini della pratica clinica dunque lo studio VEdeTTE ha evidenziato il rischio insito nei trattamenti di disintossicazione, la necessità di offrire trattamenti appropriati in termini di durata, di dosaggio nel caso del mantenimento con metadone e di associazione con sostegno psicosociale, la necessità di strutturare interventi di prevenzione delle ricadute quando, per qualunque motivo, il trattamento si interrompe, e l'opportunità di adottare la ritenzione come indicatore principale di qualità dei trattamenti offerti da un servizio.

5. BIBLIOGRAFIA

1. Mattick RP, Kimber J, Breen C, Davoli M. Buprenorphine maintenance versus placebo or methadone maintenance for opioid dependence. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004;(3):CD002207
2. Mattick RP, Breen C, Kimber J, Davoli M. Methadone maintenance therapy versus no opioid replacement therapy for opioid dependence. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003;(2):CD002209
3. Faggiano F, Vigna-Taglianti F, Versino E, Lemma P. Methadone maintenance at different dosages for opioid dependence. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003;(3):CD002208
4. Bargagli A.M., Sperati A., Davoli M., Forastiere F., Perucci C.A. Mortality among problem drug users in Rome: an 18-year follow-up study, 1980-97. *Addiction* 2001; 96: 1455-1463.
5. Frischer M, Goldberg D, Rahaman M, Berney L. Mortality and survival among a cohort of drug injectors in Glasgow, 1982-1994. *Addiction* 1997;92:419-427.
6. Strang J, McCambridge J, Best D, Beswick T, Bearn J, Rees S, Gossop M. Loss of tolerance and overdose mortality after inpatient opiate detoxification: follow up study. *BMJ* 2003; 326: 959-60.
7. Bird SM, Hutchinson SJ. Male drugs-related deaths in the fortnight after release from prison: Scotland, 1996-99. *Addiction* 2003; 98: 185-190.
8. Black N. Why we need observational studies to evaluate effectiveness of health care. *BMJ* 1996; 312:1215-1218.
9. Simpson, D. D., & Sells, S. B.. Effectiveness of treatment for drug abuse: An overview of the DARP research program. *Advances in Alcohol and Substance Abuse*, 1982; 2(1), 7-29.
10. Joe, G. W., Simpson, D. D., & Hubbard, R. L. Treatment predictors of tenure in methadone maintenance. *Journal of Substance Abuse*, 1991; 3(1), 73-84.
11. Simpson, D. D., & Curry, S. J. Special Issue: Drug Abuse Treatment Outcome Study (DATOS). *Psychology of Addictive Behaviors*, 1997; 11(4).
12. Teesson M, Havard A, Ross J, Darke S. Outcomes after detoxification for heroin dependence: findings from the Australian Treatment Outcome Study (ATOS). *Drug Alcohol Rev.* 2006; 25(3):241-7.
13. Gossop M, Marsden J, Stewart D, Lehmann P, Edwards C, Wilson A, Segar G. Substance use, health and social problems of service users at 54 drug treatment agencies. Intake data from the National Treatment Outcome Research Study. *Br J Psychiatry.* 1998 Aug;173:166-71.
14. Caplehorn JR, Dalton MS, Cluff MC, Petrenas AM. Retention in methadone maintenance and heroin addicts' risk of death. *Addiction* 1994 Feb;89(2):203-9.
15. Gronbladh, L., Ohlund, L.S., Gunne, L.M. Mortality in heroin addiction: impact of methadone treatment. *Acta Psychiatr Scand* 1990; 82: 223-227.
16. Brugal MT, Domingo Salvany A, Puig R, Barrio G, Garcia de Ofalla P, de la Fuente L. Evaluating the impact of methadone maintenance programmes on mortality due to overdose and AIDS in a cohort of heroin users in Spain. *Addiction* 2005; 100:981-89.
17. Hickman M, Marsden P, Henry J, Backer A, Wallace C, Wakefield J, Stimson G, Elliott P. Trends in drug overdose deaths in England and Wales 1993-98: methadone does not kill more people than heroin. *Addiction* 2003; 98:419-425.
18. Luty J, O'Gara C, Sessay M. Is methadone too dangerous for opiate addiction? *BMJ* 2005 10; 331:352-3.

19. Seymour A, Black M, Jay J, Cooper G, Weir C, Oliver J. The role of methadone in drug-related deaths in the west of Scotland. *Addiction* 2003; 98: 995-1002.
20. Digiusto E, Shakeshaft, Ritter A, O'Brien S, Mattick RP and the NEPOD Research Group. Serious adverse events in the Australian National Evaluation of pharmacotherapies for Opioid Dependence (NEPOD). *Addiction* 2004; 99:450-460.
21. Ritter AJ. Naltrexone in the treatment of heroin dependence: relationship with depression and risk of overdose. *Aust N Z J Psychiatry* 2002; 36:224-).
22. Hulse GK, English DR, Milne E, Holman CD. The quantification of mortality resulting from the regular use of illicit opiates. *Addiction* 1999; 94: 221-229.
23. Quaglio G, Talamini G, Lechi A et al. Study of 2708 heroin-related deaths in north-eastern Italy 1985-98 to establish the main cause of death. *Addiction* 2001; 96: 1127-1137.
24. Hickman M, Carnwath Z, Madden P, Farrell M, Rooney C, Ashcroft R, Judd A, Stimson G. Drug-related mortality and fatal overdose risk: pilot cohort study of heroin users recruited from specialist drug treatment sites in London. *Journal of Urban Health* 2003 Jun;80(2):274-87
25. Bargagli AM, Hickman M, Davoli M, Perucci CA, Schifano S, Buster M, Brugal T, Vicente J for the COSMO European Group (COhort Studies on Mortality of Opiate addicts). Drug related mortality and its impact on adult mortality in eight European countries. *Eur J Public Health* 2005; doi:10.1093/eurpub/cki16.
26. European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA). The state of the drugs problem in Europe - Annual Report 2005. <http://www.emcdda.eu.int>.
27. Gruppo ESEDrA (Epidemiologic Studies on Effects of Drug Abuse). Mortalità tra i tossicodipendenti: studio multicentrico italiano. *Epid Prev* 1997; 21:265-271.
28. Davoli M, Ferri M. The Cochrane Review Group on Drugs and Alcohol. *Addiction*. 2000; 95(10):1473-4.
29. Studio VEdeTTE. Monografia N. 1 Protocollo e stato dell'arte. www.studio-vedette.it
30. Studio VEdeTTE. Monografia N. 4 Analisi descrittiva della coorte arruolata nei primi 18 mesi dello studio. www.studio-vedette.it
31. Studio VEdeTTE. Monografia N. 5 Analisi dei trattamenti dei primi 18 mesi dello studio. www.studio-vedette.it
32. Neeleman J, Farrell M. Fatal methadone and heroin overdoses: time trends in England and Wales. *Journal of Epidemiology and Community Health*. 1997 Aug;51(4):435-7.
33. Orti RM, Domingo-Salvany A, Munoz A, Macfarlane D, Suelves JM, Anto JM. Mortality trends in a cohort of opiate addicts, Catalonia, Spain. *International Journal of Epidemiology* 1996;25(3):545-53.
34. Bartu A, Freeman NC, Gawthorne GS, Codde JP, Holman CD. Mortality in a cohort of opiate and amphetamine users in Perth, Western Australia. *Addiction* 2004; 99 (1):53-60.
35. Langedam MW, van Brussel GHA, Coutinho RA, van Ameijden EJC. The Impact of harm-reduction-based methadone treatment on mortality among heroin users. *American Journal of Public Health*.2001; 91(5):774-780.
36. Amato L, Davoli M, A Perucci C, Ferri M, Faggiano F, P Mattick R. An overview of systematic reviews of the effectiveness of opiate maintenance therapies: available evidence to inform clinical practice and research. *J Subst Abuse Treat*. 2005 Jun;28(4):321-9. Review.

37. Ministero della Salute - Settembre 2006 Rilevazione attività nel settore tossicodipendenze - Anno 2005
38. Warner-Smith M, Darke S, Day C. Morbidity associated with non-fatal heroin overdose. *Addiction* 2002; 97(8):963-7.
39. Darke S, Hall W. Heroin overdose: research and evidence-based intervention. *Journal of Urban Health* 2003; 80(2):189-200.
40. Amato L, Davoli M, Minozzi S, Ali R, Ferri M. Methadone at tapered doses for the management of opioid withdrawal Cochrane Database Syst Rev. 2005 Jul 20;(3):CD003409. Review.