

## INFEZIONE DA HIV NEI TOSSICODIPENDENTI IN ITALIA

Giovanni Rezza

---

*Istituto Superiore di Sanità - Centro Operativo AIDS (C.O.A.) - Roma*

### INTRODUZIONE

I comportamenti associati all'uso endovenoso di sostanze stupefacenti determinano un eccesso di morbosità e di mortalità dovuto a cause diverse (1). Le malattie da infezione rappresentano senz'altro il capitolo più importante nell'ambito delle patologie correlate alla tossicodipendenza (Tabella 1).

Alcune infezioni vengono acquisite principalmente tramite lo scambio di siringhe contaminate e, in misura minore, attraverso i rapporti sessuali (es. infezione da HIV ed epatiti), altre sono invece attribuibili ad una scarsa igiene nelle pratiche iniettive che non implica necessariamente una riutilizzazione di siringhe già usate da altri (es. endocardite, ascessi). Legata alla promiscuità è invece l'elevata incidenza di malattie a trasmissione sessuale, mentre fattori diversi (ivi compresa l'infezione da HIV) determinano una aumentata incidenza di tubercolosi.

La mortalità dei tossicodipendenti è di circa 10 volte superiore a quella dei loro coetanei dello stesso sesso e della stessa età, come confermato anche da uno studio effettuato a Roma negli anni ottanta che mostrava come il tasso di mortalità nei tossicodipendenti fosse di circa 10 volte superiore rispetto all'atteso. Tra le cause che determinavano l'eccesso di mortalità, le più importanti (oltre a overdose e AIDS) risultavano essere la cirrosi epatica, l'endocardite ed altre malattie dell'apparato cardio-circolatorio e quindi non solo patologie infettive (2).

L'ultimo decennio è stato però caratterizzato dall'epidemia di AIDS/HIV che, in Italia come in altre aree del globo, ha avuto un impatto rilevante soprattutto fra i tossicodipendenti. Infatti, circa il 70% dei casi di AIDS segnalati nel nostro paese sono attribuibili a comportamenti correlati all'uso di droga per via endovenosa. Inoltre, la prevalenza dell'infezione da HIV nei tossicodipendenti è elevata in molte regioni italiane.

**Tabella 1:      Principali malattie da infezione nei tossicodipendenti**

AIDS/ infezione da HIV
HTLV- I/ II
Epatiti virali (B e C)
Malattie a trasmissione sessuale
Endocarditi
Tubercolosi
Infezioni del sistema nervoso centrale
Infezioni dell'apparato osteo-articolare
Infezioni cutanee e dei tessuti molli

## **TOSSICODIPENDENZA PER VIA ENDOVENOSA: LE DIMENSIONI DEL FENOMENO.**

La stima delle dimensioni del fenomeno tossicodipendenza è stata spesso effettuata con scarso rigore scientifico. Raramente, per descrivere l'entità del problema, è stata utilizzata una definizione di caso standardizzata.

In genere, il termine "tossicodipendente" è stato utilizzato, di volta in volta per definire situazioni diverse: consumatori abituali e/o occasionali di droghe aventi effetti completamente differenti, dall'eroina alla cocaina, alla cannabis.

In questo articolo faremo invece esclusivo riferimento a stime quantitative relative all'uso di sostanze stupefacenti per via endovenosa (eroina in particolare), essendo queste responsabili di importanti problemi sanitari.

I dati raccolti da tre diverse Amministrazioni (Ministero della Sanità, Ministero di Grazia e Giustizia, Ministero della Difesa) mostrano un aumento sia dell'afferenza ai servizi per tossicodipendenti, i cosiddetti SERT, che del numero di detenuti tossicodipendenti (Tabella 2).

**Tabella 2: Trend di indicatori multipli di uso di droga: 1985- 1991**

	SERT	Carcere	Riformati	Overdose	AIDS
1985	13905	-	1322	242	98
1986	38078	6102	699	292	269
1987	43368	5221	693	543	679
1988	47488	7500	745	809	1204
1989	61869	7722	750	973	1626
1990	66702	9327	907	1161	1999
1991	74262	10771	915	1382	2314

E' però da rilevare che il dato dei SERT dipende in parte, dall'aumentata efficienza dei sistemi di sorveglianza, in parte da un'aumentata afferenza di vecchi tossicodipendenti (il periodo di latenza fra l'inizio della storia di droga e l'ingresso in trattamento è in genere lungo), e solo in parte dall'afflusso di nuovi tossicodipendenti. Il numero di tossicodipendenti in carcere è invece un indicatore che risente molto delle disposizioni legislative, e non rappresenta quindi un metodo accurato per monitorare l'andamento del fenomeno. I dati raccolti dal Ministero della Difesa, infine, mostrano come il numero di soggetti riformati alla leva militare per uso di sostanze stupefacenti sia rimasto pressoché stabile nel corso degli anni, con una leggera tendenza all'aumento nell'ultimo periodo. L'insieme delle informazioni disponibili fa ipotizzare che si stia verificando una relativa stabilizzazione del fenomeno.

Aumentano notevolmente, come si è già detto, i casi di AIDS e i decessi per overdose; questi non sono indicatori diretti dell'andamento del fenomeno tossicodipendenze, ma testimoniano il drammatico incremento dei problemi sanitari legati all'uso iniettivo di sostanze stupefacenti.

L'insieme di questi indicatori può aiutare a comprendere l'andamento temporale di un fenomeno, ma non fornisce una stima diretta delle sue dimensioni. In particolare, i dati raccolti dalle diverse fonti ufficiali non rendono possibile quantizzare la parte sommersa dell' "iceberg". Esistono però dei metodi che permettono di effettuare stime basate su presupposti scientifici (3). Questi metodi possono essere utilizzati solo se si hanno informazioni di base sul fenomeno tossicodipendenza. Ad esempio, conoscendo il tasso di mortalità per overdose ed il numero di decessi verificatisi si può utilizzare la "multiplier

formula” (formula moltiplicatrice), che assume una relazione costante e lineare fra la prevalenza dell’uso di droga ed il numero dei decessi. In Italia, il rapporto fra il numero medio di decessi per sospetta overdose verificatisi nel periodo 1984-88 ed il tasso medio di mortalità per overdose (di poco superiore al 3/1000) riscontrato negli stessi anni in una coorte di tossicodipendenti romani (2), portava a stimare un numero di circa 150.000 eroinomani (prevalenza stimata 0,5% nelle fasce di età 15-49 anni) per la seconda metà degli anni ottanta. Si deve però tener presente che la coorte di tossicodipendenti romani potrebbe non essere rappresentativa su scala nazionale.

La stima sopra riportata non differisce molto da quella effettuata sommando la parte emergente del fenomeno droga con la quota sommersa (stimata mediante proiezione al 1986 dei valori ricavato dagli studi campionari TO.DI del 1980-82) (4). Se ne ricaverebbe un numero di tossicodipendenti oscillante fra i 130.000 ed i 170.000. Inoltre, gli stessi autori ipotizzano che in Italia si sia verificato un aumento nel numero dei tossicodipendenti dai circa 28.000 del 1977 a circa 150.000 soggetti. Questa cifra non dovrebbe sottostimare eccessivamente il numero totale dei consumatori regolari di eroina per via endovenosa (sarebbe pertanto almeno in parte comprensiva degli “ex assuntori”). Infatti, dal momento che la dipendenza da oppiacei non ha generalmente un decorso breve (5), si può ipotizzare che le dinamiche relative ai flussi (soggetti che entrano e/o escono dalla scena della droga) non siano particolarmente veloci.

## **DIFFUSIONE DELL’INFEZIONE DA HIV IN ITALIA**

L’HIV venne introdotto molto precocemente nell’area metropolitana di Milano (1979) e, uno o due anni dopo, in altre città italiane. Studi effettuati su sieri congelati hanno evidenziato l’incremento della prevalenza di infezione da HIV verificatosi nel periodo 1981-84 in diverse aree urbane (6).

Le informazioni raccolte dal Ministero della Sanità, relative ai tossicodipendenti in trattamento presso i servizi d’assistenza, evidenziavano una prevalenza media, nel 1990, di poco superiore al 30%, con ampie variazioni regionali. Infatti, la prevalenza di infezione superava il 50% a Milano, raggiungeva il 30% a Roma, mentre a Napoli era al di sotto del 10%.

Gli stessi dati mostravano che i tossicodipendenti già in trattamento (utenti prevalenti) avevano un rischio circa 3 volte superiore di essere infetti rispetto ai nuovi utenti (casi incidenti). L’età risultava essere un fattore discriminante, essendo i nuovi utenti più giovani. La minore durata dell’esposizione ed il cambio dei comportamenti potevano, almeno in parte, spiegare le differenze riscontrate.

Lo stesso studio veniva ripetuto nel 1991. Dei 50068 utenti valutati, 14521 risultavano sieropositivi (29%). Stratificando l’utenza per sesso e tipologia (nuovi o vecchi uten-

ti) si osservava ancora un trend nella proporzione di soggetti infetti che andava da un minimo di 15,9% nei nuovi ingressi di sesso maschile ad un massimo del 41,2% nei vecchi utenti di sesso femminile (Tabella 3), con un odds ratio (O.R.) in crescita da 1 nel gruppo di riferimento (nuovi clienti di sesso maschile) a 3.7 (vecchi clienti di sesso femminile). Il decremento nella prevalenza di anticorpi anti-HIV riscontrata nei nuovi ingressi in trattamento può in parte essere spiegata dalla minore durata dell'esposizione alla droga in questi soggetti, ma fa sicuramente ipotizzare un rallentamento della circolazione virale nei nuovi tossicodipendenti.

**Tabella 3: Proporzione di soggetti sieropositivi per HIV divisi per tipologia di utenza (nuovi ingressi vecchi) e per sesso**

	Nuovi		Vecchi		Totale
	M	F	M	F	
HIV +	2218	524	9421	2358	14521
HIV -	11692	2110	18379	3366	35547
TOT.	13910	2634	27800	5724	50068
% HIV +	15.9	19.9	33.9	41.2	29.0
O.R. *	1.0	1.3	2.7	3.7	

O.R. = odds ratio (stima del rischio relativo)

\* Chi square per il trend,  $p < 0.001$

I dati relativi al 1991 confermano inoltre le ampie variazioni geografiche già in precedenza rilevate.

Il tasso di prevalenza inferiore si osservava in Campania (6%), il più elevato negli utenti della Lombardia (42%). La proporzione di soggetti sieropositivi risultava mediamente più elevata nelle regioni dell'Italia settentrionale, essendo del 40,7% in Emilia Romagna e del 38,5% in Liguria (Tabella 4).

**Tabella 4: Tassi di prevalenza in utenti dei Ser.T. per regione**

REGIONE	N. HIV +	TOT.	%HIV+	I.C.95%
VAL D'AOSTA	32	203	15.8	10.5-21.0
PIEMONTE	925	4226	21.9	20.6-23.1
LOMBARDIA	5315	12558	42.3	41.5-43.2
BOLZANO	115	369	31.2	26.3-36.0
TRENTO	118	449	26.3	22.1-30.5
VENETO	1035	4264	24.3	23.0-25.6
FRIULI V. G.	184	1317	14.0	12.1-15.9
LIGURIA	981	2550	38.5	36.6-40.4
EMILIA ROMAGNA	2078	5110	40.7	39.3-42.0
TOSCANA	281	1390	20.2	18.1-22.4
UMBRIA	218	712	30.6	27.2-34.1
MARCHE	228	759	30.0	26.7-33.4
LAZIO	1025	3560	28.8	27.3-30.3
ABRUZZO	85	590	14.4	11.5-17.3
MOLISE	9	93	9.7	4.5-17.6
CAMPANIA	194	3350	5.8	5.0-6.6
PUGLIA	589	4214	14.0	12.9-15.0
BASILICATA	61	276	22.1	17.0-27.2
CALABRIA	148	488	30.3	26.1-34.5
SICILIA	180	1650	10.9	9.4-12.4
SARDEGNA	720	1940	37.1	34.9-39.3
TOTALE	14521	50068	29.0	28.6-29.4

Il fenomeno delle variazioni regionali era già stato descritto in altri paesi europei (basti pensare che la prevalenza di anticorpi anti-HIV è del 5% a Glasgow e 50% a Edimburgo) (7).

Ad ulteriore riprova dell'estrema variabilità geografica, uno studio effettuato a Roma mostrava differenze significative nei diversi enti di assistenza localizzati all'interno della stessa area urbana (8). E' da rilevare comunque che i tossicodipendenti afferenti ai servizi possono non essere rappresentativi di tutti i tossicodipendenti italiani, e che possibili distorsioni ("bias" di selezione) potrebbero essere determinati da differenze nella modalità di accesso ai centri e dai servizi da essi offerti (es. metadone, test sierologico, etc.).

Probabilmente, occorre considerare l'epidemia da HIV nei tossicodipendenti come un insieme di piccole epidemie locali.

Informazioni diverse da quelle fornite dalle indagini di prevalenza provengono da studi longitudinali eseguiti al fine di stimare l'incidenza di nuove infezioni in soggetti inizialmente sieronegativi.

Diversi studi sono stati condotti nella seconda metà degli anni ottanta. Nell'area metropolitana di Milano l'incidenza annuale di nuove infezioni si aggirava sul 7% anni-persona nel 1987-88, pur con ampie variazioni a seconda della fascia urbana considerata, e scendeva a poco più del 3% nell'ultimo triennio 1987-89, ed al 4% nel triennio successivo; ciò a fronte di un tasso di prevalenza del 30-35% costante a partire dal 1985, ma che diminuiva sensibilmente dopo il 1990 (9,10,11).

I dati riportati forniscono alcuni utili elementi di lettura che possono spiegare la stabilizzazione, o addirittura la tendenza alla diminuzione, dei tassi di prevalenza a partire dal 1985-86. I nuovi ingressi, in gran parte ancora sieronegativi, diluirebbero la concentrazione di soggetti infetti nella popolazione studiata, con conseguente diminuzione della prevalenza totale; ciò soprattutto in presenza di tassi di incidenza di infezione da HIV relativamente bassi. Si deve inoltre tener conto di altri fattori che contribuirebbero a stabilizzare la prevalenza quali l'eccesso di mortalità (soprattutto per AIDS) fra i tossicodipendenti sieropositivi, e l'uscita dalla scena della droga di una parte di essi. Il fenomeno caratterizzato da una relativa stabilizzazione del tasso di prevalenza di anticorpi anti-HIV in presenza di un tasso di nuove infezioni in lento ma costante decremento era stato osservato anche a New York (12).

L'osservato decremento dei tassi di incidenza induce a ipotizzare che si stia raggiungendo la saturazione di sottogruppi ad elevata frequenza di comportamenti a rischio. Resta però ancora oggi un'ampia popolazione di soggetti suscettibili, potenzialmente a rischio di contrarre l'infezione.

Si tratta dei tossicodipendenti più giovani, con una storia di droga relativamente breve. Infatti, si può osservare come i nuovi ingressi ai servizi siano rappresentati da soggetti giovani, con bassa probabilità di essere infetti. Se il positivo cambio dei comportamenti non verrà mantenuto e la frequenza delle pratiche a rischio tornerà di nuovo ad essere elevata fra i nuovi tossicodipendenti, allora l'incidenza di nuove infezioni potrà di nuovo divenire elevata.

## **QUALE PREVENZIONE?**

La valutazione dei programmi di prevenzione ha mostrato che non esiste un unico approccio in grado di arginare la diffusione dell'infezione da HIV nei tossicodipendenti. Per

questo motivo, a livello internazionale, è prevalsa la scelta di favorire l'adozione di strategie pragmatiche volte a ridurre il rischio di infezione, che si avvalgono di diversi strumenti. Fra questi ricorderemo i programmi di scambio delle siringhe, ed i programmi di mantenimento a base di metadone.

I primi, utilizzati soprattutto in Gran Bretagna ed in Olanda, facilitano il contatto fra tossicodipendente e strutture socio-sanitarie, e tendono a ridurre la frequenza di riutilizzo delle siringhe contaminate. I programmi con farmaci sostitutivi (metadone) si pongono come obiettivo prioritario quello di determinare una diminuzione della frequenza di iniezione di eroina da strada e, conseguentemente, della riutilizzazione di siringhe già usate. Naturalmente, affinché questi programmi funzionino è necessario che il metadone venga utilizzato a dosi appropriate e per periodi sufficientemente lunghi.

Infatti, la frequenza di autosomministrazione di eroina da strada è inversamente proporzionale alla dose di metadone somministrata (13).

L'approccio pragmatico si pone quindi come obiettivo quello di ridurre il rischio di contrarre un'infezione potenzialmente letale da parte di un tossicodipendente che ha deciso di non smettere di bucarsi e, lungi dal rappresentare un'alternativa ai programmi di disassuefazione/detossificazione, si impone come scelta umanitaria obbligata nei casi in cui (e sono una larga maggioranza) l'astinenza dall'uso di droga non sia una proposta temporaneamente praticabile.

## **STORIA NATURALE DELL'INFEZIONE DA HIV NEI TOSSICODIPENDENTI**

Uno dei nodi da sciogliere nell'epidemiologia dell'AIDS in Italia è quello relativo alla storia naturale dell'infezione da HIV nei tossicodipendenti. Infatti, gli studi condotti sin ad ora sono stati eseguiti principalmente su omosessuali maschi americani. Da questi studi è risultato che il periodo di incubazione mediano dell'AIDS (ovverossia il tempo impiegato affinché il 50% dei sieroconvertiti sviluppi l'AIDS) è di circa 10 anni (15).

Riportiamo di seguito i risultati di uno studio italiano il cui obiettivo è quello di valutare eventuali differenze nella progressione dell'infezione fra tossicodipendenti e soggetti che hanno acquisito l'infezione per via sessuale (15). Sono stati arruolati, sino al 30.06.91, 942 soggetti: 564 tossicodipendenti, 229 omosessuali maschi, e 149 soggetti che hanno acquisito l'infezione per via eterosessuale sono stati reclutati e seguiti presso 16 centri clinici. L'età media era nei tre gruppi rispettivamente di 25, 33 e 28 anni. 257 soggetti (27%) erano di sesso femminile. L'intervallo di sieroconversione (tempo intercorso fra l'ultimo test negativo ed il primo test positivo) era di 8 mesi. Il tempo mediano di follow-up era di 45 mesi nei tossicodipendenti, 41 mesi negli omosessuali, e di 36 mesi nei contatti eterosessuali.

Il rischio di sviluppare l'AIDS a 6 anni dalla sieroconversione era del 23% nei tossi-



codipendenti, e del 26% negli omosessuali. L'età alla sieroconversione era il miglior predittore di progressione verso l'AIDS. Il rischio era maggiore nei soggetti di età >35 anni, più basso in quelli con età <25 anni. Aggiustando per età, le differenze fra le diverse categorie di trasmissione si annullavano. Il tasso di progressione non differiva confrontando i soggetti di sesso maschile e femminile. In conclusione, i modelli di predizione dell'epidemia di AIDS devono tener conto del fattore età, mentre trascurabile appare l'effetto attribuibile alle diverse modalità di acquisizione dell'infezione da HIV.

Limitando l'analisi ai soli tossicodipendenti, non si notava alcuna differenza nel tasso di progressione fra coloro che avevano smesso di bucarsi entro il primo anno dopo la sieroconversione e gli altri che avevano continuato ad utilizzare droghe per via endovenosa.

Risultati e conclusioni del tutto sovrapponibili si raggiungevano studiando l'andamento dei linfociti CD4+ negli stessi gruppi di soggetti sieroconvertiti. All'arruolamento, in media, i tossicodipendenti avevano valori superiori rispetto ai contatti sessuali.

La differenza si annullava dopo stratificazione per età, essendo i soggetti più anziani quelli con numero di CD4+ più basso. I tossicodipendenti erano infatti mediamente più giovani dei soggetti appartenenti alle altre categorie di trasmissione. Il numero dei CD4+ continuava a declinare a 3 anni dalla sieroconversione, ma le differenze fra le diverse fasce di età tendevano ad attenuarsi. All'analisi multivariata, il numero di CD4+ risultava essere il miglior predittore precoce di progressione verso l'AIDS.

I dati presentati suggeriscono che l'età condiziona un rapido declino dei CD4+ dopo la sieroconversione. Dopo il primo anno, i CD4+ declinano più rapidamente nei soggetti che hanno, all'arruolamento, valori più elevati. Infine, un basso numero di CD4+ entro un anno dalla sieroconversione è indipendentemente associato alla progressione verso l'AIDS.

L'insieme dei risultati suggerisce che l'uso di droghe per via endovenosa non accelera la progressione verso l'AIDS. Anzi, in virtù della giovane età media, si può stimare che i tempi di incubazione dell'AIDS nei tossicodipendenti siano più lunghi rispetto a quelli riscontrati negli omosessuali maschi americani.

## CONCLUSIONI

I dati presentati confermano che i tossicodipendenti sono la popolazione che sostiene l'epidemia di AIDS/HIV in Italia. L'andamento dei casi di AIDS ed il lungo tempo di incubazione stimato per i tossicodipendenti suggeriscono che la coda dell'epidemia di AIDS nel nostro paese sarà lunga. E' quindi necessario prepararsi a sostenere il carico della gestione dei sieropositivi, nonché mettere in atto strategie di controllo pragmatiche dell'infezione da HIV per arrestare l'ulteriore diffusione dell'epidemia.

## **Bibliografia**

1. Haverkos HW, Lange WR. Serious infections other than human immunodeficiency virus among intravenous drug abusers. *JID* 1990; 161: 894-902.
2. Perucci CA, Davoli M, Rapiti E, Abeni D, Forastiere F. Mortality of intravenous drug users in Rome: a cohort study. *Am J Publ Health* 1991; 81: 1307-1310.
3. Hartnoll R, Lewis R, Mitcheson, Bryer S. Estimating the prevalence of opioid dependence. *Lancet* 1985; i: 203-205.
4. Parolin A, Mariani F, Serpelloni G. Tossicodipendenza da oppiacei: un aggiornamento epidemiologico. CNR Pisa, 1977.
5. Vaillant GE. Twelve-year follow-up of New York narcotic addicts. II. The natural history of a chronic disease. *N Engl J Med* 1966; 275: 1282-1288.
6. Titti F, Lazzarin A, Costigliola P. et al. HIV seropositivity in IV drug abusers in three cities of Italy. *Journal of Medical Virology* 1987; 23: 241-248.
7. Follet EAC, Mc Intyre A, O'Donnel B, et al. HTLV-III antibody in drug abusers in the West of Scotland: the Edinburgh connection. *Lancet* 1986; 1: 446.
8. Rezza G. Regional variations in HIV seroprevalence among injecting drug users in Italy. *Rev Epidem et Santé Publique* 1990; 38: 263-264.
9. Nicolosi A, Lazzarin A. HIV seroconversion rates in intravenous drug abusers from Northern Italy. *Lancet* 1989; ii: 269.
10. Titti F, Rezza G, Verani P, et al. HIV, HTLV-I, and HBV infections in a cohort of Italian intravenous drug abusers: analysis of risk factors. *J Acquired Immune Deficiency Syndrome* 1988; 1: 405-411.
11. Zaccarelli M, Rezza G, Girardi E, et al. Monitoring HIV trends in injecting drug users: an Italian experience. *AIDS* 1990; 4: 1007-1010.
12. Des Jarlais D, Friedman S, Novick DM, et al. HIV-1 infection among intravenous drug users in Manhattan, New York City, from 1977 through 1987. *JAMA* 1989; 261: 1008-1012.
13. Dole VP. Methadone treatment and the acquired immunodeficiency syndrome epidemic. *JAMA* 1989; 262: 1681-1682.
14. Rutherford GW, Lifson AR, Hessel NA, et al. Course of HIV-1 infection in a cohort of homosexual and bisexual men: an 11 year follow-up study. *Br Med J* 1990; 301: 1183-1188.
15. Rezza G, and the Italian Seroconversion Study. Disease progression and early predictors of AIDS in HIV-seroconverted injecting drug users. *AIDS* 1992; 6: 421-426.
16. Don C. Des Jarlais, Samuel R. Friedman, Kacht Choopnya, Syphak Vauchiseni and Thomas P. Ward International epidemiology of HIV and AIDS among injecting drug users. *AIDS* 1992; 6: 1053-1068.