

LA MORTALITA' NEI TOSSICODIPENDENTI DA EROINA

Marina Davoli (1), Carlo Alberto Perucci (1), Anna Maria Bargagli (1), Daniela D'Ippoliti (1), Fabrizio Faggiano (2), Giorgio Merlo (3)

(1) Osservatorio Epidemiologico Regione Lazio

(2) Dipartimento di Igiene e Medicina di Comunità - Università di Torino

(3) Coordinamento per le Tossicodipendenze USL/1 Torino

INTRODUZIONE

La valutazione dell'impatto sulla salute dell'uso di droga non è semplice, anche in considerazione della difficoltà a reperire dati di occorrenza di danni alla salute nella popolazione dei tossicodipendenti. Uno dei metodi più appropriati è quello di studiare come e per quali cause muoiono i tossicodipendenti. Esistono in letteratura numerosi dati relativi alla mortalità da intossicazioni acute nei tossicodipendenti (1-3); pochi sono, però, gli studi longitudinali che analizzano la mortalità totale e per causa. Uno studio condotto negli USA su tossicodipendenti da morfina afferenti ad un servizio di trattamento nel 1920 (4) ha evidenziato che l'età media alla morte era di circa 13 anni più bassa di quella della popolazione generale. Le cause principali di morte erano le malattie a trasmissione sessuale, la cirrosi e le cause violente. In Inghilterra, uno studio di mortalità su tossicodipendenti registrati nel periodo 1947-1967, ha evidenziato un tasso di mortalità del 27 per 1000, 28 volte superiore a quello della popolazione generale della stessa età e sesso (5). Più del 60% dei decessi era dovuto a overdose o cause violente, il 20% a infezioni.

Uno studio di mortalità di una coorte di circa 3000 tossicodipendenti da eroina, afferenti ai vari servizi di assistenza degli USA dal 1969 al 1973 (6), ha evidenziato un tasso di mortalità del 15.2 per 1000, 14 volte superiore a quello della popolazione generale della stessa età e sesso. Il 72% dei decessi era attribuibile a cause violente. Gli stessi Autori (7) hanno seguito per ulteriori sei anni un campione di tossicodipendenti sopravvissuti al precedente follow-up, riportando un tasso di mortalità pari a 13.8 per 1000, sette volte maggiore di quello della popolazione generale.

In uno studio condotto a Copenaghen dal 1973 al 1980 (8), si è osservato un tasso di mortalità annuale del 2%, venti volte superiore a quello della popolazione generale. Il 77% dei decessi era attribuibile ad overdose e solo il 4% a cause naturali. Uno studio di mortalità è stato condotto anche in Svezia (9), dove si è osservato un eccesso di mortalità

La mortalità nei tossicodipendenti

rispetto alla popolazione generale di circa 5 volte.

Per studiare l'impatto dell'epidemia di AIDS sulla mortalità dei tossicodipendenti, è stato condotto uno studio di follow-up (10) dei soggetti entrati nel programma di mantenimento a metadone tra il 1984 e il 1987 a New York; la mortalità totale è aumentata dal 13 per 1000 nel 1984 al 44 per 1000 nel 1987.

In uno studio effettuato tra i tossicodipendenti di New York (11) viene riportato che la mortalità era aumentata del 400% tra il 1980 e il 1986; le più frequenti cause di morte erano l'overdose, l'AIDS, la polmonite, la cirrosi ed altre malattie infettive. Il numero assoluto di decessi per overdose e cause violente è rimasto pressoché costante dal 1979 al 1986, mentre la proporzione dei decessi dovuti a queste cause era progressivamente diminuita.

La situazione italiana, dal 1980 al 1988, può essere esemplificata dallo studio di mortalità dei tossicodipendenti di Roma (12). E' stata studiata una coorte di tossicodipendenti, rivoltisi almeno una volta, nel periodo 1980-1988, ad alcuni servizi di assistenza (SAT) di Roma inclusi nello studio. Il tasso di mortalità totale è stato del 9.96 per 1000, con un eccesso di mortalità per tutte le cause di 10 volte superiore a quello della popolazione generale dello stesso sesso ed età.

In Italia, fino al 1988, l'impatto dell'AIDS sulla mortalità dei tossicodipendenti era trascurabile; nella popolazione studiata è comparsa per la prima volta come causa di morte, nel 1986, ed è responsabile, nel 1988, dell'11% dei decessi.

Per studiare l'impatto dell'AIDS sulla mortalità complessiva dei tossicodipendenti e per valutare l'esistenza di differenze geografiche della mortalità dei tossicodipendenti in Italia, il follow-up della coorte romana è stato esteso al 1992 e sono state arruolate altre popolazioni di tossicodipendenti a Napoli, Torino, Cagliari e in Lombardia. Il follow-up di alcune di queste coorti è ancora in corso, per cui verranno qui presentati i risultati dell'aggiornamento del follow-up della coorte romana ed il confronto dell'andamento della mortalità per tutte le cause a Roma e Torino.

METODOLOGIA

Popolazione in studio

Sono stati selezionati per questo studio tre dei principali Servizi di assistenza ai tossicodipendenti di Roma (SerT) e tutti i SerT del Comune di Torino. Le informazioni raccolte dalle cartelle cliniche di questi servizi hanno consentito di arruolare una coorte di tutti i tossicodipendenti che si erano presentati a questi centri almeno una volta nel periodo 1980-91 a Roma e 1978-1992 a Torino. Nello studio sono stati inclusi solo i tossicodipendenti per i quali erano disponibili le informazioni anagrafiche complete necessarie all'accertamento dello stato in vita.

Follow-up

Lo stato in vita al 31 Dicembre 1992 é stato accertato presso i comuni di ultima residenza. La causa di morte é stata accertata mediante:

- a. record linkage con il file di mortalità ISTAT per i decessi avvenuti tra il 1980 e il 1989;
- b. ottenendo direttamente i certificati di morte per i decessi avvenuti dal 1990 al 1992 o non riscontrati con il metodo del record linkage.

Le cause di morte, relativamente al punto b) sono state codificate da un esperto, sulla base della IXa revisione della Classificazione Internazionale delle Malattie (ICD-9), mentre il linkage forniva direttamente i codici stessi. Per il calcolo degli anni-persona (13), ciascun soggetto ha contribuito dalla data di ingresso nella coorte fino al termine del 1992, o alla data di morte.

A Roma é stato arruolato un totale di 4.967 soggetti; 306 sono stati esclusi, perché i dati di identificazione delle loro schede non erano sufficienti a verificare lo stato in vita. Il follow-up della coorte romana é completo al 95%; i soggetti persi al follow-up sono stati considerati vivi al termine dello studio. L'81% dei soggetti inclusi nell'analisi sono maschi di età media 24.3 anni, il 19% femmine di età media 24.1 anni; più del 95% fanno uso di eroina per via endovenosa.

A Torino é stato arruolato un totale di 13.000 soggetti che rappresentavano l'archivio individuale non nominativo dei contatti presso i SerT di Torino dal 1978 al 1992; per 10.000 soggetti é stata possibile l'attribuzione dell'identificativo nominativo; 8528 avevano i dati sufficienti per la verifica dello stato in vita. L'analisi qui presentata si riferisce solo ai 5.804 soggetti per i quali il follow-up é completo e la data di contatto é nota. L'82% dei soggetti inclusi nell'analisi sono maschi di età media 23.7 anni, il 18% femmine di età media 23.1 anni; più del 95% fanno uso di eroina per via endovenosa.

Analisi dei dati

Per il calcolo degli anni-persona é stato utilizzato il programma statistico OCMAP (14); ciascun soggetto ha contribuito dalla data di ingresso nella coorte fino al termine del 1992, o alla data di morte; i soggetti persi al follow-up sono stati considerati vivi al termine dello studio.

Per confrontare la mortalità dei tossicodipendenti con quella della popolazione generale sono stati utilizzati i Rapporti Standardizzati di Mortalità (SMR) ed i loro limiti di confidenza al 95% (95% CI). Questa analisi é stata condotta solo per la coorte romana, il cui follow-up era completo. I decessi attesi per tutte le cause e per causa, escluse AIDS

ed overdose, sono stati calcolati utilizzando i tassi laziali di mortalità, età e sesso specifici, applicati ai corrispondenti anni-persona di osservazione della coorte.

Per l'analisi dell'andamento temporale della mortalità dei tossicodipendenti di Roma sono stati calcolati i tassi standardizzati diretti di mortalità per tutte le cause, per overdose e per AIDS, biennali, utilizzando come popolazione standard la distribuzione degli anni-persona di tutta la coorte.

Per il confronto geografico dell'andamento temporale della mortalità tra i tossicodipendenti di Roma e Torino, sono stati calcolati i tassi standardizzati diretti di mortalità per tutte le cause, biennali, utilizzando come popolazione standard la distribuzione degli anni-persona delle due coorti.

RISULTATI

La mortalità nei tossicodipendenti a Roma.

I decessi attesi in questa coorte, sulla base dei tassi di mortalità età e sesso specifici della popolazione generale nello stesso periodo, sono 39.6, mentre i decessi osservati 639 (SMR = 16.12; 95% CI = 14.89 - 17.42). Le tabelle 1 e 2 mostrano la mortalità specifica per sesso e causa.

Sebbene l'overdose e l'AIDS siano responsabili di più del 50% dei decessi, si è riscontrato un eccesso di mortalità in ambedue i sessi per tutte le cause, anche quelle per le quali non sono disponibili evidenze sulla associazione con l'uso di sostanze stupefacenti. Si evidenzia inoltre un eccesso di mortalità molto rilevante per cause mal definite.

L'SMR per tutte le cause è più alto per le femmine che per i maschi, anche se i tassi di mortalità sono simili (16.1 e 14.7/1000 anni-persona nei maschi e nelle femmine rispettivamente).

L'andamento temporale della mortalità, illustrato in Figura 1, mostra una diminuzione della mortalità nella prima metà degli anni '80, fino ad un minimo nel 1986, dopo di che si osserva un aumento della mortalità totale attribuibile principalmente ad un aumento della mortalità per overdose ed AIDS che vanno ad aggiungersi alla mortalità per altre cause. Si passa da un tasso standardizzato di mortalità del 7.8 per 1000 nel biennio 1985-86 a 23.8 per 1000 nel 1991-92. La mortalità per overdose passa dal 2.1 per 1000 nel biennio 1985-86 al 5.9 per 1000 nel biennio 1991-92. La mortalità per AIDS è dello 0.1 per 1000 nel 1986 e sale al 12.1 per 1000 nel biennio 1991-92.

Tabella 1: Mortalità causa specifica tra i tossicodipendenti di sesso maschile, Roma 1980-1992. 32.734 anni-persona
(O=decessi osservati; A=decessi attesi; SMR=rapporto standardizzato di mortalità; LC 95%; Limiti di Confidenza al 95%).

CAUSA DI MORTE*	O	A	SMR**	LC 95%***
Tutte le cause (000-999)	528	35.75	14.77	13.54-16.08
Malattie infettive (000-139)	7	0.38	18.37	7.38-37.85
Tumori maligni (140-239)	18	5.59	3.22	1.91-5.08
AIDS (279)	150	-	-	- -
Overdose (304)	150	-	-	- -
Malattie Sistema circolatorio (390-459)	31	4.58	6.76	4.59-9.60
Malattie Apparato respiratorio (460-519)	7	0.83	8.48	3.41-17.47
Malattie Apparato digerente (520-579)	42	1.98	21.20	15.28-28.65
Cirrosi (571)	35	1.32	26.44	18.42-36.77
Cause violente (800-999)	84	15.09	5.57	4.44-6.89
Stati morbosi mal definiti (780-799)	9	0.25	36.00	16.44-68.32
Cause sconosciute	17	-	-	- -

* Le cause di morte sono codificate secondo la Classificazione Internazionale delle Malattie, Nona Revisione, 1975.

** Gli SMR non sono stati calcolati per quelle categorie con meno di due decessi osservati.

*** Test a due code.

Tabella 2: Mortalità causa specifica tra i tossicodipendenti di sesso femminile, Roma 1980-1992. 7.525 Anni-persona (O=decessi osservati; A=decessi attesi; SMR=Rapporto standardizzato di mortalità; LC 95%; Limiti di confidenza al 95%).

CAUSA DI MORTE*	O	A	SMR**	LC 95%***
Tutte le cause (000-999)	111	3.88	28.59	23.52-34.44
Malattie infettive (000-139)	2	0.06	35.31	4.27-127.54
Tumori maligni (140-239)	4	1.32	3.04	0.83-7.78
AIDS (279)	40	-	-	- -
Overdose (304)	26	-	-	- -
Malattie del sistema circolatorio (390-459)	6	0.65	9.29	3.41-20.21
Malattie apparato respiratorio (460-519)	9	0.15	59.93	3.41-20.21
Malattie apparato digerente (520-579)	6	0.17	34.37	12.62-74.82
Cirrosi (571)	6	.09	67.23	24.67-146.32
Cause violente (800-999)	10	0.86	11.63	5.57-21.38
Stati morbosi mal definiti (780-799)	1	0.03	-	- -
Cause sconosciute	3			

* Le cause di morte sono codificate secondo la Classificazione Internazionale delle Malattie, Nona Revisione, 1975.

** Gli SMR non sono stati calcolati per quelle categorie con meno di due decessi osservati.

*** Test a due code.

Figura 1 : Mortalità per Overdose e AIDS nei Tossicodipendenti

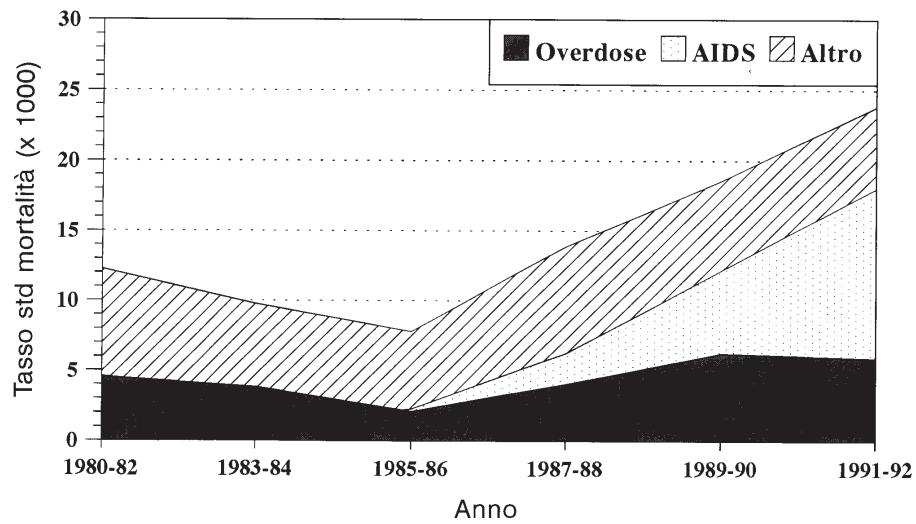
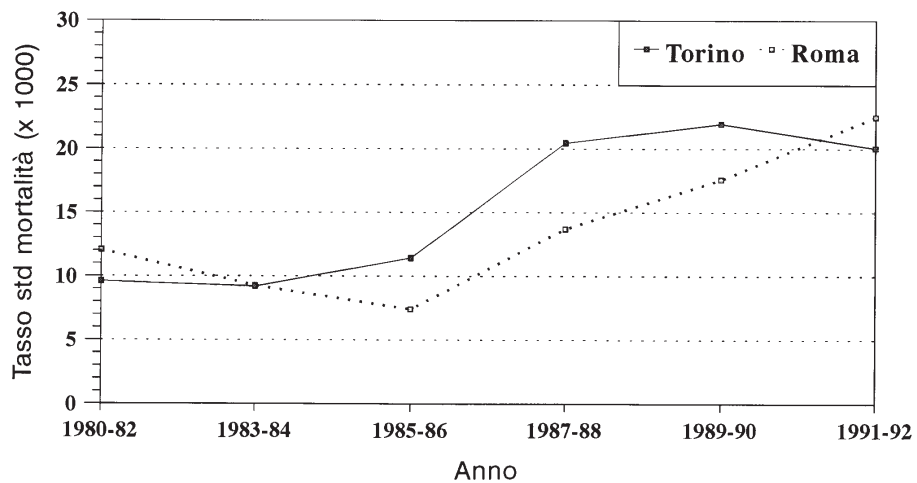


Figura 2 : Confronto geografico di mortalità tra le due coorti, e andamento temporale dei tassi standardizzati di mortalità totale



La mortalità nei tossicodipendenti a Roma e Torino: 1980-1992

Per quanto riguarda il confronto geografico di mortalità tra le due coorti, l'accertamento ancora incompleto delle cause di morte a Torino non consente un confronto della mortalità per causa, ma solo un confronto dell'andamento temporale dei tassi standardizzati di mortalità totale, illustrato in Figura 2.

L'andamento temporale della mortalità totale nelle due città è sostanzialmente sovrapponibile. La mortalità nei tossicodipendenti di Torino è maggiore della mortalità dei tossicodipendenti di Roma (Tabella 3) nel periodo 1985-86 (11.4/1000 rispetto a 7.41/1000), 1987-88 (20.45/1000 rispetto a 13.71/1000) e 1989-90 (21.94/1000 rispetto a 17.57/1000).

DISCUSSIONE

Questo studio dimostra che il rischio di mortalità tra i tossicodipendenti rispetto alla popolazione generale, è 15 volte più alto tra i maschi e 28 volte tra le femmine. Sebbene più della metà dei decessi è dovuto ad overdose ed AIDS, si osserva un eccesso di mortalità per tutte le grandi cause specifiche, compresi i tumori, sia nei maschi che nelle femmine. La mortalità per AIDS ed overdose, inoltre, è verosimilmente sottostimata in questa coorte, in considerazione del rilevante eccesso di mortalità osservato per "cause mal definite", che probabilmente includono anche casi di decessi per overdose ed AIDS.

Oltre al sesso e all'età, non è stato possibile controllare per altri potenziali confondenti (come la classe sociale, il fumo di sigaretta e l'uso di alcool). Parte dell'aumento del rischio di mortalità potrebbe essere spiegato dal fatto che i tossicodipendenti appartengono alle classi sociali più disagiate.

Uno studio condotto nel Nord Italia ha dimostrato che le differenze di mortalità per tutte le cause non sono maggiori del doppio, nelle diverse classi sociali (15), e quindi differenze di stato sociale potrebbero spiegare solo una minima parte di questo eccesso di rischio.

Questi dati concordano con quelli di altri studi per l'eccesso di mortalità per cirrosi, endocardite, setticemia, traumi, suicidi, cardiopatie non infettive e per AIDS (4-11,16).

L'eccesso di tumori osservato non era mai stato riportato precedentemente in letteratura, sebbene fosse stato riportato, da altri autori, che l'incidenza di tumori nei tossicodipendenti positivi per HIV era maggiore rispetto ai tossicodipendenti sieronegativi (17,18). Un'analisi preliminare della mortalità totale e per causa ha evidenziato una mortalità maggiore nei tossicodipendenti positivi per HIV rispetto ai tossicodipendenti sieronegativi per HIV. L'analisi dell'associazione tra status HIV e mortalità, in particolare per tumori o altre malattie croniche è resa difficile dal potenziale bias di classificazione do-

Tabella 3: Tassi di mortalità standardizzati per tutte le cause, nei tossicodipendenti. Roma-Torino, 1980-1992;
(LC 95%, Limiti di Confidenza al 95%).

ANNI	ROMA		TORINO	
	Tasso (x1000)	LC 95%	Tasso (x1000)	LC 95%
1980-82	12.06	9.0-16.16	9.60	6.53-14.11
1983-84	9.26	7.01-12.22	9.21	6.35-13.35
1985-86	7.41	5.57-9.85	11.43	8.34-15.66
1987-88	13.71	12.24-16.73	20.45	16.76-24.95
1989-90	17.57	15.15-20.38	21.94	18.59-25.89
1991-92	22.47	19.71-25.62	20.05	17.43-23.06

vuto ad una maggiore probabilità di diagnosticare la positività per HIV a seguito della diagnosi di tumore. Un elemento molto importante per l'analisi di questa associazione è il rapporto tra incidenza di infezione HIV, piuttosto che prevalenza, e mortalità. A questo proposito è in corso di elaborazione un modello di imputazione multipla, che permette di attribuire una data di incidenza di infezione ad una coorte di infetti prevalenti (19). Questa analisi permetterà di valutare in maniera più appropriata l'associazione tra infezione HIV e mortalità.

Nella interpretazione dell'eccesso di mortalità per tumori osservato in questa coorte di tossicodipendenti, va tenuto presente inoltre il potenziale effetto confondente del fumo di sigaretta e dell'uso di alcool, data la loro forte associazione con il consumo illecito di droga (20,21).

Per quanto riguarda l'andamento temporale della mortalità dei tossicodipendenti a Roma, si è osservata una diminuzione della mortalità dal 1980 al 1986, quindi un progressivo aumento, caratterizzato in particolare da un aumento della mortalità per overdose ed AIDS che si sono aggiunte alla mortalità per altre cause. In termini di mortalità proporzionale è interessante notare che nel periodo 1980-88 l'AIDS era responsabile solo dell'8% dei decessi nei maschi e del 2% nelle femmine, mentre l'overdose del 32% nei

La mortalità nei tossicodipendenti

maschi e del 41% nelle femmine; nel periodo complessivo 1980-92 l'AIDS é responsabile del 28% dei decessi nei maschi e del 36% nelle femmine, l'overdose del 28% nei maschi e del 23% nelle femmine.

Il confronto dell'andamento temporale della mortalità nei tossicodipendenti a Roma e Torino, seppur limitato ad una analisi della mortalità totale e non per causa, non ha mostrato sostanziali differenze, il che suggerirebbe l'esistenza di determinanti della mortalità non legati a caratteristiche locali, quanto piuttosto ad aspetti di carattere più generale e nazionale.

CONCLUSIONI

In conclusione i nostri risultati, in accordo con quelli di altri studi condotti in altre parti del mondo, dimostrano in maniera coerente l'impatto della tossicodipendenza sulla mortalità giovanile nelle aree metropolitane. Tale fenomeno era evidente già prima della comparsa dell'AIDS e nei primi anni dell'epidemia.

In una prima fase, pre-AIDS, l'overdose e le cause violente rappresentavano le cause più frequenti di morte. Successivamente, le malattie infettive, la cirrosi e quindi l'AIDS hanno costituito una quota sempre crescente del totale dei decessi. E' interessante notare che, mentre negli Stati Uniti l'impatto dell'AIDS sulla mortalità dei tossicodipendenti era già evidente negli anni 1986 e 1987, in Italia esiste un ritardo di circa tre anni, rispetto alla città di New York, nella comparsa dell'effetto AIDS sulla mortalità dei tossicodipendenti.

Bibliografia

1. Zimney EL, Luke JL. Narcotic-related deaths in the District of Columbia: 1971-1979. *Journal of Forensic Sciences* 1981;26(3):462-9.
2. Montagna M, Crippa O. Drug abuse and death in Italy. *Ann Ist Super Sanità* 1982;18(4):801-4.
3. Reig P, Sanz P, Marti G et al. Opioid related deaths in Barcelona 1981-86. Letter. *Lancet* 1987;2(8557):508-9.
4. Musto DF, Ramos MR. Notes on the American medical history: a follow-up study of the New Haven morphine maintenance clinic of 1920. *N Engl J Med* 1981;304:1071-7.
5. Bewley TH, Ben-Aire O, James IP. Morbidity and mortality from heroin dependence 1: survey of heroin addicts known to the Home Office. *Br Med J* 1968;1:725-6.
6. Joe GW, Lehman W, Simpson DD. Addict death rates during a four-year posttreatment follow-up. *Am J Public Health* 1982;72:703-9.
7. Joe GW, Simpson DD. Mortality rates among opiate addicts in a longitudinal study. *Am J Public Health* 1987;77:347-8.
8. Haastrup S, Jepsen PW. Seven year follow-up of 300 young drug abusers. *Acta Psychiatrica Scand* 1984;70:503-9.
9. Engstrom A, Adamsson C, Allebeck P et al. Mortality in patients with substance abuse: a follow-up in Stockholm County, 1973-1984. *Int J Addict* 1991;26(1):91-106.
10. Selwyn PA, Hartel D, Wasserman W, Drucker E. Impact of the AIDS epidemic on morbidity and mortality among intravenous drug users in a New York City methadone maintenance program. *Am J Public Health* 1989;79:1358-62.
11. Stoneburner RL, Des Jarlais DC, Benezra D, et al. A larger spectrum of severe HIV-1 related disease in intravenous drug users in New York City. *Science* 1988;242:916-9.
12. Perucci CA, Davoli M, Rapiti E, Abeni DD, Forastiere F. Mortality of intravenous drug users in Rome: a cohort study. *Am J Public Health* 1991; 81(10):1307-1310.
13. Lagorio S, Forastiere F, Perucci CA, et al. Cause of death ascertainment in follow-up studies: comparison of procedures available in Italy. *Epidemiol Prev* 1987;31:57-61.
14. OCMAP, version 2.0 May 1989. Department of Biostatistics Graduate School of Public Health, University of Pittsburgh; Pittsburgh, PA 15621.
15. Costa G, Ciccone G, Vineis P. Mortality by job and economic activity in the Turin longitudinal study. *Epidemiol Prev* 1989;38:14-29.
16. Dressler FA, Roberts WC. Modes of death and types of cardiac diseases in opiate addicts: analysis of 168 necropsy cases. *Am J Cardiol* 1989;64(14):909-20.
17. Gachupin-Garcia A, Selwyn P, Salisbury Budner N. Population-based study of malignancies and HIV infection among injecting drug users in a New York City methadone treatment program, 1985-1991. *AIDS* 1992; 6:843-848.
18. Fraire AE, Awe RJ. Lung cancer in association with Human Immunodeficiency Virus infection. *Cancer* 1991; 70:432-436.
19. Munoz A, Carey V, Taylor JMG, Chmiel JS, Kingsley L, VanRaden M, Hoover DR. Estimation of time since exposure for a prevalent cohort. *Statistics in Medicine* 1992;11:939-52.
20. Henningfield JE, Clayton R, Pollin W. Involvement of tobacco in alcoholism and illicit drug use. *Br J Addict* 1990;85:279-92.
21. De Leon G. Alcohol: the hidden drug among substance abusers. *Br J Addict* 1989;84:837-40.