Mortaliteit en risicofactoren in een retrospectief cohorte-onderzoek van druggebruikers

Möller Jasna, KU Leuven

Promotor: Matheï Cathy, KU Leuven

Master of Family Medicine
Masterproef Huisartsgeneeskunde

Inhoudstafel

Abstract 3

Inleiding 4

Methode 5

- Studiepopulatie 5
- Ethische Comissie 5
- Statistische analyse 5

Resultaten 6

- Karakteristieken van de populatie 6
- Mortaliteit en doodsoorzaken 7
- Risicofactoren 9

Bespreking 11

- Limitaties 13

Besluit 13

Referenties 14

Bijlage 15

- Protocol 15
- Goedkeuring protocol 16
- Gunstig advies ethische comissie 16

Abstract

Inleiding Sterfte is een gekende complicatie van personen die drugs gebruiken (PDD). Nochtans zijn er weinig epidemiologische studies gebeurt in België over deze drug-gerelateerde mortaliteit. Het doel van deze studie is een idee te hebben over de mortaliteit, frequentste doodsoorzaken en risicofactoren.
Methode We onderzochten een cohorte van 1217 PDD die behandeling genoten in FreeClinic van Antwerpen over de periode van 1998 tem 2016. De Kaplan-Meyer analyse en Cox-regressie analyse werden gebruikt om hazard ratio's voor risicofactoren te vinden onder een 95% betrouwbaarheidsinterval (95%BI).
Resultaten Er werden in totaal 87 overlijdens vastgesteld voor een opvolgperiode van 8498 persoonjaren. De standaard mortaliteitsratio (SMR) bedroeg 14,7 (95%BI = 14,4 – 15,0). Deze was ongeveer 2 maal hoger voor vrouwen (32,2 (95%BI = 30,97 – 33,6)) dan voor mannen (11,4 (95% BI =11,1 – 11,7)). De incidentieratio voor mortaliteit (MR) is hoger voor vrouwen: 12,9 overlijdens per 1000 PJ (95%BI = 9,0 – 18,4) dan voor mannen: 9,2 overlijdens per 1000 PJ (95% BI = 7,1 -12,0). Deze verschillen waren statistisch niet significant. De gemiddelde leeftijd van overlijden lag op De gemiddelde leeftijd van overlijden was 42,4 jaar (SD ± 10,0). De MR voor overdosis was het hoogst voor mannen, voor vrouwen was de MR het hoogst voor trauma. Uit multivariaatanalyse bleken nationaliteit (HR = 2,83 (95% BI = 1,46 – 5,50)), opleidingsniveau (HR = 0,60 (95%BI =0,37 – 0,98)) en leeftijd (HR = 1,08 (95% BI =1,04 – 1,11)) bij start van de behandeling significante risicofactoren.
Bespreking en Besluit De cliënten hebben een mortaliteit dat 15 maal die van de algemene bevolking overstijgt. Onze cliënten sterven gemiddeld rond 42 jaar. De frequentste doodsoorzaken zijn trauma, suïcide, overdosis en ziekte. Ouderen sterven meer ten gevolge van ziekte en jongeren sterven meer ten gevolge van externe risicofactoren. Belangrijkste risicofactoren die de mortaliteit bepalen zijn nationaliteit, opleidingsniveau en leeftijd bij start van de behandeling. De oversterfte van PDD kan men aanpakken door (preventie)maatregelen te treffen op regionaal en nationaal niveau.

Inleiding

De incidentie en prevalentie van illegaal druggebruik zijn moeilijk te kwantificeren begrippen. Één van de redenen hiervoor is dat personen die drugs gebruiken (PDD) hun druggebruik vaak maskeren of verbloemen. Een andere belangrijke reden is dat PDD vaak behoren tot de zogenaamde verborgen populatie, doordat ze veelal gemarginaliseerd zijn[1]. Het UNODC (United Nations Office of Drugs and Crime) is een organisatie van de Verenigde Naties die jaarlijks rapporten over PDD uitbrengt. In 2015 waren er ongeveer 27 miljoen (95%BI= 15,7miljoen – 39 miljoen) mensen in de leeftijdscategorie 15 tot 64 jaar die kampten met problematisch druggebruik[2]

Vroegtijdige sterfte is één van de grote problemen waar PDD mee kampen[3,4]. Volgens het Europees Waarnemingscentrum voor drugs en drugsverslaving (EMCCDA) bestaat er een overlijdensrisico onder PDD dat 10 tot 20 keer het overlijdensrisico van de algemene bevolking overstijgt[3]. In de literatuur blijkt dat mannelijke PDD veelal een hoger sterfterisico hebben dan vrouwelijke PDD[5-10].

In België waren er in 2012 72 drug-geïnduceerde overlijdens, waarvan er driekwart mannelijk waren. De gemiddelde leeftijd van overlijden was 42 jaar. Wegens vertragingen op niveau van de Vlaamse en Waalse gemeenschap dateren de meest recente data van 2013, toen waren er 74 drug-geïnduceerde overlijdens[11]. Men bekomt deze cijfers doordat men de relevante overlijdens via de “Selectie B” methode extraheert uit het nationale sterfteregister. Dit houdt in dat enkel rekening wordt gehouden met die overlijdens waarvan de onderliggende doodsoorzaak “drugs psychoses, drug dependence, nondependent drug abuse, accidental poisoning, intentional poisoning and poisoning with undetermined intent due to opiates, cocaine, amphetamines and derivatives, cannabis and hallucinogens” is[12]. Deze drug-geïnduceerde sterfte is een onderschatting van de drug-gerelateerde mortaliteit gezien men enkel de rechtstreekse gevolgen van druggebruik in aanmerking neemt.

De 4 meest voorkomende doodsoorzaken zijn: suïcide, overdosis, trauma en ziekte. Onder trauma-gerelateerde doodsoorzaken worden geweldplegingen en ongevallen verstaan. Ziekte-gerelateerde doodsoorzaken bevatten tal van somatische aandoeningen, zoals lever-, cardiovasculaire- respiratoire aandoeningen, maar ook kanker en infectieuze ziekten, zoals humaan immuno-deficiëntievirus (HIV), hepatitis C -virus (HCV) en hepatitis B -virus (HBV)[3,5,8,9]. In een review van het EMCDDA werden 13 studies geïncludeerd om een ruwe schatting te maken over percentages in doodsoorzaken, ondanks hun wijde variatie (verschil in studiepopulatie, studiesetting, codering van doodsoorzaken). Dertig tot 50% van druggebruikers sterven ten gevolge van overdosis, twintig tot 40% sterft ten gevolge van suïcide en trauma. Minder dan 10% overlijdt aan de gevolgen van HIV/aids. Ongeveer 25% sterft door andere factoren: somatische en chronische oorzaken (cardiovasculair, lever, pulmonaal, kanker en andere infecties). Vaak is de doodsoorzaak echter niet gekend[3].

Het is van belang om drug-geassocieerde risicofactoren, sterftecijfers en trends in kaart te brengen. Hierdoor kunnen we via schade beperkende maatregelen (methadonsubstitutie, spuitenruil) drug-gerelateerde overlijdens vermijdbaar maken. Niet enkel verlaagt dit de hoge maatschappelijke kost, maar heeft dit ook belangrijke ethische implicaties. Jammer genoeg is er voor België weinig data beschikbaar om hiervan een idee te hebben. De data die wel beschikbaar zijn, zijn eerder onvolledig omwille van al eerder aangehaalde redenen.

Dit thesis-onderzoek tracht een beeld te scheppen van de drug-gerelateerde mortaliteit, zijn meest voorkomende doodsoorzaken, zijn risicofactoren en zijn verschillen tussen mannelijke PDD en vrouwelijke PDD. Verder wordt er ook gekeken naar het voorkomen van HCV, HIV en HBV.

Methode

Studie populatie

Onze studiepopulatie bestond uit 1217 cliënten die een behandeling zochten tussen 1998 en 2000 in het MSOC (medisch-sociaal opvangcentrum) van de Free Clinic te Antwerpen, deze cohorte werd retrospectief opgevolgd tot en met 22 augustus 2016. Het MSOC is een ambulante werking die laagdrempelige multidisciplinaire hulpverlening biedt voor gebruikers van illegale drugs.

Bij aanvang van de behandeling werden gegevens verzameld over de cliënt o.a. via registratieformulieren. Deze bevatten gedetailleerde socio-demografische vragen over leeftijd, geslacht, opleiding, burgerlijke staat en nationaliteit. Andere vragen die gesteld werden gingen over druggebruik: welke drug(s), injecterend gebruik en leeftijd van de eerste injectie. Van ongeveer 30% van het cliënteel werden toen bloednames gedaan om de serologische status te bepalen voor HIV (354 personen), HCV (352 personen) en HBV (356 personen). Gegevens over overlijdens en doodsoorzaken werden via derden achterhaald (politie, ziekenhuizen en familie).

Ethische commissie

De studie werd gunstig geadviseerd door de Opleiding specifieke Ethische Begeleidingscommissie van de opleiding "Master in de huisartsgeneeskunde (Leuven e.a.)".

Statistische analyse

Alle analyses werden uitgevoerd via STATA versie 11.2. De observatieperiode begon vanaf het eerste bezoek aan FreeClinic en liep verder tot en met de datum van overlijden, de datum van emigratie of het einde van de observatieperiode (22 augustus 2016).

De populatie werd opgedeeld in verschillende categorieën volgens leeftijd bij aanvang, leeftijd eerste keer injecterend gebruik, leeftijd overlijden, geslacht (man – vrouw), nationaliteit (Belg – Niet-Belg), opleidingsniveau (geen diploma/diploma lager onderwijs – diploma secundair onderwijs of hoger), burgerlijke staat (getrouwd - gescheiden/weduwstaat, alleenstaand), transmissieroute (injecterend druggebruik – niet-injecterend druggebruik), vitale status (levend – overleden), doodsoorzaak, primaire drug (opiaten – stimulantia – andere) en serologische status voor HIV (aanwezigheid van HIV-antigenen), voor HCV (aanwezigheid van HCV-antigenen), voor HBV (aanwezigheid van hepatitis b surface antigenen). Nationaliteit we
Met de startdata van de behandeling, de geboortedata en de overlijdensdata kon men leeftijd van overlijden en leeftijd bij start van de behandeling berekenen.

De incidentieratio voor mortaliteit (MR) werd berekend door het aantal geobserveerde overlijdens te delen door het aantal persoonsjaren (PJ), uitgedrukt in overlijdens per 1000 PJ. De gestandaardiseerde incidentieratio voor mortaliteit (SMR) werd berekend via de indirecte methode, waarbij men beroep deed op de sterftecijfers van de algemene Belgische bevolking in de leeftijdsgroep 14 t.e.m. 55 jaar van het jaar 2014. Het verwachte aantal overlijdens werd berekend door het sterftecijfer van de referentiepopulatie te vermenigvuldigen met het aantal persoonsjaren uit iedere leeftijdsgroep per geslacht. De SMR's werden bekomen door het aantal geobserveerde overlijdens te delen door het aantal verwachte overlijdens. Doodsoorzaken werden arbitrair ingedeeld in 5 groepen: ziekte, suïcide, trauma, overdosis en slecht gedefinieerde/ongekende doodsoorzaak.

De cliëntenkarakteristieken werden opgesomd, waarvan de continue variabelen als gemiddelden en standaarddeviaties (SD) werden weergegeven. Via

Kaplan-Meier analyses werd een schatting bekomen van MR's. De hazard ratio's (HR) werden verder geanalyseerd via Log-rank toetsen. Er werd een Cox regressie analyse uitgevoerd om associaties aan te tonen tussen risicofactoren en mortaliteit, corrigerend voor variabelen. Er werd een 95% betrouwbaarheidsinterval (95% BI) gebruikt.

Resultaten

Karakteristieken van de populatie

Onze studiepopulatie bestond uit 1217 personen, met een overgrote meerderheid aan mannen (72%). Zeventig procent van de druggebruikers had de Belgische nationaliteit. Twee derde van studiepopulatie was nooit getrouwd geweest. Meer mannen (70% van de mannen) waren niet getrouwd, dan vrouwen (56% van de vrouwen). Iets meer dan de helft had een diploma lager onderwijs. Vijfendertig procent had het middelbaar uitgedaan. Slechts 5% had een diploma hoger onderwijs. Bij het eerste bezoek had men een gemiddelde leeftijd van 29,2 jaar (SD =7,5).

Tabel 1. Karakteristieken studiepopulatie, Antwerpen, 1998-16

Karakteristieken	Mannen (N = 880)		Vrouwen (N = 337)		Totaal (N = 1217)	
	N	%	N	%	N	%
Leeftijd bij aanvang Gemiddelde (SD)	28,08 (7,20)		29,60 (7,63)		29,18 (7,55)	
Leeftijd overlijden Gemiddelde (SD)	40,1 (8,56)		43,56 (10,49)		42,36 (9,96)	
Leeftijd injectie Gemiddelde (SD)	20,82 (6,35)		21,14 (6,01)		21,14 (6,10)	
Hoofddrug						
Heroïne	609	69,20	230	68,25	839	68,9
Stimulantia	184	20,91	80	23,74	264	21,69
Andere	86	9,77	26	7,72	112	9,20
Toediening						
Injecterend	568	64,55	222	65,88	790	64,91
Niet-injecterend	312	35,45	115	34,12	427	35,09
Polydruggebruik						
1 drug	144	16,36	67	19,88	211	17,34
2 soorten drugs	246	27,95	79	23,44	325	26,71
3 of meer	489	55,57	190	56,38	679	55,79
Vitale status						
Levend	823	93,52	307	91,10	1130	92,85
Dood	57	6,48	30	8,90	87	7,15
Burgerlijke staat						
Getrouwd	81	9,20	35	10,39	116	9,53
Ooit Getrouwd	144	16,36	102	30,27	246	20,21
Nooit getrouwd	618	70,23	189	56,08	807	66,31
Nationaliteit						
Belg	597	67,84	261	77,45	858	70,50
Niet-Belg	283	32,16	76	22,55	359	29,50
Opleidingsniveau						
Geen opleiding	25	3,21	1	0,33	26	2,40
Lager onderwijs	408	52,31	183	60,00	591	54,47
Secundair onderwijs	280	35,90	99	32,46	379	34,93
Hoger onderwijs	38	4,87	17	5,57	55	5,07
Andere	29	3,72	5	1,64	34	3,13

Als primair druggebruik werd er in ongeveer 7 van de 10 gevallen heroïne opgegeven. Tweeëntwintig procent gaf stimulantia als hoofddrug op.
Vijfenzestig procent van de totale populatie injecteerde drugs op het moment van de bevraging of had ooit drugs geïnjecteerd. Gemiddeld werd voor het eerst geïnjecteerd op 20,8 jaar (SD = 6,4). Door 82,5% van de populatie werd meer dan 2 verschillende drugs gebruikt (Tab. 1).

Bij het eerste bezoek was ongeveer 5% met het HIV-virus, bijna 6% had hepatitis B oppervlakte antigenen (HbsAg) en 68 % was HCV positief. Er waren meer mannen besmet met HIV en HBV dan vrouwen, voor het HIV-virus was dit gelijkaardig. Acht mannen hadden de dubbelinfectie HIV - HCV ten opzichte van 4 vrouwen (Tab.2).

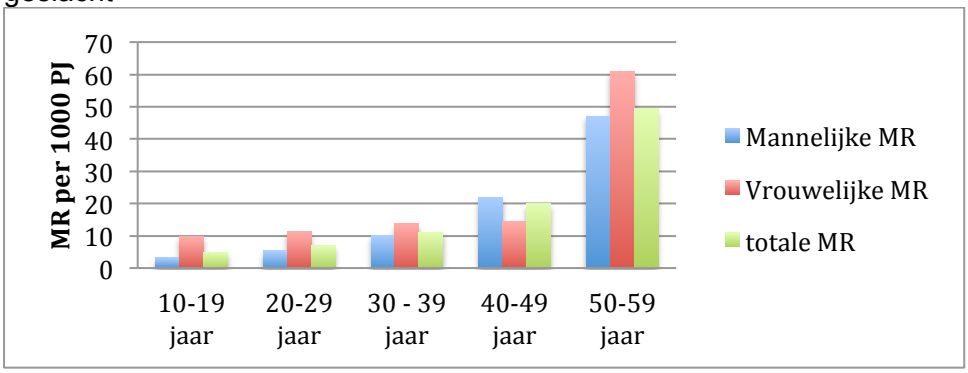
Tabel 2. Serologische status

	Mannen		Vrouwen		Totaal	
Serologische status	N	%	N	%	N	%
HBV						
Positief	16	6,78	4	3,33	20	5,62
Negatief	220	93,22	116	96,67	326	94,38
Totaal	236	100	120	100	356	100
HIV						
Positief	11	4,66	5	4,24	16	4,52
Negatief	225	95,34	113	95,76	338	95,48
Totaal	236	100	118	100	354	100
HCV						
Positief	165	71,43	74	61,16	239	67,90
Negatief	66	28,57	47	38,84	113	32,10
Totaal	231	100	121	100	352	100
Co-infectie HIV-HCV						
Ja	8	3,49	4	3,39	12	3,46
Nee	221	96,51	114	96,61	335	95,54
Totaal	229	100	118	100	347	100

Mortaliteit en doodsoorzaken

De 1217 cliënten werden opgevolgd voor 6612 PJ. De gemiddelde opvolgingsperiode was 7,0 jaar (SD $\pm$ 7,0). Er waren in totaal 87 geobserveerde overlijdens (7,2%), waarvan er 57 mannelijk waren (65,5%). De gemiddelde leeftijd van overlijden was 42,4 jaar (SD $\pm$ 10,0): voor mannen 40,1 jaar (SD $\pm$ 8,6) en voor vrouwen 43,6 jaar (SD $\pm$ 10,5). Mannen stierven gemiddeld na 8,9 jaar (SD $\pm$ 5,7) opvolgingstijd en vrouwen na 7,6 jaar (SD $\pm$ 5,5). De totale MR voor deze populatie bedroeg 10,2 overlijdens per 1000 PJ (95%BI = 8,3 – 12,6): 12,9 vrouwelijke overlijdens per 1000 PJ (95%BI = 9,0 – 18,4) en 9,2 mannelijke overlijdens per 1000 PJ (95% BI = 7,1 -12,0). Deze verschillen waren statistisch niet significant. De SMR bedroeg 14,7 (95%BI = 14,4 – 15,0). Deze was ongeveer 2 x hoger voor vrouwen (32,2 (95%BI = 30,97 – 33,6)) dan voor mannen (11,4 (95% BI =11,1 – 11,7)).

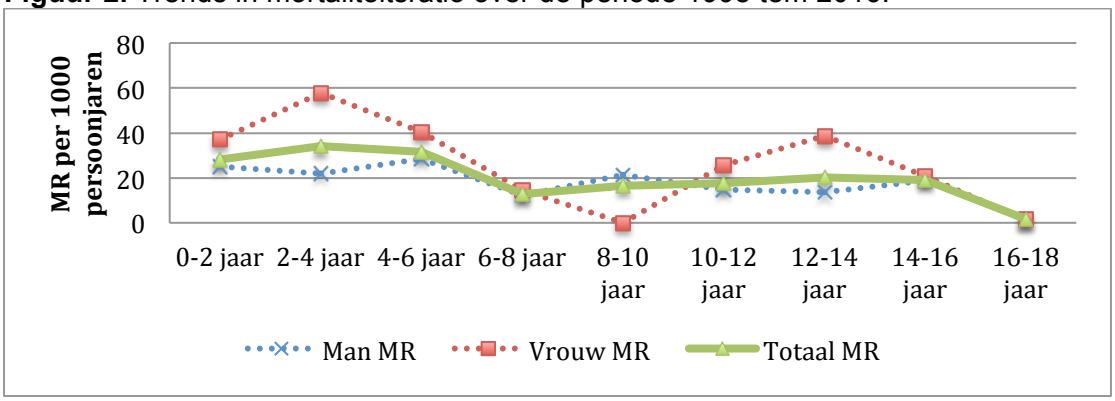
Figuur 1. Mortaliteitsratio's (per 1000 PJ) per leeftijdscategorie (bij baseline) en per geslacht



Naarmate men ouder was bij het eerste bezoek aan de FreeClinic, zagen we een exponentiële stijging in mortaliteit. De leeftijdscategorie 50 tot 59 jaar had de hoogste mortaliteit en was 10 maal hoger dan die van de jongste leeftijdscategorie. Vrouwen hadden over het algemeen in elke leeftijdscategorie een hogere mortaliteit tegenover mannen. Een uitzondering was de leeftijdscategorie van de 40 tot 49 jarigen, daar waren 2 maal meer mannelijke overlijdens dan dat er vrouwelijke overlijdens waren (fig. 1).

De mortaliteit was het grootst in de beginjaren, met een hoogtepunt tussen 2 en 4 jaar opvolging. Daarna daalde ze en stabiliseerde tot het einde van de opvolgperiode om dan tot een absoluut minimum te gaan. Onder de vrouwen waren er 2 duidelijke pieken in overlijden over het verloop van de opvolgperiode. De hoogste was tussen 2 en 4 jaar opvolging en een tweede piek, zij het iets lager, was tussen 12 en 14 jaar opvolging. De overlijdenscurve voor mannen was meer geleidelijker en fluctueerde rondom een MR van 20 overlijdens per 1000 persoonjaren (fig. 2).

Figuur 2. Trends in mortaliteitsratio over de periode 1998 tem 2016.



De cliënten die overleden ten gevolge van trauma waren het jongst, zij stierven op een gemiddelde leeftijd van 36,8 jaar en waren gemiddeld 5,3 jaar in opvolging. Diegene die overleden ten gevolge van overdosis waren ongeveer 1 jaar ouder en stierven gemiddeld rond de leeftijd van 37,9 jaar nadat ze gemiddeld 6 jaar in opvolging waren. Gemiddeld 6,4 jaar na opvolging overleed die groep patiënten die suïcide pleegden. De cliënten die overleden ten gevolge van ziekte waren het oudst, zij waren gemiddeld 46,6 jaar en gemiddeld 10, 2 jaar in opvolging.

Achtendertig procent van alle sterfgevallen (n = 33/87) waren ten gevolge van ziekte-gerelateerde aandoeningen en waren verantwoordelijk voor de meest voorkomende doodsoorzaak (tab. 3). Het hoogste aantal sterfgevallen was ten gevolge van aandoeningen van het spijsverteringskanaal, met voornamelijk

levercirrose als oorzaak. Infectieuze aandoeningen werden voornamelijk bepaald door de gevolgen van hiv/aids. De sterfgevallen door kanker waren meestal ten gevolge van neoplasmata van het spijsverteringskanaal (keel, mondbodem, darm). Hart- en vaatziekten (CVA, AMI, hersenbloedingen) en respiratoire aandoeningen (pneumonie, astma) waren andere belangrijke doodsoorzaken. Vijfendertig procent stierf ten gevolge van externe oorzaken (trauma, suïcide en overdosis), waarvan ongeveer de helft ten gevolge van overdosis (n = 15/31) was. De andere helft was ten gevolge van suïcide of trauma (voornamelijk geweldpleging). De hoogste MR voor mannen was voor overdosis, voor vrouwen was de hoogste MR ten gevolge van trauma (vooral geweldpleging) (tab. 3).

Tabel 3. Oorzaak-specifieke mortaliteit

Doodsoorzaken	Vrouwen n = 30 (100%)	MR /100 overlijdens	Mannen n = 57 (100%)	MR/100 overlijdens	Totaal n = 87 (100%)	MR/100 overlijdens
Ongekende oorzaak	8 (26,7%)	12,4	15 (26,3%)	9,9	23 (26,4%)	10,6
Overdosis	4 (13,3%)	11,9	11 (19,3%)	19,3	15 (17,2%)	16,6
Suïcide	4 (13,3%)	15,2	4(7,0%)	15,9	8 (9,2%)	15,5
Trauma[a]	5 (16,7%)	21,0	3 (5,3%)	16,1	8 (9,2%)	18,9
Ziekte[b]	8 (26,7%)	9,9	25 (43,9%)	9,8	33 (37,9%)	9,8

[a] Traumaspecifieke doodsoorzaken: val, geweldpleging, verkeersongevallen, [b] ziektespecifieke doodsoorzaken: infectie, hart-en vaatziekten, respiratoire ziekten, aandoeningen van het spijsverteringsstelsel, kanker en onduidelijk gedefinieerde ziekten

Risicofactoren

De MR onder Belgen wass 2,31 keer hoger dan bij niet-Belgen (HR : 2,31; 95%BI 1,28-4,55; p= 0,0013). Injecterende druggebruikers (PDI) hadden 2,17 maal meer kans te overlijden dan diegene die niet injecteerden (HR: 2,17; 95%BI 1,95 – 5,21; p= 0,0119). Een leeftijd ouder dan 28 jaar bij het eerste bezoek aan de FreeClinic was geassocieerd met een 2 maal hogere mortaliteit (HR: 2,02; 95%BI 1,19 – 3,61; p=0,0025). Er was een significant verschil in mortaliteit tussen cliënten zonder diploma of een diploma lager onderwijs en cliënten die een hoger diploma hadden (HR: 0,60; 95%BI 0,35 – 0,99; p= 0,0167). Polydruggebruik was een andere significante factor voor mortaliteit met een 2,26 maal hoger risico te overlijden dan die cliënten die maar 1 drug gebruikten (HR = 2,26; 95%BI 0,93 – 7,1; p= 0,0273). Cliënten die gescheiden waren, hadden bijna 2 maal zoveel kans te overlijden dan diegene die alleenstaand waren of getrouwd waren. (HR = 1,78; 95%BI 1,11 – 2,82; p= 0,0064). Er werden geen significante verschillen in mortaliteit voor geslacht, leeftijd eerste injectie, primaire drug of serologische status teruggevonden (tab.4). Wanneer we corrigeerden voor een aantal factoren, zagen we slechts een significant verschil in overlijden voor nationaliteit, leeftijd en opleiding. Waarbij oudere leeftijd, Belgische nationaliteit en laag opleidingsniveau een slechtere prognose had voor overlijden (tab.5).

Tabel 4. Hazard Ratio's (HR) als inschatting van de mortaliteit, niet gecorrigeerd voor variabelen, via de Log-Rank toets

	Hazard ratio (95%BI)	P waarde
Man vs. vrouw	0,73 (0,46-1,18)	0,0887
Belg vs. niet-Belg	2,31 (1,28-4,55)	*0,0013*
Injecterend gebruik vs. niet-injecterend gebruik	2,17 (1,95 – 5,21)	*0,0119*
Leeftijd[a] ≥ 28 jaar vs. < 28 jaar	2, 02 (1,19 – 3,61)	*0,0025*
Leeftijd eerste injectie ≥19 jaar vs <19 jaar	0,80 (0,47 – 1,35)	0,1877
Geen opleiding/LO vs. SO en hoger[b]	0,60 (0,35 – 0,99)	*0,0167*
≥ 2 drugs vs. 1 drug	2,26 (0,93 – 7,16)	*0,0273*
Opiaten vs. anderen	0,77 (0,46 – 1,36)	0,1586
Stimulantia vs. anderen	1,22 (0,62 – 2,21)	0,2507
Gescheiden vs. alleenstaand/getrouwd	1,78 (1,11 – 2,82)	*0,0064*
HCV+ vs. HCV-	1,61 (0,80 – 3,63)	0,0856
HIV+ vs. HIV-	2,34 (0,61 – 6,43)	0,0681
HBsAG+ vs. HBsAG-	0,83 (0,10 – 3,16)	0,4353

[a] Leeftijd bij eerste bezoek aan FreeClinic [b] SO = secundair onderwijs, LO = lager onderwijs

Tabel 5. Hazard ratio's (HR) als inschatting van de mortaliteit, gecorrigeerd voor injecterend druggebruik, leeftijd bij eerste bezoek, geslacht, nationaliteit, opleiding, burgerlijke staat en polydruggebruik via cox regressie analyse

	HR (95% BI)	P waarde
Injecterend gebruik vs. niet-injecterend gebruik	1,23 (0,58 – 2,63)	0,587
Leeftijd[a] ≥ 28 jaar vs. < 28 jaar	1,08 (1,04 – 1,11)	*0,000*
Man vs. vrouw	0,83 (0,50 – 1,36)	0,452
Belg vs. niet-Belg	2,83 (1,46 – 5,50)	*0,002*
Geen opleiding/LO vs. SO en hoger[b]	0,60 (0,37 – 0,98)	*0,043*
≥ 2 drugs vs. 1 drug	2,18 (0,79 – 5,97)	0,131
Gescheiden vs. alleenstaand/getrouwd	1,27 (0,77 – 2,11)	0,349

[a] Leeftijd bij eerste bezoek aan FreeClinic [b] SO = secundair onderwijs, LO = lager onderwijs

Bespreking

Onze cliënten hebben een 15 maal hogere kans te sterven dan de algemene bevolking. Wanneer we de SMR per geslacht bekijken, valt op dat die voor vrouwen 2 maal zo hoog is dan voor mannen. Vrouwelijke PDD sterven dus aan een veel hoger tempo dan mannelijke PDD en dit ten opzichte van de algemene bevolking. Enerzijds is dit grote verschil volgens Darke en collega's te verklaren doordat dit een reflectie is van het sterfterisico in de algemene bevolking[8]. Ook voor België zien we dat het aantal verwachte overlijdens minstens 1,5 maal hoger is bij mannen dan bij vrouwen, en dit voor elke leeftijdscategorie[13]. Een andere verklaring hiervoor die wordt ondersteund door Gunne en collega's is dat vrouwelijke PDD meer kampen met risicovolle situaties: al of niet gedwongen prostitutie om te voorzien in hun druggebruik, vaak slachtoffer van (partner)geweld en een socio-psychiatrische achtergrond die meer bestaat uit mentale problemen, gebroken gezinnen, afgesprongen relaties en schoolproblemen[9,14]. Argumenten ter ondersteuning van deze hypothese zijn dat er proportioneel meer vrouwelijke cliënten sterven dan mannelijke cliënten, de oorzaakspecifieke mortaliteit voor vrouwen is bijna 1,5 keer hoger voor vrouwen dan voor mannen en meer vrouwen zijn gescheiden of vertoeven in weduwstaat dan mannen(tab. 3), wat een significante risicofactor is (tab 4).

De gemiddelde leeftijd van overlijden is 42 jaar in onze studie, deze ligt toch wat hoger dan de gemiddelde leeftijd van 31 jaar bij overlijden in andere studies[8,9]. Dit ligt waarschijnlijk aan verschillen in studie-karakteristieken. Ten eerste bestaat onze studiepopulatie niet enkel uit PDI, 35% van onze cliënten zegt juist niet te injecteren (tab. 1), terwijl injecterend druggebruik juist een significante risicofactor is voor (vroegtijdig) overlijden (tab. 4). Ten tweede is het in behandeling zijn voor druggebruik een beschermende factor[15-17]. Wij volgden onze cliënten op gedurende 18 jaar, na 6 jaar was er een dalende trend in mortaliteit (fig. 2). Ten derde rekruteerden wij PDD die in behandeling waren en dit geeft een ander beeld weer dan PDD die via andere instantie werden gerekruteerd (ziekenhuizen, gevangenissen en politie).

Onder PDD is polydruggebruik eerder de regel dan de uitzondering[8]. Polydruggebruik is geassocieerd aan een 2 maal hoger overlijdensrisico (tab4). Dit is enerzijds belangrijk voor de overdosis-gerelateerde mortaliteit, maar ook voor de ziekte-gerelateerde mortaliteit. Door het concomitante gebruik van onder andere opiaten en alcohol zien we een synergistisch effect op het centraal zenuwstelsel, met een snellere daling van het bewustzijn en uiteindelijk coma tot gevolg[18,19]. Polydruggebruik bepaalt ook de ziekte-gerelateerde mortaliteit. Het concomitante gebruik van stimulantia (cocaïne en amfetamine) is geassocieerd aan een hogere cardiale mortaliteit[20]. Alcohol in combinatie met injecterend druggebruik (en het risico op HCV) speelt ook een rol in de sterfte ten gevolge van levercirrose en leverfalen. Wanneer men polydruggebruik en injecterend druggebruik corrigeert voor nationaliteit, gender, leeftijd en opleidingsniveau verliezen ze hun significantie. Een mogelijke verklaring hiervoor is dat polydruggebruik en injecterend druggebruik eerder belangrijke risicofactoren zijn voor overdosis-gerelateerde mortaliteit. In onze populatie wordt het aantal sterfgevallen dubbel zoveel bepaald door de gevolgen van een ziekte dubbel dan door de gevolge van een overdosis (tab. 3) en verliezen de risicofactoren hierdoor hun significantie.

Sterven ten gevolge van een aandoening is de meest voorkomende doodsoorzaak in onze populatie (tab. 3). Dit komt omdat er een sterke associatie is tussen druggebruik en tal van aandoeningen. De meeste cliënten sterven ten gevolge van een leveraandoening. Enerzijds is het concomitante alcoholgebruik hiervoor verantwoordelijk en anderzijds zijn het de infectieuze aandoeningen zoals HIV en HCV die de lever geassocieerde mortaliteit mee bepalen. Een HCV-infectie gebeurt vaak al in de beginperiode van het druggebruik[21], maar geeft pas in

sommige gevallen na 20 jaar problemen (levercirrose). PDD die HIV positief zijn hebben een hogere mortaliteit dan omdat ze immuun gecompromitteerd en dus vatbaarder zijn voor andere aandoeningen. Langs de andere kant is het niet zo ongewoon dat HIV positieve PDD ook geïnfecteerd zijn met HCV[22], wat geassocieerd is aan een snellere progressie van de HCV-infectie, met meer hospitalisaties en leveraandoeningen tot gevolg[8]. Zoals al eerder besproken is er ook de cardiale toxiciteit geassocieerd aan stimulantia gebruik. Het lijkt ons logisch dat in onze studie de oudere cliënten meer sterven ten gevolge van chronische aandoeningen (leveraandoeningen, HIV en HCV infecties, neoplasmata, cardiovasculaire aandoeningen en respiratoire aandoeningen) en dat jongere cliënten eerder sterven ten gevolge van externe oorzaken, zoals trauma, overdosis en suïcide[5,9,23].

De 3 belangrijkste onafhankelijke significante risicofactoren voor onze onderzoekspopulatie blijken leeftijd, nationaliteit en opleidingsniveau te zijn (tab. 5). Een leeftijd ouder dan 28 jaar hebben bij start van behandeling in FreeClinic was significant geassocieerd aan een 2 maal hoger mortaliteitsrisico dan diegene die jonger waren. Het zijn dus niet de nieuwe onervaren PDD die eerder sterven, maar juist diegene die ervaren zijn en er al wat jaren druggebruik er op hebben zitten (verhoogd cumulatief risico op fatale overdosissen, ziekteprogressie HIV en HCV)[24,25]. Langs de andere kant komen chronische aandoeningen ook meer voor onder ouderen[23,26,27]. Het hebben van een diploma hoger dan het lager onderwijs vermindert het risico op overlijden met 60%. Opleidingsniveau is onlosmakelijk verbonden aan werkgelegenheid en financiële status. Verschillende studies geven aan dat een laag opleidingsniveau en werkloosheid geassocieerd is aan een hogere mortaliteit[8,28]. Onderwijs is langs de andere kant een belangrijke manier om preventiemaatregelen op reeds jonge leeftijd door te geven. Ten laatste hebben Belgen opmerkelijk een 3 maal hoger risico op overlijden dan dat buitenlanders hebben. Dit wordt deels verklaard doordat 70% van de cliënten een Belgische nationaliteit heeft in onze studie. Verder sterft er geen enkele buitenlandse cliënt ten gevolge van een externe oorzaak, terwijl deze mortaliteit ver boven de mortaliteit van ziekte uitstijgt (tab. 3). We mogen ook niet vergeten dat sommige cliënten van buitenlandse nationaliteit onder erbarmelijke omstandigheden tot in België zijn geraakt en eerder daardoor en hogere overleving hebben.

De oversterfte van PDD kan men aanpakken door (preventie)maatregelen te treffen op regionaal en nationaal niveau. Er moeten meer middelen worden voorzien zodat ook PDD 'uit de verborgen populatie' hun weg vinden naar behandelingscentra en andere voorzieningen. Zo kunnen PDD bijgeschoold worden over het risico van (poly)druggebruik, over de herkenning en aanpak van overdosissen en andere risicofactoren. In alle behandelingscentra moet er zeker gescreend worden naar psychiatrische morbiditeit, ter inschatting van het suïcidale risico en moet er vroegtijdig gescreend worden naar HIV en HCV. Spuitenruilprogramma's waar men propere naalden en spuiten kan verkrijgen, vermindert de verspreiding van HIV en HCV. Verder moet er reeds bij de schoolgaande jeugd gestart worden met gezondheidspreventie en moet dit doorgetrokken worden naar familie van PDD en andere kwetsbare groepen. Ten laatste moeten er voor België meer studies worden uitgevoerd om de effecten hiervan in kaart te brengen.

Limitaties

We hebben een relatief grote populatie van 1217 cliënten die we voor een lange periode van 18 jaar volgden. Onze populatie bestaat niet louter alleen uit PDI. Onze cliënten zijn qua druggebruik ook divers: zowel opiaten, amfetaminen als andere soorten drugs worden als primaire drug opgegeven. Een laatste pluspunt is dat niet enkel de drug-geïnduceerde mortaliteit wordt besproken, maar er ook wordt gekeken naar de morbiditeit/mortaliteit van aandoeningen bij PDD.

De gegevens over doodsoorzaken in deze studiepopulatie zijn onvolledig. In 23 procent van de gevallen is er geen duidelijke doodsoorzaak opgegeven en verantwoordelijk voor een ongeveer even grote mortaliteit als die van voor aandoeningen. Moest dit wel gekend zijn, zouden er misschien andere conclusies kunnen getrokken worden. Doodsoorzaken zijn arbitrair onderverdeeld volgens ziekte, suïcide, trauma of overdosis en niet via een officiële codering, waardoor sprake kan zijn van bias en misclassificatie. Gezien onze studiepopulatie gebaseerd is op PDD die in behandeling zijn zullen zij dus verschillen van PDD die niet in behandeling zijn. Er zullen waarschijnlijk ook verschillen zijn met PDD uit andere steden dan Antwerpen. Karakteristieken zoals primair druggebruik, injecterend druggebruik, polydruggebruik en serologische status werden enkel bevraagd/getest bij start van de behandeling. Naarmate de tijd vordert, zullen hierin veranderingen ontstaan. Als laatste nadeel zijn er te weinig gegevens over de serologische status van onze cliënten beschikbaar. Dit limiteert ons in statistische analyses, een significantie niveau van 5% kan nooit behaald worden met zo'n kleine populatiegrootte.

Besluit

Onze cliënten hebben een 15 maal hogere kans te overlijden dan de bevolking. Doodsoorzaken ten gevolge van aandoeningen komen het meest voor. De gemiddelde leeftijd van overlijden is 42 jaar. Oudere PDD sterven meer ten gevolge van ziekte, jongere PDD sterven meer ten gevolge van externe oorzaken. De belangrijkste risicofactoren voor overlijden waren in deze studie nationaliteit, leeftijd bij start van de behandeling en opleidingsniveau. De oversterfte van PDD kan men aanpakken door (preventie)maatregelen te treffen op regionaal en nationaal niveau.

Referenties

1. Gisle L, Demarest S (ed.). Gezondheidsenquête 2013. Rapport 2: Gezondheidsgedrag en leefstijl. WIV-ISP, Brussel, 2014

2. UNODC. Word Drug Report 2015

3. EMCDDA (2011): Mortality related to drug use in Europe: public health implications, Selected issues, Publications Office of the European Union Luxembourg

4. Degenhardt, L., Larney, S., Randall, D., Burns, L., & Hall, W. (2014). Causes of death in a cohort treated for opioid dependence between 1985 and 2005. Addiction, 109,90–99.

5. Onyeka I, Beynonb C, Hannilac MJ, et al (2014). Patterns and 14-year trends in mortality among illicit drug users in Finland: The HUUTI study. International Journal of Drugpolicy. 25 (2014) 1047–1053.

6. Gjersing and Bretteville-Jensen (2014). Gender differences in mortality and risk factors in a 13-year cohort study of street-recruited injecting drug users. BMC Public Health 2014 14:440.

7. Bargagli AM, Sperati A, Davoli F et al. (2001) Mortality among problem drug users in Rome: An 18 year follow-up study. 1980-1997. Addiction, 96. 1455-1463.

8. Darke S, Degenhardt L, Mattick R (2007). Mortality amongst illicit drug users: epidemiology, causes and intervention. Cambridge, UK: Cambridge University Press.

9. Stenbacka M, Leifman A, Romelsjö A. Mortality and cause of death among 1705 illicit drug users: A 37 year follow up (2010). Drug and Alcohol Review, 29, 21-27.

10.Bargagli, A. M., Hickman, M., Davoli, M., Perucci, C. A., Schifano, P. et al. (2006), 'Drug-related mortality and its impact on adult mortality in eight European countries', European Journal of Public Health 16(2), pp. 198–202.

11. EMCDDA: Belgium country overview. Retrieved june 28,2016, from http://www.emcdda.europa.eu/countries/belgium.

12. EMCDDA (2009), 'Standard protocol version 3.2 for the EU Member States to collect data and report figures for the Key indicator drug-related deaths', EMCDDA project CT.02.P1.05., Lisbon, European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction.

13. Sterftecertificaten alle overlijdens, Vlaams Gewest, 2014

14. Gunne LM, Grönbladh L, Öhlund LS. The street life and treatment response of 105 heroin addicted women. In: Tagliamonte A, Maremmani I, eds. Drug addiction and related clinical problems. Vienna: Springer-Verlag, 1995: 91–107.

15. Risser D, Honigschnabl S, Stichenwirth M, Sebald D, Kaff G, Schneider B, Vycudilik W, Bauer G: Drug-related emergencies and drug-related deaths in Vienna, 1995–1997. Drug Alcohol Depend 2001, 61(3):307–313.

16. Degenhardt L, Randall D, Hall W, Law M, Butler T, Burns L: Mortality among clients of a state-wide opioid pharmacotherapy program over 20 years: Risk factors and lives saved. Drug Alcohol Depend 2009, 105(1–2):9–15. 57.

17. Bell J, Trinh L, Butler B, Randall D, Rubin G (2009). Comparing retention in treatment and mortality in people after initial entry to methadone and buprenorphine treatment. Addiction 104 (7): 1193-1200

18. Darke S, Ross J, Zador D, et al (2000). Heroin-related deaths in New South Wales, Australia, 1992-1996. Drug and Alcohol Dependence, 60, 141-150.

19. Fugelstad A, Ahlner J, Brandt L et al (2003). Use of morphine and 6-monoacetylmorphine in blood for the evaluation of possible risk factors for sudden death in 192 heroin users. Addiction, 98, 463-470.

20. Ghuran, A., van der Wieken, L. R., & Nolan, J. (2001). Cardiovascular complications of recreational drugs: Are an important cause of morbidity and mortality. BMJ, 323, 464–466.

21. Hickman, M., Carnwath, Z., Madden, P., Farrell, M., Rooney, C. et al. (2003), '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 80(2), pp. 274–87.

22. Poynard T. Recent developments in hepatitis c diagnostics and treatment. In Jager J, Limburg W, Kretzschmar M, Postma M, Wiessing L (eds). Hepatitis C and injecting drug use: impact costs and policy options. EMCDDA Monograph 7 (pp. 41-76). Luxembourg: Office for Official Publications of the European Communities (2004).

23. Beynon, C., Stimson, G., & Lawson, E. (2010). Illegal drug use in the age of ageing. British Journal of General Practice, 60, 481–482.

24. Bartu A, Freeman NC, Gawthorne G, et al (2004). Mortality in a cohort of opiate and amphetamine users in Perth, Western Australia. Addiction, 99, 60-63

25. Brugal MT, Domingo-Salvany A, Puig R, et al (2005). Evaluating the impact of methadone maintenance programmes on mortality due to overdose and aids in a cohort of heroin users in Spain. Addiction, 100, 981-989.

26. Boddiger, D. (2008). Drug abuse in older US adults worries experts. Lancet, 372, 1622.

27. White, J. B., Duncan, D. F., Nicholson, T., Bradley, D., & Bonaguro, J. (2011). Generational shift and drug abuse in older Americans. Journal of Social, Behavioral, and Health Sciences, 5, 58–66.

28. Davoli M, Perucci CA, Forastiere F et al (1993). Risk factors for overdose mortality: a case control study within a cohort of intravenous drug users. International Journal of Epidemiology, 22, 273-277.

Bijlage

Protocol

Mortality among drug users: a retrospective controlled cohort study in Antwerp

Student(en):
Jasna Möller
Faculteit:
Geneeskunde
Opleiding:
Master in de huisartsgeneeskunde (Leuven e.a.)
Het onderzoek is:
monocentrisch
De opdrachtgever is:
academisch (universiteit,...)
Het onderzoek is:
Het onderzoek is uitsluitend retrospectief.

Bijkomende gegevens:

Achtergrond:

Momenteel zijn er vrij weinig concrete studies gebeurd in België omtrent mortaliteit bij druggebruikers. Nochtans is hier genoeg data voor ter beschikking. Het MSOC van Antwerpen verzamelt via zijn “free clinic” sinds 1997 tal van gegevens over hun cliënten bij in een databank. In 2015 bracht het EMCDDA (European Monitoring Centre for Drugs and Drug addiction) een rapport uit die de overall mortality van opioid-druggebruikers voor Europa in kaart bracht. Dit rapport is gebaseerd op cohort-studies van individuele landen zoals Noorwegen, Zweden, Duitsland,… België is hierin opvallend afwezig.

Vraagstelling:

Als hoofdvraag wordt de globale en oorzaakspecifieke mortaliteit voor Antwerpen onderzocht. Als deelvragen worden risicofactoren, voornaamste drugproducten, demografie, doorverwijzer, voorgaande behandelingen, leeftijd eerste drugscontact, … onderzocht.

Methodologie:

Het MSOC van Antwerpen verzamelt via zijn Free Clinic gegevens over zijn cliënten via registratieformulieren(zie bijlage). De studie heeft het ontwerp van een retrospectief gecontroleerde cohorte. Vanaf januari 1998 tot en met december 2000 worden alle druggebruikers geïncludeerd die zich aanmelden bij de Free Clinic. De cohorte wordt dan opgevolgd tot en met december 2015.

Referenties:

EMCDDA (2012), ‘Mortality among drug users: Guidelines for carrying out, analysing and reporting key figures 2012.’ EMCDDA project CT.10:EPI.003., Lisbon, European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction

European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (2015), Mortality among drug users in Europe: new and old challenges for public health, Publications Office of the European Union, Luxembourg

Kielland KB, Skaug K, Admunsen EJ, Dalgard. All-cause and liver-related mortality in hepatitis C infected drug users followed for 33 years: a controlled study. Journal of Hepatology (2013):31-37.

Europees Waarnemingscentrum voor drugs en drugsverslaving (2015). Europees drugsrapport: trends en ontwikkelingen. Portugal: EMCDDA.

Informed consent / vragenlijsten / interviewprotocols:
Promotor:
Cathy Matheï (catharina.mathei@med.kuleuven.be - u0009104 - Acad. Centr. voor Huisartsgeneeskunde)
Registratienummer:
mp11944

Goedkeuring protocol

Betreft uw aanvraag Ethische Begeleiding masterproeven met titel

Mortality among drug users: a retrospective controlled cohort study in Antwerp

Uw aanvraag werd goedgekeurd door uw promotor en doorgestuurd naar de opleidingsspecifieke begeleidingscommissie.

Met vriendelijke groeten

Cathy Matheï

Gunstig advies ethische comissie

Geachte Heer/Mevrouw

De Opleidingspecifieke Ethische Begeleidingscommissie van de opleiding "Master in de huisartsgeneeskunde (Leuven e.a.)" heeft uw voorstel tot Masterproef "Mortality among drug users: a retrospective controlled cohort study in Antwerp" onderzocht en gunstig geadviseerd. Dit betekent dat de commissie van oordeel is dat de studie, zoals beschreven in het protocol, wetenschappelijk relevant en ethisch verantwoord is. Dit gunstig advies van de commissie houdt niet in dat zij de verantwoordelijkheid voor de geplande studie op zich neemt. U blijft hiervoor zelf verantwoordelijk. Indien u van plan bent uw masterproef te publiceren kan deze e-mail dienen als bewijs van goedkeuring.
Dear Mr/Ms

The Supervisory Committee on Medical ethics of the "Master in de huisartsgeneeskunde (Leuven e.a.)" programme has reviewed your master's thesis project proposal "Mortality among drug users: a retrospective controlled cohort study in Antwerp" and advises in its favour. This means that the committee has acknowledged that your project, as described in the protocol, is scientifically relevant and in line with prevailing ethical standards. This favourable advice does not entail the committee's responsibility for the planned project, however. You remain solely responsible. If you intend to publish your master's thesis, this e-mail may be used as proof of the committee's consent.
Met vriendelijke groeten
Opleidingsspecifieke begeleidingscommissie van de opleiding Master in de huisartsgeneeskunde (Leuven e.a.)