

Infezioni ed altre cause di mortalità correlate alla tossicodipendenza

Giovanni REZZA

Reparto AIDS e Malattie Sessualmente Trasmesse, Laboratorio di Epidemiologia e Biostatistica, Istituto Superiore di Sanità, Roma

Riassunto. - L'uso di droghe e le pratiche iniettive determinano un eccesso di mortalità nei tossicodipendenti rispetto alla popolazione generale della stessa età e sesso. L'infezione da HIV/AIDS e l'overdose sono le principali cause di morte fra gli assuntori di sostanze stupefacenti per via iniettiva, ma l'eccesso di mortalità riguarda anche altre cause, quali, ad esempio, la cirrosi o l'endocardite. La patologia infettiva assume una particolare importanza nei tossicodipendenti per via iniettiva. Infezioni virali, quali HIV, HCV e HBV, rivestono un ruolo principale, ma estremamente frequenti sono anche infezioni batteriche e fungine, e, in misura minore, protozoarie. Un'accurata conoscenza di tali patologie è importante sia dal punto di vista clinico che per attuare idonee misure di controllo.

Parole chiave: tossicodipendenza, mortalità, infezioni.

Summary (*Infections and other causes of mortality among drug users*). - Drug use and related injection practices determine an excess mortality in drug abusers compared to the general population adjusted for age and gender. HIV/AIDS and overdose are the most important causes of death among injecting drug users; however, excess mortality is also due to other causes, such as cirrhosis and endocarditis. Infections have a great impact on the health of injection drug users. Viral infections, such as HIV, HCV, and HBV, are the most important ones, but bacterial and fungal infections, and, to a lesser extent, protozoal infections, are also common. In depth knowledge of drug-related morbidity and mortality causes is important to improve clinical skills and to implement control activities.

Key words: drug use, mortality, infections.

Introduzione

L'abuso di sostanze stupefacenti rappresenta uno dei più rilevanti problemi sanitari dei giovani adulti nei paesi industrializzati e, in misura minore, in alcuni paesi in via di sviluppo.

L'esistenza di un elevato numero di persone con comportamenti tossicomani cronici è tuttora, e sembra destinato a rimanere, una fonte di problemi di assoluto rilievo. Tra le patologie associate alla tossicodipendenza, le malattie infettive occupano una posizione di preminenza [1-4], anche se non bisogna sottovalutare l'eccesso di mortalità da altre cause, prima fra tutte l'overdose. Tratteremo di seguito i principali problemi sanitari legati alla tossicodipendenza (definita come assunzione di sostanze stupefacenti per via iniettiva), con particolare riferimento alle più rilevanti cause di mortalità ed alle patologie di natura infettiva, che rappresentano una importante causa di patologie e decessi nei tossicodipendenti.

Eccesso di mortalità e cause di morte nei tossicodipendenti

I tossicodipendenti hanno una mortalità più elevata rispetto a quella della popolazione generale della stessa età e dello stesso sesso. Diversi studi, eseguiti a partire dall'inizio del secolo scorso, hanno evidenziato e quantizzato questo fenomeno, aiutando a comprendere quali siano le cause di tale eccesso di mortalità, in parte riconducibili all'azione diretta della droga (es. overdose), in parte ai comportamenti che ne caratterizzano l'assunzione (es. infezioni conseguenti all'uso di aghi non sterili o a scambio di siringhe).

Uno studio condotto negli USA su tossicodipendenti da morfina nel 1920 evidenziò per primo come l'età media al decesso fosse nei tossicodipendenti di circa 13 anni più bassa rispetto a quella della popolazione generale [5]; le cause principali di morte risultavano essere le malattie sessualmente trasmesse, la cirrosi, le

cause violente. Uno studio analogo, condotto su una popolazione più ampia in Inghilterra nel corso di un ventennio, fra il 1947 ed il 1967, evidenziò un tasso di mortalità nei tossicodipendenti del 27 per 1000, ben 28 volte superiore a quello riscontrato nella popolazione generale della stessa età e sesso [6]; oltre il 60% dei decessi era dovuto a overdose o cause violente, il 20% ad infezioni. Altri due studi, eseguiti a Londra e negli USA alla fine degli anni '60 mostravano tassi di mortalità variabili fra il 15% ed il 10% [7, 8]. Un ulteriore studio iniziato negli USA nel 1969 e proseguito nella prima metà degli anni '70 evidenziava tassi di mortalità vicini al 15%, ben 14 volte superiori a quelli registrati nella popolazione generale [9, 10]; in questo caso, oltre il 70% dei decessi era attribuibile a cause violente.

Studi condotti nei paesi scandinavi durante gli anni '70 mostravano tassi di mortalità da 5 (Svezia) a 20 (Danimarca) volte superiori nei tossicodipendenti; l'overdose risultava di gran lunga la principale causa di mortalità [11, 12].

La successiva diffusione dell'infezione da HIV/AIDS determinava un incremento della mortalità dei tossicodipendenti in diverse aree urbane: a New York, ad esempio, la mortalità totale aumentava da 13 per 1000 nel 1984 a 44 per 1000 nel 1987 [13]. In uno studio condotto a Roma negli anni '80 si evidenziava un incremento del tasso di mortalità dall'11,8 per 1000 al 17,4 per 1000, con un rapporto standardizzato di mortalità (ovvero il rischio relativo di morte rispetto alla popolazione italiana) pari a 10,1. L'eccesso di mortalità si evidenziava non solo per overdose, AIDS ed altre malattie infettive, ma anche per cause cardio-circolatorie, respiratorie e gastrointestinali [14]. Il 16% di tutti i decessi fra i 15-34 anni di età nella città di Roma era attribuibile alla tossicodipendenza; in particolare, la proporzione di decessi attribuibile alla tossicodipendenza raggiungeva il 66% fra i maschi per l'endocardite ed il 37% per la cirrosi, mentre per le donne il 36% per la polmonite [15]. All'inizio degli anni '90 il tasso di mortalità aggiustato per età continuava a salire fino a raggiungere 27,7 per 1000; ciò era dovuto soprattutto ad un incremento della mortalità da AIDS ma anche delle altre cause [16].

In conclusione, il tasso di mortalità dei tossicodipendenti tende ad essere elevato ma non è né omogeneo né stabile, variando a seconda dell'area geografica e modificandosi nel tempo. Ad esempio, l'introduzione e successiva diffusione dell'epidemia di HIV/AIDS ha profondamente influenzato il tasso di mortalità nelle aree maggiormente colpite.

Infezioni virali e batteriche

Le infezioni virali a trasmissione parenterale costituiscono un importante capitolo della patologia del tossicodipendente. A questo proposito, definiremo

come tale chi assume sostanze stupefacenti per via iniettiva. I risultati di uno studio americano [17] evidenziano come i tossicodipendenti acquisiscano, in tempi relativamente brevi, numerose infezioni virali. L'infezione da HCV viene in genere contratta nei primi anni dopo l'inizio della tossicodipendenza e raggiunge prevalenze superiori all'80%. Simile è anche la probabilità di acquisizione dell'infezione da HBV. La circolazione dell'infezione da HIV è, in genere, più lenta, mentre l'HTLV rimane a livelli di bassa endemia.

HIV

Sono diversi gli agenti virali causa di infezioni comuni del tossicodipendente. Fra questi, l'HIV è certamente il più importante in termini di morbilità e mortalità. L'infezione da HIV/AIDS, di fatto, è diventata la principale causa di morte fra i tossicodipendenti negli anni '90 in Italia, scavalcando l'overdose, che lo era stata sino ad allora. L'infezione da HIV si diffonde principalmente tramite lo scambio di siringhe e/o aghi contaminati, ma una certa quota di casi, soprattutto fra le donne tossicodipendenti, è attribuibile a trasmissione sessuale [18]. La velocità di circolazione virale in assenza di interventi può essere molto elevata, come osservato in diverse città del globo [19, 20], e può verificarsi un'ampia variabilità geografica anche in aree contigue [21]. Il cambio dei comportamenti correlati alle pratiche assuntive può determinare un rapido declino del tasso di incidenza e, conseguentemente, una stabilizzazione ed un successivo decremento della prevalenza, come si è osservato anche nel nostro paese nel corso dei 20 anni di epidemia [22]. Ad esempio, la prevalenza di infezione da HIV nei tossicodipendenti italiani, insieme agli spagnoli i più colpiti in Europa, è diminuita da circa 50% a metà anni '80, al 30% all'inizio degli anni '90, a circa il 15% a fine secolo.

Epatiti virali

Infezioni virali di notevole rilevanza fra i tossicodipendenti, sia in termini epidemiologici che per le conseguenze cliniche, sono dovute ai virus epatotropi, in particolare ai virus dell'epatite C (HCV) e B (HBV), nonché al virus delta (HDV), virus defettivo che può replicarsi solo nelle persone infette con HBV. Mentre l'infezione da HBV (e, conseguentemente, quella da HDV) è oggi prevenibile tramite vaccinazione, l'HCV rappresenta ancora un'insidia difficilmente arginabile. L'infezione da HCV è altamente trasmissibile per via parenterale (ad esempio, la probabilità di trasmissione per singola puntura accidentale, fra gli operatori sanitari, è stimata essere 3:1000 per l'HIV, 3:100 per l'HCV, e circa 3:10 per l'HBV). Esistono aree italiane (ad

esempio, l'area urbana di Napoli), caratterizzate da una bassa prevalenza di infezione da HIV nei tossicodipendenti, in cui l'incidenza di nuove infezioni stimata a cavallo fra fine anni '80 e inizio anni '90 era inferiore all'1% per HIV e di circa il 30% per HCV [23]. Considerata l'aumentata sopravvivenza delle persone con HIV a seguito dell'introduzione delle nuove combinazioni di farmaci anti-retrovirali, si ritiene oggi che l'HCV, per le sue gravi conseguenze (es. cirrosi e carcinoma epatocellulare) rappresentino attualmente un problema emergente di sanità pubblica. Infine, sono stati segnalati *outbreak* di epatite A in tossicodipendenti, sulla cui origine ancora ci si interroga. Sono state ipotizzate infatti diverse modalità di trasmissione (parenterale, per ingestione di sostanze contaminate, contatto da persona a persona) senza arrivare a definire con esattezza la fonte e le vie di diffusione [24].

Altre infezioni virali emergenti

Altre infezioni virali emergenti, trasmesse per via parenterale, sono ampiamente diffuse fra i tossicodipendenti. Fra i retrovirus, l'HTLV-II è endemico fra i tossicodipendenti italiani, mentre l'HTLV-I circola soprattutto fra i tossicodipendenti di colore negli Stati Uniti [25]. L'impatto sulla salute delle infezioni da HTLV nei tossicodipendenti è basso, considerata la scarsa espressività clinica (l'HTLV-I è in grado di provocare rare forme di leucemia o una sindrome neurologica nota come paraparesi spastica tropicale nelle aree endemiche del Giappone meridionale o dei Caraibi, mentre il potenziale neurotropismo dell'HTLV-II è tuttora da definire). Virus epatotropi minori, pure trasmessi per via parenterale, quali il TTV o l'HGV non sembrano avere conseguenze cliniche rilevanti, per cui l'elevata prevalenza riscontrata nei tossicodipendenti non determina particolari apprensioni.

Infezioni (sistemiche o localizzate) batteriche, micotiche e protozoarie

Sono diversi gli agenti batterici in grado di provocare infezioni sistemiche nei tossicodipendenti, tanto da rappresentare la principale causa di quadri acuti febbrili [26]. Lo streptococco beta-emolitico di gruppo A, ad esempio, frequentemente colonizza le superfici cutanee, ed è una delle cause più frequenti di setticemia nel tossicodipendente [27, 28]. Batteriemia, infezioni delle vie respiratorie e del tratto genitourinario sono condizioni frequenti nel tossicodipendente, e gli agenti etiologici più comunemente isolati sono *Staphylococcus aureus* e *Staphylococcus epidermidis*, seguiti da *Pseudomonas* [29].

Una tipica sindrome febbrile del tossicodipendente è la cosiddetta *cotton fever*, malattia a decorso benigno, identificata nel 1975 in pazienti usi ad utilizzare cotone per filtrare l'eroina. Studi successivi ne hanno rivelato l'eziopatogenesi, che risulta riconducibile a endotossine prodotte da batteri gram-negativi, tra i quali *Enterobacter agglomerans* [30] ed *Eikenella corrodens* [31].

Il tetano è stato descritto fra i tossicodipendenti negli USA soprattutto negli anni '50 e '60. Attualmente si verifica sporadicamente ed è associato all'iniezione sottocutanea accidentale (*skin popping* o "fuorivena"). Gli sporadici casi verificatisi in Italia negli ultimi anni sembrano essere ricollegabili alla progressiva compromissione degli accessi venosi tipici dei tossicodipendenti anziani: gli ascessi e i granulomi conseguenti allo stravasamento della sostanza iniettata costituirebbero infatti un ambiente anaerobio ideale per la germinazione delle spore eventualmente inoculate [32]. Gli studi di coorte evidenziano tuttavia la relativa rarità del tetano come causa di morte nel tossicodipendente [33], anche se non può essere esclusa una sottonotifica.

Il botulismo, segnalato per la prima volta tra i tossicodipendenti negli Stati Uniti nel 1982, rappresenta una rara complicanza delle ferite da iniezione [34]. La solubilizzazione dell'eroina mediante esposizione al calore non è sufficiente a garantire la distruzione delle spore di *Clostridium botulinum* e la segnalazione, nel 1995, di 19 casi in tossicodipendenti californiani che avevano utilizzato *black tar heroin* [35] ha suggerito che le modalità di preparazione e le sostanze di taglio impiegate possano avere un ruolo nell'aumentare il rischio di botulismo. In uno studio caso-controllo, basato su 26 casi osservati in California, è stata evidenziata una relazione statisticamente significativa tra botulismo da ferita e quantità di *black tar heroin* inoculata intramuscolo o sottocute [36].

Non solo batteri, ma anche miceti quali la *Candida*, possono dare gravi quadri clinici disseminati, con interessamento di cute, occhio, apparato osteoarticolare e respiratorio [37, 38]. Il dato epidemiologico comune è rappresentato dall'uso di eroina bruna iraniana (*brown heroin*) che, a causa della sua scarsa solubilità, deve essere diluita nel succo di limone (o in altri solventi acidi), che favoriscono la crescita di *Candida albicans*. Anche il succo d'arancia, usato per diluire preparati per uso orale contenenti metadone al fine di poterlo iniettare, può favorire la crescita del microrganismo.

Assai recente, infine, è la segnalazione in Irlanda e Gran Bretagna di 30 casi di una patologia acuta grave ad eziologia sconosciuta caratterizzata da estesa infiammazione locale in sede di iniezione sottocutanea o intramuscolare (ascessi, fascite, cellulite o miosite) associata a reazione leucemoide, ipotensione e collasso

cardiocircolatorio [39]. Il quadro è risultato rapidamente fatale nel 51% dei casi nonostante terapia antibiotica ad ampio spettro. Gli estesi accertamenti microbiologici, che hanno consentito l'isolamento di varie specie batteriche tra cui in particolare Streptococco di gruppo A, ma anche *Staphylococcus aureus* e *Clostridium species*, spesso con quadri polimicrobici, ed hanno escluso la presenza di *Bacillus anthracis*.

La tossicodipendenza per sé, a causa della azione diretta di alcune sostanze d'abuso, in seguito alla loro inalazione, e la compromissione immunitaria dovuta all'infezione da HIV, aumentano il rischio di polmoniti batteriche nel tossicodipendente. In particolare, l'assunzione intranasale di cocaina può rendersi responsabile di una sindrome acuta delle vie aeree inferiori [40-42], per la quale non si esclude una patogenesi idiosincrasica specifica o innescata dagli additivi impiegati nella preparazione del crack, e di una polmonite interstiziale, con depositi di silicati, rapidamente evolvente verso l'insufficienza respiratoria [43]. Anche l'inalazione di eroina può causare reazioni da ipersensibilità a livello polmonare [44].

Tra le patologie toraciche inusuali merita menzione, per le particolari modalità con cui viene provocato, il piopneumotorace. Infatti, l'iniezione nella fossa supraclavicolare nel tentativo di raggiungere le vene giugulari, sottoclaveari e brachiocefaliche (*pocket shot*) può rendersi responsabile di ascessi, celluliti e talora, appunto, di piopneumotorace [45].

Mycobacterium tuberculosis rappresenta nel tossicodipendente una causa importante di malattia. La diffusione e la trasmissione del bacillo tubercolare sono in rapido aumento, sia in Europa, sia negli Stati Uniti [46]. Anche prima della diffusione di HIV, la tubercolosi era considerata una patologia a maggiore incidenza tra i tossicodipendenti, e venivano segnalate le difficoltà di trattamento dovute alla limitata aderenza alle terapie [47]. La maggior incidenza nei tossicodipendenti rispetto alle altre categorie a rischio, anche fra i soggetti con infezione da HIV [48], suggerisce una più elevata prevalenza di infezione latente. Tale assunto è confermato dal riscontro di percentuali di positività alla reazione tubercolinica nettamente maggiori nei tossicodipendenti rispetto alla popolazione generale, nonostante l'immunodepressione indotta da HIV sia in grado di ridurre o abolire la risposta cutanea alla tubercolina [49].

È tuttavia probabile che, a differenza della maggior parte delle infezioni nei tossicodipendenti, la maggior incidenza di tubercolosi non sia direttamente associata all'uso della droga né alle modalità di assunzione o agli strumenti utilizzati per la sua preparazione, quanto piuttosto alle condizioni sociodemografiche e un più basso livello economico [50, 51]. La tosse, sintomo comune della dipendenza da eroina e da crack, così come la frequentazione di luoghi confinati e la

detenzione, può contribuire ad aumentare la diffusione di micobatteri, e anche di ceppi multiresistenti [52-56]. Un'altra grave patologia infettiva associata alla tossicodipendenza è l'endocardite batterica. La sua incidenza è stimata tra il 15 e i 20 casi per 1000 assuntori di sostanze stupefacenti per via endovenosa per anno [57, 58]. Descritte in associazione all'abuso endovenoso di sostanze stupefacenti già alla fine degli anni '30 [59], le endocarditi rappresentavano negli USA, nell'era pre-HIV, la seconda causa di ricovero ospedaliero dei tossicodipendenti dopo l'intossicazione acuta, e una fra le più frequenti cause di morte [60]. Tra i fattori di rischio ricordiamo l'abuso di cocaina [61] che, a causa della breve emivita della sostanza comporta una più elevata frequenza delle iniezioni e del rischio infettivo ad esse associato. La scarsa igiene nell'atto iniettivo fa sì che un ruolo predominante nel causare infezioni endocardiche sia assunto dai batteri della flora cutanea.

Encefalo e meningi rappresentano un altro bersaglio importante di processi infettivi che conseguono all'abuso di sostanze stupefacenti [62]. La maggior parte delle meningiti e degli ascessi cerebrali trae origine da stati setticemici o da emboli settici in pazienti con endocardite [63]. Tra i vari agenti batterici implicati, *Staphylococcus aureus* è il più frequentemente riscontrato. Il progressivo aumento dell'età media e l'associazione con alcolismo e condizioni di emarginazione sociale rendono non improbabile un incremento del rischio di meningiti pneumococciche.

Infine, il tossicodipendente presenta una più elevata incidenza di quadri infettivi a carico delle diverse porzioni anatomiche dell'occhio. Le infezioni superficiali possono essere favorite, tra l'altro, dall'uso di crack, che può provocare lesioni corneali, la cui prima menzione risale al 1989 [64]. Tali lesioni sono riconducibili sia a effetti tossici diretti, sia alla diminuzione della sensibilità soggettiva dovuta alle proprietà anestetiche della sostanza [65].

Le infezioni profonde sono di regola dovute all'inquinamento del materiale iniettato. L'endoftalmite da *Candida*, già descritta dalla metà degli anni '80, è l'infezione oculare profonda più frequente nel tossicodipendente [66] e spesso rappresenta la complicanza di una endocardite. È stato suggerito che la fonte dell'infezione sia da riportare all'abitudine di leccare l'ago prima dell'iniezione [67]. Più raramente l'agente patogeno in causa è *Aspergillus* [68]. Più recentemente, infine, è stata osservata un'endoftalmite da *Fusarium* in un assuntore di cocaina per via venosa [69].

I tossicodipendenti possono inoltre sviluppare infezioni del sistema scheletrico e articolare, secondarie alla disseminazione ematogena a partenza da focolai settici situati in altri organi, oppure, meno frequentemente, in conseguenza della diffusione per contiguità di infezioni di cute e tessuti molli.

Infine, è da sottolineare la possibilità di *outbreak* di malaria trasmessa, tramite aghi e/o siringhe scambiate da tossicodipendenti, come avvenuto in passato a New York o in Spagna [70], mentre si ipotizza la possibilità di trasmissione di alcune forme di leishmaniosi da parte di pazienti immunodepressi quali i tossicodipendenti con infezione da HIV [71].

Conclusioni

La tossicodipendenza, specie se caratterizzata dall'assunzione di sostanze stupefacenti per via iniettiva, determina un eccesso di mortalità da cause diverse. Tra le cause principali, l'overdose rappresenta un effetto diretto della droga, spesso dipendente da variazioni nella purezza della sostanza rinvenuta sul mercato. Le patologie infettive rappresentano un'importante causa di morbilità e mortalità nel tossicodipendente, e sono dovute a scambio di siringhe contaminate (es. HIV o HCV) o a scarsa igiene dell'ago (es. endocarditi). Un'accurata conoscenza di tali patologie è necessaria dal punto di vista clinico e per favorire l'adozione di idonee misure di prevenzione e controllo.

Ringraziamenti

Lo studio rientra nell'ambito dei finanziamenti del "Progetto Nazionale Droga" della Presidenza del Consiglio dei Ministri-Ministero Affari Sociali. Parte del lavoro è stato pubblicato in due precedenti articoli e riprodotto per gentile concessione: 1) Davoli M, Forastiere F, Rezza G. Le Tossicodipendenze. In: "La salute degli italiani", *Rapporto 1992*, NIS, Roma; 2) Galli M, Perria C, Ridolfo AL. Le infezioni batteriche e micotiche non HIV-1 correlate nel tossicodipendente da eroina. *Giornale Italiano di Malattie Infettive* 2000, n. 3, p. 111-20.

Lavoro presentato su invito.
Accettato il 13 maggio 2002.

BIBLIOGRAFIA

- Levine DP, Sobel JD. Infections in intravenous drug abusers. In: Mandell GL, Douglas RG, Bennett JE (Ed.). *Mandell, Douglas and Bennett's principles and practice of infectious diseases*. 3th ed. New York: Churchill Livingstone; 1991. p. 2696-709.
- Cherubin CE, Sapira JD. The medical complications of drug addiction and the medical assessment of intravenous drug user: 25 years later. *Ann Intern Med* 1993;119:1017-28.
- Brette RP. Infection and injection drug use. *J Infect* 1992;25:121-31.
- Scheidegger C, Zimmerli W. Incidence and spectrum of severe medical complications among hospitalized HIV-seronegative and HIV-seropositive narcotic drug users. *AIDS* 1996;10:1407-14.
- Musto DF, Ramos MR. Notes on the American medical history: a follow-up study of the New Haven morphine methadone maintenance clinic of 1920. *N Engl J Med* 1981;304:1071-7.
- Bewley TH, Ben-Aire O, James IP. Morbidity and mortality from heroin dependence I: survey of heroin addicts known to the home office. *BMJ* 1968;1:725-6.
- Wille R. Ten-year follow-up of a representative sample of London heroin addicts: clinic attendance, abstinence and mortality. *Br J Addict* 1981;76:259-66.
- Vaillant GE. Twelve-year follow-up of New York narcotic addicts. II. The natural history of a chronic disease. *N Engl J Med* 1966;275:1282-8.
- Joe GW, Lehman W, Simpson DD. Addict death rates during a four-year posttreatment follow-up. *Am J Public Health* 1982;72:703-9.
- Joe GW, Simpson DD. Mortality rates among opiate addicts in a longitudinal study. *Am J Public Health* 1987;77:347-8.
- 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;1:91-106.
- Haastrop S, Jepsen PW. Seven year follow-up of 300 young drug abusers. *Acta Psychiatr Scand* 1984;503-9.
- 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.
- Perucci C, Davoli M, Rapiti E, Abeni DD, Forastiere F. Mortality of intravenous drug users in Rome: a cohort study. *Am J Public Health* 1991;81:1307-10.
- Perucci CA, Forastiere F, Rapiti E, Davoli M, Abeni DD. *Br J Addict* 1992;87:1637-41.
- Davoli M, Perucci C, Rapiti E, et al. A persistent rise in mortality among injection drug users in Rome, 1980 through 1992. *Am J Public Health* 1997;87:851-3.
- Garfein RS, Vlahov D, Galai N, Doherty MC, Nelson KE. Viral infections in short-term injection drug users: the prevalence of the hepatitis C, hepatitis B, human immunodeficiency, and human T-lymphotropic viruses. *Am J Public Health* 1996;86:655-61.
- Titti F, Rezza G, Verani P, et al. HIV, HTLV-1, and HBV infections in a cohort of Italian intravenous drug abusers: analysis of risk factors. *J AIDS* 1988;1:405-11.
- Des Jarlais DC, Friedman SR, Novick DM, et al. HIV-1 infection among intravenous drug users in Manhattan, New York City, from 1977 through 1987. *JAMA* 1989;261:1008-12.
- Weniger BG, Limpakarnjanarat K, Ungkhusak K, et al. The epidemiology of HIV infection and AIDS in Thailand. *AIDS* 1991;5(Suppl 2):S71-85.
- Follett EAC, McIntyre A, O'Donnell, Clements GB, Desselberger U. HTLV-HHH antibody in drug abusers in the west of Scotland: the Edinburgh connection. *Lancet* 1986;i:446-7.
- Rezza G, Nicolosi A, Zaccarelli M, et al. Understanding the dynamics of the HIV epidemic among intravenous drug users: a cross-sectional versus a longitudinal approach. *J AIDS* 1994;7:500-3.
- Rezza G, Sagliocca L, Zaccarelli M, Nespoli M, Siconolfi M, Baldassarre C. Incidence rate and risk factors for HCV seroconversion among injecting drug users in an area with low HIV seroprevalence. *Scand J Infect Dis* 1996;28:27-9.

24. CDC. Hepatitis A among drug abusers. *MMWR* 1988;37:297-305.
25. Haverkos HW, Lange WR. Serious infections other than Human Immunodeficiency Virus among intravenous drug abusers. *J Infect Dis* 1990;161:894-902.
26. Scheidegger C, Zimmerli W. Incidence and spectrum of severe medical complications among hospitalized HIV-seronegative and HIV-seropositive narcotic drug users. *AIDS* 1996;10:1407-14.
27. Lentnek AL, Giger O, O'Rourke E. Group A beta hemolytic streptococcal bacteremia and intravenous substance abuse. A growing clinical problem? *Arch Intern Med* 1990;150:89-93.
28. Navarro VJ, Axelrod PI, Pinover W, Hockfield HS, Kostman JR. A comparison of *Streptococcus pyogenes* (group A streptococcal) bacteremia at an urban and a suburban hospital. The importance of intravenous drug use. *Arch Intern Med* 1993;153:2679-84.
29. Manfredi R, Costigliola P, Ricchi E, Chiodo F. Sepsis-bacteremia and other infections due to non-opportunistic bacterial pathogens in a consecutive series of 788 patients hospitalized for HIV infection. *Clin Ter* 1993;143:279-90.
30. Ferguson R, Feeny C, Chirugi VA. Enterobacter agglomerans-associated cotton fever. *Arch Intern Med* 1993;153:2381-2.
31. Angus BJ, Green ST, McKinley JJ, Goldberg DJ, Frischer M. *Eikenella corrodens* septicaemia among drug injectors: a possible association with "licking wounds". *J Infect* 1994;28:102-3.
32. Rezza G, Pizzuti R, de Campora E, De Masi S, Vlahov D. Tetanus and injections drug use: Rediscovery of a neglected problem? *Eur J Epidemiol* 1996;12:655-6.
33. Galli M, Musicco M for the COMCAT Study Group. Mortality of intravenous drug users living in Milan, Italy: role of HIV-1 infection. *AIDS* 1994;8:1457-63.
34. Centers for Disease Control. Wound botulism associated with parenteral cocaine abuse - New York City. *MMWR* 1982;31:87-8.
35. Centers for Disease Control. Wound botulism - California, 1995. *JAMA* 1996;275:9-96.
36. Passara DJ, Werner SB, Mc Gel J, Mac Kenzie WR, Vugia DJ. Wound botulism associated black tar heroin among injecting drug users. *JAMA* 1998;270:859-65.
37. Newton-John HF, Wise K, Looke DF. Role of the lemon in disseminated candidiasis of heroin abusers. *Med J Aust* 1984;140:780-1.
38. Scheidegger C, Pietrzak J, Frei R. Disseminated candidiasis after intravenous drug use of oral methadone. *Ann Intern Med* 1991;115:576.
39. Unexplained illness and death among injecting-drug users-Glasgow, Scotland; Ireland; and England, April-June 2000. *MMWR* 2000;49:489-92.
40. O'Donnell A, Mappin FG, Sebo TJ, Tazelaar H. Interstitial pneumonitis associated with "crack" cocaine abuse. *Chest* 1991;100:1155-7.
41. McCarroll KA, Roszler MH. Lung disorders due to drug abuse. *J Thorac Imaging* 1991;6:30-5.
42. O'Donnell AE, Selig J, Aravamuthan M, Richardson MS. Pulmonary complications associated with illicit drug use. An update. *Chest* 1995;108:460-3.
43. Centers for Disease Control. Acute lower respiratory tract illness in illicit drug users - South Carolina, 1995. *MMWR* 1995;44:727-34.
44. Brander PE, Tukiainen P. Acute eosinophilic pneumonia in a heroin smoker. *Eur Respir J* 1993;6:750-2.
45. Lewis Jw jr, Groux N, Elliott JP jr, Jara FM, Obeid FN, Magilligan DJ jr. Complications of attempted central venous injections performed by drug abusers. *Chest* 1980;4:613-7.
46. Perlman DC, Salomon N, Perkins MP, Yancovitz S, Paone D, Des Jarlais C. Tuberculosis in drug users. *Clin Infect Dis* 1995;21:1253-64.
47. Elk R, Grabovski J, Rhoades H, Spiga R, Schmitz J, Jennings W. Compliance with tuberculosis treatment in methadone-maintained patients: behavioral interventions. *J Subst Abuse Treat* 1993;19:371-82.
48. Friedman LN, Sullivan GM, Bevilacqua RP, Loscos R. Tuberculosis screening in alcoholics and drug addicts. *Am Rev Respir Dis* 1987;136:1188-92.
49. Graham NM, Nelson KE, Solomon L, Bonds M, Rizzo RT, Scavotto J, Astemborski J, Vlahov D. Prevalence of tuberculin positivity and skin test anergy in HIV-seropositive and -seronegative intravenous drug users. *JAMA* 1992;267:369-73.
50. Centers for Disease Control. Prevention and control of tuberculosis in U.S. communities with at risk minority populations and prevention and control of tuberculosis among homeless persons. *MMWR* 1992;41:1-23.
51. Friedman LN, Williams MT, Singh TP, Frieden TR. Tuberculosis, AIDS, and death among substance abusers on welfare in New York City. *N Engl J Med* 1996;334:828-33.
52. Leonhardt KK, Gentile F, Gilbert BP, Aiken M. A cluster of tuberculosis among crack house contacts in San Mateo county, California. *Am J Public Health* 1994;84:1834-6.
53. Zolopa AR, Hahn JA, Moss AR, Trachtenberg AL. Tuberculosis transmission in methadone maintenance programs. *JAMA* 1995;273:1260.
54. King L, Geis G. Tuberculosis transmission in a large urban jail. *JAMA* 1977; 237:791-2.
55. Stead WW. Undetected tuberculosis in prison: source of infection for community at large. *JAMA* 1978;240:2544-7.
56. Valway SE, Greifinger RB, Papania M et al. Multidrug-resistant tuberculosis in the New York State prison system, 1990-1991. *J Infect Dis* 1994;170:151-6.
57. Simberkoff MS. Narcotic associated infective endocarditis. In: Kaplan EL, Taranta AV (Ed.). *Infective endocarditis: an American Heart Association symposium: proceedings of a seminar*. (Dallas, Texas, 14-15 May 1976). Dallas: American Heart Association; 1977. p. 46-50.
58. Bank T, Fletcher R, Ali N. Infective endocarditis in heroin addicts. *Am J Med* 1973;55:444-51.
59. Chambers JG, Mils J. Endocarditis associated with intravenous drug abuse. In: Sande MA, Kaye D, Root RK (Ed.). *Endocarditis*. New York: Churchill Livingstone; 1984. p. 183-200.
60. Cherubin CE, Baden M, Kavalier R, et al. Infective endocarditis in narcotic addicts. *Ann Intern Med* 1968;69:1091-8.

61. Reisberg BE. Infective endocarditis in the narcotic addict. *Prog Cardiovasc Dis* 1979;22:193-204.
62. Richter RW. Infections other than AIDS. *Neurol Clin* 1993;11:591-603.
63. Lerner PI. Neurologic complications of infective endocarditis. *Med Clin North Am* 1985;69:385-98.
64. McHenry JG, Zeiter JH, Madion MP, Cowden JW. Corneal epithelial defects after smoking crack cocaine. *Am J Ophthalmol* 1989;108:732.
65. Sachs R, Zigelbaum BM, Hersh PS. Corneal complications associated with the use of crack cocaine. *Ophthalmology* 1993;100:187-91.
66. Sorrell TC, Dunlop C, Collignon PJ, et al. Exogenous ocular candidiasis associated with intravenous heroin abuse. *Br J Ophthalmol* 1984;68:841-5.
67. Barthelemy F, Offret H, Saragoussi JJ, Pouliquen P, Dhermy P. Toxicomanies et endophtalmies à *Candida albicans*: problèmes diagnostiques et thérapeutiques. *J Franc Ophthalmol* 1981;4:637-46.
68. Lance SE, Friberg TR, Kowalski RP. Aspergillus flavus endophthalmitis and retinitis in an intravenous drug user. A therapeutic success. *Ophthalmology* 1988;95:947-9.
69. Gabriele P, Hutchins RK. Fusarium endophthalmitis in an intravenous drug abuser. *Am J Ophthalmol* 1996;122:119-21.
70. Gonzales-Garcia JJ, Arnalich F, Pena JM, et al. An outbreak of *Plasmodium vivax* malaria among heroin users in Spain. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1986;80:542-52.
71. Amela C, Lopez-Gay D, Alberdi JC, Castilla J. Injecting drug use as risk factor for visceral leishmaniasis in AIDS patients. *Eur J Epidemiol* 1996;12:91-2.