

INFEZIONI NOSOCOMIALI DI ORIGINE VIRALE "Hospital viral infections"

MOSCHEN M.E. - GASPARINI V.* - BALDO V. - TRIVELLO R.

Università di Padova
Istituto di Igiene

*Università di Udine
Cattedra di Igiene

RIASSUNTO

Vengono presentate in sintesi talune essenziali conoscenze epidemiologiche sulle infezioni ospedaliere di origine virale.

Parole chiave:
Infezioni ospedaliere, infezioni virali.

SUMMARY

The Authors present a review of the literature on the epidemiology of viral hospital infection.

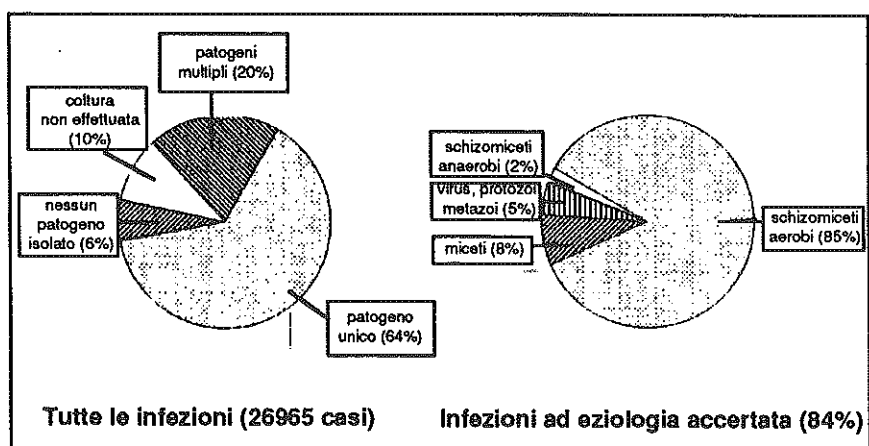
Key words:
Hospital infections, viral infections.

Le conoscenze epidemiologiche sulle infezioni nosocomiali ad eziologia virale sono ancora assai carenti a causa delle difficoltà di attuare programmi di sorveglianza attiva che ne possano consentire la rilevazione sistematica su vasta scala.

Elementi indicativi sulle dimensioni del problema sono stati ottenuti negli USA a seguito dell'attivazione da parte dei Centers for Disease Control (CDC), nel 1970, del National Nosocomial Infections Study (NNIS).

I risultati relativi al 1984 acquisiti in tale ambito (Fig. 1) mettono in evidenza che nei casi in cui era stato possibile isolare ed identificare uno o più agenti patogeni, l'85% di questi era riferibile a batteri aerobi, il 2% a batteri anaerobi, l'8% a miceti e, complessivamente, il 5% a virus, protozoi e metazoi (40).

Fig. 1 - Distribuzione su base etiologica delle infezioni nosocomiali rilevate dal NNIS nel 1984.



(da ref. 40, modificata)

L'accertamento diagnostico delle infezioni virali richiede tuttavia la disponibilità di un laboratorio specificamente attrezzato, e non tutti gli ospedali aderenti al NNIS ne erano provvisti. I dati relativi ai patogeni virali si possono pertanto considerare sensibilmente carenti rispetto alla reale entità del fenomeno; Valenti e coll. stimano infatti che negli USA la frequenza delle infezioni virali nosocomiali superi ampiamente il 5% del totale e causi più di 75.000 casi di malattia/anno (203).

Lo sviluppo di interventi terapeutici altamente sofisticati ed invasivi, l'impiego sempre più frequente di materiali biologici e la disponibilità di tecniche rapide di diagnostica virologica hanno favorito negli ultimi anni l'acquisizione di importanti conoscenze epidemiologiche su varie infezioni virali.

1) AIDS

Il sangue, i suoi derivati ed altri liquidi biologici trasmettono il virus dell' AIDS (HIV) e possono rappresentare fattori di rischio sia per il personale ospedaliero che per i pazienti sottoposti a terapia.

1.1 - Personale ospedaliero

Al 31 Dicembre 1992 sono stati registrati negli USA 242.146 casi di AIDS (214).

Una loro disaggregazione che consenta di valutare la frequenza

dell'evento nel personale sanitario risale al 1988, quando erano stati notificati 55.315 casi in adulti (47).

I dati sull'attività occupazionale riguardavano 47.532 persone, e 2586 di queste (5,4%) vennero classificate come operanti in ambito sanitario. Di queste però (Tab.I) più del 94% era costituito da soggetti con fattore di rischio identificato e non professionale, il 5,3% con fattore non noto, e in un solo caso è stato possibile documentare l'implicazione di un'esposizione a sangue.

Tab. I - Distribuzione dei casi AIDS in personale sanitario e in altri soggetti in rapporto ai fattori di rischio (dati USA al 14/03/1988) (214).

Fattori di rischio	AIDS in			
	personale sanitario		altri soggetti	
	N°	%	N°	%
omo-bisessualità maschile	1916	74,1	28820	64,1
tossicodipendenza (eterosessuali)	161	6,2	8263	18,4
tossicodipendenza (maschi omosessuali)	187	7,2	3267	7,3
emofilia	20	0,8	451	1
rapporto eterosessuale	119	4,6	1772	3,9
trasfusione	47	1,8	1105	2,5
altro*	1	<1	0	0
non noto	135	5,3	1268	2,8
Totale	2586	100	44946	100

*sanitario che aveva sierconvertito e quindi sviluppato AIDS dopo documentata esposizione a sangue

Ulteriori elementi di valutazione dell'entità del rischio professionale derivano dai risultati di varie ricerche epidemiologiche sulla sieropositività per anti-HIV (42,81,97,100,120,126,146,147,213). Una sintesi dei dati rilevati (Tab. II) permette di osservare che 5 su 2136 soggetti (0,23 %) che avevano partecipato alle indagini trasversali erano positivi, e che 3 su 1282 soggetti (0,23 %) inseriti in indagini prospettiche, con disponibilità di un campione iniziale di siero negativo, avevano sierconvertito.

Tab. II - Positività per anti-HIV in personale sanitario senza altri fattori di rischio (dati elaborati da ref. 100, 42).

Tipo di indagine	totale esaminati	anti-HIV-positivi	
		N°	%
trasversale	2136	5	0,23
prospettica*	1282	3	0,23
Totale	3418	8	0,23

* con disponibilità di un campione iniziale negativo per anti-HIV

L'assieme di queste ricerche sieroepidemiologiche indica che 8 delle 3418 persone esaminate (0,23 %) hanno verosimilmente contratto l'infezione durante lo svolgimento dell'attività professionale, essendo stato possibile escludere per tutte ogni diverso fattore di rischio conosciuto.

Altri lavori, anche se solo limitati alla descrizione di casi di sieroconversione per esposizione a sangue o ad altri materiali contaminati (15,35,49,83,89,157,161), confermano la possibilità dell'acquisizione nosocomiale dell'infezione da HIV.

La frequenza di questo evento, in rapporto principalmente a ferite con aghi infetti, appare ancora relativamente bassa, ma tuttavia, anche in considerazione del continuo incremento dei casi di AIDS e di sieropositività, essa sottolinea la necessità che il personale sanitario, specie quello che opera in situazioni di emergenza (18,117), osservi rigorosamente le norme di prevenzione raccomandate (42).

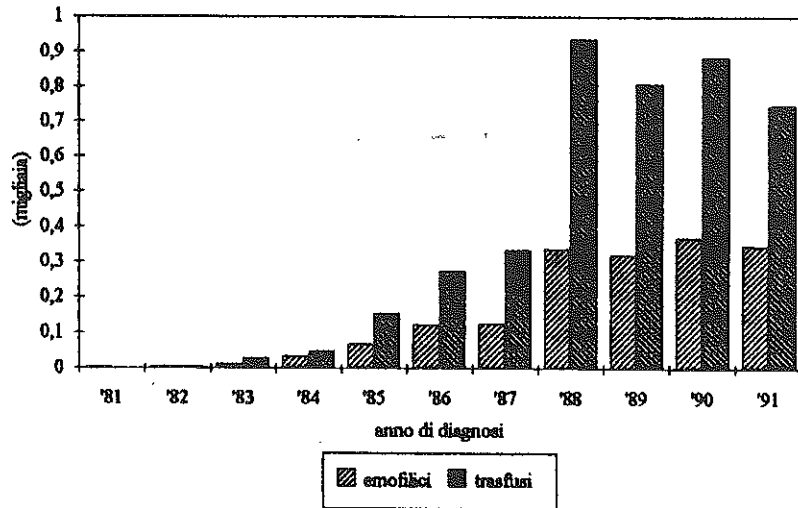
1.2 - Pazienti

La comparsa di casi di AIDS in emofilici ha messo in evidenza sino dal 1982 l'importanza del sangue e dei suoi derivati nella trasmissione dell'infezione da HIV (41).

Negli USA l'epidemia in questi pazienti e nei soggetti trasfusi si è andata sviluppando con ritmo progressivo (Fig. 2) (45,46,48), anche se nel caso degli emofilici l'incremento trimestrale dell'incidenza risulta fino al 1987 abbastanza irregolare (Fig. 3), con picchi più marcati all'inizio del 1984 e nel periodo aprile-settembre 1985 (191).

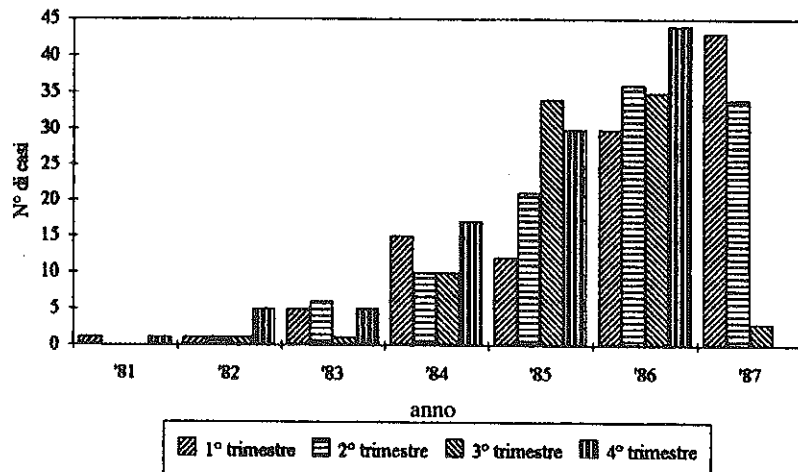
In USA i dati, alla fine del 1991, permettono di osservare che negli emofilici e nei trasfusi si sono verificati complessivamente 5953 casi (3,1% del totale); in ventotto paesi europei (al 31.12.87) essi sono 748 (7,6%) e in Italia (al 30-09-92) 382 (2,5 %) (46,48,111,191). La loro distribuzione percentuale (Tab.III) evidenzia che l'impiego terapeutico del sangue e degli emoderivati rappresenta specialmente nei bambini un importante fattore di rischio in tutte le aree (USA 12,9%; Europa 30,2%; Italia 6,9%), e che il tasso di prevalenza in Italia, diversamente da quanto si rileva negli USA, è più elevato negli emofilici (USA: emofilici 0,9%; trasfusi 2,2%; Italia: emofilici 1,3%; trasfusi 1,2%). Questo fenomeno verosimilmente riflette il prolungato impiego nel nostro Paese di Fattori VII e IX preparati con pools di plasma importati dagli USA, nei quali, sia per il più precoce inizio

Fig. 2 - Casi di AIDS in adulti emofilici USA e trasfusi (al 31/12/1991).



(dati elaborati da ref. 45-46-48)

Fig. 3 - Casi di AIDS in emofilici USA per trimestre di diagnosi (dal 1/1/1981 al 4/9/1987).



(da ref. 191)

dell'epidemia che per la raccolta anche a pagamento del sangue, la prevalenza dell'infezione era certamente maggiore di quella dei donatori italiani.

Tab. III - Distribuzione percentuale dei casi di AIDS in emofilici e trasfusi negli USA, in Europa e in Italia.

	N° casi	%			
		emofilici (A)	trasfusi (B)	A+B	
USA (al 31/12/91)	<i>totale</i>	206557	0,9	2,2	3,1
	<i>adulti</i>	203154	0,8	2,1	2,9
	<i>bambini</i>	3403	4,6	8,3	12,9
EUROPA (al 31/12/87)	<i>totale</i>	10181	3,8	3,8	7,6
	<i>adulti</i>	9930	3,5	3,6	7,1
	<i>bambini</i>	251	15,1	15,1	30,2
ITALIA (al 30/09/92)	<i>totale</i>	14783	1,3	1,2	2,5
	<i>adulti</i>	14461	1,4	1,1	2,5
	<i>bambini</i>	322	4,7	2,2	6,9

(dati elaborati da ref. 44, 45, 48, 111)

Tuttavia l'andamento complessivo dei casi di AIDS negli emofilici e nei trasfusi mostra recentemente una netta tendenza alla riduzione negli USA (Tab. IV): dal Dicembre 1987 al Gennaio 1991 i tassi sono passati dal 3,3% allo 0,7% negli adulti e dal 18,5% allo 0,1% nei bambini (44,48).

Tab. IV - Percentuali complessive dei casi di AIDS in emofilici e trasfusi al 31/12/87 e 31/01/91.

	dicembre 1987*	gennaio 1991**
ADULTI	3,3%	0,7%
BAMBINI	18,5%	0,1%

* dati da ref. 44

** dati da ref. 48

Dato il lungo periodo di incubazione della malattia in questi soggetti, stimato mediamente pari a 54 mesi (138,148), è verosimile che i casi sinora diagnosticati siano da imputarsi principalmente ad infezioni contratte prima della disponibilità di tests diagnostici per la ricerca degli anti-HIV e dell'applicazione routinaria del trattamento termico a carico dei fattori VII e IX al fine di inattivare virus

eventualmente presenti. Secondo recenti ricerche infatti, negli USA, le infezioni registrate negli emofilici (circa il 70% dei casi di emofilia A e il 35% dei casi di emofilia B) sarebbero state acquisite prima del 1985 (38); in seguito nessun caso di sieroconversione è stato rilevato nei pazienti afferenti a centri che hanno utilizzato fattori trattati con il calore e derivati da soggetti sieronegativi (39).

Nell'assieme le misure per l'autoesclusione dei donatori appartenenti a categorie a rischio, la sistematica ricerca degli anti- HIV nel sangue raccolto e il trattamento termico applicato nelle procedure di produzione dei fattori della coagulazione hanno contribuito a determinare, in tempi relativamente brevi, una caduta dei casi di AIDS nei pazienti emofilici e trasfusi. Tuttavia, specie per questi ultimi, la dimostrazione che il virus può essere presente anche in soggetti sieronegativi (43,101,142,175,212) fa ritenere che solo l'impiego di più sensibili metodiche di laboratorio o un più generalizzato ricorso alle trasfusioni autologhe (69) possano annullare il rischio di infezione da HIV.

2) EPATITI VIRALI

2.1) Epatite A

Il virus dell'epatite A (HAV) si trasmette per via fecale-orale, sia mediante contatti interumani (in situazioni igieniche scadenti) che, più frequentemente per contaminazione di acqua o altri alimenti.

Durante il periodo di incubazione, una-due settimane prima dell'esordio della malattia, si verifica una fase viremica, di breve durata (in genere inferiore a una settimana), senza mai dar luogo allo stato di portatore cronico.

Il sangue, se non in casi eccezionali, non rappresenta quindi un comune mezzo di trasmissione del virus: Hollinger e coll. (106) non hanno osservato la comparsa di alcun caso di epatite A in 1533 pazienti trasfusi seguiti prospetticamente, nè Szmuness e coll. (193) hanno rilevato significative differenze nei tassi di prevalenza degli anti-HAV in pazienti e personale sanitario di centri di dialisi rispetto alla popolazione generale USA (Fig. 4).

Risultati sieroepidemiologici analoghi sono stati riportati anche da Mayor e coll. (145) e in un ospedale del Nord-Italia, (53,100,209) sono stati rilevati nel personale sanitario livelli di prevalenza

anticorpale simili o inferiori a quelli dei gruppi di controllo (Tab. V; Fig. 5).

Tab. V - Prevalenza di anti-HAV in personale sanitario e popolazione generale nel Nord-Est Italia.

	N° soggetti	anti-HAV-positivi		ref.
		N°	%	
personale sanitario	584	422	72,2	100
	594	438	73,9	53
popolazione generale	1812	1255	69,2	209
	932	752	80,7	53

Questi dati confermano quindi che l'ambiente ospedaliero e l'esposizione al sangue non costituiscono abitualmente un momento di rischio specifico di infezione da HAV.

Per quanto rara tuttavia la trasmissione parenterale dell'epatite virale di tipo A viene segnalata da alcuni Autori, soprattutto in reparti intensivi neonatali (17,105,131,158). La maggior parte degli episodi di epatite A post-trasfusionale si sviluppa dopo trasfusione di sangue intero, di soli eritrociti o di plasma congelato. Il neonato infettato può poi rappresentare una sorgente di trasmissione secondaria per personale sanitario, soprattutto in presenza di carenti condizioni igienico sanitarie. Infatti Rosenblum e coll. (173) hanno potuto verificare, in occasione di un focolaio epidemico di epatite A in un reparto intensivo neonatale, una prolungata eliminazione fecale da parte dei neonati infetti, fino a 6-12 settimane.

2.2) Epatite B

Il virus dell'epatite B (HBV) è presente nel sangue di soggetti infetti durante le ultime 3-6 settimane del periodo di incubazione, nel corso della fase acuta della malattia e nella convalescenza (talora anche per settimane o mesi nella convalescenza), nelle forme croniche e nei portatori asintomatici.

La trasmissione dell' HBV avviene per via parenterale mediante il sangue, i suoi derivati, i materiali da questi contaminati, mentre tra gli altri liquidi biologici, alcuni presentano un minor potere infettante (urine, saliva, lacrime, sudore) rispetto a fluidi organici a più elevata concentrazione virale (sperma, secrezioni vaginali) (109).

Fig. 4 - Prevalenza di anti-HAV in pazienti e personale sanitario di centri USA di dialisi in rapporto all'età.

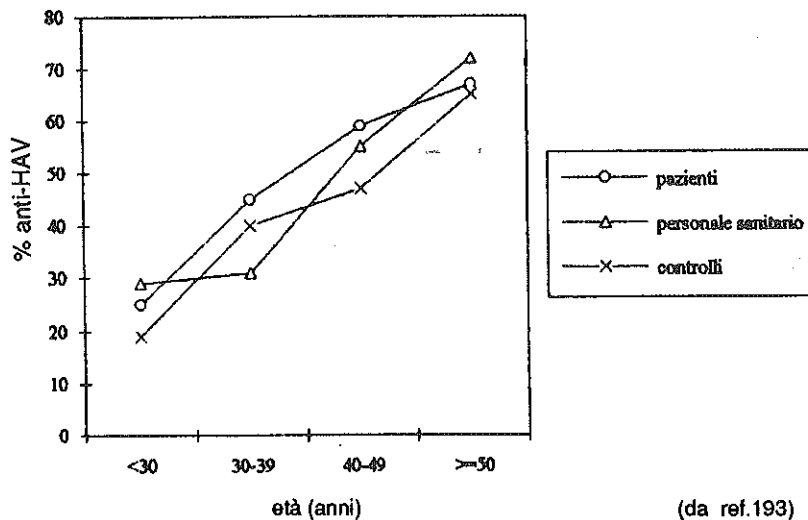
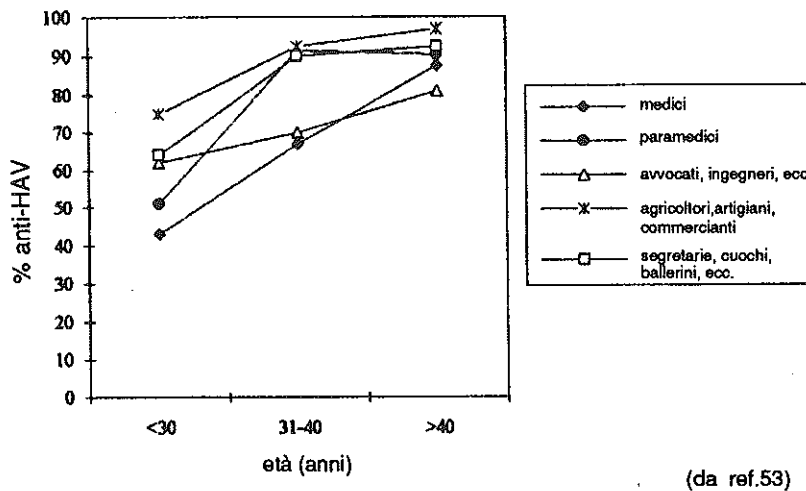


Fig. 5 - Prevalenza di anti-HAV in personale sanitario e in gruppi di controllo in rapporto all'età (nord-est Italia).



Il personale sanitario a contatto con pazienti, in particolare con il loro sangue o derivati, e i soggetti trattati a scopo terapeutico con questi materiali sono quindi da considerare ad alto rischio di infezione da HBV.

2.2.1) Personale sanitario

L'epatite virale è stata per decenni riconosciuta come rischio professionale di primaria importanza per il personale che lavora in ambito ospedaliero.

Nel 1951 Trumbull e coll. (202) rilevarono 16 casi di "epatite da siero omologo" in sanitari con frequente contatto con sangue, e nel 1966 Byrne e coll. (30) descrissero nel Yale-New Haven Hospital, per la maggior parte in soggetti con precedente esposizione percutanea a sangue o suoi derivati, una frequenza annuale media di 69 casi di epatite virale per 100.000 dipendenti, rispetto ad una frequenza stimata di 15 casi per 100.000 abitanti del Connecticut.

In entrambe le indagini non fu possibile in alcun caso identificare, con sufficiente precisione, la potenziale sorgente dell'infezione.

L'introduzione di tests per la ricerca dell'antigene di superficie dell'HBV (HBsAg), del relativo anticorpo (anti-HBs) e dell'anticorpo anti-core (anti-HBc) ha confermato appieno negli anni Settanta la rilevanza del rischio professionale per il personale ospedaliero e ne ha appurato sia le varie possibilità di realizzazione che l'importanza relativa.

Già nel 1972 Grady e coll. (87), attraverso la ricerca dell'HBsAg nei sanitari di alcuni ospedali di Boston, dimostrarono che circa il 65% dei casi di epatite osservati aveva caratteristiche tipicamente riferibili all'infezione da HBV, e che il 29% di questi non aveva avuto contatti diretti con pazienti affetti da epatite virale o esposizione a sangue e suoi derivati; quest'ultimo aspetto suggeriva che lo stato di portatore asintomatico potesse svolgere un ruolo di rilevante importanza nella trasmissione del virus in ambito ospedaliero.

Negli anni seguenti le numerose ricerche epidemiologiche sulla prevalenza e sull'andamento dei vari markers sierologici di infezione da HBV hanno permesso di osservare che:

- 1 - nel personale ospedaliero l'epatite B aveva una incidenza 3-6 volte maggiore di quella di altri gruppi professionali (29,185,216);
- 2 - la malattia si manifesta generalmente nei primi anni di

attività, mentre in quelli successivi aumenta progressivamente il tasso dei markers di infezione (62,141,164,181) in relazione agli anni di esposizione ed all'età dei soggetti esaminati;

3 - per ogni caso di epatite si verificano 4-6 casi di infezione a decorso asintomatico (135,164,181);

4 - tra il personale ospedaliero si infetta il 7-30% dei soggetti esposti a lesioni cutanee con aghi utilizzati per pazienti HBsAg positivi, contro lo 0,5% dei soggetti che hanno subito traumi cutanei con aghi utilizzati per pazienti HIV positivi. L'apparente maggior infettività dell'HBV rispetto all'HIV è probabilmente riferibile alla più elevata concentrazione virale ematica di HBV (10^8 /cc) rispetto all'HIV ($10-10^3$ /cc) rilevabile tra gli infetti (109).

5 - uno studio epidemiologico condotto dal CDC stima che il rischio annuale di infezione da HBV sia del 2% per gli analisti di laboratorio, dell'1% per il personale medico e dello 0,7% per lo staff infermieristico (93).

Il rischio di infezione si è dimostrato particolarmente elevato nel personale che opera in reparti di emodialisi (51,59,163,164,177,194), di analisi chimico-cliniche e microbiologiche (22, 90, 127, 132, 164, 177), di oncologia (211), di specialità chirurgiche (172, 177, 181, 182, 185) e negli odontoiatri (76,112,152,153,185), essenzialmente in relazione alla frequenza di intensità di esposizione al sangue e ad altri materiali biologici contaminati (29,134,143,153).

L'entità del rischio è apparsa inoltre differente in aree geografiche a diverso grado di endemia dell'infezione (Tab. VI): negli USA, con tassi di HBsAg dello 0,1-0,2% nella popolazione generale, si sono rilevate nei sanitari prevalenze di HBsAg dello 0,6% e di anti-HBs del 13,6%, mentre nel Nord-Est d'Italia, con tassi di HBsAg del 3,2% nella popolazione generale, si sono osservate nei sanitari prevalenze di HBsAg del 4,1% e di anti-HBs del 23,7% .

Tab. VI - Tassi di prevalenza di markers di infezione da HBV in popolazione generale e in personale sanitario degli USA e del Nord-Est Italia.

	popolazione generale	personale sanitario	
	% HBsAg+	% HBsAg+	%anti-HBs+
USA	0,1-0,2	0,6	13,6
Italia Nord-Est	3,2	4,1	23,7

(dati da ref. 100, 143, 201)

I risultati di alcune indagini sieroepidemiologiche effettuate nella seconda metà degli anni Settanta nella area veneta sono sostanzialmente in accordo con quanto emerso in altre sedi. La tabella VII mette in evidenza che i tassi di prevalenza dei markers nei sanitari che operavano nei centri di dialisi erano notevolmente elevati (HBsAg: 12%; HBV totale: 63%), e che, per quanto riguarda l'assieme del personale di un presidio ospedaliero, nei medici i livelli di infezione erano circa doppi rispetto a quelli della popolazione generale (HBsAg rispettivamente 6,6% e 3,2%; HBV totale 45,7% e 23,0%). Nel personale sanitario (medici e paramedici) l'andamento dell'infezione in rapporto alla durata del servizio (Fig. 6) mette in evidenza che l'HBV è stato acquisito principalmente nei primi anni dell'attività professionale (come indicato dagli alti tassi di HBsAg, considerato, nel caso specifico, marker di infezione recente), mentre in seguito si manifesta soltanto un progressivo incremento delle percentuali di soggetti che hanno sierconvertito.

Tab. VII - Prevalenza di markers di infezione da HBV in personale ospedaliero e popolazione aperta (Italia Nord-Est).

	% sieropositivi per	
	HBsAg	HBV
personale ospedaliero	6,6	45,7
	3,5	38,8
	3,5	32,5
personale centri di dialisi	12,0	63,0
popolazione generale	3,2	23,0

(dati elaborati da ref. 64, 100, 201)

L'accresciuta sensibilità nei riguardi del rischio di contrarre l'epatite B, la diffusione di precise conoscenze sulle modalità di trasmissione del virus, l'adozione di rigorose norme di prevenzione primaria specifica e l'ampia disponibilità di tests di laboratorio per la ricerca delle potenziali sorgenti di infezione hanno gradualmente ridotto l'incidenza della malattia nel personale sanitario.

In Svezia, paese ad elevato livello igienico-sanitario, il fenomeno ha avuto inizio sin dai primi anni Settanta, e già nel 1976-1977 i tassi di incidenza dell'epatite B nei sanitari erano pressoché analoghi

Fig. 6 - Andamento dei markers di infezione da HBV in rapporto agli anni di servizio (Nord-est Italia).

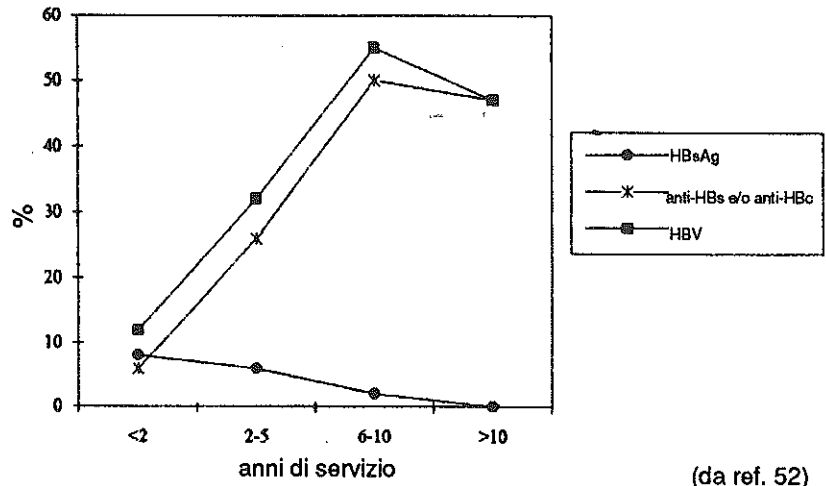
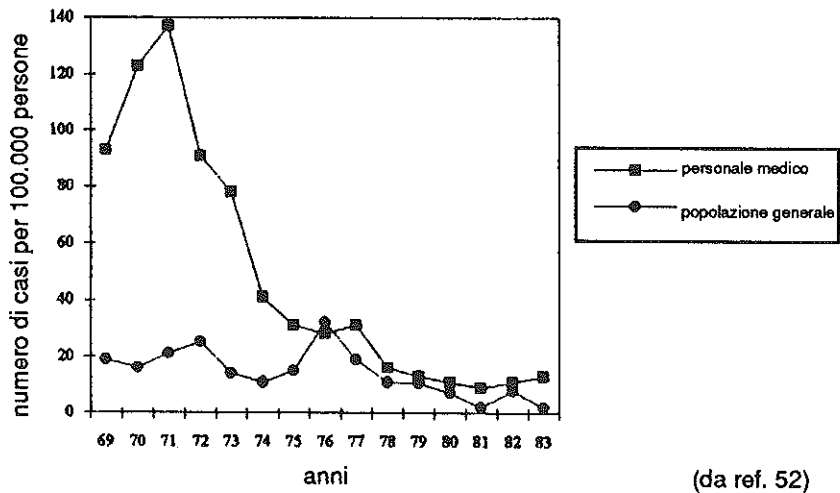


Fig. 7 - Incidenza annuale dell'epatite B in personale medico e in popolazione generale di 18-64 anni (Svezia, 1969-1983).



a quelli della popolazione generale (Fig. 7).

Anche in Italia, seppure in tempi più recenti si è manifestata una simile tendenza, e la campagna selettiva di vaccinazione iniziata nel 1983 e rivolta prioritariamente anche a medici e paramedici operanti in aree a rischio, dovrebbe ridurre ad evento di frequenza assai modesta la comparsa di casi di epatite B nel personale ospedaliero.

2.2.2) *Pazienti*

Se la trasmissione dell'HBV dai pazienti al personale sanitario è relativamente frequente, quella dai medici ai pazienti può essere considerata estremamente rara, dipendente sostanzialmente da inadeguate procedure di sterilizzazione e di controllo delle infezioni (109).

Benché non manchino le descrizioni di casi di epatite B riferiti essenzialmente all'intervento di chirurghi o di dentisti (14,34,80,92,133,170,188), il Comitato di esperti sull'epatite virale dell'OMS ha ripetutamente confermato che il personale sanitario non rappresenta un momento di rischio specifico per i pazienti (215,217).

Il sangue e i derivati impiegati a scopo terapeutico costituiscono invece una via di trasmissione potenzialmente molto importante.

Sino ai primi anni Sessanta l'epatite post-trasfusionale era considerata un evento poco frequente; i dati disponibili indicavano che ogni mille unità trasfuse si verificava un caso di malattia (88) e che il rischio era 6 volte maggiore con il sangue raccolto da donatori a pagamento (9).

La problematica venne ampliata dall'osservazione che per ogni caso di epatite itterica ce n'erano 2-4 di tipo anitterico (94,156,210), ma solo la scoperta dell'antigene Australia (23,24) e la sua specifica associazione con l'epatite B (82,160,167) permisero di delineare con sufficiente chiarezza le reali dimensioni del fenomeno.

La ricerca dell'HBsAg consentì infatti agli inizi degli anni Settanta di rilevare che più del 70% dei pazienti che avevano ricevuto sangue antigene-positivo sviluppava l'epatite B (86) e che le forme post-trasfusionali positive per HBsAg, e quindi potenzialmente attribuibili all'HBV, erano circa il 30-50% (86,166).

Le misure tese all'esclusione dei donatori a pagamento e dei portatori asintomatici del virus hanno rapidamente determinato una consistente riduzione dei tassi di epatite post-trasfusionale B, che già prima degli anni Ottanta sono passati negli USA a circa il 10%

(1,10,108).

I motivi della persistente comparsa di questi casi possono essere individuati essenzialmente nell'acquisizione dell'infezione da occasioni che non implicano direttamente il sangue, quali contatti con personale sanitario HBsAg-positivo o esposizioni a rischio extraospedaliero, oppure nel fatto che alcune unità di sangue siano infettive anche se risultate HBsAg-negative. Queste potrebbero essere derivate da portatori con livelli di HBsAg circolante troppo bassi (<1 ng/ml) per essere evidenziati con i tests di laboratorio abitualmente utilizzati.

La ricerca sistematica dell'anticorpo anti-core (anti-HBc) nel sangue dei donatori costituisce un'ulteriore possibilità di riduzione della frequenza di epatite post-trasfusionale tipo B.

L'infezione da HBV rappresenta un grave rischio anche per i soggetti in dialisi e per i candidati a trapianti.

Varie indagini sieroepidemiologiche condotte durante gli anni Settanta hanno dimostrato che il 60-80% di questi pazienti presentava almeno un marker di infezione recente o pregressa, che circa il 10-20% era positivo per HBsAg, e che oltre il 60% di quanti si infettavano dopo l'avvio della dialisi, o dopo il trapianto d'organo, diventavano portatori cronici del virus (79,144,163,169,194).

Nell'Europa Occidentale alla fine del 1979 i pazienti sottoposti a dialisi in centri ospedalieri erano 37.257, e di questi il 15,4% era portatore cronico dell'HBsAg (91). I tassi però variavano ampiamente nei diversi Paesi, passando dallo 0% in Norvegia e Irlanda al 23,7% in Belgio e al 28,8% in Francia (Tab. VIII).

Tab. VIII - Prevalenza di portatori cronici di HBsAg nei dializzati di 17 Paesi dell'Europa Occidentale (alla fine del 1979).

Paesi (%) a					
bassa prevalenza (<5%)		media prevalenza (5-20%)		alta prevalenza (>20%)	
Irlanda	0,0	Olanda	5,5	Austria	23,1
Norvegia	0,0	Spagna	8,4	Belgio	23,7
Inghilterra	0,4	Grecia	8,4	Francia	28,8
Finlandia	0,8	Svizzera	11,4		
Danimarca	1,2	Portogallo	12,5		
Svezia	4,8	Germania	12,8		
		Italia	13,0		
		Lussemburgo	19,4		
tasso medio dei 17 Paesi: 15,4%					

(da ref. 91, modificata)

Le epatiti acute nei dializzati e nei trapiantati renali sono relativamente poco frequenti, spesso anitteriche e generalmente a decorso benigno, ma l'antigenemia, verosimilmente per lo stato di immunodepressione proprio di questi pazienti, inerente alla patologia di base e/o ai farmaci somministrati, e in molti casi forse anche in rapporto a loro peculiari caratteristiche genetiche, tende, specie nei trapiantati, ad essere persistente e a dar luogo ad epatiti croniche, cirrosi e cancro primitivo del fegato.

Nella Tab. IX sono riportati i risultati di un'indagine sull'andamento sierologico e clinico dell'infezione da HBV nei due gruppi di pazienti: si può osservare che solo i dializzati, e in bassa percentuale (19%), riescono ad eliminare HBsAg, che le epatiti croniche tendono ad interessare la totalità dei trapiantati e solo il 29% dei dializzati, e che i decessi dovuti ad epatopatia sono significativamente più elevati nei trapiantati (37%, contro il 3% nei dializzati; $p < 0,01$).

Tab. IX - Andamento sierologico e clinico in dializzati e trapiantati renali HBsAg-positivi (durata massima del follow-up=11 anni).

	dializzati N° 31	trapiantati renali N° 22	p
clearance dell'HBsAg	19%	0%	n.s.
epatite cronica	29%	100%	<0.001
decesso per malattia epatica	3%	37%	<0.01
decesso non correlato a malattia epatica	16%	27%	n.s.
totale decessi	19%	64%	<0.003

(da ref. 95, modificata)

La Tab. X, relativa ai soli trapiantati renali e con follow-up medio assai più breve (3,8 anni), mostra invece risultati abbastanza diversi dai precedenti, e specificamente evidenzia tassi di epatite cronica e di mortalità molto più bassi (rispettivamente 25,5% contro 100%, e 4,2% contro 37%).

Dati fra loro ampiamente contrastanti sono spesso presenti nelle ricerche su questo argomento (28,79,99,165,168,186,187, 190,194), e ciò sembra in gran parte dovuto alle diverse modalità di conduzione delle indagini e alla differente durata del follow-up.

Non sono ancora disponibili studi a lungo termine per valutare se l'impiego della ciclosporina determini un andamento più favorevole dell'antigenemia cronica nei trapiantati renali (95), ma le misure di prevenzione da tempo adottate nei riguardi dei soggetti in dialisi o

sottoposti a trapianto, compresa l'immunoprofilassi attiva, sembrano in grado di ridurre drasticamente le infezioni da HBV e le relative complicanze in questi pazienti.

Tab. X - Infezione da HBV e andamento clinico in 152 trapiantati renali (durata media del follow-up=3,8 anni).

markers sierologici da HBV (a fine follow-up)	pazienti	epatite acuta	epatite cronica		decessi*
			persistente	aggressiva	
nessuno	37,5%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
portatore cronico HBsAg	30,9%	8,5%	14,8%	10,6%	4,2%
anti-HBs/anti-HBc	23,0%	8,5%	0,0%	0,0%	0,0%
infezione "latente**"	8,5%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
totale N°	152(100%)	7(4,6%)	7(4,6%)	5(3,2%)	2(1,3%)
			14 (9,2%)		

* pazienti deceduti per coma epatico

** alternarsi di: HBsAg+ e -; anti-HBcIgM e IgG

(da ref. 91, modificata)

2.3) Epatite non-A, non-B

Lo studio dei sistemi diagnostici sierologici per l'accertamento delle infezioni da HAV, HBV, virus citomegalico (CMV) e virus Epstein-Barr (EBV) ha permesso il riconoscimento di un nuovo tipo di epatiti virali, dovute ad agenti eziologici differenti, e indicate, per esclusione, come epatiti non-A, non-B (NANB).

L'esistenza di questo tipo di epatite, già rilevata nei due decenni precedenti, è stata chiaramente documentata negli anni Settanta per mezzo di studi epidemiologici (11,66,74,121,154,179,197) e di esperienze di inoculazione nell'uomo (12,107) e nello scimpanzé (25,104,195).

Schematicamente sono individuabili tre forme di epatite NANB:

A) Epatiti NANB sporadiche a trasmissione apparentemente parenterale e sessuale;

B) Epatiti cosiddette epidemiche a trasmissione "A-like" che si osservano soprattutto nei Paesi con basso livello igienico-sanitario (7,20,36,37,60,85,116,118,155,218);

C) Epatiti NANB post-trasfusionale che rappresentano attualmente più del 90% delle epatiti legate all'uso di sangue ed emoderivati nel Nord America ed Europa Occidentale (204).

In tempi recenti sono stati osservati vari casi di epatite NANB in medici e paramedici che avevano avuto contatti con pazienti infetti o con il loro sangue, o che si erano accidentalmente punti con aghi

contaminati (6,65,75,98), e il frequente rischio di esposizione a sorgenti non identificabili, quali i portatori oligosintomatici, unitamente alla tendenza dell'infezione a cronicizzare e a sviluppare epatopatie molto gravi (21,124,125), rappresentano elementi che debbono indurre il personale sanitario ad un'attenta considerazione del problema.

Tra i pazienti maggiormente esposti al rischio di infezione da virus NANB vi sono i trasfusi, nei quali questo tipo di epatite sta assumendo una frequenza sempre maggiore in relazione alla progressiva riduzione dei casi di epatite B dovuta all'eliminazione delle unità di sangue HBsAg-positivo.

La Tabella XI permette di osservare che verso la fine degli anni Settanta l'epatite NANB aveva raggiunto negli USA tassi di prevalenza pari a circa il 90% dei casi di epatite post-trasfusionale, mentre quelli dell'epatite B si aggiravano sul 10-20%.

Tab. XI - Prevalenza di epatiti B e nAnB in epatiti post-trasfusionali negli USA (1972-1978).

AUTORI	Ref. n°/anno	totale casi	% epatiti tipo	
			B	nAnB
KORETZ et al.	123/1975	19	37	63
KNODELL et al.	122/1976	24	12	88
SEEFF et al.	180/1977	134	22	78
AACH et al.	1/1978	75	13	87
ALTER et al.	10/1978	30*	10	87

* 1 caso (3%) da CMV

L'introduzione in USA dello screening dei donatori, a partire dal 1986, per evidenziare il livello ematico dell'enzima epatico alanino-aminotransferasi (ALT) e per rilevare la presenza di anticorpi contro l'antigene centrale dell'HBV (anti-HBc), ambedue markers aspecifici associati con la trasmissione dell'epatite post-trasfusionale NANB, ha ridotto (del 75,4%), negli anni recenti il rischio di epatite associata alle trasfusioni (50).

In Italia l'epatite NANB ha mostrato, tra le epatiti post-trasfusionali, un tendenza analoga, e, seppure con qualche anno di ritardo rispetto agli USA, verosimilmente per le condizioni di accentuata endemia dell'infezione da HBV propria del nostro Paese, la percentuale relativa si è portata nel 1982 a livelli prossimi al 90%

(Tab. XII).

Tab. XII - Prevalenza di epatiti B e nAnB in epatiti post-trasfusionali in Italia (1982).

AUTORI	Ref. n°	totale casi	% epatiti tipo	
			B	nAnB
GALLO et al.	78	370*	40	58
TREMOLADA et al.	198	34**	3	88

* 9 casi (2.4%) da HAV

** 9 casi (8.8%) da CMV

Attualmente si ritiene che l'epatite NANB post-trasfusionale interessi circa il 10% dei 500.000-600.000 pazienti annualmente trasfusi (8). Un secondo gruppo di pazienti ad alto rischio è costituito dai dializzati, nei quali l'epatite acuta NANB può manifestarsi in forma sporadica o epidemica (77,150,220). Varie ricerche hanno messo in evidenza incidenze annuali del 4,6-5% (16,183), e Dienstag e coll. (67), in 2070 dializzati seguiti per tre anni, hanno potuto rilevare tassi di incidenza annuali mediamente pari al 5,8%, contro lo 0,8% del personale sanitario; l'assenza di casi nei familiari degli ammalati conferma indirettamente che la trasmissione di questo tipo di virus NANB avviene essenzialmente per via parenterale.

Nel 1988 è stato clonato un antigene ricombinante associato al virus NANB di più frequente riscontro (HCV) il quale ha reso possibile la realizzazione di un test per la ricerca nel siero degli anticorpi anti-HCV specifici (54,128,151,207) fornendo in tal modo un notevole impulso agli studi epidemiologici tendenti a valutare la reale diffusione dell'HCV. Inoltre la possibilità di individuare l'HCV-RNA con la tecnica PCR ha consentito di valutare la correlazione esistente tra positività anticorpale (Elisa e Riba) per HCV e HCV-RNA serico in donatori e sierconversione anti-HCV post-trasfusionale (71,205).

Dati epidemiologici attualmente disponibili evidenziano che il 60-80% delle epatiti croniche post-trasfusionali sono anti-HCV positive, con variazioni nella prevalenza dell'infezione in relazione all'area geografica considerata (19,26).

Le Tabelle XIII e XIV indicano la prevalenza per anti-HCV nei politrasfusi rispettivamente nel mondo e in Italia.

Nella Tabella XIII si osservano valori percentuali complessiva-

mente più elevati negli studi analizzati precedentemente al 1990, anno di esordio dello screening per HCV delle donazioni.

Tab. XIII - Prevalenza di anti-HCV in politrasfusi nel mondo.

NAZIONE	Ref/anno	trasfusi	
		N°	% anti-HCV+
GERMANIA	192/87	417	47
GERMANIA	102/89	n.r.	75
GERMANIA	171/89	n.r.	63
UNGHERIA	96/89	n.r.	14
FRANCIA	115/89	303	2,6
SPAGNA	72/89	54	85
AUSTRALIA	110/89	338	50
USA	5/89	n.r.	32-81
GIAPPONE	128/89	n.r.	78
OLANDA	207/89	383	44
OLANDA	206/89	213	9
FINLANDIA	70/89	685	55
INGHILTERRA	219/90	73	23
SPAGNA	73/90	280	8,6
OLANDA	208/91	213	9
USA	2/91	1247	8,9
USA	68/92	522	0,6

In particolare lo studio di Donahue e coll. (68) evidenzia una significativa ($p=0,08$) riduzione del rischio di infezione post-trasfusionale da HCV, da 3,84% a 1,54% a seguito dell'introduzione in USA nello screening dei donatori dei "surrogate tests" (ALT e anti-HBc) e allo 0,57% successivamente all'utilizzazione del test per anticorpi anti-HCV.

L'impiego del recente test Elisa anti-HCV di seconda generazione, contenente antigeni multipli (C 22-3, C 33c e C 100-3) si ritiene produrrà un'ulteriore riduzione dell'incidenza di infezioni da HCV post-trasfusionali, con una caduta del rischio di infezione del 64% (119). Si considera tuttavia necessario il mantenimento dei "surrogate tests" assai utili nella identificazione dei soggetti nel "periodo finestra" dell'infezione da HCV (da tre mesi a un anno) (68).

In Italia la prevalenza globale per anti-HCV è pari allo 0,87%: 0,68% nell'Italia settentrionale e 1,37% in quella meridionale (184).

Nella Tabella XIV sono riportati i valori della prevalenza per anti-HCV in politrasfusi in Italia; tranne qualche eccezione si presentano piuttosto elevati, a testimonianza dell'alto rischio espositivo di questi pazienti, proporzionale al numero di unità trasfuse (189,196).

Tab. XIV - Prevalenza di anti-HCV in politrasfusi in Italia.

PROVINCIA	Ref/anno	trasfusi	
		N°	% anti-HCV+
MILANO	199/89	82	90
MILANO	57/89	n.r.	73
BRESCIA	130/89	40	20
FERRARA	149/89	82	63,5
BARI	162/89	46	69,5
BARI	176/89	12	92
MESSINA	84/91	117	13,6
CATANIA	31/92	152	47

La trasmissione dell'HCV è inoltre correlata all'uso di emoderivati. Numerose indagini condotte in varie nazioni europee, compresa l'Italia, hanno confermato l'elevata prevalenza di infezioni da HCV (45-82%) negli emofilici, (Tab. XV) (72, 129, 136,159, 171, 174, 206,207). Correlazione positiva è stata evidenziata con la quantità di fattori della coagulazione somministrati (129,174) e durata del trattamento (63,137,178).

Tab. XV - Prevalenza di anti-HCV in emofilici.

NAZIONE	Ref/anno	emofilici	
		N°	% anti-HCV+
GERMANIA	171/89	211	78
ITALIA	174/90	236	82
ITALIA	129/91	49	45
SPAGNA	72/89	97	70
FRANCIA	159/89	400	66
FINLANDIA	70/89	139	53
OLANDA	207/89	316	77
INGHILTERRA	136/91	43	62

La prevalenza di infezione da HCV è minore (da 22 a 56%) nei pazienti trattati con fattore VIII sottoposto a inattivazione virale con

la pastorizzazione (60°C per 72 ore) rispetto a quella rilevata nei riceventi il fattore VIII non-trattato termicamente (da 61 a 89%) (27,72,139,159,174).

La prossima disponibilità di fattore VIII per la cura dell'emofilia A, ottenuto con tecniche di ingegneria genetica da cellule ovariche di criceto cinese consentirà di azzerare il rischio di trasmissione di agenti virali, quali HCV, HBV, HIV, a soggetti affetti da emofilia A.

Numerose indagini sieroepidemiologiche (Tab. XVI) segnalano che il rischio di trasmissione dell'infezione da HCV da pazienti al personale sanitario, nella maggior parte dei casi conseguente a punture accidentali, è generalmente modesto, ma significativamente più elevato del rischio di infezione osservato nella corrispondente popolazione generale.

Tuttavia studi condotti con test di prima generazione possono aver sottostimato la reale incidenza dell'infezione nei gruppi esaminati.

Studi prospettivi di coorte potranno meglio definire la reale diffusione dell'infezione chiarendo se la bassa prevalenza osservata dipenda da un reale modesto rischio connesso all'attività lavorativa o da difficoltà nella valutazione della risposta anticorpale per HCV.

Tab. XVI - Prevalenza di anti-HCV in personale sanitario.

NAZIONE	Ref/anno	personale sanitario	
		N°	% anti-HCV+
USA	13/90	n.r.	2
AUSTRIA	103/90	294	2
GERMANIA	3/91	1018	1,2
GERMANIA	4/91	738	1,1
GERMANIA	55/91	431	0,4
ITALIA	61/91	n.r.	4,5
SPAGNA	113/91	413	1,7
ITALIA	140/92	129	0,8
GERMANIA	114/92	1033	0,5
USA	58/92	n.r.	1,6
ITALIA	33/92	407	1,2
GERMANIA	178/92	121	1,6
TURCHIA	32/92	416	0,9

BIBLIOGRAFIA

- 1) AACH RD, LANDER JJ, SHERMAN LA, MILLER WV, KAHN RA, GITNICK GL, HOLLINGER FB, WERCH J, SZMUNESS W, STEVENS CE, KELLNER A, WEINER JL, MOSLEY JW.: "*Transfusion-transmitted viruses: interim analysis of hepatitis among transfused and nontransfused patients*". Viral hepatitis. Vyas GN, Cohen SN, Schmid R Eds, Philadelphia, Franklin Institute Press, 383-396 (1978).
- 2) AACHRD, STEVENS CE, HOLLINGER FB, MOSLEY JW, PETERSON DA, TAYLOR PE, JOHNSON RG, BARBOSA LH, NEMO GJ.: "*Hepatitis C virus infection in post-transfusion hepatitis. An analysis with First-and Second-Generation Assays*". N Engl J Med, 325, 1325-1329 (1991).
- 3) ABB J.: "*Prevalence of anti-HCV (hepatitis C virus antibodies) in hospital staff and the general population*". Offentliche Gesundheitswesen, 53 (4), 158-160 (1991).
- 4) ABB J.: "*Prevalence of hepatitis C virus antibodies in hospital personnel*". Zentralblatt fur Bakteriologie, 274 (4), 543-547 (1991).
- 5) AGIUS C, TUPPER B, GARCIA G, BOTSKO E, MALK A, LE AV, KRAULEDAT P, NELLES M, DI NELLO R, QUAN S, CHIEN D, POLITO A.: "*Ortho HCV antibody ELISA Test System for the Detection of Antibodies to Hepatitis C (Non-A, Non-B Hepatitis) Virus: USA Clinical Trials Data*". Ist International Meeting on Hepatitis C virus, September 14-15, Rome, 1989.
- 6) AHTONE J, FRANCIS D, BRADLEY D, MEYNARD J.: "*Non-A, non-B hepatitis in a nurse after percutaneous needle exposure*". Lancet, i, 1142 (1980).
- 7) AL-ARABI MA, HYAMS KC, MAHGOUB M, AL-HAG AA, EL-GHORAB N.: "*Non-A, non-B hepatitis in Omdurman, Sudan*". J Med Virol, 21, 217-222 (1987).
- 8) ALBANO A, PIANETTI A, BIFFI MR, BRUSCOLINI F, ALBANO V.: "*Aspetti attuali dell'epatite NANB*". Igiene e Sanità Pubblica, 46, 265-296 (1990).
- 9) ALLEN JG, DAWSON D, SAYMAN WA, HUMPHREY SEM, BENHAM RS, HAVENSI.: "*Blood transfusion and serum hepatitis: use of monochloroacetate as an antibacterial agent in plasma*". Ann Surg, 150, 455-468 (1959).
- 10) ALTER HJ, PURCELL RH, FEINSTONE SM, HOLLAND PV, MORROW AG.: "*Non-A/non-B hepatitis: a review and interim report of a ongoing prospective study*". Viral hepatitis. Vyas GN, Cohen SN, Schmid R Eds, Philadelphia, Franklin Institute Press, 1978, pp 359-369.
- 11) ALTER HJ, PURCELL RH, HOLLAND PV, FEINSTONE SM, MORROW AG, MORITSUGU Y.: "*Clinical and serological analysis of transfusion-associated hepatitis*". Lancet, ii, 838-841 (1975).
- 12) ALTER HJ, PURCELL RH, HOLLAND PV, POPPER H.: "*Transmissible agent in non-A, non-B hepatitis*". Lancet, i, 459-463 (1978).
- 13) ALTER MJ, HADLER SC, JUDSON FN, MARES A, ALEXANDER WJ, HU PY, MILLER JK, MOYER LA, FIELDS HA, BRADLEY DW, MARGOLIS HS.: "*Risk factors for acute Non-A, Non-B hepatitis in the United*

States and Association with hepatitis C virus infection". JAMA, 264, 2231-2235 (1990).

14) Anonymous: "Acute hepatitis B associated with gynaecological surgery". Lancet, 1, 1-6 (1980).

15) Anonymous: "Needlestick transmission of HTLV-III from a patient infected in Africa". Lancet, 2, 1376-1377 (1984).

16) ARAMMM, FEINFELDDA, GAN AC.: "Non-A, non-B hepatitis: a new syndrome in uraemic patients". Proc Eur Dial Transplant Assoc, 16, 141-147 (1979).

17) AZIMI PH, ROBERTORR, GURALNIK J, LIVERMORE T, HOAG S, GAGENS S.: "Transfusion-acquired hepatitis A in a premature infant with secondary nosocomial spread in an intensive care nursery". Am J Dis Child, 140:23-7 (1986).

18) BAKER JL, KELENGD, SILVERTSON KT, QUINN TC.: "Unsuspected human immunodeficiency virus in critically ill emergency patients". JAMA, 257, 2609-2611 (1987).

19) BARBARA JAJ.: "Hepatitis C and blood transfusion". Current opinion in Gastroenterology, 5 (4), 536-541 (1992).

20) BELABBES EH, BOUGUERMONT A, BENATALLAH A, ILLOUL G.: "Epidemic non-A, non-B viral hepatitis in Algeria: strong evidence for its spreading by water". J Med Virol, 16, 257-263 (1985).

21) BERMAN M, ALTER HJ, ISHAK KG, PURCELL RH, JONES EA.: "The chronic sequelae of non-A, non-B hepatitis". Ann Intern Med, 91, 1-6 (1979).

22) BISHAIFR, LABZOFFSKY NA, RHODES JA, ZBITNEW A, MCKAY RW, DEMPSTER G.: "Hepatitis type B: studies on antigens and antibodies in laboratory staff (Saskatchewan)". Epidem Bull (Canada), 18, 137-142 (1974).

23) BLUMBERG BS, ALTER HJ, VISNICH S.: "A "new" antigen in leukemia sera". JAMA, 191, 541-546 (1965).

24) BLUMBERG GS.: "Polymorphisms of the serum proteins and the development of iso-precipitins in transfused patients". Bull NY Acad Med, 40, 377-386 (1964).

25) BRADLEY DW, MAYNARD JE, COOKE EH, EBERT JW, GRAVELLE CR, TSIQNA YE KN, KESSLER H, ZUCKERMAN AJ, MILLER MF, LING CM, OVERBY LR.: "Non-A, non-B hepatitis in experimentally infected chimpanzees: cross-challenge and electron microscopic studies". J Med Virol, 6, 185-201 (1980).

26) BRECHOT C.: "Les virus "non-A, non-B" ont trouvé leur identité". La Presse Medicale, 34, 1567-69 (1990).

27) BRETTLER DB, ALTER HJ, DIENSTAG JL, FORSBERG AD, LEVINE PH.: "Prevalence of hepatitis C virus antibody in a cohort of hemophilia patients". Blood, 76, 254-256 (1990).

28) BROGGS WA, LAZARUS JM, BIRTCH AG, HAMPERS CL, HAGER EB, MERRILL JP.: "Hepatitis affecting hemodialysis and transplant patients: its contributions and consequences". Ann Intern Med, 132, 21-28 (1973).

29) BURRELL CJ, TONKIN RW, PROUDFOOT E, LEADBETTER G, COWAN P, LOCKERBIE L, GORE S, LUTZ W, MARMION BP.: "Prevalence

of antibody to hepatitis B surface antigen among staff in an Edinburgh hospital". J Hyg (Camb), 78, 57-68 (1977).

30) BYRNE EB.: "Viral hepatitis: an occupational hazard of medical personnel". JAMA, 195, 362-364 (1966).

31) CACOPARDO B, RUSSO R, FATUZZO F.: "HCV and HBV infection among multitransfused thalasseemics from eastern Sicily". Infection, 20, 83-85 (1992).

32) CAGATAY M, TULEK N, KOKSALAN H, MERT A.: "Prevalence of hepatitis C virus antibodies in hospital staffs". Mikrobiyoloji Bulteni, 26 (3), 242-247 (1992).

33) CAMPELLO C, MAJORI S, POLI A, PACINI P, NICOLARDI L, PINI F.: "Prevalence of HCV antibodies in health-care workers from northern Italy". Infection, 20 (4), 224-226 (1992).

34) CARL M, BLAKEY DL, FRANCIS DP, MAYNARD JE.: "Interruption of hepatitis B transmission by modification of a gynaecologist's surgical technique". Lancet, 1, 731-733 (1982).

35) CDC: "Apparent transmission of human T-lymphotropic virus type III lymphadenopathy-associated virus from a child to a mother providing health care". MMWR, 35, 76-79 (1986).

36) CDC: "Enterically transmitted non-A, non-B hepatitis - Mexico". MMWR, 36, 597-602 (1987).

37) CDC: "Enterically transmitted non-A, non-B hepatitis - East Africa". MMWR, 36, 241-244 (1987).

38) CDC: "Human immunodeficiency virus infection in the United States: a review of current knowledge". MMWR, 36 (6S), 1-48 (1987).

39) CDC: "International notes: Survey on non-US hemophilia treatment centers for HIV seroconversions following therapy with heat-treated factor concentrates". MMWR, 36, 121-124 (1987).

40) CDC: "Nosocomial infection surveillance, 1984". MMWR, 35 (1ss), 9-21 (1986).

41) CDC: "Pneumocystis carinii pneumonia among persons with hemophilia". MMWR, 31, 365-367 (1982).

42) CDC: "Recommendations for prevention of HIV transmission in health-care settings". MMWR, 36 (2S), 3-18 (1987).

43) CDC: "Transfusion-associated human T-lymphotropic virus type III lymphadenopathy-associated virus infection from a seronegative donor - Colorado". MMWR, 35, 389-391 (1986).

44) CDC: "Update, Acquired Immunodeficiency Syndrome (AIDS) - Worldwide". MMWR, 37, 286-295 (1988).

45) CDC: "Update: Acquired immunodeficiency syndrome - United States, 1989". MMWR, 39, 81-86 (1990).

46) CDC: "Update: Acquired immunodeficiency syndrome - United States". MMWR, 36, 522-526 (1987).

47) CDC: "Update: Acquired Immunodeficiency Syndrome and Human Immunodeficiency Virus infection among health-care workers". MMWR, 37, 229-

239 (1988).

48) CDC: "Update: Acquired Immunodeficiency Syndrome. United States 1991". MMWR, 41, 463-468 (1992).

49) CDC: "Update: Human immunodeficiency virus infection in health-care workers exposed to blood of infected patients". MMWR, 36, 285-289 (1987).

50) CHAMBERS LA, POPOVSKY MA.: "Decrease in reported posttransfusion hepatitis". Arch Intern Med, 151, 2445-2448 (1991).

51) CHAUDARY RK, PERRY I.: "Frequency of hepatitis B infection in artificial kidney unit and blood procurement staff". Lancet, 1, 1194 (1975).

52) CHIARAMONTE M, TRIVELLO R, NACCARATO R, RENZULLI G, MOSCHEN ME, FLOREANI A, ZAMPIERI L, TURI I, SANDONÀ L, SCANDOLA C.: "L'infezione da virus dell'epatite B nei gruppi ad alto rischio". Atti del convegno regionale "Epatiti da virus e vaccinazione"; in: Quaderni di educazione sanitaria. Giunta Regionale del Veneto, Venezia, 1983, pp 101-117.

53) CHIARAMONTE M, TRIVELLO R, MOSCHEN ME, ZAMPIERI L, TURI I, ROCCO S, CANOVA F, NACCARATO R.: "The risk of hepatitis A virus infection for hospital staff". Boll Ist Sierot Milan, 62, 304-307 (1983).

54) CHOO QL, KUO G, WEINER AJ, OVERBY LR, BRADLEY DW, HOUGHTON M.: "Isolation of a cDNA clone derived from blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome". Science, 244, 359-361 (1989).

55) CHRISKE HW, ROSSA A.: "Danger of hepatitis C infection in medical staff". Arbeitsmedizin Sozialmedizin Präventivmedizin, 26 (6), 239-241 (1991).

56) CHRISTENSON B.: "Acute infection with hepatitis B virus in medical personnel during a 15-year follow-up". Amer J Epidem, 122, 411-417 (1985).

57) COLOMBO M, RUMI MG, DONATO MF, MARCELLI R, DE FILIPPI F, DEL NINNO E.: "Hepatitis C virus infection is frequent in patients with cryptogenic cirrhosis". Ist International Meeting on Hepatitis C virus. September 14-15, Rome, 1989.

58) COOPER BW, KRUSELL A, TILTON RC, GOODWIN R, LEVITZ RE.: "Seroprevalence of Antibodies to hepatitis C virus in high-risk hospital personnel". Infection Control and Hospital Epidemiology, 13 (2), 82-85 (1992).

59) CROVARIP, DEFLORE S, GRIFFANTI BARTOLIF.: "Monitoring of hepatitis B infections in hemodialysis unit". Boll Ist Sieroter Milan, 56, 89-101 (1977).

60) DE COCK KM, BRADLEY DW, SANFORD NL, GOVINDARAJAN S, MAYNARD JE, REDEKER AG.: "Epidemic non-A, non-B hepatitis in patients from Pakistan". Ann Intern Med, 106, 227-230 (1987).

61) DE LUCA M, ASCIONE A, CANESTRINI C, DI COSTANZO GG, GALEOTA LANZA A, GUARDASCIONE MA, GALLO ML, PARISIO PERROTTI G, SAMARITANI CM, UTECH W, IACCARINO L, VACCA C, PIETROLUONGO E, SCHIANO S, TARSITANO P, ZARONE A.: "Prevalenza dell'anticorpo contro il virus dell'epatite C nel personale ospedaliero". Min Gastroenterol Dietol, 37 (3), 141-149 (1991).

62) DENES AE, SMITH JL, MAYNARD JE, DOTO IL, BERQUIST KR, FINKEL SJ.: "Hepatitis B infection in physicians. Results of a nationwide

seroepidemiologic study". JAMA, 239, 210-212(1978).

63) DENTICO P, BUONGIORNO R, VOLPE A, CARLONE A, CARBONE M, MANNO C, PROSCIA F, PASTORE G, SCHIRALDIO.: "Prevalence and incidence of hepatitis C virus (HCV) in hemodialysis patients: study of risk factors". Clin Nephrol, 38, 49-52 (1992).

64) DI LANDRO D, PORNARO E, FLOREANI A, GASPAROTTO ML, BERTOLI M, CERUTTI M, NASO A, FERRUCCI F, ROMAGNOLI GF.: "HBV infection in hemodialysis patients, their household contacts and health care personnel". In: Systemic effects of HBsAg immune complexes. Piccin medical books, Padova, 1981, p 84.

65) DIENSTAG JL, ALAAMA A, MOSLEY JW, REDEKER AG, PURCELL RH.: "Etiology of sporadic hepatitis B surface antigen-negative hepatitis". Ann Intern Med, 87, 1-6 (1977).

66) DIENSTAG JL, FEINSTONE SM, PURCELL RH, ALTER HJ, HOLLAND PV.: "Non-A, non-B post-transfusion hepatitis". Lancet, i, 560-562 (1977).

67) DIENSTAG JL, STEVENS CE, SZMUNESS W.: "The epidemiology of non-A, non-B hepatitis: emerging patterns". In: Gerety RJ (ed), non-A, non-B hepatitis. New York, Academic Press, 1981, page 119-137.

68) DONAHUE JG, MUNOZ A, NESS PM, BROWN DEJR, YAWN DH, MCALLISTER HA, REITZ BA, NELSON KE.: "The declining risk of post-transfusion hepatitis C virus infection". N Engl J Med, 327, 369-373 (1992).

69) DREW SJ, AVOY DR.: "Transfusion associated hepatitis and AIDS (Correspondence)". N. Engl J Med, 318, 183-184 (1988).

70) EBELING F, LEIKOLA J, NAUKKARINEN R.: "HCV in transfusion-transmitted nonA, non B hepatitis after open heart surgery in Finland and its prevalence among finnish haemophilia patients and blood donors". Ist International Meeting on Hepatitis C virus, September 14-15, Rome, 1989

71) EBELING F, NEUKKARIPEN R, MULLYLAG, LEIKALAJ.: "Second generation RIBA to confirm diagnosis of HCV infection". Lancet, i, 912-913 (1991).

72) ESTEBAN JI, ESTEBAN R, VILADOMIU L, LOPEZ-TALAVERA JC, GONZALEZ A, HERNANDEZ JM, ROGET M, VERGAS V, GENESCA J, BUTI M, GUARDIA J, HOUGHTON M, CHOO QL, KUO G.: "Hepatitis C virus anti-bodies among risk groups in Spain". Lancet, 2, 294-297 (1989).

73) ESTEBAN JI, GONZALEZ A, HERNANDEZ JM, VILADOMIU L, SANCHEZ C, LOPEZ-TALAVERA JC, LUCEA D, MARTIN-VEGA C, VIDAL X, ESTEBAN R, GUARDIA J.: "Evaluation of antibodies to hepatitis C virus in a study of transfusion-associated hepatitis". N Engl J Med, 323, 1107-1112 (1990).

74) FEINSTONE SM, KAPIKIAN AZ, PURCELL RH, ALTER HJ, HOLLAND PV.: "Transfusion-associated hepatitis not due to viral hepatitis type A or B". N Engl J Med, 292, 767-770 (1975).

75) FEINSTONE SM, PURCELL RH.: "Non-A, non-B hepatitis". Ann Rev Med, 29, 359-366 (1978).

76) FELDMAN RE, SCHIFF ER.: "Hepatitis in dental professionals".

JAMA, 232, 1228-1230 (1975).

77) GALBRAITH RM, DIENSTAG JL, PURCELL RH, GOWER RH, ZUCKERMAN AJ, WILLIAMS R.: "Non-A, non-B hepatitis associated with chronic liver disease in a haemodialysis unit". *Lancet*, i, 951-953 (1979).

78) GALLO C, GAETA GB, GALANTI B, GIUSTI G.: "The role of surgery in transmitting 'post-transfusion hepatitis'". *Europ J Epidemiol*, 2, 95-98 (1986).

79) GARIBALDI RA, FORREST JN, BRYAN JA, HANSON BF, DISMUKES WE.: "Hemodialysis-associated hepatitis". *JAMA*, 225, 384-389 (1973).

80) GARIBALDI RA, RASMUSSEN CM, HOLMES AW, GREGG MB.: "Hospital-acquired serum hepatitis". *JAMA*, 219, 1577-1580 (1972).

81) GERDERBING JL, BRYANT-LE BLANC CE, NELSON K, MOSS AR, CHARYL E, OSMOND D, CHAMBERS HF, CARLSON JR, DREW WL, LEVY JA, SANDE MA.: "Risk of transmitting the human immunodeficiency virus, cytomegalovirus, and hepatitis B virus to health care workers exposed to patients with AIDS and AIDS-related conditions". *J Infect Dis*, 156, 1-8 (1987).

82) GILES JP, MCCOLLUM RW, BERNDTSON LWJR, KRUGMAN S.: "Viral hepatitis. Relation of Australian SH antigen to the Willoughby MS-2 strain". *N Engl J Med*, 281, 119-122 (1969).

83) GIOANNINI P, SINICCO A, CARITI G, LUCCHINI A, PAGGI G, GIOACHINO O.: "HIV infection acquired by a nurse". *Eur J Epidemiol*, 4, 119-120 (1988).

84) GIUNTA E, BARBERA A, COSTA L, CUCINOTTA C, PIPITO S, GIACHINO N.: "Presenza di anticorpi anti-HCV in gruppi a rischio e in soggetti con epatopatie". *Giorn Mal Inf Parass*, 43, 887-888 (1991).

85) GLYNN MJ, RASHID A, ANTAO AJO, COLEMAN JC, HOWARD CR, ZUCKERMAN AJ, MURRAY-LYON IM.: "Imported epidemic non-A, non-B hepatitis in Qatar". *J Med Virol*, 17, 371-375 (1985).

86) GOCKE DJ, GREENBERG HB, KAVEY NB.: "Correlation of Australia Antigen with posttransfusion hepatitis". *JAMA*, 212, 877-879 (1970).

87) GRADY GF, BENNET AJE, CULHANE PO, FORREST JN, IBER FL.: "Eight years of surveillance of patients hospitalized with hepatitis: interpretation of data in light of epidemic parenteral drug abuse and availability of testing for hepatitis-associated antigen". *J Infect Dis*, 126, 87-95 (1972).

88) GRADY GF, CHALMERS TC, and the Boston interhospital liver group: "Risk of post-transfusion viral hepatitis". *N Engl J Med*, 271, 337-342 (1964).

89) GRINT P, MCEVOY M.: "Two associated cases of the acquired immune deficiency syndrome (AIDS)". *PHLS Commun Dis Rep*, 42, 4 (1985).

90) GRIST NR.: "Hepatitis in clinical laboratories 1973-1974". *J Clin Pathol*, 29, 480-483 (1976).

91) GROB PJ.: "The significance of hepatitis B infection in patients on hemodialysis or with renal transplant". *Proceedings of the European symposium on hepatitis B*. Krugman S, Sherlock S Eds, Baltimore, Waverly Press, 1981, pp 39-53.

92) GROG PJ, MOESCHLIN P.: "Risk to contacts of a medical practitioner

carrying HBsAg". N Engl J Med, 293, 197 (1975).

93) HADLER SC.: "Occupational risk of hepatitis B infection in hospital workers". Infection control 6:24-31 (1985).

94) HAMPERS CL, PRAGER D, SENIOR JR.: "Post-transfusion anicteric hepatitis". N Engl J Med, 271, 747-754 (1964).

95) HARNETT JD, ZELDIS JB, PARFREY PS, KENNEDY M, SIRCARR R, STEINMANN TI, GUTTMAN RD.: "Hepatitis B disease in dialysis and transplant patients. Further epidemiologic and serologic studies". Transplantation, 44, 369-376 (1987).

96) HEJJAS M, MIHALY I, TUCSOK A, NAGY G, HAJNAL A, MEDGYESI GA, HOLLAN SR.: "Report on the first trial with the HVC antibody test in Hungary". 1st International Meeting on Hepatitis C virus. September 14-15, Rome, 1989.

97) HENDERSON DK, SAAK AJ, ZAK BJ, KASLOW RA, LANE HC, FOLKS T, BLACKWELDER WC, SCHMITT J, LA CAMERA DJ, MASUR H, FAUCI AS.: "Risk of nosocomial infection with human T-cell lymphotropic virus type III/lymphadenopathy-associated virus in a large cohort of intensively exposed health care workers". Ann Intern Med, 104, 644-647 (1986).

98) HERRON W, PETERSON E, TAYLOR JW.: "Non-A, non-B hepatitis infection transmitted via a needle-Washington". MMWR, 28, 157-158 (1979).

99) HILLIS WD, HILLIS A, WALKER WG.: "Hepatitis B surface antigenemia in renal transplant recipients. Increased mortality risk". JAMA, 242, 329-332 (1979).

100) HIRSCH MS, WORMSER GP, SCHOOLEY RT, HO DD, FELSESTEIN D, HOPKINS CC, JOLINE C, DUNCANSON F, SARNGADHARAN MG, SAXINGER C, GALLO RC.: "Risk of nosocomial infection with human T-cell lymphotropic virus III (HTLV-III)". N Engl J Med, 312, 1-4 (1985).

101) HO DD, SARNGADHARAN MG, RESNICK L, DIMARZO-VERONESE F, ROTA TR, HIRSCH MS.: "Primary human T-lymphotropic virus type III infection". Ann Intern Med, 103, 880-883 (1985).

102) HOFFU, MOLLER B, KUTHER D, STEMEROWICZR, LOBECK H, LUDTKE-HANDJERY A, WALTER E, BLUM HE, ROGGENDORF M, DEINHARDT F.: "Long-term follow-up of posttransfusion and sporadic chronic hepatitis nonA, nonB and frequency of circulating antibodies to hepatitis C virus (HCV)". 1st International Meeting on hepatitis C virus, September 14-15, Rome, 1989.

103) HOFMANN J, KUNZ C.: "Low risk of health care workers for infection with hepatitis C virus". Infection, 18 (5), 286-288 (1990).

104) HOLLINGER FB, GITNICK GL, AACH RD, SZMUNESS W, MOSLEY JW, STEVENS CE, PETERS RL, WEINER JM, WERCH JB, LANDER JJ.: "Non-A, non-B hepatitis transmission in chimpanzees: a project of the transfusion-transmitted viruses study group". Intervirology, 10, 60-68 (1978).

105) HOLLINGER FB, KHAN NC, OEFINGER PE, YAWN DH, SCHMULEN AC, DREESMAN GC.: "Posttransfusion hepatitis type A".

JAMA;250:2313-7 (1983).

106) HOLLINGER FB, MOSLEY JW, SZMUNESS W, AACH RD, MELNICK JL, AFIFI A, STEVENS CE, KAHN RA.: "Non-A, Non-B hepatitis following blood transfusion: risk factors associated with donor characteristics". Viral Hepatitis: 1981 International Symposium. Szmuness W, Alter HG, Maynard JE Eds; Philadelphia, Franklin Institute Press, 1981, pp 361-376.

107) HOOFNAGLE JH, GERETY RJ, TABOR E, FEINSTONE SM, BECKER LF, PURCELL RH.: "Transmission of non-A, non-B hepatitis". Ann Intern Med, 87, 14-20 (1977).

108) HOOFNAGLE JH, SEEFF LB, BALES ZB, ZIMMERMAN HJ, and the Veteran administration hepatitis cooperative study group: "Type B hepatitis after transfusion with blood containing antibody to hepatitis core antigen". N Engl J Med, 298, 1379-1383 (1978).

109) HU DJ, KANE MA, HEYMAN DL.: "Transmission of HIV, hepatitis B virus and other bloodborne pathogens in health care settings: a review of risk factors and guidelines for prevention". WHO Bulletin, 69(5), 623-630 (1991).

110) ISMAY SL, ARCHER GT, COSSART YE, KENRICK KG.: "Post-transfusion nonA, nonB hepatitis". Ist International Meeting on hepatitis C virus. September 14-15, Rome, 1989.

111) Istituto Superiore di Sanità: "Aggiornamento dei casi di AIDS conclamato notificati in Italia al 30 Settembre 1992". Notiziario dell'Ist Sup San, 5, (12) suppl 1-8 (1992).

112) JACKSON RJ, LYMAN DO, WEIL RB, PERT JH, STEVENS RW.: "Hepatitis B antigen and antibody. Prevalence among New York dentists". New York State J Med, 78, 222-224 (1978).

113) JAQUETI J, NAVARRO-GALLAR F, MARTINEZ-HERNANDEZ D, NICOLAS D, HERNANDEZ-GARCIA R, PIQUERAS JP.: "The prevalence of antibodies against hepatitis C virus in hospital staff". Rev Esp Enfermedades Digestivas, 80 (1), 33-34 (1991).

114) JOCHEN ABB.: "Occupationally acquired hepatitis C virus infection". (Correspondence). Lancet, 339, 304 (1992).

115) JULLIEN AM, COUROUÇ AM, FINETTI P, GIRARD M.: "Anti-hepatitis C antibodies among recipients of blood components". Ist International Meeting on hepatitis C virus. September 14-15, Rome, 1989.

116) KANE MA, BRADLEY DW, SHRESTHA SM, MAYNARD JE, COOKEH, MISHRAR P, JOSHI DD.: "Epidemic non-A, non-B hepatitis in Nepal: recovery of a possible etiologic agent and transmission studies in marmosets". JAMA, 252, 3140-3145 (1984).

117) KELEN GD, FRITZ S, QAQISH B, BROOKMEYER R, BAKER JL, KLINE RL, CUDDY RM, GOESSEL TK, FLOCCARE D, WILLIAMS KA, SIVERTSON KT, ALTMAN S, QUINN TC.: "Unrecognised human immunodeficiency virus infection in emergency department patients". N Engl J Med, 318, 1645-1650 (1988).

118) KHUROO MS.: "Study of an epidemic of non-A, non-B hepatitis: possibility of another human hepatitis virus distinct from post-transfusional non-

- A, non-B type*". Am J Med, 68, 818-824 (1980).
- 119) KLEINMAN S, BUSCH M, HOLLAND P.: "*Post-transfusion hepatitis C virus infection*". N Engl J Med, 327, 1601 (1992).
- 120) KLINE RS, PHELAN J, FRIEDLAND GH.: "*Low occupational risk for HIV infection for dental professionals (abstract)*". Abstracts from the III International Conference on AIDS, 1-5 June 1985, Washington, USA, 155.
- 121) KNODELL RG, CONRAD ME, DIENSTAG JL, BELL CJ.: "*Etiological spectrum of post-transfusion hepatitis*". Gastroenterology, 69, 1278-1285 (1975).
- 122) KNODELL RG, CONRAD ME, GINSBERG AL, BELL CJ, FLANNERY EP.: "*Efficacy of prophylactic gamma-globulin in preventing non-A, non-B post-transfusion hepatitis*". Lancet, i, 557-561 (1976).
- 123) KORETZ RL, GITNICK GL.: "*Prevention of post-transfusional hepatitis: role of sensitive hepatitis B antigen screening tests, source of blood and volume of transfusion*". Am J Med, 59, 754-760 (1975).
- 124) KORETZ RL, STONE O, GITNICK GL.: "*The long-term course of non-A, non-B post-transfusion hepatitis*". Gastroenterology, 79, 893-898 (1980).
- 125) KORETZ RL, STONE O, MOUSA M, GITNICK GL.: "*Non-A, non-B posttransfusion hepatitis-A decade later*". Gastroenterology, 88, 1251-1254 (1985).
- 126) KUHLS TL, VIKER S, PARRIS NB, GARAKIAN A, SULLIVAN-BOLYAI J, CHERRY JD.: "*Occupational risk of HIV, HBV, and HSV-2 infection in health care personnel caring for AIDS patient*". AJPH, 77, 1306-1309 (1987).
- 127) KUŇST WAJM, BLOO JH.: "*Australia antigen and antibody in laboratory and other hospital personnel*". Vox Sang, 24(S), 61-64 (1973).
- 128) KUO G, CHOO QL, ALTER HJ, GITNICK GL, REDERKER AG, PURCELL RH, MIYAMURA T, DIENSTAG JL, ALTER MJ, STEVENS CE, TEGTMEIER GE, BONINO F, COLOMBO M, LEE WS, KUO C, BERGER K, SHUSTER JR, OVERBY LR, BRADLEY DW, HOUGHTON M.: "*An assay for circulating antibodies to a major etiologic virus of human non-A, non-B hepatitis*". Science, 244, 362-364 (1989).
- 129) LA ROSA G, INTONAZZO V, LA LICATA R, PERNA AM, SFERLAZZO A, BONURA F.: "*Prevalenza di anticorpi anti-HCV in un gruppo di emofilici*". Igiene Moderna, 96, 657-664 (1991).
- 130) LAMA A, PERINIP, TEGONG, ZANEBO NI A.: "*Anti-HCV antibody incidence in patients transfused with whole blood from periodically controlled donors*". Ist International Meeting on hepatitis C virus. September 14-15, Rome, 1989.
- 131) LEEKK, VARGOLR, LECT, FERNANDOL.: "*Transfusion-acquired hepatitis A outbreak from fresh frozen plasma in a neonatal intensive care unit*". Ped Inf Dis J, 11, 122-123 (1992).
- 132) LEERS WD, KOUROUPIS GM.: "*Prevalence of hepatitis B antigen in hospital personnel*". Canad Med Ass J, 113, 844-847 (1975).
- 133) LEVIN ML, MADDREY WC, WANDS JR, MENDELOFF AI.: "*Hepatitis B transmission by dentists*". JAMA, 228, 1139-1140 (1974).
- 134) LEVY BS, HARRIS JC, SMITH JL, WASHBURN JW, MATURE J, DAVIS A, CROSSON JT, POLESKY H, HANSON M.: "*Hepatitis B in ward and*

clinical laboratory employees of a general hospital". Amer J Epidem, 106, 330-335 (1977).

135) LEWIS TL, ALTER HJ, CHALMERS TC, HOLLAND PV, PURCELL RH, ALLING DW, YOUNG D, FRENKEL LD, LEE SL, LAMSON ME.: "A comparison of the frequency of hepatitis B antigen and antibody in hospital and nonhospital personnel". N Engl J Med, 289, 647-651 (1973).

136) LIM SG, LEE CA, CHARMAN H, TILSED G, GRIFFITHS PD, KERNOFF PBA. "Hepatitis C antibody assay in a longitudinal study of haemophiliacs". J Haematology, 78, 398-402 (1991).

137) LIN HH, HUANG CC, SHYONG SHEEN I, LIN DY, LIAW YF.: "Prevalence of antibodies to hepatitis C virus in the hemodialysis unit". Am J Nephrol, 11, 192-194 (1991).

138) LUI KJ, LAWRENCE DN, MEADE MORGAN W, PETERMAN TA, HAVERKOS HW, BREGMAN DJ.: "A model-based approach for estimating the mean incubation period of transfusion-associated acquired immunodeficiency syndrome". Proc Natl Acad Sci USA, 83, 3051-3055 (1986).

139) MAKRIS M, PRESTON FE, TRIGER DR, UNDERWOOD JCE, CHOO QL, KUO G, HOUGHTON M.: "Hepatitis C antibody and chronic liver disease in haemophilia". Lancet, 335, 1117-1119 (1990).

140) MARRANCONI F, MECENERO V, PELLIZZER GP.: "HCV infection after accidental needlestick injury in health-care workers". (Correspondence). Infection, 20 (2), 100 (1992).

141) MARUNA H.: "Hepatitis B infection in health and social welfare occupations in the Republic of Austria". Arbeitsmedizin Sozialmedizin Praeventivmedizin 25(2) 71-75 (1990).

142) MAYER KH, STODDARD AM, MCCUEKER J, AYOTTE D, FERRIANI R, GROOPMAN JE.: "Human T-lymphotropic virus type III in high-risk, antibody-negative homosexual men". Ann Intern Med, 104, 194-196 (1986).

143) MAYNARD JE.: "Viral hepatitis as an occupational hazard in the health care profession". Viral Hepatitis. Vyas GN, Cohen SN, Schmid R Eds, Philadelphia, Franklin Institute Press, 1978, pp 321-331.

144) MAYOR GH, HOURANI MR, GREENBAUM DS, PATTERSON MJ.: "Prevalence of hepatitis B in 27 Michigan hemodialysis centers". AJP, 69, 581-584 (1979).

145) MAYOR GH, KLEIN AM, KELLY TJ, PATTERSON MJ.: "Antibody to hepatitis A and hemodialysis". Amer J Epidem, 116, 821-827 (1982).

146) MCCRAY E, and the Cooperative needlestick surveillance group: "Occupational risk of the acquired immunodeficiency syndrome among health care workers". N Engl J Med, 314, 1127-1132 (1986).

147) MCEVOY M, PORTER K, MORTIMER P, SIMMONS N, SHANSON D.: "Prospective Study of clinical, laboratory, and ancillary staff with accidental exposure to blood or other body fluids from patients infected with HIV". Br Med J, 294, 1595-1597 (1987).

148) MEDLEY GF, ANDERSON RM, COX DR, BILLARD L.: "Incubation period of AIDS in patients infected via blood transfusion". Nature, 328, 718-721

(1987).

149) MENINI C, GHINELLI F, MORETTI M, GUALANDI G, MARCHI N.: "A preliminary study on anti-HCV frequencies in blood donors and patients of Ferrara". Ist International Meeting on hepatitis C virus. September 14-15, Rome, 1989.

150) MERY JP, SIMONN, COUROUCE AM.: "Hepatitis non-A, non-B chez les hemodialyses chroniques: 5 observations". *Nouv Presse Med*, 8, 3973 (1979).

151) MIYAMURA T, SAITO I, KATAYAMA T, KIKUCI S, TUTEDA A, HOUGHTON M, CHOO QL, KUO G.: "Detection of antibody against antigen expressed by molecularly cloned hepatitis C virus cDNA: application to diagnosis and blood screening for post transfusion hepatitis". *Proc Natl Acad Sci USA*, 87, 983-987 (1990).

152) MOSLEY JW, EDWARDS VM, CASEY G, REDEKER AG, WHITE E.: "Hepatitis B virus infection in dentists". *N Engl J Med*, 293, 729-734 (1975).

153) MOSLEY JW, WHITE E.: "Viral hepatitis as an occupational hazard of dentists". *J Amer Dent Ass*, 90, 992-997 (1975).

154) MOSLEY JW.: "Hepatitis types B and non-B: epidemiologic background". *JAMA*, 233, 967-969 (1975).

155) MYINT H, SOE MM, KHIN T, MYINT TM, TIN KM.: "A clinical and epidemiological study of an epidemic of non-A, non-B hepatitis in Rangoon". *Am J Trop Med Hyg*, 34, 1183-1189 (1985).

156) National Transplant Hepatitis Study: "Risk of posttransfusion hepatitis in the United States: a prospective study". *JAMA*, 220, 692-701 (1972).

157) NEISSON-VERNANT C, ARFI S, MATHED, LEIBOWITZ J, MONPLAISIR N.: "Needlestick HIV seroconversion in a nurse". *Lancet*, 2, 814 (1986).

158) NOBLE RC, KANEMA, REEVES SA, ROECKEL I.: "Posttransfusion hepatitis A in a neonatal intensive care unit". *JAMA*, 252:2711-5 (1984).

159) NOELL, GUEROIS C, MAISONNEUVE P, VERROUST F, LAURIAN Y.: "Antibodies to hepatitis C virus in haemophilia". *Lancet*, 2, 560 (1989).

160) OKOCHI K, MURAKAMI S, NINOMIYA K, KANEKO M.: "Australia antigen, transfusion and hepatitis". *Vox Sang*, 18, 289-300 (1970).

161) OKSEHENDLER E, HARZIC M, LEROUX JM, RABIAN C, CLAVEL JP.: "HIV infection with seroconversion after a superficial needlestick injury to the finger". *N Engl J Med*, 315, 582 (1986).

162) PASTORE G, RUMI MG, MONNO L, ROMEO R, OLDANI S, MILELLA M, DE STASIO G, COLOMBO M.: "Hepatitis C virus is the major etiologic agent of post-transfusion hepatitis in Italy". Ist International Meeting on hepatitis C virus, September 14-15, Rome, 1989.

163) PATTISON CP, BERQUIST KR, MAYNARD JE, WEBSTER HM. "Serological and epidemiological studies on hepatitis B in hemodialysis units". *Lancet*, 2, 172-174 (1973)

164) PATTISON CP, MAYNARD JE, BERQUIST KR, WEBSTER HM.: "Epidemiology of hepatitis B in hospital personnel". *Amer J Epidem*, 101, 59-64 (1975).

- 165) PIRSON Y, ALEXANDRE JPI, VAN YPERSELE DE STRIHOU C.: "Long-term effect of HB antigenemia on patient survival after renal transplantation". *N Engl J Med*, 296, 194-196 (1977).
- 166) PRINCE AM, GRADY GF, HAZZI C.: "Long-incubation post-transfusion hepatitis without serological evidence of exposure to hepatitis-B virus". *Lancet*, 2, 241-246 (1974).
- 167) PRINCE AM.: "An antigen detected in the blood during the incubation period of serum hepatitis". *Proc Natl Acad Sci USA*, 60, 814-821 (1968).
- 168) Public health laboratory service survey: "Hepatitis B in retreat from dialysis units in United Kingdom in 1973". *Br Med J*, 1, 1579-1581 (1976).
- 169) RIBOT S, ROTHSTEIN M, GOLDBLAT M, GRASSO M.: "Duration of hepatitis B surface antigenemia (HBsAg) in hemodialysis patients". *Arch Intern Med*, 139, 178-180 (1979).
- 170) RIMLAND D, PARKIN WE, MILLER GB, SCHRACK WD.: "Hepatitis B outbreak traced to an oral surgeon". *N Engl J Med*, 296, 953-958 (1977).
- 171) ROGGENDORF M, DEINHARDT F, RASSHOFER R, EBERLE J, HOPF U, MOLLER B, ZACHOVAL R, PAPE G, SCRAMM W, ROMMEL F.: "Antibodies to hepatitis C virus". *Lancet*, 2, 324-325 (1989).
- 172) ROSEMBERG JL, JONES DP, LIPITZ LR, KIRSNER JB.: "Viral hepatitis: an occupational hazard to surgeons". *JAMA*, 223, 395-400 (1973).
- 173) ROSENBLUM LS, VILLARINO ME, NAINAN OV, MELISH ME, HADLER SC, PINSKY PP.: "Hepatitis A outbreak in a neonatal intensive care unit: risk factors for transmission and evidence of prolonged viral excretion among preterm infants". *J Infect Dis*, 164:476-82 (1991).
- 174) RUMI MG, COLOMBO M, GRINGERI A, MANNUCCI PM.: "High prevalence of antibody to hepatitis C virus in multi-transfused hemophiliacs with normal transaminase levels". *Ann Int Med*, 112, 379-380 (1990).
- 175) SALAHUDDIN SZ, GROOPMAN JE, MARKHAM PD, SARNGADHARAN MG, REDFIELD RR, MCLANE MF, ESSEX M, SLISKI A, GALLO RC.: "HTLV-III in symptom-free seronegative persons". *Lancet*, 2, 1418-1420 (1984).
- 176) SANSONNO D, DAMMACCO F.: "Antibodies to hepatitis C virus in nonA, nonB post-transfusion and cryptogenetic chronic liver disease". *Lancet*, 2, 797-798 (1989).
- 177) SCHEIERMANN N, KUWERT EK, PIERINGER E, DERMETZEL R.: "High risk groups for hepatitis B infection in a university hospital staff as determined by detection of HB antigen, antibodies and Dane particles". *Med Microbiol Immunol*, 166, 241-247 (1978).
- 178) SCHLIPKOETER U, GLADZIWA U, CHOLMAKOV K, WEISE A, RASSHOFER R, LORBEER B, LUZ N, DEINHARDT F, ROGGENDORF M.: "Prevalence of hepatitis C virus infections in dialysis patients and their contacts using a second generation enzyme-linked immunosorbent assay". *Med Microbiol Immunol*, 181, 173-180 (1992).
- 179) SEEFF LB, WRIGHT EC, ZIMMERMAN HJ, HOOFNAGLE JH, DIETZ AA, FELSHER BF, GARCIA-PONT PH, GERETY RJ, GREENLEE HB,

KIERNAN T, LEERY CM, NATH N, SCHIFF ER, SCHWARTZ C, TABOR E, TAMBURRO C, VLAHCEVIC Z, ZEMEL R, ZIMMON DS.: "Posttransfusion hepatitis, 1973-1975: a veterans administration cooperative study". In: Vyas GN, Cohen SN, Schmid R. (eds), Viral hepatitis. Philadelphia, Franklin Institute Press, 1978, pp 371-381.

180) SEEFF LB, ZIMMERMAN HJ, WRIGHT EC.: "A randomized, double blind controlled trial of the efficacy of immune serum globulin for the prevention of post-transfusion hepatitis: a Veeteran Administration cooperative study". Gastroenterology, 72, 111-121 (1977).

181) SEGAL HM, LLEWELLYN CH, IRWIN G, BANCROFT WH, BOE GP, BALABANDJ.: "Hepatitis B antigen and antibody in the US Army. Prevalence in health care personnel". AJP, 66, 667-671 (1976).

182) SHANSON DC.: "Hepatitis B outbreak in operating-theatre and intensive care staff". Lancet, 2, 596 (1980).

183) SIMON N, MERY JP, TREPO C, VITVITSKI L, COUROUCE AM.: "Non-A, non-B hepatitis epidemic in a HB antigen-free hemodialysis unit: demonstration of serological markers of non-A, non-B virus". Proc Eur Dial Transplant Assoc, 17, 173-178 (1980).

184) SIRCHIA G, ALMINI D, BELLOBUONO A.: "Prevalence of hepatitis C virus antibodies in italian blood donors". Vox Sanguinis, 59, 26-29 (1990).

185) SMITH JL, MAYNARD JE, BERQUIST KR, DOTO IL, WEBSTER HM, SHELLER MJ.: "Comparative risk of hepatitis among physicians and dentist". J Infect Dis, 133, 705-706 (1976).

186) SNYDMAN DR, BREGMAN D, BRYAN JH.: "Hemodialysis-associated hepatitis in the United States, 1974". J Infect Dis 1977, 135, 687-691.

187) SNYDMAN DR, BRYAN JA, HANSON BF.: "Hemodialysis-associated hepatitis in the United States, 1972". J Infect Dis, 132, 109-113. (1975)

188) SNYDMAN DR, HINDMAN SH, WINELAND MD, BRYAN JA, MAYNARD JE.: "Nosocomial viral hepatitis B: a cluster among staff with subsequent transmission to patients". Ann Intern Med, 85, 573-577 (1976).

189) SOFRONIADOU K, KOKKINI G, DROSOU M, TSELIKIS B, PAPANOSTESO POULOS B, ANDRIOPOULOU E.: "Antibody C virus prevalence in multitransfused greek patiente". International Society of blood transfusion - American Association of Blood Banks Joint Congress, Los Angeles, 10-15 Novembre 1990.

190) SQUICCIMARRO G, TRILOG, MESSINA M, MALFIB, ROSSETTIM, SEGOLONI GP, VERCELLONE A.: "Host response to hepatitis B virus and kidney transplant outcome in a low-dose steroid regimen". Transpl Proc, 17, 2604-2607 (1985).

191) STEHR-GREEN JK, HOLMAN RC, JASON JM, EVATT BL.: "Hemophilia-associated AIDS in the United States, 1981 to september 1987". AJP, 78, 439-442 (1988).

192) SUGG U, DEINHARDT F, RADHOFER R, ROGGENDORF M.: "Determination of anti-HCV in blood donors and patients of a prospective study on post-transfusion hepatitis nonA, nonB". Ist International Meeting on hepatitis C

virus, September 14-15, Rome, 1989.

193) SZMUNESS W, DIENSTAG JL, PURCELL RH, PRINCE AM, STEVENS CA, LEVINE RW.: "Hepatitis type A and hemodialysis. A seroepidemiologic study in 15 US centers". *Ann Intern Med*, 87, 8-12 (1977).

194) SZMUNESS W, PRINCE AM, GRADY GF, MANN MK, LEVINE RW, FRIEDMAN EA, JACOBS MJ, JOSEPHSON A, ROBOT S, SAPHIRO FL, STENZEL KH, SUKI WN, VYAS G.: "Hepatitis B infection. A point-prevalence study in 15 hemodialysis centers". *JAMA*, 227, 901-906 (1974).

195) TABOR E, GERETY RJ, DRUCKER JA, SEEFF LB, HOOFNAGLE JH, JACKSON DR, APRIL M, BARKER LF, PINEDA-TAMONDONG G.: "Transmission of non-A, non-B hepatitis from man to chimpanzee". *Lancet*, i, 463-466 (1978).

196) TALIANI G, VANIA A, ALIQUO MC, MAIOZZI S, DI GILIO G, BIANCO I, MONTI S, DE BAC C, NIGRO G.: "Antibodies to hepatitis C virus in thalassemic patients". Second International Conference "Current trends in chronically evolving viral hepatitis", Siena, 24-27 Ottobre 1990.

197) TATEDA A, KIKUCHI K, NUMAZAKI Y, SHIRACHI R, ISHIDA N.: "Non-B hepatitis in Japanese recipients of blood transfusions: clinical and serologic studies after the introduction of laboratory screening of donor blood for hepatitis B surface antigen". *J Infect Dis*, 139, 511-518 (1979).

198) TREMOLADA F, REALDIG, NOVENTA F, ALBERTIA, PORNARO E, VALFRE C, GALLUCCI V.: "Post-transfusion hepatitis in Italy". *Lancet*, i, 853-854 (1982).

199) TREMOLADA F, TAGGER A, CASARIN C, RIBERO ML, GROSSI A, REALDIG, ALBERTI A.: "Anti-HCV in post-transfusion hepatitis (PTH)". Ist International Meeting on hepatitis C virus. September 14-15, Rome, 1989.

200) TRIVELLO R, CASTAGNARI L, GASPARINI V, NACCARATO R, MARCATI F, RENZULLI G, CHIARAMONTE M.: "Infezione da virus epatitici A e B in personale ospedaliero. Prevalenza di anti-HAV, HBsAg, anti-HBs, anti-HBc". *Ann Sclavo*, 23, 260-274 (1981).

201) TRIVELLO R, CHIARAMONTE M, NACCARATO R, RENZULLI G, ZAMPIERI L, FLOREANI A, MOSCHEN ME, TURI I, FANECCO A, FIASCHI E, VENDRAMINI R.: "Epatite virale B. Indagine sieroepidemiologica nel Veneto". *Boll Ist Sieroter Milan*, 61, 136-143 (1982).

202) TRUMBULL ML, GREINER DJ.: "Homologous serum jaundice: an occupational hazard to medical personnel". *JAMA*, 145, 965-967 (1951).

203) VALENTI WM, MENEGUS MA, HALL CB, PINCUS PH, DOUGLAS RGJR.: "Nosocomial viral infections. I. Epidemiology and significance". *Infect Control*, 1, 33-37 (1980).

204) VALLARI DS, JETT BW, ALTER HJ, MIMMS LT, HOLZMAN R, SHIH JW.: "Serological markers of posttransfusion hepatitis C viral infection". *J Clin Microbiol*, 30, 552-556 (1992).

205) VAN DER POEL C, CUYPERS HTM, REESINK HW, WEINER AJ, QUAN S, DI NELLO R, VAN BOVEN JJP, WINKEL I, MULDEN-FOLKERTS D, EXEL-OCHLERS PJ, SCHOOSBERG W, LEENTVAAR-KUYPERS A,

- POLITO A, HOUGHTON M, LELIE PN.: "Confirmation of hepatitis C virus infection by new four antigen recombinant immunoblot assay". *Lancet*, i, 317-319 (1991).
- 206) VAN DER POEL C, LELIE PM, MAUSER-BUNSCHOTEN EP, REESINK HW.: "Anti-HCV antibodies in risk groups and blood donors". Ist International Meeting on hepatitis C virus. September 14-15, Rome, 1989.
- 207) VAN DER POEL C, REESINK HW, LELIE PN, LEENTVAAR-KUYPERS A, CHOOQL, KUO G, HOUGHTON M.: "Anti-hepatitis C antibodies and non-A, non-B post transfusion hepatitis in The Netherlands". *Lancet*, ii, 297-298 (1989).
- 208) VAN DER POEL CL, REESINK HW, MAUSER-BUNSCHOTEN EP, KAUFMANN RH, LEENTVAAR-KUYPERS A, CHAMULEAU RAFM, SCHAASBERG W, BAKKER E, EXEL-OEHLERS PJ, THEOBALDS I, VAN BOVEN JJP, CAMERON A, LELIE PN.: "Prevalence of anti-HCV antibodies confirmed by recombinant immunoblot in different population subsect in The Netherlands". *Vox Sanguinis*, 61, 30-36 (1991).
- 209) VENDRAMINI R, FIASCHIE, NACCARATO R, CHIARAMONTE M, RENZULLI G, CANAZZA S, TRIVELLO R.: "Epatite virale tipo A. Indagine sieroepidemiologica in Padova e provincia". *Boll Ist Sieroter Milan*, 59, 338-347 (1980).
- 210) WALSH JH, PURCELL RH, MORROW AG, CHANOCK RM, SCHMIDT PJ.: "Posttransfusion hepatitis after open heart operations: incidence after the administration of blood from commercial and volunteer donor populations". *JAMA*, 211, 261-265 (1970).
- 211) WANDS JR, WALKER JA, DAVIS TT, WAREBURY LA, OWENS AH, CARPENTER CCY.: "Hepatitis B in an oncology unit". *N Engl J Med*, 291, 1371-1375 (1974).
- 212) WARD JW, SCOTT DH, ALLEN JR, COHN DL, CRITCHLEY SE, KLINMAN SH, LENES BA, RAVENHOLT O, DAVIS JR, QUINN MG, JAFFE HE.: "Transmission of human immunodeficiency virus (HIV) by blood transfusion screened as negative for HIV antibody". *N Engl J Med*, 318, 473-478 (1988).
- 213) WEISS SH, SAXINGER C, RECHTMAN D, GRIECO MH, NADLER J, HOLMAN S, GINZBURG HM, GROOPMAN JE, GOEDERT JJ, MARKHAM PD, GALLO RC, BLATTNER WA, LANDESMAN S.: "HTLV-III infection among health care workers. Association with needle-stick injuries". *JAMA*, 254, 2089-2093 (1985).
- 214) WHO: "Acquired Immunodeficiency Syndrome (AIDS) - Data as 31 December 1992". *Wkly Epidem Rec*, 68, 9-11 (1993).
- 215) WHO: "Advances in viral hepatitis". WHO Org Tech Rep Ser, n. 602 (1977).
- 216) WHO: "Viral hepatitis". Technical Report Series, 512, 35 (1973).
- 217) WHO: "Viral hepatitis". WHO Org Tech Rep Ser, n. 570 (1975).
- 218) WONG DC, PURCELL RH, SREENIVASAN MA, PRASAD SR, PAVRI KM.: "Epidemic and endemic hepatitis in India: evidence for non-A, non-B hepatitis virus etiology". *Lancet*, ii, 876-878 (1980).

219) WONKE B, HOFFBRAND AV, BROWND, DUSHEIKOG.: "*Antibody to hepatitis C virus in multiply transfused patients with thalassaemia major*". J Clin Pathol, 43, 438-640 (1990).

220) WOODMAN HT, WEISER MM, VENUTOR, WALSHE J.: "*Outbreak of non-A, non-B hepatitis in a dialysis unit and its characterisation*". Gastroenterology, 79, 1068 (1980).

221) WRUBLE LD, MASI A, LENINSON M, RIGHTSSELL W, BALE G, BERTRAM P.: "*A comparison of hepatitis B antigen (HBsAg) and antibody (HBAb) prevalence among groups of hospital laboratory personnel*". Gastroenterology, 66, 800 (1974).

Si ringraziano per l'ottima collaborazione tecnica i sigg.: Carletti Maristella, Coppo Lucio, Riondato Monica.

ACCETTATO PER LA PUBBLICAZIONE: APRILE 1993

Indirizzo per la corrispondenza:

Prof.ssa Maria Elisa MOSCHEN

Istituto di Igiene

Università degli Studi

Via Loredan, 18

35131 PADOVA