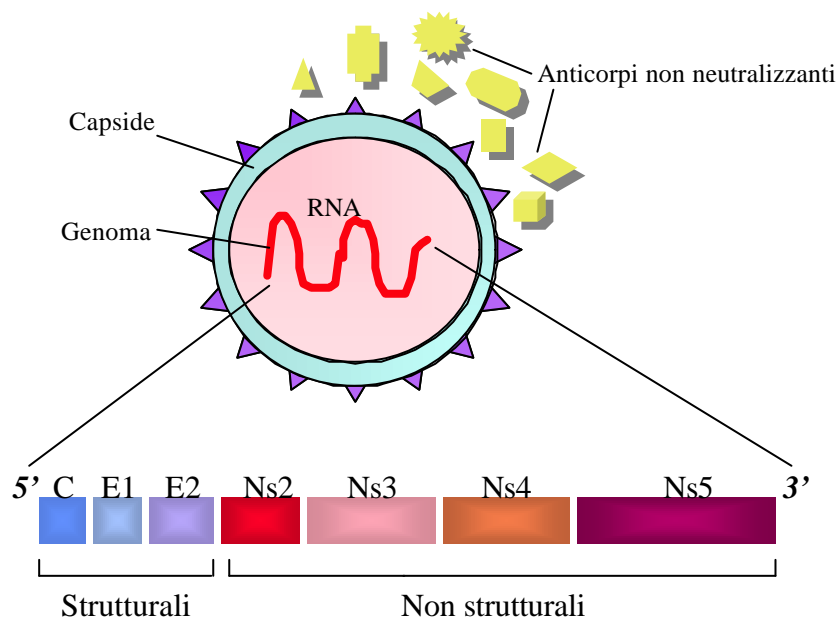




Edtna-Erca
Associazione Europea Infermieri Dialisi e Trapianto
Associazione Europea per il trattamento delle Malattie Renali
Filiale Italiana

Raccomandazioni per la Prevenzione ed il Controllo dell'Infezione da HCV in Dialisi



1999

Le seguenti raccomandazioni si propongono di fornire un appropriato strumento per il training e l'aggiornamento del personale che opera in dialisi e di costituire una traccia di 'guideline' per la prevenzione della trasmissione dell'infezione da HCV in dialisi.



PRESENTAZIONE

Nel 1980 l'EDTNA – ERCA lanciò una grande campagna europea di sensibilizzazione con la stesura di un codice di comportamento (*Code of practice*) per il personale infermieristico dei centri dialisi, che si trovava in condizioni di altissimo rischio di contrarre l'infezione HBV (il vaccino non era ancora disponibile).

La situazione era drammatica: tra il 1969 ed il 1975 in Europa circa 6000 operatori sanitari, di cui un centinaio con prognosi infausta, furono colpiti da epatite B (Dingwall, 1996). Nel nostro paese dal '66 al '82 in 178 centri dialisi, su 3078 unità lavorative si sono verificati ben 621 casi complessivi di epatite (indagine non pubblicata AOSTED, 1983).

Tra i pazienti la situazione non era certo migliore: alcuni centri furono addirittura costretti a sospendere temporaneamente l'attività al fine di circoscrivere l'epidemia (Gurland, 1973) ed alcuni autori non esitavano a proporre controlli addirittura settimanali per la ricerca dell'antigene AU (Conte e coll, 1971).

Oggi il problema ha assunto caratteristiche diverse, meno drammatiche e più subdole. Tuttavia, il messaggio chiave del *Code of practice* fatto circolare in sei lingue vent'anni or sono conserva tutta la sua validità: "L'epatite è un costante pericolo che non può essere eliminato, ma può essere controllato migliorando la pratica professionale del nursing".

Questo è lo spirito con cui la Filiale Italiana EDTNA – ERCA presenta ai suoi iscritti, ed a tutto il personale infermieristico dell'area nefrologica, le presenti *Raccomandazioni per la Prevenzione ed il Controllo dell'Infezione da HCV in Dialisi*.

Basate sulla più recente bibliografia, esse includono solo contenuti su cui siano disponibili prove d'efficacia: EBM (Evidence Based Medicine) ed EBC (Evidence Based Care).

Analogamente, ci auguriamo che al di là di un generico "consenso" esse siano introdotte in maniera ragionata e critica nella pratica clinica e che producano effetti riscontrabili e documentabili: la prova cioè della loro reale efficacia.

Sandro Geatti

Key Member
EDTNA – ERCA Filiale Italiana
1999

COMITATO PER LA STESURA DELLE RACCOMANDAZIONI



Coordinatore

Marco Lombardi

Componenti

Tiziano Cerrai

Sandro Geatti

Francesco Mainini

Simona Negroni

Laura Pertusini

Comitato per la stesura delle raccomandazioni

Dott. Marco Lombardi

U.O. Nefrologia e Dialisi

Azienda USL 10 - Ospedale "Santa Maria Annunziata"

Firenze

Email: lombardim@tin.it

AFD Tiziano Cerrai

U.O. Nefrologia e Dialisi

Azienda USL 10 - Ospedale "Santa Maria Annunziata"

Firenze

Email: cerrai@rocketmail.com

AFD Sandro Geatti

Key Member Edtna-Erca Filiale Italiana

Centro di Formazione

ULSS n. 7

Conegliano

Email: elianto@tmn.it

IP Simona Negroni

CoEditor italiano Edtna-Erca Journal

Div. Nefrologia e Dialisi

Azienda Ospedaliera "S. Carlo Borromeo"

Milano

Email: 106111.2373@compuserve.com

DAI Francesco Mainini

Servizio Nefrologia e Dialisi

AUSL RM/E - Ospedale "Santo Spirito"

Roma

IP Laura Pertusini

Comitato Esecutivo Edtna-Erca Filiale Italiana

via Varesina, 94, Villamagna (CO) – 22079

Email: pertusa@tin.it



INDICE DEI CONTENUTI

Introduzione	
Un problema nel problema	
Epidemiologia	
Modalità di trasmissione dell'infezione	
Trasfusionale, per trapianto, tossicodipendenza	
Nosocomiale	
Occupazionale	
Per via sessuale	
Incidenza e prevalenza	
Generalità	
Il setting della dialisi	
Prevenzione	
Il razionale dell'EDTNA\ERCA	
Raccomandazioni per la prevenzione primaria	
Generalità	
Precauzioni per i tutti i pazienti: <i>precauzioni standard</i>	
Il setting della dialisi	
Precauzioni per i pazienti emodializzati: <i>precauzioni speciali</i>	
Monitor dedicati ai pazienti HCV+	
L'isolamento dei pazienti HCV+	
Monitoraggio antiHCV	
Raccomandazioni per gli operatori sanitari	
Il rischio professionale in emodialisi	
In caso di contaminazione	
Cenni di terapia	
Storia naturale dell'infezione in dialisi	
Chi dovrebbe essere trattato?	
Appendice	
Carta d'identità del virus C	
Bibliografia	

GLOSSARIO DELLE DEFINIZIONI, DEI TERMINI E DELLE ABBREVIAZIONI

Anamnesi: notizie riferite dal paziente o dai famigliari su abitudini, condizioni fisiologiche, patologiche, passate e presenti, utili per porre la diagnosi

CAPD: dialisi peritoneale ambulatoriale continua

Carica virale: quantità di particelle virali presenti in un liquido biologico o tessuto

CDC&P: Centers for Disease Control and Prevention

Cirrosi epatica: alterazione strutturale dei tessuti epatici per presenza di fibrosi in tralci e noduli di rigenerazione anomala; è dovuta al protrarsi del danneggiamento per lungo tempo e può portare alla compromissione funzionale dell'organo con importanti alterazioni emodinamiche del circolo portale

Coinfezione: contemporanea infezione da parte di due o più agenti patogeni diversi

Contaminazione parenterale: contaminazione che avviene mediante una via diversa da quella gastrointestinale, attraverso soluzioni di continuità di cute e sottocute, intramuscolo, attraverso il sistema vascolare (endovena, intra-arteria, etc)

Contaminazione parenterale inapparente: contaminazione che avviene senza un'apparente soluzione di continuità, più spesso mediata da strumentazioni, suppellettili, guanti/mani degli operatori, etc.

Contaminazione percutanea: attraverso la cute (tipo di contaminazione parenterale)

Contaminazione permucosa: attraverso le mucose

Coorte: gruppo di individui che presenta una caratteristica comune

Cross-infezione: passaggio dell'infezione tra individui diversi

Disinfezione ad alto livello: procedura che determina l'inattivazione di tutti i microorganismi viventi con la sola eccezione delle spore batteriche; è necessaria per tutti gli apparecchi/strumenti che vengano a contatto con mucose senza penetrare nei tessuti o nell'apparato vascolare

Disinfezione a basso livello: procedura che determina l'inattivazione di alcuni microorganismi (non di spore, bacillo di Kock, etc), necessaria per lo strumentario che venga a contatto con cute sana

DRG (Diagnosis Related Groups): sistema di classificazione dei casi clinici basato sul confronto di raggruppamenti diagnostici, correlati tra loro rispetto ai costi

ELISA (Enzyme Linked Immunosorbent Assay): test immunoenzimatico che impiega anticorpi specifici legati ad enzimi, per la ricerca di antigeni (o anticorpi) su liquidi biologici o tessuti; introdotto nel 1989-90 (I generazione) è stato successivamente perfezionato (1992-93 II generazione; 1994-95 III generazione)

Epatite non-A, non-B: epatite trasmessa da un virus non identificato e diverso dai virus A, B, Delta (nel 90% dei corrispondeva all'epatite C)

Epatotropo: il cui bersaglio è il fegato

Genoma virale: materiale genetico (DNA o RNA) di un determinato virus

Genotipo HCV: il virus HCV è costituito da diverse popolazioni virali, altamente simili nella costituzione del genoma; i virus HCV sono classificati in diversi genotipi proprio in base alla percentuale di differenza nella conformazione biomolecolare del

loro genoma

HBV: virus dell'epatite B

HCV: virus dell'epatite C

HIV: virus dell'immunodeficienza acquisita umana (agente eziologico dell'AIDS)

Incidenza: è una frequenza relativa (frequenza percentuale ad es.) di verificarsi di un evento durante un certo periodo e risponde alla domanda "quanti nuovi casi?"; ad esempio: numero di nuovi casi di epatite C in un centro dialisi durante il 1999

Infezione nosocomiale: infezione acquisita in ospedale o di pertinenza ospedaliera (infezione che non era presente né in incubazione prima dell'ingresso in ospedale)

Infezione occupazionale: infezione che nel caso degli operatori sanitari è acquisita prestando assistenza al malato

Interferone: sostanza proteica normalmente prodotta dall'organismo con capacità di stimolare il sistema immunitario contro virus e degenerazioni cellulari; con tecniche di biologia molecolare ricombinante viene prodotta ed impiegata per il trattamento di alcune patologie virali o neoplastiche

Media: numero che rappresenta il valore centrale di una serie di numeri; si ottiene sommando i valori dei campioni e dividendolo per il numero dei campioni

Mediana: rappresenta il valore centrale di una distribuzione, tale che metà dei punti siano minori o uguali e che metà siano maggiori o uguali ad essa. Se la distribuzione è simmetrica corrisponde alla media; se la distribuzione è asimmetrica media e mediana non corrispondono: se la distribuzione tende a destra la media sarà maggiore, se tende a sinistra sarà maggiore la mediana

Medical device: presidio medico chirurgico

PCR (Polimerase Chain Reaction): tecnica di amplificazione (esponenziale) in campioni di siero o tessuti delle copie (di determinate sequenze) del genoma eventualmente presente; consente d'individuare la presenza di patogeni anche in quantità ridottissime

Periodo d'incubazione: periodo che intercorre tra l'ingresso del patogeno nell'organismo e l'insorgenza dei sintomi da esso prodotti

Periodo finestra: periodo che intercorre tra l'infezione e la comparsa di anticorpi (con i test disponibili)

Prevalenza: è anch'essa (come l'incidenza) una frequenza relativa (frequenza percentuale ad es.) ad una certa epoca e risponde alla domanda "quant'è comune?"; ad esempio: percentuale di pazienti HCV+ in un centro dialisi alla fine del 1999

Profilassi: insieme di norme e provvedimenti da adottare per prevenire l'insorgenza di patologie

Reinfezione: nuova infezione con un agente patogeno per il quale si era precedentemente guariti

RIBA (Recombinant Immuno-Blot Assay): test sviluppato come conferma al test ELISA di prima generazione (che era poco affidabile)

Screening: esame di un gruppo di individui con la finalità di trovare i soggetti affetti o a rischio per una data patologia/alterazione

Serbatoio d'infezione: sorgente (sintomatica o non) di una infezione, come può

essere un ospite (intermedio o finale) o un vettore passivo

Setting: *ambiente ospedaliero specifico per specialità (dialisi, rianimazione, etc)*

Sieroconversione HCV: *comparsa nel siero di anticorpi diretti contro antigeni del virus C*

Sindrome: *complesso di sintomi che si presentano insieme ai segni di uno stato morboso*

Sovrainfezione: *infezione che si aggiunge ad un'altra preesistente*

Sterilizzazione: *procedura che consente l'eliminazione di qualsiasi forma vivente*

Storia naturale: *andamento clinico patologico di una data malattia*

Transaminasi: *enzimi intracellulari di cui sono particolarmente ricche le cellule epatiche (glutammico ossalacetico o GOT e glutammico piruvico o GPT); in caso di danno o morte cellulare tali enzimi si riversano nel sangue con aumento della loro concentrazione*

Trasmissione perinatale: *trasmissione di una malattia nel periodo che va dalla 28° settimana di gestazione e 20 giorni ca. dopo la nascita*

Viremia persistente: *persistente presenza di acidi nucleici virali in circolo*

INTRODUZIONE

Negli ultimi dieci anni si è acquisita una notevole messe di dati sull'infezione da HCV, una patologia che negli anni '70-'80 era conosciuta con il nome di *epatite non-A, non-B*. Grazie alla scoperta del virus C, avvenuta nel 1988 [1,2], oggi sappiamo che la maggior parte di quei casi di *epatite non-A, non-B* in realtà era dovuta a questo virus. Gli studi epidemiologici successivi hanno dimostrato la rilevanza della sua prevalenza nelle diverse popolazioni del globo nonché in particolari coorti di pazienti. E'ormai nota anche la rilevanza economica di questa patologia. Le spese sanitarie e sociali dovute all'infezione HCV sono assai elevate. Negli USA, ad esempio, la spesa per le giornate lavorative perse, per l'assistenza ai malati acuti e per le conseguenze della sua cronicizzazione, ammonta a circa 600 milioni di \$ l'anno [3]. L'insufficienza epatica HCV-correlata è infatti la causa più frequente di trapianto di fegato, e quest'ultimo riveste il DRG al quale -anche in Italia- viene attribuita maggior complessità e controvalore (DRG 480, 22.18000 punti per un valore di 117 milioni di lire) [4].

Un problema nel problema

La mancanza di conoscenza del virus HCV e l'assenza di un test specifico per il suo screening hanno facilitato la sua diffusione nel mondo. Le esposizioni percutanee al sangue, dovute principalmente alle trasfusioni di emoderivati e all'uso di droghe per via parenterale-endovenosa (ovvero la tossicodipendenza) hanno contribuito maggiormente alla sua diffusione nei decenni '70 e '80. A partire dal 1994, grazie all'introduzione dello screening obbligatorio di emoderivati e donatori, il contagio per via emotrasfusionale è divenuto una via sempre più rara di diffusione dell'infezione. Attualmente si ritiene che tale via sia passata in subordine per

importanza al contagio interumano per via inapparente. Ciò ha delle ovvie implicazioni positive che vengono fortemente ridimensionate dal fatto che l'infezione HCV è un'infezione subdola. Molte persone che hanno contratto l'epatite C e che sono divenute cronicamente infette, non ne hanno la consapevolezza perché quest'infezione spesso non dà sintomi specifici né si manifesta come una malattia clinicamente evidente [3]. Dato che i soggetti cronicamente infetti spesso non hanno 'coscienza' di esserlo essi hanno costituito, costituiscono e costituiranno un serbatoio d'infezione difficilmente debellabile in assenza di un programma vaccinale; quest'ultimo non è prevedibile in un breve lasso di tempo.

Il problema 'HCV' attualmente può essere dimensionato nelle tre seguenti affermazioni [5]:

- i portatori nel mondo (ovvero i soggetti cronicamente infetti) sono oltre 300 milioni
- dopo la risoluzione della fase acuta circa l'80% dei soggetti continua ad essere persistentemente viremico (ovvero persistentemente infettante)
- il tasso di cronicizzazione della malattia è superiore al 50%.

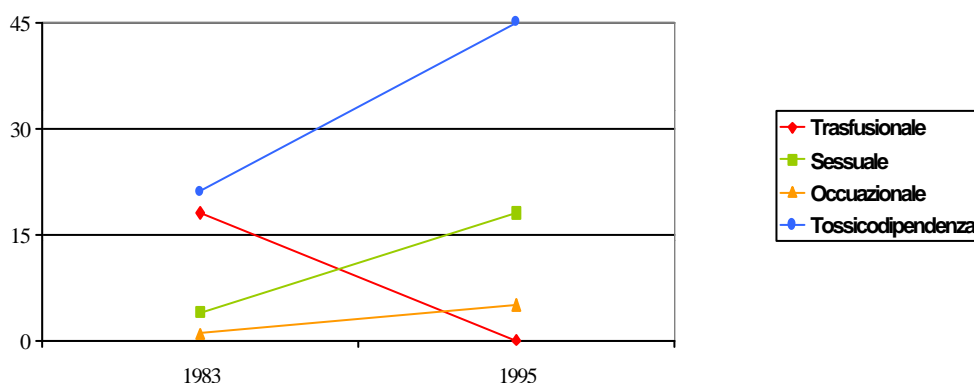
EPIDEMIOLOGIA

Modalità di trasmissione dell'infezione

Nell'ultimo decennio la percentuale d'infezione HCV nella popolazione generale ha subito sostanziali cambiamenti in rapporto ai fattori di rischio conosciuti (Fig.1). Negli USA ad esempio la trasmissione per uso di droghe per via parenterale è la maggior causa d'infezione (Fig.1) [3]. In questo paese, sempre nella popolazione generale l'infezione da HCV può essere ricondotta ad una causa in circa il 90% dei casi:

- 60% alla tossicodipendenza
- 20% alla trasmissione sessuale
- 10% ad altre cause (nosocomiale, occupazionale, perinatale, per convivenza)

Fig.1. Variazioni della percentuale di casi HCV, in relazione ai quattro maggiori fattori di rischio, tra il 1983 e il 1995 (USA).



Il restante 10% dei casi non è riconducibile a nessuna possibile causa.

Trasfusionale, per trapianto, tossicodipendenza - dagli anni '80 ad oggi il rischio di acquisire l'HCV per via trasfusionale è pressochè azzerato; si è passati da un rischio superiore al 50% nel 1985, ad uno attuale pari allo 0.001%/unità trasfusa [6]. Lo stesso dicasi per i trapianti di organi/tessuti: con il trapianto da donatori antiHCV negativi il rischio di contagio è virtualmente eliminato [3].

La tossicodipendenza per via endovenosa permane ad alto rischio. Anzi sembra accertato che con tale pratica l'infezione da HCV sia contratta più facilmente di quella da HBV e HIV: dopo 5 anni di tossicodipendenza oltre il 90% dei soggetti è antiHCV positivo [3,7]. Ciò è dovuto molto verosimilmente all'elevata prevalenza di infezione cronica tra i tossicodipendenti, che aumenta la probabilità d'esposizione al virus per i soggetti HCV negativi che iniziano tale pratica.

Nosocomiale – la trasmissione nosocomiale HCV è possibile in presenza di inadeguate e insufficienti procedure di disinfezione o per inosservanza delle tecniche di controllo della diffusione delle infezioni. Tale tipo di trasmissione è stata riportata in modo aneddótico nella letteratura [8] con l'eccezione dell'ambiente emodialitico [9]. Seppur la prevalenza media di antiHCV positività tra gli emodializzati cronici è in progressiva diminuzione [10], essa risulta sempre più frequentemente correlata con l'età dialitica indipendentemente dall'anamnesi emotrasfusionale [11]. Escludendo quindi -sempre più spesso- la via d'infezione post-trasfusionale come causa d'infezione, nei centri dialisi la trasmissione dell'HCV deve avvenire verosimilmente per deficienze nelle pratiche preposte al suo controllo [12,13].

Occupazionale – tale tipo di trasmissione riveste fortunatamente un ruolo minore, tant'è che la prevalenza in infermieri, medici, chirurghi ortopedici, dentisti, vigili del fuoco, appartenenti alle forze dell'ordine e volontari, non è superiore a quella della popolazione generale, attestandosi tra l'1-2%. Le segnalazioni di trasmissione occupazionale sono anch'esse aneddótiche e la valutazione dei fattori di rischio per l'infezione di origine occupazionale sembra confermare che la puntura accidentale con ago è il solo fattore di rischio indipendentemente associato all'infezione da HCV [14]. L'incidenza media d'infezione dopo puntura accidentale o ferita da taglio con materiale da HCV positivo è pari all'1.8% con un range compreso tra 0 e 7% [15]. Sebbene siano stati segnalati casi sporadici di trasmissione associata a contaminazione mucosa o in presenza di cute non integra [16,17], nessuno studio d'incidenza è stato in grado di documentare tale tipo di trasmissione occupazionale [3].

Per via sessuale – anche se è dimostrato un aumento dei casi riconducibili a tale via di trasmissione non vi sono ancora dati di assoluta certezza (Fig.1). Comunque al pari degli altri patogeni virali di origine ematogena sembra che anche la trasmissione per via sessuale dell'HCV avvenga più facilmente dal maschio alla femmina, che viceversa [3].

Incidenza e prevalenza

Generalità

L'infezione da epatite C viene contratta a qualsiasi età, ma il picco d'incidenza si

osserva tra i 20 e i 40 anni, con una lieve predominanza nel sesso maschile [18].

La prevalenza nella popolazione generale si attesta mediamente intorno all'1-2% con un picco tra i 30 ed i 50 anni nel sesso maschile [19], ma esistono enormi variazioni di prevalenza in base ai diversi fattori di rischio presenti nelle popolazioni studiate [20]: in Europa tra i donatori di sangue la prevalenza è pari allo 0.32%; in Asia varia dallo 0.5 al 3% [20]; in Italia nella popolazione generale adulta la prevalenza è intorno al 3% [5]; negli Stati Uniti si è passati da 230.000 nuovi casi/anno incidenti nel decennio '80, a 36.000 nuovi casi nel 1996 [21,22].

Una distribuzione della prevalenza in classi è stata riportata in rapporto al rischio di esposizione [3]:

- la **maggior** prevalenza d'infezione (70-100%) si trova nelle persone soggette a frequenti, ripetute e non controllate esposizioni percutanee al sangue, come nei tossicodipendenti (70-86%), negli emofilici* (70-90%) e nei pazienti riceventi trasfusioni od organi da donatori HCV positivi [23-27]
- una prevalenza **media** (0-64%) si osserva in individui con ripetute ma controllate esposizioni percutanee, come nei pazienti in emodialisi cronica [28]
- una prevalenza **moderata** (1-16%) si riscontra in chi è soggetto a ripetute esposizioni del tipo percutanea o mucosa inapparente o per chi è usuale a pratiche sessuali ad alto rischio [29,30]
- **bassa** prevalenza (1-2%) si osserva in chi è soggetto a minime e sporadiche esposizioni percutanee come nel caso dei lavoratori del comparto sanitario [31]
- la **minor** prevalenza d'infezione HCV (0.16%) si registra a carico di quei soggetti privi di note anamnestiche di rischio, come nei donatori di sangue [32], una coorte altamente selezionata e che non deve essere presa come popolazione 'normale' di riferimento

* Trattati con concentrati di fattori emocoagulativi prodotti precedentemente all'uso d'inattivazione dei virus e dei test di screening. Attualmente la Raccomandazione Europea CPMP/BWP/390/97 ed il DMS del 29 Marzo 1999 prevedono che da Luglio '99 le ditte produttrici di emoderivati testino il pool di plasma che utilizzano con test atti a rilevare anche un esiguo numero di copie dell'RNA virale. Presto ciò sarà esteso anche allo screening dei donatori.

Il setting della dialisi

Il setting della dialisi si è dimostrato un ambiente particolare con proprie specifiche peculiarità epidemiologiche.

Come fu per il virus B, anche per il C, la trasmissione all'interno dei centri dialisi ha mostrato differenze epidemiologiche a seconda del periodo storico considerato: infatti se negli anni '80 l'infezione si è diffusa principalmente per via parenterale (trasfusioni di sangue o emoderivati), negli anni '90 è la trasmissione parenterale-inapparente a farla da padrone. La lezione che abbiamo imparato a posteriori è quella che negli anni '80 mancava la consapevolezza dell'esistenza di tale infezione, non venivano impiegate adeguate norme profilattiche, nè si disponeva di test per lo

screening diretto di sangue, emoderivati e donatori (si utilizzavano test indiretti come i marker dell'epatite B o HIV associati alle transaminasi). Tali carenze e la mancanza dell'eritropoietina ricombinante umana, facevano sì che la maggior parte dei pazienti a quel tempo riceveva una dialisi con norme di profilassi sommarie, necessitando frequenti emotrasfusioni con sangue non sicuro per l'HCV.

Così agli inizi degli anni '90, nei centri dialisi del nostro paese la prevalenza antiHCV si attestava mediamente tra il 20 ed il 40 % [33-35].

Fortunatamente nella seconda metà degli anni '90 grazie:

- all'entrata in vigore dell'obbligatorietà dello screening preventivo
- all'uso dell'eritropoietina che ha grandemente diminuito le pratiche emotrasfusionali
- all'aumento delle nostre conoscenze sulle modalità di trasmissione dell'infezione
- alla adozione delle norme di profilassi *universale*

nel setting della dialisi si è registrata un'inversione di tendenza [10].

Nonostante ciò, il fenomeno HCV in dialisi non può dirsi ancora sotto controllo. Si segnalano sier conversionsi di pazienti in assenza di pregresse pratiche emotrasfusionali o di altri fattori di rischio extradialitico; ovvero sier conversionsi per trasmissione nosocomiale di tipo parenterale-inapparente. Si pensa che questo tipo di trasmissione in dialisi riconosca come principale fattore di rischio l'elevata percentuale di emodializzati HCV positivi (elevata prevalenza). Infatti è stata dimostrata una correlazione diretta tra prevalenza ed incidenza: nei centri dialisi all'aumentare del numero di pazienti antiHCV positivi (prevalenza), cresce il numero di nuovi casi d'infezione (incidenza) [10,36].

In verità ciò poteva essere già sospettato per il fatto che:

- nei pazienti dializzati a domicilio prevalenza ed incidenza sono praticamente nulle con qualsivoglia metodica dialitica [37]
- nei pazienti in CAPD la prevalenza d'infezione è correlata al tempo precedentemente trascorso in emodialisi o trapianto renale [38]

Chiude il cerchio epidemiologico il dato che l'80% dei pazienti emodializzati HCV positivi, è persistentemente viremico, ovvero persistentemente infettante [39].

La realtà del setting emodialitico per quanto soprascritto è una realtà particolare e pertanto deve prevedere -come vedremo- delle misure particolari.

PREVENZIONE

Il rationale dell'EDTNA\ERCA

La Filiale Italiana dell'EDTNA/ERCA si propone di fornire a tutti gli addetti ai lavori uno strumento di rapida consultazione sulla prevenzione dell'infezione da HCV in dialisi. Adottare misure preventive ben codificate mantenendo un elevato standard di pratica assistenziale è il rationale dell'EDTNA/ERCA.

Seppur di seguito sarà dato ampio spazio ai *dictat* delle precauzioni, per l'EDTNA/ERCA promuovere la prevenzione, significa promuovere l'implementazione di tutte quelle attività che producono prevenzione primaria e secondaria dell'infezione HCV (Tab.I).

TABELLA I. PRINCIPALI MISURE PER LA PREVENZIONE PRIMARIA E SECONDARIA.

- ❖ pratiche emotrasfusionali sicure
- ❖ applicazione di tutte le misure atte al controllo dell'infezione, siano esse di portata generale (precauzioni universali o *standard*) o con indirizzo specifico al setting della dialisi (precauzioni *speciali*)
- ❖ identificazione delle persone a rischio di contrarre l'infezione (HCV-) e di quelle a rischio di diffondere l'infezione (HCV+) (indipendentemente dal fatto che ogni individuo -come enunciato nelle precauzioni universali- deve essere considerato come potenzialmente infettante)
- ❖ monitoraggio dello stato HCV
- ❖ terapia delle persone infette
- ❖ educazione ed aggiornamento di pazienti e personale sanitario
- ❖ sorveglianza e monitoraggio dell'efficacia delle misure preventive in atto

Raccomandazioni per la prevenzione primaria

Generalità

Nel 1977 i CDC pubblicarono per la prima volta le precauzioni per prevenire la trasmissione dell'epatite B nei centri dialisi [40]. Con l'aumento dei casi di HIV e dopo le prime segnalazioni di personale ospedaliero che aveva contratto l'infezione HIV, le precauzioni emanate subirono una drammatica riorganizzazione. Per la prima volta ci si rendeva conto che molti pazienti infetti da patogeni ematogeni virali non erano clinicamente riconoscibili come tali. Così nella successiva stesura delle precauzioni, nel 1985, per la prima volta veniva data enfasi a precauzioni rivolte verso il sangue ed i fluidi corporei, universalmente di tutti gli individui ed indipendentemente dal fatto di presumerne il loro stato infettivo. Ciò portava alle cosiddette precauzioni universali (PU) pubblicate nel 1987, sviluppate per prevenire la trasmissione nosocomiale di tutti i patogeni ematogeni (HBV, HIV ed altri non ancora noti) [41]. Nel 1996 le PU sono state aggiornate con le precauzioni

attualmente consigliate e dette precauzioni *standard* [42]; *standard* a sottolineare il fatto che la loro applicazione è considerata la norma. Le precauzioni *standard* -rivolte agli ambienti ospedalieri- sintetizzano le principali caratteristiche delle PU [41], volte a ridurre il rischio di trasmissione di patogeni ematogeni, e dei Body Substance Isolation [43], volti a ridurre il rischio di trasmissione di patogeni da derivati corporei.

Tutte le misure per controllare la diffusione delle infezioni in ambito sanitario si basano su tali precauzioni, e tutto il personale che presta assistenza indipendentemente dalla qualifica, dal tipo di lavoro preposto a svolgere ed ovviamente dal setting ove è chiamato a prestare servizio, dovrebbe essere adeguatamente preparato a conoscerle ed educato a comprendere il rischio connesso alle infezioni nosocomiali ed occupazionali.

Precauzioni per i tutti i pazienti: precauzioni *standard*

Consistono essenzialmente nella continua e rigorosa applicazione di tutte le precauzioni in esse contenute da parte di tutti gli operatori sanitari. Infatti il mancato rispetto di tali precauzioni o la loro saltuaria applicazione -anche da parte di un solo operatore- può vanificare gli sforzi di un intero staff.

Di seguito si enunciano solamente i principi delle precauzioni *standard*, poichè i dettagli saranno trattati nelle precauzioni per il setting di dialisi definite *precauzioni speciali*.

- tutti i pazienti devono essere considerati come potenzialmente infettanti, indipendentemente dalle loro caratteristiche cliniche o sierologiche. Tale misura, ‘*cardine delle PU*’ porta al superamento di false negatività, anche quelle strettamente sierologiche dovute al cosiddetto periodo finestra
- il materiale necessario a porre in atto le precauzioni *standard* non deve mai mancare e pertanto se ne deve prevedere il rifornimento continuo o le scorte necessarie
- le misure di barriera devono essere sempre poste in atto mediante l’uso di camici, occhiali, maschere, cappelli, guanti e quanto altro possa servire come barriera (boccagli e quanto serve alla rianimazione), nel corso di quelle manovre assistenziali giudicate a rischio per spandimento di materiale biologico o a rischio di contaminazione bidirezionale (staff – paziente) con qualsiasi patogeno; i guanti devono essere cambiati dopo ogni manovra su ogni singolo paziente
- il frequente lavaggio delle mani è considerata la manovra più importante per ridurre il rischio di trasmissione di micro-organismi (sia tra più individui che in siti diversi nello stesso individuo); indossare i guanti non esime dal lavaggio delle mani; evitare di portare le mani al volto ed in particolare agli occhi o bocca (mangiare, fumare, etc); non toccare oggetti di uso comune (telefoni portatili ad esempio) prima di essersi lavati le mani o peggio se si indossano i guanti
- massima precauzione possibile nell’impiego di taglienti ed aghi che non andranno mai reincappucciati, piegati, rimossi dai loro supporti, e che andranno eliminati in adeguati contenitori rigidi posti in posizione utile agli usuali percorsi di lavoro

- pulizia, disinfezione ed ove possibile sterilizzazione, ambientale e di tutti i presidi strumentali
- i campioni biologici o eventuali prelievi bioptici devono essere maneggiati e trasportati adeguatamente (in contenitori o portaprovette)

Il setting della dialisi

E' ampiamente riconosciuto che le precauzioni necessarie nei centri dialisi sono più articolate e stringenti delle normali precauzioni *standard* [3]. Infatti a fronte delle prescrizioni *standard* adottabili nei normali reparti di degenza medica o chirurgica, il setting della dialisi richiede un supplemento di misure. Ad esempio, l'uso dei guanti che nei reparti di degenza viene richiesto solo nelle manovre a rischio per possibile contatto con sangue, fluidi corporei, secrezioni, escrezioni o qualsiasi contaminato, nei centri dialisi è richiesto per qualsiasi paziente e qualsiasi strumento con cui si venga in contatto, indipendentemente dal rischio di contaminazione [3]. Ancora, nei reparti di degenza le precauzioni *standard* non restringono l'uso di medicinali, strumenti (bracciali per la misurazione della pressione arteriosa ad es.) e forniture al singolo paziente; viceversa nei centri dialisi è da proscrivere qualsiasi condivisione tra pazienti [3].

Nei centri dialisi è raccomandata la figura di un coordinatore scelto tra il personale [3]. Ad esso il compito di organizzare un programma educativo per il rispetto delle norme e di protocolli atti a registrare esposizioni percutanee/mucose, prevalenza e incidenza dell'infezione in pazienti e personale. Al coordinatore il compito di portare a conoscenza del personale l'andamento dei protocolli, aggiornarlo sui progressi raggiunti in materia [3] proponendo ove possibile la vaccinazione (infezione da HBV [42]). Altrettanto importante il compito di preparare adeguatamente i familiari che operano assistenza domiciliare ai propri cari, rendendoli edotti del potenziale rischio di infezioni ematogene, proponendo -ove possibile (HBV)- la vaccinazione, valutando nel tempo l'uso delle procedure per il controllo delle infezioni.

Infine da segnalare che non esiste alcuna raccomandazione/precauzione aggiuntiva che restringa il campo di attività per gli operatori sanitari HCV positivi [44], oltre a dover seguire le normali tecniche di asepsi e le precauzioni *standard*.

Precauzioni per i pazienti emodializzati: precauzioni speciali

Per cercare la prevenzione primaria della diffusione nosocomiale dell'infezione HCV nei centri dialisi, sono raccomandate ed accettate da un sempre crescente numero di centri, delle precauzioni *speciali* con un indirizzo tecnico-logistico specifico per l'ambiente dialitico. Queste precauzioni se scrupolosamente seguite da tutti i componenti lo staff, pongono al riparo dalla diffusione dell'infezione, senza dover ricorrere a misure assai più onerose sul piano economico/organizzativo come l'isolamento dei pazienti HCV (o HIV) positivi. E' questo il razionale -in dialisi- delle misure supplementari o *speciali* [3] sottoriportate.

❖ Aggiornamento: il personale di dialisi deve essere preventivamente informato,

preparato ed aggiornato sull'argomento; in ogni realtà dialitica dovrebbe esserci un gruppo specifico di lavoro nel quale si possa individuare una referenza permanente

- ❖ Rapporto numerico personale/pazienti: il rapporto personale/pazienti/sale dialisi deve essere mantenuto ottimale, certamente tenendo conto delle norme in vigore, eventualmente modificate in rapporto alle peculiari caratteristiche del centro; tenere presente che: disordine, sovra affollamento delle sale dialisi (eccesso di pazienti) ed eccessivo sfruttamento del personale facilitano la cross-infezione
- ❖ Area di lavoro: le dimensioni delle sale dialisi devono essere tali da garantire uno spazio adeguato per lo svolgimento delle consuete manovre assistenziali per ogni stazione dialitica; sono da preferire situazioni che prevedano un massimo di quattro stazioni dialitiche per sala
- ❖ Separazione delle aree a diverso rischio: aree facilmente contaminabili (stazioni dialitiche, punti di prelievo o dove sono processati i campioni, ad es.) ed aree difficilmente contaminabili (dove si tengono e preparano medicinali, le medicazioni, ad es.) devono essere fisicamente separate
- ❖ Igiene delle superfici delle sale dialisi: tutte le superfici delle sale dialisi devono essere sottoposte a lavaggio e disinfezione di basso livello, non appena si renda evidente o nel sospetto di una contaminazione con sangue od altro biologico contaminato, e comunque subito dopo la fine di ogni turno di dialisi (con speciale attenzione per le aree che potrebbero essere state toccate dai guanti)
- ❖ Igiene degli oggetti della stazione dialitica: tutti gli oggetti compresi nella stazione dialitica (letto, monitor, eventuali comodino/tavolo/sedia, etc) devono essere lavati e disinfettati dopo ogni sessione dialitica o immediatamente dopo l'evidenza di una contaminazione, con disinfezione di basso livello
- ❖ Igiene dei monitor: i circuiti idraulici dei monitor per dialisi devono essere sottoposti a lavaggio, disinfezione ad alto livello (con disinfettanti registrati come medical devices come da D.Lgs.n.46/1997) ed ove possibile a sterilizzazione per autoclavaggio, dopo ogni singolo trattamento, nel rispetto delle modalità e dei tempi indicati dalle ditte costruttrici gli apparecchi. E' raccomandata la periodica disincrostazione dei circuiti idraulici sempre come da indicazioni della ditta costruttrice l'apparecchio. Sono da evitare -ove possibile e progressivamente nel tempo- le macchine con ricircolo -anche parziale- del liquido di dialisi
- ❖ Asegnazione stazione dialitica: i pazienti devono essere assegnati ad una specifica 'stazione' dialitica (non definitiva ma stabile entro una logica programmazione del centro)
- ❖ Evitare qualsiasi condivisione: l'utilizzo di carrelli per le medicazioni per più pazienti non deve essere permessa; la preparazione e la distribuzione dei farmaci dovrebbe avvenire in un'area centralizzata: evitare situazioni in cui la preparazione dei farmaci avviene nello stesso ambiente dove ci si lava le mani o si maneggiano campioni biologici o equipaggiamento dialitico, ad esempio.

L'impiego di farmaci o preparati multidose richiede l'utilizzo di materiale sanitario (siringhe ad esempio) monouso per ogni somministrazione e per ogni paziente. La condivisione di strumentazioni e forniture tipo arcelle, bracciali di apparecchi per la misurazione della pressione arteriosa, clamp, forbici, ed altri materiali non-disposable deve essere evitata; tutta la biancheria delle sale deve essere cambiata dopo ogni sessione

- ❖ Personalizzare il materiale per i pazienti: tutto il materiale sanitario non monouso non disposable nè sterilizzabile (lacci emostatici, premifistola, bracciali per la misurazione della pressione, ecc) deve essere strettamente personalizzato per ogni paziente indipendentemente dallo stato sierologico
- ❖ Vestiario: per quanto attiene al vestiario degli operatori esso deve coprire la maggior superficie corporea possibile; deve essere immediatamente cambiato quando risulti contaminato con sangue o altri materiali biologici; sarebbe preferibile che il vestiario venisse cambiato dopo ogni turno (giorno)
- ❖ Precauzioni di barriera: nelle manovre in cui sia possibile una contaminazione (schizzi, spandimenti, spruzzi, etc) con materiali biologici gli operatori devono indossare occhiali o maschere protettive e cappellino

Guanti in lattice: devono sempre essere indossati prima di qualsiasi manovra su pazienti, monitor e strumenti; i guanti devono essere sempre rimossi ed adeguatamente smaltiti, non appena sia finita la manovra assistenziale; soprattutto se contaminati essi devono essere tolti prima di toccare pazienti, monitor, strumenti, oggetti, superfici o colleghi; comunque, i guanti devono essere cambiati prima di una successiva manovra assistenziale (anche se non risultano contaminati alla vista). Ad esempio un paio di guanti 'nuovi' dovrebbe essere indossato anche in manovre come:

- misurazione della pressione arteriosa
 - somministrazione di soluzioni, eparina, farmaci, etc
 - prima di intervenire (toccare) sulla macchina di dialisi per aggiustare parametri tipo flusso ematico, etc
 - per maneggiare campioni biologici (prelievi di sangue etc)
- ❖ Pulizia delle mani: il personale dopo ogni manovra sul malato (una volta gettati i guanti) deve provvedere a lavarsi le mani; il personale non dovrebbe fumare, bere o mangiare se non in un'area separata, naturalmente dopo adeguato lavaggio delle mani
 - ❖ Materiale non-disposable: tutto il materiale sanitario non-disposable ma riutilizzabile deve essere appropriatamente lavato e disinfettato:

- a basso livello subito dopo ogni utilizzo
- sterilizzato per essere riutilizzato

il materiale non-disposable non riutilizzabile deve essere adeguatamente smaltito; i percorsi di lavoro devono essere adeguati alla realtà ambientale del centro dialisi onde cercare il modo più facile di smaltimento dei materiali, anche cercando di prevedere situazioni d'emergenza

- ❖ **Materiale disposable:** deve essere incentivato il suo maggior uso possibile, in rapporto ad una ragionevole sostenibilità economica; in particolare il materiale impiegato per la dialisi deve essere smaltito in contenitori rigidi contenenti un sacco impermeabile e contrassegnati all'esterno come rifiuti speciali ospedalieri secondo le vigenti norme in proposito (D.Lgs. 5 Febb.1997 n.22)
- ❖ **Controlli sierologici dei pazienti:** i pazienti emodializzati nei nosocomi, devono essere sottoposti a controllo mensile delle transaminasi, un marker indiretto ma attendibile d'infezione da epatite C; questo è un parametro, relativamente precoce e sensibile (specie le GOT), soprattutto se si tiene presente il range di normalità nei pazienti in dialisi (cade nella metà inferiore di quello dei soggetti normali). Il test antiHCV è in grado di identificare l'infezione in oltre il 90% dei casi; il test dovrebbe essere praticato con cadenza semestrale, soprattutto tenendo presente che il periodo medio di positivizzazione nell'uremico cronico è maggiore che nel resto della popolazione. Deve essere noto che tale pratica non apporta alcuna notizia certa circa l'infettività nel singolo paziente: gli anticorpi antiHCV non sono protettivi (non neutralizzano il virus). La viremia (HCV RNA), unico marker certo di infettività, persiste in circa l'80% dei pazienti antiHCV positivi. Questo test non è attualmente consigliato dalle agenzie internazionali come i CDC.

Monitor dedicati ai pazienti HCV positivi

Sono numerose le raccomandazioni di agenzie internazionali, società scientifiche ed enti sanitari che negano l'utilità di dedicare i monitor per dialisi ai pazienti HCV positivi [3,9,42,44-46].

La recente osservazione che nei centri dialisi l'incidenza di nuove sier conversionsi è correlata alla prevalenza dei pazienti HCV positivi [10,36] ripropone -in maniera mirata- tale precauzione aggiuntiva. Una 'sensazione' evidentemente avvertita anche dai legislatori di alcune nostre Regioni, quando nei criteri/requisiti per l'esercizio della terapia dialitica si specifica che... *I pazienti portatori di anticorpi antiHCV che presentino segni clinici e/o sierologici di potenziale infettività sono dializzati su apparecchiature dedicate al loro trattamento. Le apparecchiature destinate a tali pazienti sono identificate da simboli permanenti applicati alla singola macchina, non rimovibili con il lavaggio...* (Regione Lazio [47]), o che... *La dotazione minima è di un adeguato numero di preparatori singoli per i pazienti che presentano segni clinici e sierologici di potenziale infettività, ciascuno dotato di simbolo permanente di identificazione* (Regione Autonoma della Sardegna [48]).

Pertanto, il buon senso, l'esperienza personale ed alcune legislature Regionali, fanno propendere per questa precauzione aggiuntiva; almeno per quelle realtà in cui l'elevata concentrazione di pazienti HCV positivi (> 40%), profila un rischio d'infezione nosocomiale non ordinario, bensì straordinario.

Tale misura, contrariamente a quanto teorizzato [45,46], non abbassa il livello di attenzione del personale. Anzi, lavorare in un'area di dialisi ove la situazione 'promiscua' è nota, o meglio 'prestabilita' -da una parte stazioni per pazienti HCV

negativi, dall'altra per HCV positivi- produce un aumento del livello di attenzione. In un'area disomogenea per rischio il maggior ordine o il minor disordine possibile (quelle stazioni sono per i C+!) è un'assicurazione per ridurre il rischio di errori.

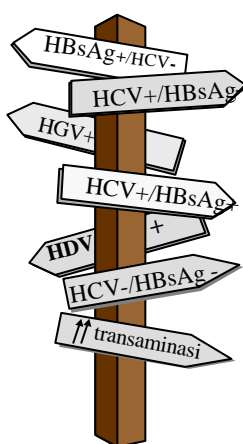
Nonostante l'apparente contraddizione -secondo le precauzioni universali ogni paziente deve essere considerato potenzialmente infettante- nei centri ove tale misura aggiuntiva è stata provata, si è sentita la necessità di prevedere, pianificare e razionalizzare, i percorsi di lavoro 'migliori' nonchè quelli più 'semplici' [49].

Proprio perchè è esperienza comune, quella che vede l'infermiere di dialisi abituarsi a convivere con la possibilità di diventare un anello della catena epidemiologica dell'infezione nosocomiale, riteniamo che la maggior razionalizzazione del rischio porti un personale formato ed informato a sentir maggiormente l'esigenza di attenersi alle norme e ai percorsi preventivi con minor tendenza d'abbandono, rassegnazione o abitudine al problema HCV.

L'isolamento dei pazienti HCV positivi

Le caratteristiche del virus dell'epatite B (elevata contagiosità, resistenza all'ambiente esterno, ai comuni disinfettanti fisici e chimici) e la sua elevata carica virale circolante hanno reso ragionevole la pratica dell'isolamento dei pazienti HBsAg positivi [5]. Tale misura non appare necessaria per il virus C che possiede caratteristiche meno aggressive [50]. Viceversa la continua mutazione del virus C sotto la pressione immunologica dell'ospite (il virus muta in presenza di anticorpi potenzialmente neutralizzanti) [51], oltre ad essere fonte di persistenza dell'infezione rende inutile -se non addirittura dannosa- la separazione dei pazienti HCV positivi per il pericolo di coinfezione e/o reinfezione [45,46,52].

Fig.2 . Insostenibilità dell'isolamento dei pazienti HCV positivi



Pazienti emodializzati

Oltre a ciò è pleonastico affermare che l'isolamento non esime dall'adozione e rispetto delle precauzioni standard. Poichè sono molti i reports di autori, agenzie-

internazionali e società-medico-scientifiche che negano l'utilità dell'isolamento -nel rispetto delle precauzioni standard- si ribadisce l'inutilità dell'isolamento che produce anche un ingiustificato e insostenibile aumento dei costi e delle problematiche organizzative [3,9,42,44-46,49,50,53-58] (Fig. 2).

Monitoraggio antiHCV

L'argomento della monitorizzazione dell'infezione è ancora dibattuto a causa di incertezze del tipo: quando, quanto spesso, quale test, chi testare...

Il monitoraggio dello stato HCV deve essere offerto alle persone a maggior rischio di contrarre l'infezione e a chi potrebbe beneficiare di un'eventuale terapia antiinfettiva anche solo per combattere le complicanze dell'infezione. Non dovrebbe essere dimenticato che il monitoraggio deve essere sempre accompagnato da un'adeguata educazione e preparazione sull'infezione.

Esula dalla trattazione di queste raccomandazioni, addentrarsi specificatamente sulle categorie di persone a rischio di contrarre l'infezione. Non deve essere omesso di dire che un giudizio sereno e ponderato -su chi è a rischio o no- può evitare sia la mancata offerta del test a chi necessita veramente di essere controllato (pericolo di mancata prevenzione in chi è positivo senza saperlo) sia lo spreco legato ad un'offerta inutile ed eccessiva (mediante una corretta raccolta di notizie anamnestiche).

Alcune considerazioni devono comunque guidare la prescrizione del test HCV:

- l'appartenenza (anche pregressa) a note categorie di rischio (tossicodipendenza, emofilia, emodialisi cronica, partner HCV+, etc)
- l'evidenza di comportamenti a rischio indipendentemente dall'appartenenza a categorie a rischio (contaminazione con paziente C+ in un operatore sanitario)
- la prevalenza d'infezione nella popolazione o coorte a cui appartiene l'individuo (emodializzato cronico in ospedale, piuttosto che a domicilio o in peritoneale).

Con tali premesse di seguito è riportata un'elencazione (semplificata e passibile di futuri aggiornamenti/modificazioni) di categorie di persone che dovrebbero essere controllate per l'HCV [3]:

- ❖ Tossicodipendenti
- ❖ Persone con determinate condizioni medico-anamnestiche, mai testate
 - ❖ Chi ha ricevuto fattori della coagulazione prima del 1987
 - ❖ Chi ha ricevuto trasfusioni o trapianti prima del 1992
 - ❖ Uremici cronici in fase predialitica
 - ❖ Persistenza di elevati valori di transaminasi (attuale o pregressa)
- ❖ Operatori sanitari, dell'emergenza, della pubblica sicurezza o volontari, dopo esposizione cutanea (puntura d'ago, ferita) o mucosa con sangue (o liquido biologico contenente sangue)
- ❖ Bambini nati da madre HCV positive

Sino a pochi anni fa lo screening periodico dei pazienti emodializzati cronici non era raccomandato dai maggiori enti e dalle agenzie internazionali [9]. Tale misura è in discussione in agenzie come i CDC&P di Atlanta [3], per quello che sarà

l'aggiornamento delle raccomandazioni per la prevenzione delle infezioni da patogeni ematogeni. Nel setting dell'emodialisi cronica è consigliabile testare periodicamente tutti i pazienti per la ricerca di anticorpi antiHCV. Uno screening semestrale o al massimo annuale può ritenersi idoneo anche in considerazione del tempo medio di sieroconversione nell'emodializzato. Questo è un dato emerso dalla recente Indagine Nazionale curata dalla Filiale Italiana dell'EDTNA/ERCA, che ha dimostrato che in Italia nel 1996 la frequenza del controllo dell'HCV era attuata in media ogni 5 mesi (mediana 6 mesi) su tutti i pazienti nel 97 % dei centri che hanno aderito all'indagine (il 26% dei centri italiani) [59]. E' possibile che tale pratica contribuisca in un futuro prossimo a migliorare la nostra conoscenza sulla storia naturale dell'infezione nella coorte dei pazienti uremici cronici in trattamento sostitutivo.

La ricerca degli anticorpi antiHCV mediante test ELISA di III o successiva generazione è indispensabile anche nel caso di pazienti con movimento delle transaminasi in almeno due determinazioni ravvicinate.

Raccomandazioni per gli operatori sanitari

Un'ampia legislazione specifica i doveri del 'datore di lavoro' verso i lavoratori: la tutela della salute (articolo 2087 del codice civile), l'obbligo di valutare i rischi e di redigere un piano di sicurezza (art.3 D.Lgs.626/1994), rendere edotti i lavoratori sui rischi specifici cui sono esposti e sui modi di prevenirli, fornire loro i mezzi necessari di protezione ed esigere che essi osservino le norme di igiene ed usino i mezzi di protezione (art.4 del D.P.R 303/1956) [60].

Tutti i lavoratori devono ricevere un'adeguata formazione sui metodi di lavoro e sui rischi ad esso connessi in occasione dell'assunzione o del cambio di mansioni o all'introduzione di nuove tecnologie/procedimenti o al sopraggiungere di nuovi rischi [60]. Successivamente i lavoratori saranno informati ed aggiornati sui rischi e sui mezzi di prevenzione/protezione previsti, con apposite riunioni annuali (art.11) [60]. Sempre ai sensi del D.Lgs.626/1994 viene consigliata una visita medica (follow-up) annuale nella quale siano monitorati i principali parametri emato-sierologici tra cui i markers HBV, HCV, HIV (dietro consenso), transaminasi, etc. [61].

Al di là delle prescrizioni vigenti e che la prevalenza antiHCV tra gli operatori non sia sostanzialmente diversa da quella della popolazione generale (1-2 vs 1-3 % [5,31]) i centri dialisi sono tradizionalmente considerati un ambiente ad elevato rischio professionale per la trasmissione di malattie infettive da patogeni ematogeni. A differenza del rischio nosocomiale che oggi viene attribuito soprattutto alla trasmissione parenterale-inapparente, il rischio professionale è prevalentemente dovuto alla trasmissione parenterale, ovvero alla puntura d'ago o ferita con tagliente; minor rischio viene attribuito alle contaminazioni permucosa (orale e congiuntivale) e percutanea (cute/sangue) inapparenti [62]. Il tasso medio di sieroconversione dopo puntura con sangue da paziente HCV positivo è stimato intorno al 3.7% [62] e sino al 10% in presenza di viremia [63], pari ad una probabilità di 0.073 ogni 10.000 dialisi [64].

Il rischio professionale in emodialisi

Il rischio professionale in emodialisi è sostenuto da molteplici variabili sintetizzabili in tre punti principali:

1. attività specifica cui il personale è chiamato:
 - elevato numero di manovre traumatiche con materiale atto ad operare soluzioni di continuità della cute dei pazienti (ed in caso di errata manovra anche degli operatori): incannulamento e decannulamento di fistole artero-venose, protesi vascolari, shunt A-V, ovvero di accessi vascolari ad elevato regime pressorio
 - reiterate manovre con circuiti di circolazione extracorporea: connessione e deconnessione, smaltimento, gestione di cannule venose centrali
 - elevata prevalenza per il patogeno ematogeno considerato nella popolazione trattata, ovvero elevata percentuale di pazienti potenzialmente infettanti (in sintesi alla frequenza di incidenti che pongono l'operatore a contatto con il sangue dei pazienti)
2. peculiari caratteristiche dell'agente patogeno:
 - virulenza
 - resistenza all'ambiente
 - carica virale(ad esempio il virus B è più pericoloso del virus C che è più pericoloso dell'HIV [62]).
3. percezione del rischio occupazionale da parte dell'operatore (Tab.II)

TABELLA II. PERCEZIONE DEL RISCHIO OCCUPAZIONALE.

Conoscere	{	la realtà operativa dove il rischio è presente
		la frequenza con cui si verifica l'evento a rischio
		ed attuare le modalità per prevenirlo
		il tipo di danno che può verificarsi a seguito dell'evento

Fattori che sappiamo poter aumentare la probabilità d'infezione in caso di contaminazione ematogena accidentale sono:

- la quantità di sangue con cui si viene in contatto
- la superficie corporea esposta
- la profondità dell'inoculo
- la mancanza di protezioni di barriera

Aghi cavi e di maggior calibro (come gli aghi per fistole A-V) sono i più pericolosi (contengono più sangue); la presenza di guanti -anche se oltrepassati da taglienti o aghi- riduce il rischio (minor quantità di sangue); la presenza di lesioni cutanee o mucose aumenta il rischio di contrarre l'infezione.

Il mezzo più potente che il personale possiede per ridurre al minimo il rischio di contrarre l'infezione occupazionale è quello di seguire in maniera scrupolosa e

continuata le soprascritte raccomandazioni e di pretendere ciò da ogni collega.

In caso di contaminazione

In caso di contaminazione cutanea (puntura, taglio o schizzo), l'operatore deve conoscere quei provvedimenti immediati da porre in atto per ridurre il rischio di trasmissione dell'infezione:

- aumentare immediatamente il sanguinamento
- lavare la lesione con abbondante acqua e sapone
- disinfettare la ferita con clorossidante elettrolitico al 10% (non in prossimità delle mucose e degli organi di senso)

In caso di contaminazione mucosa

- immediato ed abbondante risciacquo del sacco congiuntivale e del cavo orale con acqua. Solo per il cavo orale il risciacquo può proseguire con clorossidante elettrolitico al 5%

Successivamente l'operatore deve seguire la prassi dovuta per gli infortuni sul lavoro:

- ◇ presentarsi al punto di pronto soccorso ove verrà valutata l'entità dell'infortunio, verrà redatta la denuncia INAIL, verrà informata la direzione sanitaria competente, compilate le schede analitiche d'infortunio e verranno presi i primi eventuali provvedimenti medici (anche in rapporto al rischio dovuto al tipo di patogeno ematogeno, per cui si potrà inviare l'operatore all'ambulatorio di malattie infettive od al centro di referenza)
- ◇ presa in carico dal servizio competente di medicina del personale o di malattie infettive per lo screening -indipendentemente dallo stato sierologico del paziente- e per fornire all'operatore tutte le informazioni del caso e le eventuali prescrizioni terapeutiche
- ◇ screening basale per valutare lo stato dell'operatore rispetto i maggiori patogeni ematogeni (HIV, HBV=HBsAg, HCV), transaminasi, bilirubina, YGT, elettroforesi proteica, emocromo completo, VDRL, gravindex, etc
- ◇ successivamente in un lasso di tempo variabile a seconda delle realtà locali e compreso tra i 3 e i 12 mesi dal prelievo basale, l'operatore deve essere sottoposto ad eventuali ulteriori controlli, tra cui la ripetizione del test HCV (Figg. 3 e 4)

Anche il paziente fonte della contaminazione (previo consenso) deve essere controllato per i principali marker.

Deve essere enfatizzato che ad oggi non esistono delle linee-guida -accettate dalle maggiori agenzie/associazioni/enti, etc- sulla profilassi post-esposizione da HCV: le immunoglobuline o gli agenti antivirali non sono raccomandati. Riguardo alle immunoglobuline deve essere ricordato che non è stata dimostrata l'esistenza di anticorpi antiHCV con potere neutralizzante il virus.

Fig.3. Algoritmo di screening in soggetti asintomatici od operatori dopo contaminazione da paziente antiHCV negativo.

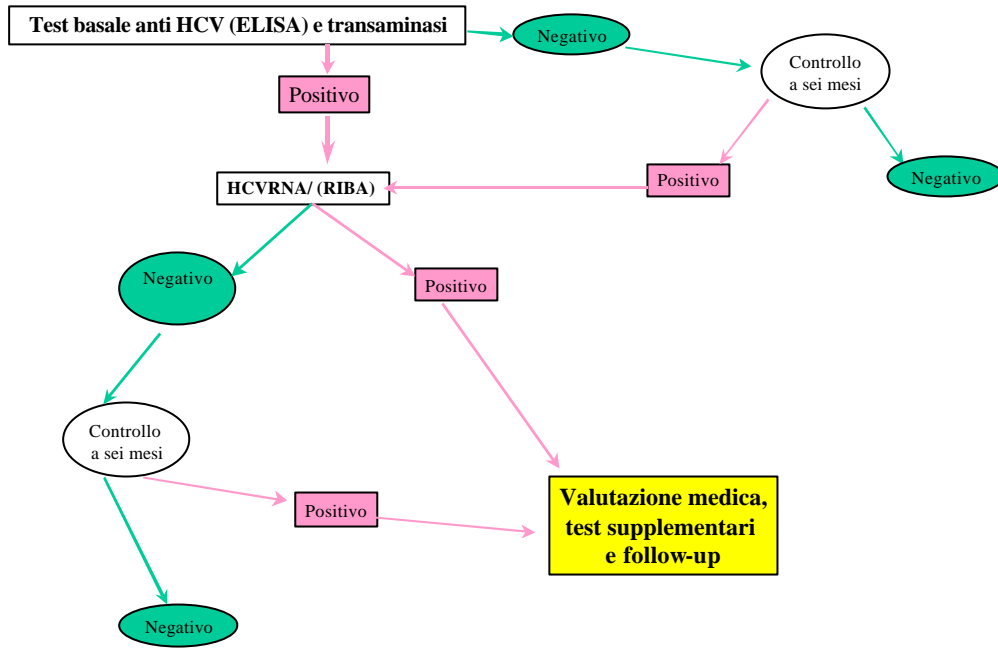
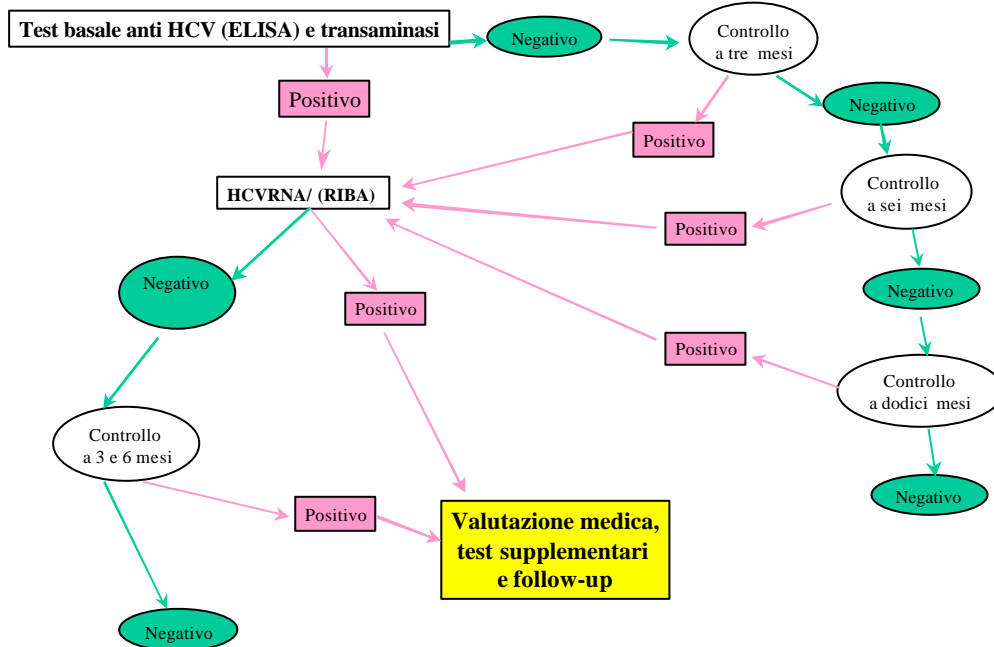


Fig.4. Algoritmo di screening in operatori dopo contaminazione da paziente antiHCV positivo o non conosciuto.



CENNI DI TERAPIA

Storia naturale dell'infezione

Nei pazienti in dialisi che contraggono l'infezione HCV, l'esordio acuto è quasi sempre del tutto clinicamente silente e quando presente compare dopo un periodo medio di incubazione di 3 mesi. La maggior parte delle volte sono proprio gli esami routinari di screening che pongono il sospetto d'infezione con un modesto aumento delle transaminasi, che retrospettivamente può essere messo in correlazione con una vaga sintomatologia astenica ed aspecifica, come in corso di una sindrome simil-influenzale [65]. Anche nella popolazione dialitica la percentuale di cronicizzazione è elevata, sino al 90% dei casi. L'andamento della malattia cronicizzata è praticamente asintomatico, con modeste e saltuarie elevazioni delle transaminasi -un indice di malattia di per se poco sensibile- data la frequente persistenza della viremia [39]. La valutazione prognostica a lungo termine non è ancora nota. Seppur non sembra vi sia un aumento della mortalità correlata all'infezione da virus C nei primi 10 anni d'infezione, l'evoluzione a lungo termine necessiterebbe di un periodo di osservazione assai lungo, così lungo da eccedere l'aspettativa media di vita dei pazienti in dialisi.

Chi dovrebbe essere trattato?

Pur esulando dallo scopo di questa pubblicazione si è ritenuto opportuno dare un breve cenno informativo sulle attuali possibilità di trattamento della malattia. Si fa riferimento alla Consensus Development Conference sul trattamento dell'epatite C tenuta nel 1997 dal National Institutes of Health [66].

Genericamente il trattamento è raccomandato per quei pazienti con epatite C cronicizzata ed a maggior rischio di progredire verso la cirrosi. Tale progressione è codificata nelle seguenti caratteristiche:

- Livelli di transaminasi persistentemente elevati (e probabilmente di YGT [39,67])
- Positività alla ricerca della viremia (HCVRNA+)
- Fibrosi o infiammazione o necrosi portale alla biopsia epatica

Il trattamento deve essere preso in considerazione anche per particolari categorie di pazienti, come i pazienti candidati al trapianto renale. E' noto infatti che nel paziente trapiantato, la terapia immunostimolante (interferone) aumenta il rischio di rigetto; per contro la terapia immunosoppressiva il rigetto, favorendo la replicazione virale può aggravare il decorso dell'epatite. Sono in atto studi in cui interferone e ribavirina -un farmaco antivirale- sono somministrati in associazione.

Il trattamento non è chiaramente indicato o addirittura è controindicato nei pazienti con le seguenti caratteristiche:

- Pazienti con età inferiore a 18 aa o superiore a 60 aa
- Pazienti con transaminasi persistentemente normali
- Pazienti con cirrosi avanzata a rischio di scompenso indotto dalla terapia
- Pazienti abituali consumatori di alcol o droghe

- Pazienti con depressione, citopenie, ipertiroidismo, trapianto renale, malattie autoimmuni, donne in stato di gravidanza.

APPENDICE

Carta d'identità del virus C

Il virus C, responsabile della trasmissione dell'epatite C, è un virus composto da un involucro sferico (capside) le cui dimensioni sono di circa 50-60 nm di diametro [68]. All'interno del capsido è contenuto il corredo genetico (genoma) costituito da una singola catena di RNA (Fig.5). Il genoma virale, è responsabile della costituzione (codifica) delle particelle virali *strutturali* (i costituenti del virus) e *non-strutturali* (quelle atte alla maturazione e replicazione del virus) (Fig.5).

Sfortunatamente la parte del genoma che codifica le proteine dell'involucro, è in grado di cambiare i propri connotati immunologici sottraendosi alle difese poste in atto dal sistema immunitario dell'organismo infettato. In base a ciò il virus C è stato classificato in 6 principali genotipi omologhi al 65% circa ed altri numerosi sottotipi omologhi al 80% circa [69] di cui è stata dimostrata una diversa distribuzione geografica [70] (Fig.5 e Tab.III).

La sua capacità di conservare la carica infettante nell'ambiente è ancora in fase di studio; è stabile in ambiente a pH basico (pH 8); i primi dati dimostrano che possiede una capacità di sopravvivenza sino a 20 ore [71]. L'inattivazione è stata dimostrata con cloroformio, etere ed altri solventi lipidici, formalina, calore secco (100°C per 5 minuti o 60°C per 10 ore), con prodotti a base di cloro (ipoclorito di sodio al 10%, dicloroisocianurato, cloro elettrolitico, clorammina, etc), di glutaraldeide 2%, di fenoli al 2%, di Clorexidina 4%, con tempi di contatto variabili certamente superiori ai 60 minuti [72].

Fig.5. Virus dell'epatite C

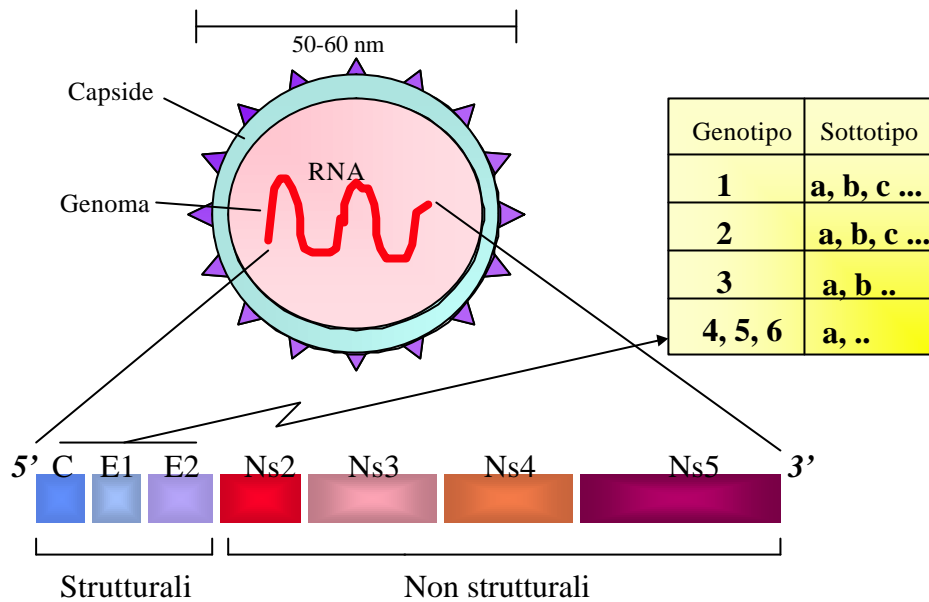


TABELLA III. PRINCIPALI GENOTIPI E SOTTOTIPI SEC. SIMMONDS E LORO DISTRIBUZIONE GEOGRAFICA

Genotipo	Sottotipo	Distribuzione geografica
1	<i>a, b, c</i>	a :predominante negli USA; comune in Europa e Australia; b :trovato principalmente in Giappone ed Europa; c : presente in Africa
2	<i>a, b, c</i>	Comune in Giappone e trovato in Europa, Cina ed Australia
3	<i>a, b</i>	Prevalente in UK e Spagna, presente in Australia e Taillandia
4	<i>a</i>	Predomina in Africa, Medio Oriente e India
5	<i>a</i>	Principalmente in Canada e Sud Africa, Olanda
6	<i>a</i>	In ristrette regioni di Hong Kong e Macau

BIBLIOGRAFIA

1. Choo QL, Kuo G, Weiner AJ, et al. Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome. *Science* 1989; 244; 359-62.
2. Kuo G, Choo QL, Alter HJ, et al. An assay for circulating antibodies to a major etiologic virus of human non-A, non-B hepatitis. *Science* 1989; 244; 362-4.
3. CDC. Recommendations for prevention and control of hepatitis C virus (HCV) infection and HCV-related chronic disease. *MMWR* 1998; 47(RR-19): 1-39.
4. Lo Martire G. *L'azienda sanità Mabimedit* FrancoAngeli Ed, Milano 1998.
5. Morelli C, Mosconi G. Infezione HCV nella popolazione generale. In *Epatiti virali in nefrologia e dialisi*. *Science Adv MI*, 1998: 38-44.
6. Schreiber, GB, Busch, MP, Kleinman SH, Korelitz JJ. The risk of transfusion-transmitted viral infections. *N Engl J Med* 1996;334:1685-90.
7. 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 Pub Healt* 1966; 86: 655-61.
8. Schvarcz R, Johansson B, Nyström B, Sönnernborg A. Nosocomial transmission of hepatitis C virus. *Infection* 1997;25:74-7.
9. Moyer LA, Alter MJ. Hepatitis C virus in the hemodialysis setting: a review with recommendations for control. *Seminars in Dialysis* 1994;7:124-7.
10. Lombardi M, Cerrai T, Geatti S, Negroni S, Pertusini L, Pegoraro M, Di Lullo G. Risultati dell'indagine epidemiologica nazionale sull'infezione da HCV nei pazienti in dialisi, curata dalla Filiale Italiana dell'EDTNA/ERCA. *Atti del XVII Congresso Nazionale EDTNA/ERCA, Bari 26-28 Ottobre 1998: 59-70.*
11. Hardy NM, Sandroni S, Danielson S, Wilson WJ. Antibody to hepatitis C virus increases with time on hemodialysis. *Clin Nephrol* 1992;38:44-8.
12. Favero MS, Alter MJ. The reemergence of hepatitis B virus infection in hemodialysis centers. *Seminars in Dialysis* 1996;9:373-4.
13. Niu MT, Alter MJ, Kristensen C, Margolis HS. Outbreak of hemodialysis-associated non-A, non-B hepatitis and correlation with antibody to hepatitis C virus. *Am J Kidney Dis* 1992;4: 345-52.
14. Polish LB, Tong MJ, Co RL, Coleman PJ, Alter MJ. Risk factors for hepatitis C virus infection among health care personnel in a community hospital. *Am J Infect Control* 1993;21:196-200.
15. Puro V, Petrosillo N, Ippolito G. Italian Study Group on Occupational Risk of HIV and Other Bloodborne Infections. Risk of hepatitis C seroconversion after occupational exposures in health care workers. *Am J Infect Control* 1995;23:273-7.

16. Sartori M, La Terra G, Aglietta M, Manzin A, Navino C, Verzetti G. Transmission of hepatitis C via blood splash into conjunctiva [Letter]. *Scand J Infect Dis* 1993;25:270–1.
17. Ippolito G, Puro V, Petrosillo N, et al. Simultaneous infection with HIV and hepatitis C virus following occupational conjunctival blood exposure [Letter]. *JAMA* 1998; 280:28.
18. Alter MJ, Hadler SC, Judson FN, et al. Risk factors for acute non-A, non-B hepatitis in the United States and association with hepatitis C virus infection. *JAMA* 1990;264:2231–35.
19. McQuillan GM, Alter MJ, Moyer LA, Lambert SB, Margolis HS. A population based serologic study of hepatitis C virus infection in the United States. In Rizzetto M, Purcell RH, Gerin JL, Verme G, eds. *Viral Hepatitis and Liver Disease*, Edizioni Minerva Medica, Turin, 1997, 267–70.
20. Alter, MJ. Epidemiology of hepatitis C in the west. *Semin Liver Dis* 1995;15:5–14.
21. CDC. Public Health Service inter-agency guidelines for screening donors of blood, plasma, organs, tissues, and semen for evidence of hepatitis B and hepatitis C. *MMWR* 1991; 40(No.RR-4): 1-17.
22. Alter MJ. Epidemiology of hepatitis C. *Hepatology* 1997; 26: 62S-5S.
23. Donahue JG, Nelson KE, Muñoz A, et al. Antibody to hepatitis C virus among cardiac surgery patients, homosexual men, and intravenous drug users in Baltimore, Maryland. *Am J Epidemiol* 1991;134:1206–11.
24. Troisi CL, Hollinger FB, Hoots WK, et al. A multicenter study of viral hepatitis in a United States hemophilic population. *Blood* 1993;81:412–8.
25. Alter HJ, Purcell RH, Shih JW, et al. Detection of antibody to hepatitis C virus in prospectively followed transfusion recipients with acute and chronic non-A, non-B hepatitis. *N Engl J Med* 1989;321:1494–1500.
26. Aach RD, Stevens CE, Hollinger FB, et al. Hepatitis C virus infection in post-transfusion hepatitis. An analysis with first- and second-generation assays. *N Engl J Med* 1991;325:1325–9.
27. Eggen BM, Nordbo SA. Transmission of HCV by organ transplantation. *N Engl J Med* 1992; 326:410–1.
28. Tokars JI, Miller ER, Alter MJ, Arduino MJ. National surveillance of dialysis associated diseases in the United States, 1995. *ASAIO Journal* 1998;44:98–107.
29. Weinstock HS, Bolan G, Reingold AL, Polish LB: Hepatitis C virus infection among patients attending a clinic for sexually transmitted diseases. *JAMA* 1993;269:392–4.
30. Thomas DL, Zenilman JM, Alter HJ, et al. Sexual transmission of hepatitis C virus among patients attending sexually transmitted diseases clinics in Baltimore—an analysis of 309 sex partnerships. *J Infect Dis* 1995;171:768–75.
31. Thomas DL, Factor SH, Kelen GD, Washington AS, Taylor E Jr, Quinn TC. Viral hepatitis in health care personnel at The Johns Hopkins Hospital. *Arch Intern Med* 1993;153:1705–12.

32. Kleinman S, Alter H, Busch M, Holland P, Tegtmeier G, Nelles M, et al. Increased detection of hepatitis C virus (HCV)-infected blood donors by a multiple-antigen HCV enzyme immuno-assay. *Transfusion* 1992;32:805–13.
33. Fabrizi F, Lunghi G, Guarnori I, Raffaele L, et al. Incidence of seroconversion for hepatitis C virus in chronic haemodialysis patients: a prospective study. *Nephrol Dial Transplant* 1994; 9: 1611-5.
34. Mosconi G, Campieri C, Miniero R, Coli L, et al. Epidemiology of hepatitis C in a population of hemodialysis patients. *Nephron* 1992; 61: 298-9.
35. Petrosillo N, Puro V, Ippolito G. Prevalence of human immunodeficiency virus, hepatitis B virus and hepatitis C virus among dialysis patients. *Nephron* 1993; 64: 636-9.
36. Pintos dos Santos J, Loureiro A, Cendoroglo Neto M, Perejra BJJ. Impact of dialysis room and reuse strategies on the incidence of hepatitis C virus infection in hemodialysis units. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11: 2017-22.
37. Lombardi M, Cerrai T. Infezione HCV in emodialisi: un problema controverso. *Giorn It Nefrol* 1995; 12: 345-6.
38. Conway M, Catteral AP, Brown EA, et al. Prevalence of antibodies to hepatitis C in dialysis patients and transplant recipients with possible routes of transmission. *Nephrol Dial Transplant* 1992; 7: 1226-29.
39. Lombardi M, Dattolo P, Pizzarelli F, et al. Prevalenza e significato clinico della viremia C nei pazienti in emodialisi. *Giorn It Nefrol* 1994; 11: 271-7.
40. Centers for Disease Control and Prevention. Control measures for hepatitis in dialysis centers. *Viral Hepatitis Investigation and Control Series*. November 1977.
41. Centers for Disease Control and Prevention. Recommendations for prevention of HIV transmission in health-care settings. *MMWR* 1987; 2S: 3S-18S.
42. Garner JS. The hospital Infection Control Practices Advisory Committee. Guideline for isolation precautions in hospital. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1996; 17; 53-80.
43. Lynch P, Cummings MJ, Roberts PL, et al. Implementing and evaluating a system of generic infection precautions: body substance isolation. *Am J Infect Control* 1990; 18: 1-12.
44. CDC. Guidelines for prevention of transmission of human immunodeficiency virus and hepatitis B virus to health-care and public-safety workers. *MMWR* 1989;38(No. S-6).
45. Petrosillo N, Gilli P, Ippolito G, Canavese C, et al. Raccomandazioni per il controllo dell'infezione da HCV in dialisi. *Giorn It Nefrol* 1995; 12: 291-8.
46. Fabrizi F, Di Filippo S, Locatelli F. Prevenzione della diffusione di HCV nei centri dialisi. Commenti alle raccomandazioni della SIN. *Giorn It Nefrol* 1997; 14: 67-8.
47. Bollettino Ufficiale della Regione Lazio del 30-6-95, n°18-parte prima, pag.13.
48. Bollettino Ufficiale della Regione Autonoma della Sardegna, supplemento straordinario al n°22 del 23.7.98; Art.53, pag.32.
49. Cerrai T, Lombardi M. HCV: valutazione delle proposte di isolamento per evitare le sier conversionsi. Atti del VII Corso Nazionale di Aggiornamento Tecnici di

- Emodialisi, Verona, 26-28.5.1999: 223-31.
50. Lombardi M, Cerrai T, Michelassi S. Epatite C ed epatite B nei centri dialisi: un problema attuale. *View and Review* 1994; 5: 13-8.
 51. Alter HJ. To C or not to C: these are the questions. *Blood* 1995; 85: 1681-95.
 52. Sampietro M, Badalamenti S, Salvadori S, et al. High prevalence of a rare hepatitis C virus in patients treated in the same hemodialysis unit: evidence for nosocomial transmission of HCV. *Kidney Int* 1995; 47: 911-17.
 53. Ippolito G, Petrosillo N, Guzzanti E. Rischio di infezione da HIV e da altri patogeni a trasmissione ematica in emodialisi e misure di prevenzione adottabili. *Giorn Ital AIDS* 1992; 4: 189-202.
 54. Jadoul M, Cornu C, Van Ypersele de Strihou C, and the UCL Collaborative Group. Incidence and risk factors for hepatitis C seroconversion in hemodialysis: a prospective study. *Kidney Int* 1993; 44: 1322-6.
 55. Gilli P, Moretti M, Soffritti S, Menini C. Anti-HCV positive patients in dialysis units? *Lancet* 1990; 336: 243-4.
 56. Beccari M, Castiglione A, Cavaliere G, et al. Application of universal precautions is sufficient to prevent cross-contamination of HCV infection in hemodialysis (HD). *Abs EDTA-ERA Congress, Vienna* 1994: 974.
 57. Ministero della sanità: Commissione Nazionale per la Lotta contro l'AIDS. Linee-guida di comportamento per gli operatori sanitari per il controllo dell'infezione da HIV. Roma, 6 settembre 1989.
 58. Decreto Ministero della Sanità 28 settembre 1990. Norme di protezione da contagio professionale da HIV nelle strutture sanitarie ed assistenziali pubbliche e private. *Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana* 1990; 235: 10-1.
 59. Lombardi M, Cerrai T, Geatti S, Negroni S, Pertusini L, Pegoraro M, Di Lullo G. Results of a national epidemiologic investigation of HCV infection in dialysis patients, by the Italian Branch of the EDTNA/ERCA. In stampa sul *J Nefrol* 1999.
 60. Zavarini P. Dialisi - sicurezza e salute ai sensi della '626'. *Atti del VII Corso Nazionale di Aggiornamento Tecnici di Emodialisi, Verona, 26-28.5.1999: 104-22.*
 61. Palumbo S. Sorveglianza sanitaria per gli operatori della dialisi. *Atti del VII Corso Nazionale di Aggiornamento Tecnici di Emodialisi, Verona, 26-28.5.1999: 151-8.*
 62. Puro V, Petrosillo N, Ippolito G, Jagger J. Hepatitis C virus infection in healthcare workers. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1995; 16: 324-6.
 63. Morelli C, Mosconi G. Profilassi delle infezioni virali in dialisi. In *Epatiti virali in nefrologia e dialisi. Science Adv MI, 1998: 74-88.*
 64. Petrosillo N, Ippolito G. Infezione da HIV/AIDS e dialisi. *Giornale Tecniche Nefrol&Dial* 1996; 4: 5-18.
 65. Morelli C, Mosconi G. Infezione HCV e dialisi. In *Epatiti virali in nefrologia e dialisi. Science Adv MI, 1998: 52-59.*
 66. National Institutes of Health Consensus Development Conference Panel Statement: Management of Hepatitis C. *Hepatology* 1997;26:2S-10S.
 67. Simon N, Couroucè AM, Lemarrec N, et al. A twelve year natural history of hepatitis C virus infection in hemodialysed patients. *Kidney Int* 1994; 46: 504-11.

68. Kaito M, Watanabe S, Tsukiyama-Kohara K, et al. Hepatitis C particle detected by immunoelectron microscopic study. *J Gen Virol* 1994; 75: 1755-60.
69. Simmonds P. Variability of hepatitis C virus. *Hepatology* 1995; 2: 570-83.
70. Dolan M. *The hepatitis C handbook*. Catalyst Press London 1997.
71. Piazza M, Borgia G, Picciotto L, et al. Detection of hepatitis C virus RNA by polymerase chain reaction in dental surgeries. *J Med Virol* 1995; 45: 40-2.
72. Cerrai T, Toti G, Paolini R, Benedetti I, et al. La sanitizzazione dei monitor per dialisi e i patogeni ematogeni virali. *Giorn It Nefrol* 1999; 16: 168-79.