

Zakażenia wirusami zapalenia wątroby typu B i C w stacjach hemodializ

Infections with Hepatitis B and C Viruses in Dialysis Units

Tomasz Ozorowski¹, Alicja E. Grzegorzewska²

¹ Sekcja ds. Kontroli Zakażeń Szpitalnych Samodzielnego Publicznego Szpitala Klinicznego nr 1 Akademii Medycznej im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

² Katedra i Klinika Nefrologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych Akademii Medycznej im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Summary: Hepatitis virus infections are a major infectious concern in dialysis units. In Poland in 2004 the prevalence of HBsAg positivity among dialysis patients was 4.7% and 13.3% were anti-HCV positive. Dialysis patients acquire blood-borne viral infections through contaminated equipment, environmental surfaces or hands or gloves of the staff. HBV infection can be also acquired by internally contaminated dialysis machine. To reduce risk for transmission of HBV and HCV, infection control measures should be implemented in all dialysis units. They include routine serologic testing of all dialysis patients for antigen HBs, HBs antibodies, HCV antibodies and HCV-RNA. HbsAg-positive patients should be treated with haemodialysis in a separate room. The standard infection control precautions such as hand hygiene, gloves policy and no sharing of instruments, medication and supplies between patients are the most important regardless of patients' serological status.

Słowa kluczowe: hemodializa • zapalenie wątroby typu B • zapalenie wątroby typu C • zapobieganie

Key words: haemodialysis • hepatitis B virus • hepatitis C virus • prevention

Adres do korespondencji: Tomasz Ozorowski, Szpital Kliniczny nr 1 AM w Poznaniu, ul. Długa 1/2, 61-848 Poznań, Polska

Wprowadzenie

Ze względu na ciężkie schorzenie podstawowe, prowadzące do nieodwracalnego uszkodzenia czynności nerek, przewlekły niedobór odporności oraz powtarzany kontakt z krwiobiegiem chorego (przerwania ciągłości skóry związane z nakłuwaniem dostępu naczyniowego lub używanie cewników naczyniowych), pacjenci leczeni powtarzaną hemodializą są szczególnie podatni na powikłania infekcyjne. W czasie hemodializy często dochodzi do zanieczyszczenia powierzchni i sprzętu medycznego krwią, co stwarza sprzyjające warunki do przenoszenia wirusów hepatotropowych na pacjentów, zwłaszcza dializowanych w tym samym pomieszczeniu. Ryzyko zakażenia jest tym większe, im większa liczba pacjentów wchodzących w program leczenia powtarzaną hemodializą jest już zakażonych, przede wszystkim wirusem zapalenia wątroby typu C (HCV), oraz im mniej skutecznym jest program zapobiegania zakażeniom szpitalnym.

Epidemiologia

Częstość występowania dodatniego antygeny powierzchniowego wirusa zapalenia wątroby typu B (HBsAg) wśród pa-

cientów dializowanych jest zależna od endemicznego poziomu w całej populacji, powszechności prowadzenia szczepień oraz skuteczności programów zapobiegania zakażeniom w placówkach ochrony zdrowia. Dodatni HBsAg jest stwierdzany u 1% dializowanych pacjentów w USA [1] i średnio u 3% w krajach Unii Europejskiej [2].

Według danych Zespołu Konsultanta Krajowego w Dziedzinie Nefrologii w Polsce w 2004 roku HBsAg był stwierdzany u 4,7% dializowanych pacjentów [3]. W ciągu ostatnich lat zauważalny jest bardzo wyraźny spadek częstości występowania HBsAg, który w latach 1996–97 wynosił ok. 15%, natomiast jeszcze w 2000 roku ok. 9%. Spadek odsetka chorych zakażonych wirusem zapalenia wątroby typu B (HBV) wynika zarówno ze skutecznego programu szczepień, jak i lawinowo wzrastającej liczby dializowanych pacjentów (z 4836 w 1996 do 12443 w 2004 roku) [3].

Odsetek chorych zakażonych HCV wykazuje wśród pacjentów dializowanych znaczne zróżnicowanie zarówno między krajami Unii Europejskiej, jak i między poszczególnymi stacjami dializ. W 2000 roku częstość występowania przeciwciał przeciwko HCV



(anty-HCV) w poszczególnych krajach europejskich wyglądała następująco: 6,8% w Belgii, 9% w Szwecji, 16% we Włoszech, 3% w Wielkiej Brytanii, 6% w Niemczech i 30% we Francji [4]. W Polsce wg danych z 2004 roku przeciwciała anty-HCV były stwierdzane u 13,3% dializowanych pacjentów [3].

Ze względu na występowanie u niektórych chorych przeciwciał anty-HCV już przed rozpoczęciem programu powtarzanych hemodializ (zakażenia poza stacjami dializ) sytuację epidemiologiczną w grupie chorych dializowanych powinno się również opisywać poprzez ocenę zapadalności na wirusowe zapalenie wątroby (WZW) typu C w czasie dializoterapii. W krajach europejskich zapadalność na WZW typu C waha się w przedziale od 0% do 11% na rok dializowania [4]. Badania DOPPS (ang. Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study) wykazały wzrost rozpowszechnienia zakażenia HCV z 7,3% w pierwszym kwartale dializowania do 58,3% u chorych hemodializowanych ponad 23 lata [5].

Obraz kliniczny i laboratoryjny

W stosunku do osób zdrowych, u pacjentów z niedoborami odporności, do których także należą chorzy poddawani przewlekłej hemodializie, okres inkubacji zakażenia HBV może ulec wydłużeniu (>180 dni), zakażenie częściej przebiega bezobjawowo, natomiast do przewlekłego zapalenia wątroby dochodzi u 30–72% chorych [6–8]. Przewlekłe podwyższenie aktywności aminotransferaz jest stwierdzane u ok. 30% osób z dodatnim HBsAg [8]. Nie wykazano istotnego związku między wysokością podwyższenia aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT) a ciężkością schorzenia wątroby [9], co ma znaczenie w kwalifikacji do leczenia. U chorych dializowanych prawidłowa aktywność ALT mieści się zwykle w pobliżu dolnej granicy normy osób zdrowych, stąd podwyższenie tej aktywności już do ⅓ górnej wartości normy może wskazywać na aktywny proces zapalny. Replikacja HBV jest słabsza aniżeli u pacjentów nie dializowanych, a stężenie kwasu dezoksyrybonukleinowego HBV (HBV DNA) wynosi średnio 4×10^2 kopii/ml, wykazując trzy sposoby występowania: stały, przejściowy i trwale ujemny [10]. Przewlekłe aktywne WZW jest stwierdzane w biopsji u ok. 50% osób, u których doszło do zakażenia po rozpoczęciu hemodializ [11].

U pacjentów hemodializowanych zakażenie HCV najczęściej przebiega bezobjawowo. Podwyższenie aktywności ALT jest stwierdzane jedynie u 20% pacjentów [12], ale cechy przewlekłego zapalenia wątroby stwierdza się w bioptatach wątroby prawie u 100% pacjentów, z których 60–80% ma cechy włóknienia, a u ok. 10% rozpoznawana jest marskość [13]. Śmiertelność u pacjentów dializowanych i zakażonych HCV jest ok. 40% wyższa aniżeli u pacjentów bez zakażenia [14].

Identyfikacja zakażenia HCV odbywa się w badaniach przesiewowych poprzez oznaczenie przeciwciał anty-HCV. Weryfikacji dodatniego wyniku badania dokonuje się za pomocą oznaczenia w testach immunoblot lub wykrycia kwasu rybonukleinowego HCV (HCV RNA), które jest jednakże mniej czułym testem potwierdzenia [15]. U średnio 3,5% (0–28%) pacjentów hemodializowanych z dodatnim wynikiem HCV RNA nie są stwierdzane przeciwciała anty-HCV [16,17]. Brak przeciwciał w tej grupie pacjentów wynika zarówno z możliwości diagnozowania we wczesnym etapie zakażenia, jak i z niedoborów odporności, które uniemożliwiają wytwarzanie przeciwciał na poziomie wystarczającym do ich wykrycia. Z tego powodu rutynowe wykonywanie ozna-

czenia HCV RNA jest zalecane przynajmniej przed rozpoczęciem programu powtarzanych hemodializ.

Drogi transmisji zakażenia

Do zakażenia HBV w stacji dializ dochodzi najczęściej poprzez zanieczyszczony sprzęt wymieniany między pacjentami, skażone powierzchnie, ręce personelu lub brak wymiany rękawiczek między pacjentami. Rozprzestrzenianiu zakażeń wirusowych sprzyja stosowanie opakowań do wielokrotnego rozpuszczania i/lub podawania leków, brak wydzielenia strefy czystej, w której przygotowywane są leki, i brudnej, w której usuwany jest sprzęt i próbki materiału biologicznego, pobranego od pacjenta, a także brak skutecznej dekontaminacji sprzętu wielokrotnego użytku, np. mankietów do mierzenia ciśnienia, stetoskopów [18–20]. Do innych udowodnionych czynników ryzyka rozprzestrzeniania HBV należą: brak wydzielenia stanowiska dla osób HBsAg dodatnich w osobnym pomieszczeniu oraz zbyt mała liczba personelu, co uniemożliwia jego przydzielenie do opieki tylko nad pacjentami HBsAg dodatnimi. Wykazano, że w pomieszczeniu w którym dializowany jest chory z dodatnim HbsAg, sprzęt i powierzchnie mogą być zanieczyszczone wirusem w ilości wystarczającym do zakażenia, choć nie stwierdza się widocznych śladów krwi [21,22]. Wydzielenie osobnego pomieszczenia dla pacjentów zakażonych HBV pozwala na zmniejszenie ryzyka zakażenia innych pacjentów, wg niektórych badań nawet o 70% [23].

Ryzyko zakażenia HCV u pacjentów dializowanych było do niedawna związane głównie z liczbą transfuzji krwi oraz czasokresem prowadzenia hemodializoterapii [24,25]. Po wprowadzeniu do leczenia niedokrwistości środków stymulujących erytropoezę do zakażeń HCV dochodzi głównie wskutek nieprzestrzegania uniwersalnych zasad kontroli zakażeń w ośrodkach dializacyjnych [26,27]. Wykazano, że do transmisji zakażeń HCV dochodzi wskutek nieprzestrzegania zmiany rękawiczek między pacjentami, stosowania tych samych ampulek z heparyną dla kilku pacjentów oraz niewłaściwej higieny rąk [27,28]. Na znaczenie przestrzegania tych zasad wskazują szczególnie wyniki badań belgijskich, gdzie zredukowano zapadalność na zakażenie HCV z 0,54% do 0% mimo reutilizacji dializatorów używanych przez pacjentów anty-HCV dodatnich i nie wydzielenia dla nich osobnych stanowisk [29]. Aktualnie za niejednoznaczne należy uznać wyniki badań, które określają ryzyko przenoszenia HCV wskutek reutilizacji dializatorów, jak i stosowania tych samych stanowisk dla pacjentów z i bez zakażenia HCV [30,31].

Wytyczne Centers for Diseases Control (2001) [32] wskazują na bezpieczne dializowanie pacjentów z i bez zakażenia HCV na tym samym stanowisku. Wytyczne European Renal Association (2002) [33] i Ministerstwa Zdrowia Wielkiej Brytanii (2002) [34] prezentują to samo stanowisko, jednakże z zaznaczeniem, że w ośrodku z częstą serokonwersją anty-HCV należy wydzielić osobny obszar dla pacjentów zakażonych tym wirusem. Wydzielenie osobnego obszaru dializacyjnego dla chorych HCV dodatnich w ośrodkach z częstą serokonwersją (wzrost z 23% na 72% w ciągu 18 miesięcy) doprowadziło do nie wykazania nowego zakażenia w ciągu następnych 18 miesięcy [35].

W świetle przedstawionych danych przy przestrzeganiu uznanych zasad prowadzenia hemodializy jedynym do- tychczas merytorycznie uzasadnionym wydzieleniem cho-

rych z infekcjami krwiopochodnymi jest izolacja chorych z dodatnim HBsAg. HBV ma znacząco większy potencjał do rozprzestrzeniania między dializowanymi pacjentami niż HCV lub HIV.

Zapis Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 22.06.2005 mówiący, że „Dla chorych lub nosicieli infekcji krwiopochodnych powinno być wydzielone stanowisko w odrębnym pomieszczeniu” [36], spowodował, że w wielu stacjach dializuje się chorych HCV dodatnich (z przeciwciałami anti-HCV i/lub wykazujących dodatni HCV RNA) w tym samym pomieszczeniu, w którym dializowani są chorzy z dodatnim HBsAg. Obowiązujące obecnie Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 10.11.2006 mówi o stacji dializ „z co najmniej jednym pomieszczeniem wydzielonym do hemodializ pacjentów zakażonych wirusami przenoszonymi drogą krwiopochodną” [37]. Ten nieprecyzyjny zapis nadal nie wyklucza możliwości umieszczania wszystkich pacjentów z zakażeniami krwiopochodnymi w jednym pomieszczeniu. Wobec podatności na zakażenie HBV 20–40% chorych hemodializowanych (brak wytworzenia odporności poszczepiennej) dializowanie w tej samej sali chorych zakażonych HCV i chorych zakażonych HBV wiąże się z narażeniem pacjentów HCV dodatnich na zakażenie drugim wirusem hepatotropowym. Z drugiej strony, chorzy z dodatnim antygenem HBs łatwiej ulegają zakażeniu HCV niż chorzy z ujemnym antygenem HBs. Zdaniem autorów zapis zawarty w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia o warunkach sanitarnych, jakie powinien wypełniać zakład opieki zdrowotnej, winien ulec uściśleniu, wykluczającemu możliwość hemodializowania chorych HBV dodatnich i HCV dodatnich w jednym pomieszczeniu.

Zapobieganie zakażeniom HBV i HCV

Zapobieganie zakażeniu HBV opiera się na przestrzeganiu uniwersalnych procedur kontroli zakażeń, programie szczepień, szybkiej identyfikacji pacjentów zakażonych HBV oraz izolacji pacjentów HBsAg dodatnich.

Uniwersalne zasady zapobiegania zakażeniom krwiopochodnym w stacji dializ są rozumiane jako:

- właściwa i wystarczająco często higiena rąk przy zastosowaniu samowysychającego środka alkoholowego lub mydła antyseptycznego;
- stosowanie rękawiczek ochronnych przy każdym kontakcie z pacjentem i jego środowiskiem;
- oddzielenie dróg sprzętu medycznego do i od pacjenta;
- właściwa dekontaminacja każdego sprzętu wielorazowego użytku;
- ograniczenie zbędnego sprzętu trafiającego na aparat do dializ oraz jego przygotowywanie i przenoszenie na stanowiska pacjenta w ilości potrzebnej wyłącznie dla prowadzenia jednej dializy.

Efektywna serokonwersja po 3-dawkowym szczepieniu pacjentów poddawanych hemodializie jest stwierdzana u 34–88% (średnio 64%) chorych i jest zależna od masy ciała, wieku, stężenia albumin w surowicy, płci, obecności innych schorzeń, w tym cukrzycy i zakażenia HCV [38–40]. Skuteczność szczepienia wzrasta do ponad 80%, jeżeli pacjent został zaszczepiony przed wejściem w program powtarzanej hemodializy, jednakże skuteczność spada do 37% i w tej grupie chorych, jeżeli stężenie kreatyniny w surowicy przekracza 4 mg/dl [41,42].

W celu zwiększenia skuteczności szczepionki stosuje się podwyższenie dawki do 40 µg/ml [38], stosowanie schematu z 4 podaniami (wzrost skuteczności do 86%) [43], podawanie szczepionki śródskórnym [44], rozpoczynanie szczepienia zanim stężenie kreatyniny wzrośnie >4 mg/dl, powtarzanie cyklu szczepień [45].

Przed rozpoczęciem programu powtarzanych hemodializ u każdego pacjenta zaleca się oznaczanie HBsAg, przeciwciał przeciw antygenowi korowemu HBV (anty-HBc) i przeciwciał przeciw antygenowi powierzchniowemu HBV (anty-HBs). U wszystkich pacjentów już poddawanych hemodializie należy wykonywać badania przesiewowe w kierunku zakażenia HBV, aby w przypadku stwierdzenia zakażenia wdrożyć dodatkowe procedury izolacyjne oraz przeprowadzić dociekanie epidemiologiczne celem ustalenia źródła zakażenia. U pacjentów, którzy odpowiedzieli na szczepienie poziom przeciwciał anti-HBs oznacza się co 6–12 miesięcy. U pacjentów podatnych na zakażenie (bez ochronnego miana przeciwciał anti-HBs) zaleca się oznaczanie HBsAg raz w miesiącu [32].

Pacjent z dodatnim HBsAg powinien być dializowany na wydzielonym aparacie do dializ w osobnym pomieszczeniu [32–34]. Pacjenci, u których stwierdzone są przeciwciała anti-HBc jako jedyny marker zakażenia HBV, są traktowani tak jak pacjenci bez zakażenia [32].

Zapobieganie zakażeniom HCV opiera się przede wszystkim na stosowaniu uniwersalnych procedur zapobiegania zakażeniom, szybkiej identyfikacji serokonwersji dla anti-HCV i wdrażania działań wykrywających kolejne zakażenia.

Przed rozpoczęciem programu powtarzanych hemodializ oraz przy przesileniu w innej stacji należy oznaczyć przeciwciała anti-HCV i HCV RNA. U pacjentów anti-HCV ujemnych zalecane jest oznaczanie przeciwciał anti-HCV co 3–6 miesięcy oraz aktywności ALT co miesiąc [32–34]. Jako zagadnienie aktualnie nierozwiązane należy uznać okresowe wykonywanie oznaczenia HCV RNA; badanie takie może być wskazane raz do roku u pacjenta, u którego stwierdzony jest ciężki niedobór odporności, np. w stanie po przeszczepieniu narządu unaczynionego, przy współistniejącym zakażeniu HIV [33]. Jak już wspomniano, wydzielenie osobnych stanowisk do prowadzenia dializy u pacjentów anti-HCV dodatnich jest kontrowersyjne; aktualnie brak jest przesłanek do zalecania zarówno osobnego pomieszczenia, jak i osobnego stanowiska dla pacjentów anti-HCV pozytywnych (wyjątek mogą stanowić stacje, w których stwierdzana jest częsta serokonwersja anti-HCV). W przypadku stwierdzenia nowej serokonwersji anti-HCV i potwierdzenia zakażenia konieczne jest przeprowadzenie dociekania epidemiologicznego w celu ustalenia możliwych dróg zakażenia; jednym z elementów tego dochodzenia jest badanie pozostałych pacjentów dializowanych w stacji w kierunku obecności przeciwciał anti-HCV lub HCV RNA co 1–3 miesiące w okresie do 6 miesięcy [32,34].

Przeszczepianie nerki u pacjentów z WZW

Ze względu na intensywną immunosupresję lekową stosowaną po przeszczepieniu nerki u 70–90% HBsAg dodatnich pacjentów dochodzi do reaktywacji zakażenia, co dotyczy nawet pacjentów, u których w okresie przed przeszczepieniem HBsAg był niewykrywalny [46]. Mimo że w wielu wcześniejszych pracach wykazywano wyraźne zwiększenie śmiertel-



ności u pacjentów z WZW typu B poddanych przeszczepieniu, to dzięki leczeniu lamiwudyną 5-letnia przeżywalność zbliża się obecnie do osiągniętej u pacjentów bez zakażenia. Skuteczność lamiwudyny jest tym większa, im szybciej zostanie podana pacjentom HBsAg dodatnim, niezależnie od tego, czy jest wykrywany HBV DNA [47]. Aktualnie zakażenie HBV nie jest przeciwwskazaniem do przeszczepienia nerki, ale pacjent wymaga odpowiedniego doboru immunosupresji, ograniczenia stosowania azatiopryny i częstego monitorowania markerów wirusologicznych [48].

W przypadku pacjentów dializowanych i zakażonych HCV przeszczepienie nerki zwiększa przeżywalność, jednakże w porównaniu z pacjentami bez zakażenia śmiertelność po

przeszczepieniu jest o ok. 20% większa [49]. Wg niektórych prac wzrost śmiertelności dotyczy tylko pacjentów z podwyższoną aktywnością ALT [50]. Przebieg kliniczny charakteryzuje się powolnym, ale wyraźnie progresywnym postępem wykładników schorzenia wątroby, co zaznacza się zwiększeniem śmiertelności dopiero po 10 latach, a bez istotnych różnic w okresie 5 lat po przeszczepieniu [51]. Leczenie interferonem alfa w tej grupie chorych wiąże się z ok. 60% zwiększonym ryzykiem odrzucania przeszczepu i 20% wzrostem utraty przeszczepionej nerki [52]. Śmiertelność jest szczególnie duża, gdy przed przeszczepieniem są stwierdzone cechy marskości wątroby. W takim przypadku chorym proponuje się niekiedy jednoczesowe przeszczepienie nerki i wątroby.

Piśmiennictwo:

1. Finelli L, Miller J, Tokars J i wsp: National surveillance of dialysis-associated diseases in the United States, 2002. *Semin Dial*, 2005; 18: 52-61
2. Burdick RA, Bragg-Gresham JL, Woods JD i wsp: Patterns of hepatitis B prevalence and seroconversion in hemodialysis units from three continents: The DOPPS. *Kidney Int*, 2003; 63: 2222-29
3. Rutkowski B, Lichodziejewska-Niemierko M, Grenda R i wsp: Polski Rejestr Nefrologiczny: Raport o stanie leczenia nerkozastępczego w Polsce - 2004. Drukonsul, Gdańsk, 2005
4. Jadoul M, Poignet JL, Geddes C i wsp: The changing epidemiology of hepatitis C virus (HCV) infection in hemodialysis: European multicenter study. *Nephrol Dial Transplant*, 2004; 19: 904-9
5. Fissell RB, Bragg-Gresham JL, Woods JD i wsp: Patterns in hepatitis C prevalence and seroconversion in hemodialysis units from three continents: the DOPPS. *Kidney Int*, 2004; 65: 2335-42
6. Ribot S, Rothstein M, Goldblat M i wsp: Duration of hepatitis B surface antigenemia in hemodialysis patients. *Arch Intern Med*, 1979; 139: 178-80
7. London W, Drew J, Lustbader E i wsp: Host responses to hepatitis B infection in patients in a chronic hemodialysis unit. *Kidney Int*, 1977; 12: 51-58
8. Harnett J, Parfrey P, Kennedy M i wsp: The long term outcome of hepatitis B infection in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis*, 1988; 11: 210-13
9. Fabrizi F, Lunghi G, Martin P i wsp: Hepatitis B virus infection in hemodialysis: recent discoveries. *J Nephrol*, 2002; 15: 463-68
10. Fabrizi F, Lunghi G, Alongi G i wsp: Biological dynamics of hepatitis B virus load in dialysis population. *Am J Kidney Dis*, 2003; 41: 1278-85
11. Degott C, Degos F, Jungers P i wsp: Relationship between liver histopathological changes and HBsAg in 111 patients treated by long term hemodialysis. *Liver*, 1983; 3: 377-83
12. Guh J, Lai Y, Yang C: Impact of decreased serum transaminase levels on the evaluation of viral hepatitis in hemodialysis patients. *Nephron*, 1995; 69: 459-65
13. Martin P, Carter D, Fabrizi F: Histopathological features of hepatitis C in renal transplant candidates. *Transplantation*, 2000; 69: 1479-84
14. Pereira BJ, Natov SN, Bouthhot BA i wsp: Effects of hepatitis C infection and renal transplantation on survival in end stage renal disease. *Kidney Int*, 1998; 53: 1374-81
15. CDC Guidelines for Laboratory Testing and Result Reporting of Antibody to Hepatitis C Virus. *MMWR*, 2003; 52: No. RR-3
16. Carneiro M, Martins R, Tele S: Hepatitis C prevalence and risk factors in hemodialysis patients in Central Brazil: a survey by polymerase chain reaction and serological methods. *Membr Inst Oswaldo Cruz*, 2001; 96: 765-69
17. Chan T, Lok A, Cheng I: Prevalence of hepatitis C virus infection in hemodialysis patients: a longitudinal study comparing the results of RNA and antibody assays. *Hepatology*, 1993; 17: 5-8
18. Carrilho F, Moraes C, Pinho J: Hepatitis B virus infection in hemodialysis Centers from Santa Catarina State, Southern Brazil. Predictive risk factors for infection and molecular epidemiology. *BMC Public Health*, 2004; 4: 13-23
19. CDC outbreaks of hepatitis B virus infection in hemodialysis patients - California, Nebraska, and Texas, 1994. *MMWR*, 1996; 45: 285-89
20. Niu M, Penherby L, Alter M et al: Hemodialysis associated hepatitis B: report of an outbreak. *Dialysis and Transplantation*, 1989; 18: 542-46
21. Favero MS, Maynard JE, Petersen NJ: Hepatitis B antigen on environmental surfaces. *Lancet*, 1973; ii: 1455
22. Favero MS, Bond WW, Petersen NJ: Detection methods for study of the stability of hepatitis B antigen on surfaces. *J Infect Dis*, 1974; 129: 210-12
23. Alter M, Favero M, Maynard J: Impact of infection control strategies on the incidence of dialysis associated hepatitis in the United States. *J Infect Dis*, 1986; 153: 1149-51
24. Chan T, Lok A, Cheng I: Prevalence of hepatitis C virus infection in hemodialysis patients: A longitudinal study comparing the results of RNA and antibody assay. *Hepatology*, 1993; 17: 5-8
25. Doanhue J, Munoz A, Ness P: The declining risk of post-transfusion hepatitis C virus infection. *N Eng J Med*, 1992; 327: 369-73
26. Savey A, Simon F, Izopet J et al: A large nosocomial outbreak of hepatitis C virus infections at a hemodialysis center. *Infect Control Hosp Epidemiol*, 2005; 26(9): 752-60
27. Furusyo N, Kubo N, Nakashima H i wsp: Confirmation of nosocomial hepatitis C virus in a hemodialysis unit. *Infect Control Hosp Epidemiol*, 2004; 25: 584-90
28. Kokubo S, Horii T, Yonekawa O: A phylogenetic tree analysis elucidating nosocomial transmission of hepatitis C virus in a hemodialysis unit. *J Virol Hepat*, 2002; 96: 450-54
29. Jadoul M, Cornu C, Ypersele J i wsp: Universal precautions prevent hepatitis C virus transmission: A 54 month follow up of the Belgian multicenter study. *Kidney Int*, 1998; 53: 1022-25
30. Hung K, Chen W, Yang C i wsp: Hepatitis B and C in hemodialysis patients. *Dial Transplant*, 1995; 24: 135-39
31. Santos J, Loureiro A, Centoroglo N i wsp: 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
32. CDC Recommendation for preventing Transmission of Infections Among Chronic Hemodialysis Patients. *MMWR*, 2001; 50: No. RR-5
33. UK Department of Health: Good Practice Guidelines for Renal Dialysis / Transplantation Units - Prevention and Control of Blood Borne Virus Infection, 2002
34. European Best Practice Guidelines for Renal Transplantation. *Nephrol Dial Transplant*, 2002; 17(Suppl.4): part 2
35. Vagelli G, Calabrese G, Guaschino R i wsp: Effect of HCV positive patients isolation on HCV infection incidence in a dialysis unit [letter]. *Nephrol Dial Transplant*, 1992; 7: 1070
36. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 22.06.2005 roku w sprawie wymagań, jakim powinny odpowiadać pod względem fachowym i sanitarnym pomieszczenia i urządzenia zakładu opieki zdrowotnej (Dz. U. 05. 116. 985)
37. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 10.11.2006 roku w sprawie wymagań, jakim powinny odpowiadać pod względem fachowym i sanitarnym pomieszczenia i urządzenia zakładu opieki zdrowotnej (Dz. U. 06. 213. 1568)
38. Stevens C, Alter H, Yaylor P i wsp: Hepatitis B vaccine in patients receiving hemodialysis. Immunogenicity and efficacy. *N Eng J Med*, 1984; 311: 496-501

39. Grob P: Hepatitis B vaccination of renal transplant and hemodialysis patients. *Scand J Infect Dis*, 1983; 38: 28–32
40. Carletti P, Bibiano L, Boggi R i wsp: HBV infection in hemodialysis patients: monitoring and prevention. *Nephron*, 1992; 61: 269–70
41. Seaworth B, Drucker J, Starling J i wsp: Hepatitis B vaccine in patients with chronic renal failure before dialysis. *J Infect Dis*, 1988; 157: 332–37
42. Fraser G, Ochana N, Fenyves D i wsp: Increasing serum creatinine and age reduce the response to hepatitis B vaccine in renal failure patients. *J Hepatol*, 1994; 21: 450–54
43. Bruguera M, Cremades M, Mayor A i wsp: Effect of different dose levels and vaccination schedules on immune response to a recombinant DNA hepatitis B vaccine in hemodialysis patients. *Vaccine*, 1990; 8(Suppl): S47–49
44. Charest A, McDougall J, Goldstein M: A randomized comparison of intradermal and intramuscular vaccination against hepatitis B virus in incident chronic hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis*, 2000; 36: 976–82
45. Haubitz M, Ehlerding G, Beigel A i wsp: Clinical experience with a new recombinant hepatitis B vaccine in previous non-responders with chronic renal insufficiency. *Clin Nephrol*, 1996; 45: 180–82
46. Harnett JD, Zledis JB, Parfrey PS: Hepatitis B disease in dialysis and transplant patients. Further epidemiologic and serologic studies. *Transplantation*, 1987; 44: 369–76
47. Gane E, Pilmore H: Management of chronic viral hepatitis before and after renal transplantation. *Transplantation*, 2002; 74: 427–37
48. American Society of Transplantation: Viral hepatitis guidelines in hemodialysis and transplantation. *Am J Transplant*, 2004; 4(Suppl.10): 72–82
49. Scott BD, Swanson K, Kirk A: HCV seropositivity at the time of the renal transplant in the United States: associated factors and patients survival. *Am J Transplant*, 2001; 1: 179–84
50. Mahmoud IM, Elhabashi AF, Elsayy E i wsp: The impact of hepatitis C virus viremia on renal graft and patient survival: a 9-year prospective study. *Am J Kidney Dis*, 2004; 43: 131–39
51. Mathurin B, Mouquet C, Poynard T i wsp: Impact of hepatitis B and C virus on kidney transplantation outcome. *Hepatology*, 1999; 29: 257–63
52. Fabrizi F, Martin P, Ponticelli C: Hepatitis C virus infection and renal transplantation. *Am J Kidney Dis*, 2001; 38: 919–34

