

PREVENZIONE DELL'INFEZIONE DA HCV IN EMODIALISI

M. Lombardi, P. Dattolo, G. Ferro, S. Michelassi

U.O. di Nefrologia e Dialisi, Ospedale S.M. Annunziata, Azienda Sanitaria di Firenze, Antella (FI)

Prevention of HCV infection in the hemodialysis setting

The discovery of hepatitis C viruses in the 1990s started a new era in hemodialysis. Hepatotropic RNA viruses are able to infect the immune cell populations of the host and show high viral persistence and chronicity rates. Although, like the HIV viruses, they can change inside the host, they are less resistant than hepatitis B viruses both to environmental conditions and common disinfection tools. The clinically subtle course of chronic and acute infections has pivotal importance in the spread of HCV and can explain its prevalence rates of 2-3% in the general population and about 9% in hemodialysis patients. Among the risk factors for transmission, the nosocomial risk is of primary importance in the hemodialysis setting but it is present in every health-care environment. Though low, also the occupational risk is important, particularly for nurses, in whom accidental pricks are responsible for a mean incidence of HCV infection of 1.8%. In the dialysis setting both these risk factors are essentially imputable to sanitary malpractice. In the last 30 years, the most important agencies for the prevention of infection have developed a set of "special" precautions for particular settings such as hemodialysis. In this review we report and recommend these precautions because their regular adoption is fundamental and a sufficient requisite to prevent the spread of hematogenous infections, including HCV. (G Ital Nefrol 2007; 24: 202-11)

KEY WORDS:

HCV,
Risk factors,
Nosocomial-
occupational
transmission,
Hemodialysis,
Special
precautions

PAROLE CHIAVE:

Fattori di rischio,
Trasmissione
nosocomial-
occupazionale,
Emodialisi,
Precauzioni
speciali

✉ Indirizzo degli Autori:

Dr. Marco Lombardi
U.O. di Nefrologia e Dialisi
Ospedale S.M. Annunziata
50011 Antella (FI)
e-mail: lombardim@tin.it

INTRODUZIONE

La scoperta del virus dell'epatite C o HCV, avvenuta per opera di Choo et al. nel 1989 (1, 2) ha segnato il passo in dialisi. Infatti, si è passati da un'epoca in cui addetti ai lavori e pazienti temevano una patologia misconosciuta e definita *Epatite non-A, non-B* ad una in cui norme profilattiche alla portata di tutti i centri dialisi dei cosiddetti paesi civilizzati riescono a prevenire la diffusione nosocomiale di questa infezione. Infatti, se l'*Epatite non-A, non-B* è stata ascritta in oltre il 90% dei casi ai virus HCV, le norme profilattiche che saranno puntualizzate in questa rassegna, con particolare riguardo all'ambiente emodialitico, sono in grado di impedire la diffusione non solo di questo virus ma anche degli altri patogeni ematogeni conosciuti e non.

I VIRUS C - GENERALITÀ

I virus C sono un gruppo di virus che per la loro organizzazione genomica sono stati classificati come

appartenenti al genere delle *Flaviviridae* ma per la loro crescente importanza hanno ben presto meritato l'istituzione tassonomica di una famiglia a loro dedicata, quella degli *Hepacivirus* (3).

Target naturale di questi virus sono ovviamente gli epatociti ma sempre maggiori evidenze indicano che tali virus sono capaci di infettare anche popolazioni cellulari tipicamente devolute alla risposta immunitaria dell'ospite; non solo, è proprio dall'infezione di linfociti B (4) ed altre linee linfo-monocitarie che sembrano derivare spiegazioni circa il determinismo di quella fase avanzata della malattia nota come cirrosi.

Una replicazione particolarmente vivace anche in fase di malattia cronica (10 trilioni di particelle virali al giorno) (5) associata ad una naturale tendenza all'*escape* immunologico e ad elevata aggressività epatica - si stima che per tutti i genotipi, in caso di viremia persistente, circa il 50% degli epatociti venga aggredito dal virus ospitandolo cronicamente al loro interno (6) - rendono ragione della diffusione di questa infezione non solo in dialisi ma anche nella popolazione generale tanto da aver fatto meritare all'infezione da HCV

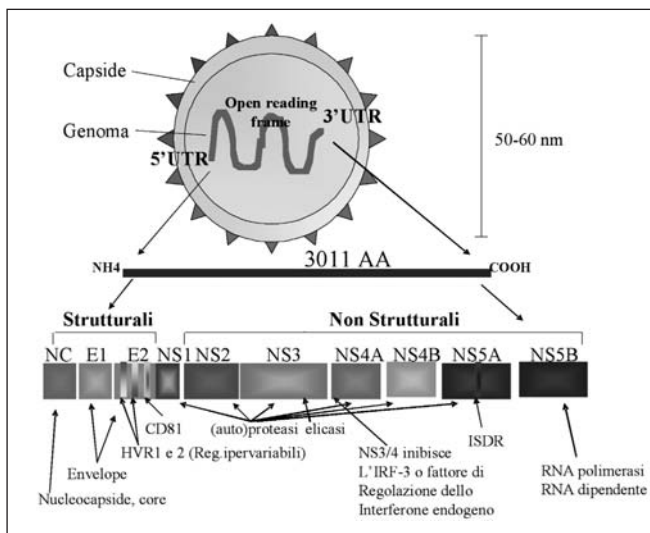


Fig. 1 - Principali componenti del virus C ed espressione poliproteica del loro genoma.

l'appellativo di pandemia (7). Anche la persistenza della viremia in oltre l'80% dei pazienti che hanno superato la fase acuta e un tasso di cronicizzazione superiore al 50%, sono motivo della pandemia data da questo tipo di virus (8).

Composti da un doppio involucro sferico delle dimensioni di circa 50-60 nm di diametro, formato da *nucleocapside* ed *envelope* (9), i virus C contengono al loro interno un genoma virale ad RNA capace di codificare una singola glicoproteina di 3011 aminoacidi da cui derivano i polipeptidi atti a formare la struttura del virus, definiti *strutturali*, e quelli atti al compimento del ciclo vitale del virus, definiti *non strutturali* (Fig. 1). Tra questi enzimi virali assai studiata è la polimerasi RNA-dipendente. La sua principale caratteristica è la mancanza della funzione di protezione nella fase di trascrizione del ciclo replicativo virale, quanto serve a questi virus per renderli in grado di "evolvere" anche all'interno dello stesso ospite infettato, in forme virali mutate e sufficientemente diverse dalla forma di partenza (7). Questa capacità di mutare è riconosciuta solo alle regioni definite appunto come "ipervariabili" del genoma virale (HVR-1-2 presenti in E1/E2 che codificano per l'*envelope* ma anche in NS5) (Fig. 1) (10). La stima della percentuale di mutabilità nell'uomo è ritenuta intorno a 103 sostituzioni spontanee di basi per anno; se ciò rende ragione della capacità di questi virus di generare anche all'interno dello stesso ospite popolazioni virali differenti ma con un'omologia strutturale superiore al 95% definite appunto "*quasi-species*" la filogenesi di questa "antica macchina da guerra" vede i virus C oggi distinguibili - sempre in base all'omologia del loro materiale genomico - in *genotipi* e *sottotipi*: sei genotipi maggiori, con omolo-

gia nella sequenza nucleotidica-genomica intorno al 68% ed oltre 100 sottotipi, con omologia intorno al 80% costituiscono la classificazione più accreditata dei virus C (11).

Per quanto attiene alle capacità di sopravvivenza ovvero di conservare la loro carica infettante nell'ambiente, i virus C ne hanno una intermedia fra quella dei virus B, assai più resistenti, e quella dei virus HIV, assai meno resistenti. HCV sono tipicamente inattivati dai solventi lipidici come cloroformio ed etere, formalina ma anche dal calore secco (100 °C per 5 minuti o 60 °C per 10 ore), dai prodotti a base di cloro (ipoclorito di sodio al 10%, dicloroisocianurato, cloro elettrolitico, clorammina, ecc.), dalla glutaraldeide e dai fenoli al 2%, dalla Clorexidina al 4%, ovviamente con variabili tempi di contatto (12).

TEST DI VERIFICA

1) Quali sono le percentuali di persistenza virale e di cronicizzazione?

- Rispettivamente 30 e 20%
- Rispettivamente 50 e 20%
- Rispettivamente 60 e 30%
- Rispettivamente 80 e 50%
- 50% per entrambe.

2) Qual è la peculiarità della polimerasi RNA dipendente dei virus C?

- Non possiede una funzione di protezione della trascrizione virale
- Possiede la funzione di protezione della trascrizione virale
- È in grado di regolare l'IRF-3 per la produzione dell'interferone endogeno
- Può iniziare la trascrizione virale indifferentemente dall'estremo 5' carbossilico o da quello 3' amminico dell'*open reading frame*
- Nessuna delle sopra riportate.

3) Quali tra i seguenti composti sono in grado di inattivare i virus C?

- Tutti i solventi lipidici, il calore e le aldeidi
- I prodotti a base di cloro
- I fenoli
- La clorexidina
- Tutti i sopra riportati.

La risposta corretta alle domande sarà disponibile sul sito internet www.sin-italy.org/gin e in questo numero del giornale cartaceo dopo il Notiziario SIN

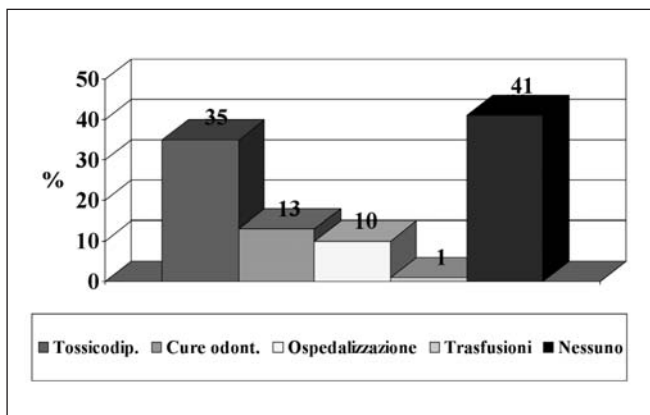


Fig. 2 - Correlazione percentuale tra infezione acuta da HCV e suoi fattori di rischio, nella popolazione generale italiana.

EPIDEMIOLOGIA DELL'INFEZIONE HCV

La scoperta relativamente recente dei virus C, la mancanza fino a pochi anni fa di test specifici di *screening*, la storia naturale dell'infezione ove predomina la paucisintomaticità dell'infezione sia in fase acuta che soprattutto cronica (13), hanno facilitato la diffusione nel mondo di questa infezione. Si stima che oltre 170 milioni di persone nel mondo siano cronicamente infette dal virus dell'epatite C. Nella popolazione generale l'infezione può esser contratta a qualsiasi età, anche se presenta un picco d'incidenza tra i 20 e i 40 anni e di prevalenza tra i 30 ed i 50, entrambi con lieve predominanza nel sesso maschile (14); la prevalenza media è assai diversa a seconda dei diversi fattori di rischio presenti nelle popolazioni studiate (dallo 0.32 al 28%) ma nei paesi più evoluti la si stima mediamente intorno al 1-2% (15). In Italia la prevalenza nella popolazione generale adulta alla fine degli anni '90 sembrava appena inferiore al 3%, con un gradiente decrescente dal Sud al Nord del Paese.

Se in un recente passato le vie di trasmissione dell'infezione sono state principalmente la trasfusione di emoderivati, il trapianto da donatori infetti o la condivisione di aghi contaminati tra tossicodipendenti, oggi nella popolazione generale lo scenario è variato. La via emotrasfusionale è stata quasi azzerata, ma anche la via sessuale, perinatale e domestica sono state fortemente ridimensionate nel loro impatto epidemiologico (come paventato da studi come il NANHES III ed altri, anche dei CDC di Atlanta) (3, 7, 13, 16-20). Viceversa oggi nella popolazione generale oltre un terzo dei pazienti con epatite C acuta non riferisce alcuna di queste esposizioni facendo emergere il dato inquietante di una larga ed insospettata percentuale di soggetti che si ammalano di epatite virale acuta da

virus C senza presentare alcun fattore di rischio noto (Fig. 2) (16).

Il rischio d'infezione riconosce anche l'ambiente nosocomiale. La trasmissione nosocomiale dell'HCV è tutt'oggi possibile ma solo in presenza di inadeguate o insufficienti precauzioni o per inosservanza delle regole atte al controllo della diffusione delle infezioni (14). Con l'eccezione dell'ambiente emodialitico, sino a pochi anni fa tale tipo di trasmissione era considerata aneddótica nella letteratura scientifica, con solo rare segnalazioni in cardiocirurgia, per pratiche endoscopiche ed in ambito anestesiológico (21-24). Oggi con il progredire delle conoscenze, le segnalazioni di epidemie di infezione da HCV in sanità sono sempre più frequenti e non solamente legate ad ambienti ultra-specialistici come quello emodialitico (Tab. I) (25).

Viceversa la trasmissione per via occupazionale, fortunatamente, riveste un ruolo minore, tanto è che la prevalenza dell'infezione in infermieri, medici, chirurghi ortopedici, dentisti, così come in vigili del fuoco, appartenenti alle forze dell'ordine e volontari non è significativamente superiore a quella nella popolazione generale, attestandosi sull'1-2%. Anche le segnalazioni di trasmissione occupazionale sono aneddótiche e la valutazione dei fattori di rischio per l'infezione di origine occupazionale sembra confermare che la puntura accidentale con ago sia il solo fattore di rischio indipendente associato all'infezione da HCV (26). L'incidenza media d'infezione dopo puntura accidentale o ferita da taglio con materiale da paziente HCV positivo, è pari all'1.8% con un *range* compreso tra 0 e 7% (27). Sebbene siano stati segnalati casi sporadici di trasmissione associata a contaminazione mucosa o in presenza di cute non integra (28), nessuno studio d'incidenza è stato in grado di documentare tale via di trasmissione occupazionale (13). Una comparazione del rischio occupazionale per i tre maggiori virus ematogeni dopo puntura accidentale ha evidenziato quella che può esser denominata regola dell'incremento per dieci: l'HIV-1 è trasmesso nello 0.3%, l'HCV nel 3% e l'HBV nel 30%, fermo restando che importanti variabili sono la quantità di materiale inoculato, le dimensioni dell'ago e la profondità dell'inoculo (29). Ciò non toglie che l'amministrazione del rischio occupazionale sia una cosa assai seria. L'analisi degli infortuni occorsi nell'anno 2000 nella Azienda USL 10 di Firenze (6 presidi ospedalieri e 540 territoriali, con 6800 dipendenti ed un bacino d'utenza di circa 900000 persone) ha permesso d'evidenziare 655 infortuni, l'80% (524) dei quali tra le mura dei presidi ospedalieri, con gli infermieri professionali come categoria maggiormente colpita (58.8%), seguita da quella dei medici (7.6%). La contaminazione prodot-

TABELLA I - RECENTI SEGNALAZIONI NELLA LETTERATURA SCIENTIFICA DI EPIDEMIE NOSOCOMIALI DI HCV E AMBIENTE SANITARIO OVE È OCCORSA LA DIFFUSIONE DELL'INFEZIONE

<i>Recenti segnalazioni di epidemie nosocomiali di HCV e loro setting di diffusione.</i>	
<i>Oncologia</i>	Macedo de Oliveira A, et al. An outbreak of hepatitis C virus infections among outpatients at a haematology/oncology clinic. Ann Intern Med 2005; 142: 898-902.
<i>Cardiologia</i>	Lagging LM, et al. Nosocomial transmission of HCV in a cardiology ward during the window phase of infection: an epidemiological and molecular investigation. Scand J Infect Dis 2002; 34: 580-2.
<i>Ematologia</i>	Silini E, et al. Hepatitis C virus infection in a hematology ward: evidence for nosocomial transmission and impact on hematologic disease outcome. Haematologica 2002; 24: 127-7.
<i>Medicina</i>	Krause G, et al. Nosocomial transmission of hepatitis C virus associated with the use of multidose saline vials. Infect Control Hosp Epidemiol 2003; 24: 122-7.
<i>Emodialisi</i>	Furusyo N, et al. Confirmation of nosocomial hepatitis C virus infection in a hemodialysis unit. Infect Control Hosp Epidemiol 2004; 25: 584-90.
<i>Ginecologia</i>	Massari M, et al. Transmission of hepatitis C virus in a gynecological surgery setting. J Clin Microbiol 2001; 39: 2860-3.
<i>Anestesiologia</i>	Comstock RD, et al. A large nosocomial outbreak of hepatitis C and hepatitis B among patients receiving pain medications treatments. Infect Control Hosp Epidemiol 2004; 25: 576-83.
<i>Epatologia</i>	Forns X, et al. Nosocomial transmission of HCV in the liver unit of a tertiary care center. Hepatology 2005; 41: 115-22.

TABELLA II - PREVALENZA ANTI-HCV IN ALCUNE COORTI PARTICOLARI DELLA POPOLAZIONE GENERALE E DI NEFROPATICI CRONICI

<i>Prevalenza anti-HCV</i>	
<i>Coorti di popolazione</i>	<i>%</i>
Soggetti normali*	1.36
Donatori di sangue	1.03
Donatori di rene da cadavere	4.2
Oltre 65 anni	7.8
Nefropatici*	7.96
Glomerulopatie**	16.7
Nefropatie vascolari	4.1
Rene policistico	5.0
Nefropatie interstiziali	3.9
Diabete mellito	2.9

*p < 0.001

**p < 0.01

ta da ago (29%), tagliente, provetta o materiale biologico è stato l'infortunio più frequente (44%); le parti corporee più a rischio d'esser colpite sono state le dita, le mani e gli occhi.

Se analizziamo alcune coorti di soggetti possiamo notare come le prevalenze più alte siano appannaggio

dei soggetti oltre 65 anni d'età, nefropatici ma anche donatori di rene da cadavere mostrano tassi di prevalenza "anomali" (Tab. II) (30, 31).

Un'altra coorte particolare di soggetti è quella dei pazienti in emodialisi cronica o sottoposti a trapianto renale (32).

Nel continente Europeo le prime stime ufficiali sulla prevalenza anti-HCV nei pazienti emodializzati risalgono al 1993 quando la prevalenza media si attestava al 17.7% (33). La prima stima d'incidenza arrivava solo nel Report del Registro Europeo del 1994 quando i nuovi casi d'infezione da virus C, che venivano diagnosticati con metodiche di laboratorio oggi superate (Elisa test di I/II generazione) si attestavano al 2.9% (34). In Italia negli stessi anni la prevalenza media era del 26.8% (33) mentre l'incidenza di nuove sier conversionsi anti-HCV in dialisi si attestava al 1.9% (34). Solo negli anni immediatamente seguenti, veniva registrato in Italia lo zenit della prevalenza anti-HCV in dialisi (25-35%) (35), ma ciò che più è contato è che proprio in questi anni, a fronte della riduzione del principale fattore di rischio in dialisi - quello trasfusionale -, si iniziava ad osservare una discreta incidenza di nuovi casi d'infezione tra pazienti mai emotrasfusi e senza altri evidenti fattori di rischio a parte l'età dialitica: erano proprio i pazienti dializzati nei Centri e non a domicilio od in dialisi peritoneale ad infettarsi più frequentemente, tanto che

la trasmissione nosocomiale non-parenterale/trasfusionale prendeva sempre più corpo come via preponderante del contagio nell'ambiente emodialitico (36). Anche il dato di una correlazione positiva tra incidenza di nuovi casi e prevalenza anti-HCV nel Centro (37-39), era in accordo con una diffusione nosocomiale legata a mala pratica assistenziale (Fig. 3). Oggi la situazione epidemiologica nei Centri dialisi dei cosiddetti paesi avanzati vede valori medi di prevalenza anti-HCV inferiori al 10% e di incidenza annuale di nuovi casi non superiore allo 0,5% (40-42).

TEST DI VERIFICA

1) Qual è oggi il fattore di rischio preponderante per acquisire l'infezione nella popolazione generale?

- Per via trasfusionale
- Per via sessuale
- Per via perinatale
- Per convivenza domestica
- Non è conosciuto.

2) Qual è oggi il maggior fattore di rischio per acquisire l'infezione nosocomiale?

- Per via trasfusionale
- Per via endoscopica
- In sala operatoria
- Per inadeguate pratiche assistenziali
- Per contatto ambientale.

3) Quali sono l'incidenza e la prevalenza media attuali di anti-HCV positività tra gli emodializzati nel nostro Paese?

- Rispettivamente 0 e 1.2%
- Rispettivamente 0.5 e 10%
- Rispettivamente 2 e 30%
- Rispettivamente 5 e 50%
- Entrambe al 10%.

4) Qual è l'incidenza media d'infezione dopo puntura accidentale o ferita da taglio con materiale proveniente da paziente HCV positivo?

- 0.1%
- 1.0%
- 1.8%
- 3.0%
- 6.0%.

NORME COMPORTAMENTALI RACCOMANDATE IN DIALISI

In ogni Centro dialisi il rischio di diffusione di un'infezione da patogeni ematogeni è dato dalla sommatoria dei comportamenti che i singoli operatori sanitari

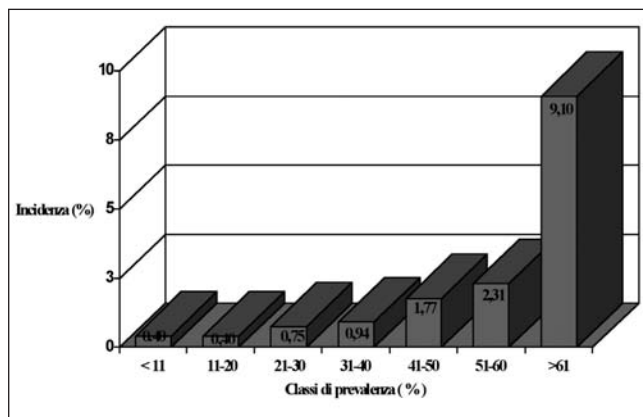


Fig. 3 - Correlazione tra prevalenza ed incidenza nei Centri dialisi (38).

adottano nelle loro pratiche assistenziali. Ovvio che non si possa prescindere dai principi generali ed essenziali della prevenzione e da quelle che oggi sono definite Precauzioni Standard, un tempo conosciute genericamente come regole dell'asepsi (Tab. III).

Le raccomandazioni puntualizzate di seguito in questa revisione sono l'elaborazione ed aggiornamento dovuto all'esperienza sul campo pratico di precauzioni dettate da agenzie internazionali come i CDC di Atlanta la cui tradizione nel campo specifico è a tutti nota. Se la prima stesura di tale agenzia risale alla fine degli anni '70 con norme atte a prevenire la trasmissione dell'epatite B nei Centri dialisi (43), con l'avvento dell'infezione da HIV e dopo le prime segnalazioni di personale ospedaliero che aveva contratto tale infezione durante l'assistenza sanitaria, le precauzioni da loro emanate hanno subito prima una drammatica riorganizzazione (*Precauzioni Universali* del 1987) (44), per arrivare alla stesura delle cosiddette *Precauzioni Standard* (45) nel 1996 ed alle *Precauzioni Speciali*, ovvero quelle atte a specifici ambienti come quello emodialitico. È, infatti, ampiamente riconosciuto che le precauzioni necessarie nei Centri dialisi sono assai più articolate e stringenti delle normali precauzioni *standard* richieste in ambienti come le comuni degenze medico-chirurgiche (13, 46). Ecco che un numero sempre crescente di agenzie, Società Scientifiche, Enti, Associazioni e Centri, accettano e raccomandano delle pratiche assistenziali con un indirizzo tecnologico specifico protette da precauzioni *ad hoc* per quel dato ambiente, riconoscendo che se scrupolosamente seguite da tutti gli operatori, che devono applicarle a tutti i pazienti per tutto il tempo in cui vengono assistiti, pongono al riparo dalla diffusione delle infezioni da patogeni ematogeni come i virus C, senza dover ricorrere a misure assai più onerose sul piano economico/organizzativo (13, 46).

TABELLA III - PRINCIPI GENERALI E MISURE ESSENZIALI PER LA PREVENZIONE PRIMARIA E SECONDA

Pratiche emotrasfusionali sicure
Applicazione di tutte le misure atte al controllo delle infezioni
Identificazione degli individui a rischio di contrarre e diffondere l'infezione
Adeguate monitoraggio dello stato HCV in chi è classificabile come soggetto a rischio
Presa in carico per terapia ed educazione delle persone infette od a rischio di divenirlo
Educazione, istruzione ed aggiornamento del personale sanitario
Sorveglianza e monitoraggio dell'efficacia delle misure preventive adottate, con aggiornamento, ampliamento ed eventuale correzione delle stesse

1. **Educazione ed Aggiornamento:** non solo il personale di dialisi deve essere preventivamente informato, preparato ed educato; ciò deve esser fatto anche per i pazienti, ai quali dovrebbero esser insegnati i rudimenti basilari della asepsi e come evitare la diffusione degli ematogeni. Il personale deve essere sottoposto ad un regolare e programmato aggiornamento sull'argomento. In ogni realtà dialitica dovrebbe esserci un gruppo specifico di lavoro nel quale si possa individuare una referenza coordinativa permanente.

2. **Rapporto numerico personale/pazienti:** il rapporto personale/pazienti/sale dialisi deve essere mantenuto ottimale. Certamente deve essere tenuto conto delle norme in vigore, ma queste dovrebbero poter esser modificate in rapporto alle peculiari caratteristiche del Centro. Si deve tenere presente che disordine, sovra affollamento delle sale dialisi (eccesso di pazienti) ed eccessivo sfruttamento del personale, facilitano la cross-infezione (39).

3. **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 (7-9 mq/posto dialisi con almeno 130 cm fra una postazione e l'altra) (47); per le realtà nuove sono da preferire situazioni che prevedano un massimo di quattro stazioni dialitiche per sala con separazione dell'area di lavaggio/pulizia dall'area strettamente dialitica e con disponibilità di un'apposita area centralizzata per la preparazione di farmaci/infusivi da somministrare.

4. **Separazione delle aree a diverso rischio:** aree facilmente contaminabili (stazioni dialitiche, punti di prelievo, luoghi in cui sono processati o maneggiati i campioni biologici, linee ematiche, ecc.) ed aree difficilmente contaminabili (ad esempio dove si tengono e

preparano medicinali o dove ci si lava le mani) devono essere fisicamente separate.

5. **Igiene delle superfici delle sale dialisi:** ogni Centro deve seguire Linee Guida o protocolli scritti per la pulizia, decontaminazione e disinfezione dei materiali in uso, rispettando di volta in volta le modalità ed i tempi indicati dalle ditte costruttrici. Tutte le superfici delle sale dialisi devono essere sottoposte a lavaggio e disinfezione di basso livello non appena si renda evidente una contaminazione con sangue od altro materiale biologico e comunque subito dopo la fine di ogni turno di dialisi (con speciale attenzione per le aree che potrebbero essere state toccate dai guanti come i display dei monitor).

6. **Igiene degli oggetti della stazione dialitica:** tutti gli oggetti compresi nella stazione dialitica (letto, monitor, eventuali tavolo/sedia, ecc.) devono essere lavati e disinfettati dopo ogni sessione dialitica o immediatamente dopo l'evidenza di una contaminazione, od anche solo sospetto di questa, con disinfezione di basso livello. Tutta la biancheria di ogni postazione dialitica deve essere cambiata dopo ogni sessione dialitica.

7. **Igiene dei monitor:** dopo ogni singolo trattamento i circuiti idraulici dei monitor per dialisi devono essere sottoposti a lavaggio, disinfezione ad alto livello (con disinfettanti registrati "medical devices", come da D.Lgs. n. 46/1997) ed ove possibile a sterilizzazione per autoclavaggio, nel rispetto delle modalità e dei tempi indicati dalle ditte costruttrici. È raccomandata la periodica disincrostazione dei circuiti idraulici sempre come da indicazioni della ditta che costruisce l'apparecchio. Possibilmente devono essere evitate le macchine con ricircolo - anche parziale - del liquido di dialisi. Tutto ciò resta una ferma raccomandazione, anche se i moderni monitor per dialisi sono tutti *single-pass*, cioè il dialisato "esausto" non si trova mai a "ricircolare" dove passa il dialisato "fresco" perché viene direttamente eliminato dopo il primo ed unico passaggio attraverso i circuiti idraulici del monitor. Ciò ovviamente non vale per i monitor che rigenerano il dialisato ricircolato. I protettori dei trasduttori per il controllo della pressione venosa dei monitor devono essere cambiati (se *disposable*) tra un trattamento e l'altro; nel sospetto di contaminazione all'interno della macchina deve essere chiamato il personale specializzato per bonificare la parte contaminata prima che il monitor sia riutilizzato.

8. **Assegnazione stazione dialitica:** i pazienti devono essere assegnati ad una specifica "stazione" dialitica, non definitiva ma stabile entro una logica programmazione del Centro.

9. **Records di sorveglianza:** per ogni paziente dovrebbe esser tenuto aggiornato un file su cui siano registrate le principali specifiche di allocazione dello stes-

so (13, 46, 48) (stanza ove esegue ogni seduta, stazione dialitica utilizzata e numero di monitor, nome del personale d'assistenza), il tutto per ogni sessione dialitica e per ogni paziente cronico, acuto, stabile, provvisorio od ospite.

10. **Evitare qualsiasi condivisione:** non devono esser utilizzati carrelli per le medicazioni per più pazienti. La preparazione e la distribuzione dei farmaci dovrebbe avvenire in un'area centralizzata: la preparazione dei farmaci non deve, ad esempio, avvenire nello stesso ambiente in cui ci si lava le mani o si maneggiano campioni biologici o si esegue la dialisi. L'impiego di farmaci o preparati multidose richiede l'utilizzo di materiale sanitario (siringhe ad esempio) monouso per ogni somministrazione e per ogni paziente; ogni fiala di farmaco/solvente non deve esser punta (per l'aspirazione) più d'una volta con la stessa siringa; va prescritta la riunificazione di uno stesso fluido/farmaco residuo da più fiale (49, 50). La condivisione di strumentazioni e forniture tipo arcelle, bracciali di apparecchi per la misurazione della pressione arteriosa, *clamp*, forbici, nastri di cerotti adesivi, ed altro materiale *disposable/non-disposable* deve essere evitata: tutto ciò che gravita all'interno di una stazione dialitica diventa per definizione "dedicato a quel paziente" e non deve rientrare nel circuito di lavoro comune della sala dialisi se non dopo adeguato trattamento, altrimenti deve essere smaltito. Nei limiti delle necessità clinico-terapeutiche e della programmazione del Centro, tutti gli accessi alla circolazione ematica (dai vasi del paziente ai *port* del circuito extracorporeo) devono esser ridotti per numero allo stretto necessario, utilizzati con la massima precauzione (ad esempio, ove possibile sono da preferire le somministrazioni mediante altre vie) ed usando materiale completamente *disposable* (ad esempio siringhe *disposable* invece che camicie con ago bi-direzionale per il prelievo diretto in provetta); è da proscrivere, infatti, quella consuetudine deleteria che vuole la conservazione della camicia portaprovette armata di ago bi-direzionale per il suo riutilizzo. Questo per due motivi essenziali:

- a. è pericolosissimo, oltre che vietato, reincappucciare gli aghi per il loro smaltimento;
- b. è vietato rimettere in circolazione nell'area dialitica qualsiasi materiale usato se non dopo adeguata sanitizzazione.

11. **Personalizzare il materiale per i pazienti:** tutto il materiale sanitario non monouso né sterilizzabile o disinfettabile ad alto livello (lacci emostatici, premifistola, bracciali per la misurazione della pressione, ecc.) deve essere strettamente personalizzato per ogni paziente indipendentemente dallo stato sierologico.

12. **Vestiaro degli operatori:** deve coprire la maggior superficie corporea possibile; deve essere immediatamente cambiato, quando risulti contaminato con

sangue o altri materiali biologici; sarebbe preferibile che venisse cambiato dopo ogni turno lavorativo (giorno).

13. **Precauzioni di barriera:** nelle manovre in cui sia possibile una contaminazione (schizzi, spandimenti, spruzzi, ecc.) con materiali biologici, gli operatori devono indossare occhiali o maschere protettive e cappellino.

14. **Guanti (non sterili):** 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 sia, essi devono essere cambiati prima di ogni successiva manovra assistenziale (anche se non risultano contaminati alla vista). Un paio di guanti "nuovi" dovrebbe essere indossato anche in manovre come:

- a. misurare la pressione arteriosa;
- b. somministrare soluzioni, eparina, farmaci, ecc.;
- c. intervenire (toccare) sulla macchina di dialisi per aggiustare parametri tipo flusso ematico, ecc.;
- d. maneggiare campioni biologici (prelievi di sangue, ecc.).

15. **Pulizia delle mani:** dopo ogni manovra sul malato il personale (una volta gettati i guanti) deve provvedere a lavarsi le mani; non dovrebbe bere o mangiare se non in un'apposita area separata, naturalmente dopo adeguato lavaggio delle mani.

16. **Materiale non-disposable:** tutto il materiale sanitario *non-disposable* ma riutilizzabile deve essere appropriatamente lavato, disinfettato e/o sterilizzato:

- a. a basso livello subito dopo ogni utilizzo;
- b. ad alto livello o sterilizzato, a seconda se strumentario critico o meno, 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, cercando di prevedere non solo le situazioni di normalità e routine ma anche quelle d'emergenza.

17. **Materiale disposable:** l'uso di materiale *disposable* deve essere incentivato il più possibile, nei limiti della sostenibilità economica. In particolare il materiale *disposable* impiegato per la dialisi deve essere smaltito dopo l'uso in contenitori rigidi contenenti un sacco impermeabile e contrassegnati all'esterno come rifiuti speciali ospedalieri secondo le vigenti norme in proposito (D.Lgs. 05./02/1997 n. 22).

18. **Controlli sierologici dei pazienti:** i pazienti emodializzati nei nosocomi devono essere sottoposti a controllo mensile delle transaminasi, *markers* indiretti e di discreta attendibilità di infezione da HCV. Questi enzi-

mi sono parametri, relativamente precoci e sensibili (specie le GPT), soprattutto se si tiene presente che il range di normalità nei pazienti in dialisi cade nella metà inferiore di quello dei soggetti normali (51). Il test per la ricerca di anticorpi anti-HCV dovrebbe essere sempre praticato all'inizio del trattamento dialitico in tutti i pazienti e quindi con cadenza semestrale nei pazienti sicuramente HCV negativi (test di screening negativo o test di screening positivo e RIBA negativo) (52), soprattutto tenendo presente che il periodo medio di positivizzazione nell'uremico cronico è maggiore che nel resto della popolazione. Infatti, come riportato recentemente in un *Recommendation & Report* dei CDC (52), nei pazienti HCV positivi non c'è alcun bisogno di confermare la positività; il test potrà essere ripetuto per motivi di studio o ricerca a discrezione dei Centri.

19. Dedicare i monitor e/o isolare i pazienti C positivi: la reiterata osservazione che nei Centri dialisi l'incidenza di nuove sier conversionsi è correlata alla prevalenza dei pazienti HCV positivi (37-39), ripropone nuovamente - in maniera mirata - questo tipo di precauzione. Una "sensazione" evidentemente avvertita anche dai legislatori di alcune Regioni del nostro Paese, quando nei criteri/requisiti per l'esercizio della terapia dialitica si specifica che *...i pazienti portatori di anticorpi anti.HCV 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) (53), 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) (54), o da quanto recentemente indicato anche dalla Regione Toscana (Fig. 4) (55).

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 (> 30-40%) profila un rischio d'infezione nosocomiale non ordinario, bensì straordinario.

Le caratteristiche del virus dell'epatite B (elevata contagiosità, resistenza all'ambiente esterno ed ai comuni disinfettanti fisici e chimici) (12) e la sua elevata carica virale circolante hanno reso ragionevole la pratica dell'isolamento dei pazienti HBsAg positivi (8). Tale misura non appare necessaria per il virus C, che possiede caratteristiche meno aggressive (56). Oltre alla sua inutilità, confermata da una vastissima letteratura scientifica, l'isolamento produce anche un ingiustificato ed insostenibile aumento dei costi e delle problematiche

"Ogni struttura che eroga prestazioni di dialisi ambulatoriale sia in ambito extra che intra ospedaliero deve possedere le seguenti dotazioni strumentali, tecnologiche e strutturali:
... numero di preparatori singoli per dialisi adeguato al numero di paz che presentino segni clinici e/o sierologici di potenziale infettività. Tali attrezzature devono esser identificabili facilmente da simboli permanenti applicati alla singola macchina...
...locale apposito con attrezzature dedicate al trattamento dialitico di paz HbsAg e HIV positivi o comunque portatori di altre patologie trasmissibili per via parenterale, con spogliatoi e servizi dedicati...

Delibera del Consiglio Regionale n.221 del 26.7.99 sui Requisiti organizzativi, strutturali, tecnologici, generali e specifici per l'esercizio delle attività sanitarie. Allegato 1, B1.8, Dialisi pagg 43-4

Fig. 4 - Deliberazioni regionali in materia - Toscana.

organizzative (13, 57-60), ed in ogni caso, qualora fosse messo in atto, non potrebbe assolutamente esimersi dall'adozione e dal rispetto delle precauzioni *standard e speciali*.

TEST DI VERIFICA

1) La sanitizzazione dei circuiti idraulici dei monitor di dialisi oltre che nel rispetto delle modalità e dei tempi indicati dalle ditte costruttrici deve avvenire:

- Subito dopo ogni singolo trattamento indipendentemente dai turni giornalieri
- Nell'ultimo turno di dialisi giornaliero
- Almeno in un turno giornaliero secondo le esigenze di turnazione del Centro
- Subito dopo ogni singolo trattamento solamente per i pazienti con positività accertata
- Subito prima di ogni seduta dialitica.

2) In sala dialisi la condivisione può esser ammessa per quale dei seguenti strumenti?

- Carrelli per medicazione/distribuzione
- Bracciali per la misurazione della pressione
- Nastri di cerotto adesivo
- Materiale per la preparazione e somministrazione di farmaci
- Nessuno dei sopra riportati né di nessun altro strumento.

3) Con quale cadenza ed a quale tipo di pazienti in dialisi deve essere somministrato il test per la ricerca della positività anti HCV?

- Semestralmente a tutti i pazienti del Centro
- Ogni mese ai pazienti sieronegativi

- c. Comunque a tutti i pazienti all'ingresso nel Centro; quindi semestralmente solo ai siero negativi (HCV-) e secondo esigenze e protocolli del Centro ai positivi (HCV+)
- d. In accordo con la prevalenza degli HCV positivi presenti nel Centro: più spesso al crescere della prevalenza
- e. Non ha nessun senso monitorare lo stato HCV in dialisi.

4) Quando si dovrebbe ricorrere alla separazione dei pazienti HCV positivi da quelli negativi?

- a. Solo in caso di sierconversione anti-HCV di pazienti del Centro
- b. In presenza di una prevalenza eccessiva di pazienti anti-HCV presenti nel Centro (>50%)
- c. Sempre, quando vi è una possibilità allocativa
- d. Solo nei Centri in cui non sia possibile applicare le precauzioni speciali
- e. Mai.

RIASSUNTO

La scoperta dei virus C negli anni '90 ha inaugurato una nuova stagione nell'ambiente emodialitico. Virus epatotropi a RNA capaci di infettare anche popolazio-

ni cellulari devolute all'immunità dell'ospite, hanno elevati tassi di persistenza di viremia e cronicizzazione. Seppur capaci di mutare all'interno dello stesso ospite come i virus HIV, sono assai meno resistenti alle condizioni ambientali ed ai comuni metodi di disinfezione dei virus B. E' verosimile che la paucisintomaticità dell'infezione sia in fase cronica che acuta abbia fondamentale importanza nella sua diffusione giustificando valori di prevalenza media del 2-3% nella popolazione generale e del 9% nella coorte degli emodializzati. Tra i fattori di rischio di trasmissione dell'infezione quello nosocomiale riveste una particolare importanza per lo scenario dialitico ma questo rischio si è dimostrato presente in qualunque ambiente sanitario. Fortunatamente trascurabile ma non certo d'importanza il rischio occupazionale che vede in prima linea il personale infermieristico a maggior rischio di punture accidentali responsabili in media del 1,8% di incidenza di nuove infezioni. Entrambi questi fattori di rischio, in dialisi sono da ascrivere essenzialmente a malpratiche assistenziali. Negli ultimi tre decenni le maggiori agenzie per la prevenzione delle infezioni hanno sviluppato una serie di precauzioni che sono attualmente arrivate alle cosiddette 'Speciali', per ambienti particolari come l'emodialitico, che sono raccomandate in questa rassegna. La loro adozione è requisito fondamentale e sufficiente a prevenire la diffusione di infezioni ematogene come quella sostenuta dai virus HCV.

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. Di Bisceglie A. Hepatitis C. *Lancet* 1998; 351: 351-55.
4. Zignego AL, De Carli M, Monti M, et al. Hepatitis C virus infection of mononuclear cells from peripheral blood and liver infiltrates in chronically infected patients. *J Med Virol* 1995; 47: 58-64.
5. Neumann AU, Lam NP, Dahari H, et al. Hepatitis C viral dynamics in vivo and the antiviral efficacy of interferon-alpha therapy. *Science* 1998; 282: 103-7.
6. Agnello V, Abel G, Knight GB, Muchmore E. Detection of widespread hepatocyte infection in chronic hepatitis C. *Hepatology* 1998; 28: 573-84.
7. Lauer GM, Walzer BD. Hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2001; 345: 41-52.
8. Morelli C, Mosconi G. Infezione HCV nella popolazione generale. In: Epatiti virali in nefrologia e dialisi. *Science Adv MI* 1998: 38-44.
9. Kaito M, Watanabe S, Tsukiyama-Kohara K, et al. Hepatitis C particle detected by immunoelectron microscopic study. *J Gen Virol* 1994; 75: 1755-60.
10. Mondelli MU, Silini E. Clinical significance of hepatitis C virus genotypes. *J Hepatol* 1999; 31: 84-8.
11. Simmonds P. Variability of hepatitis C virus. *Hepatology* 1995; 2: 570-83.
12. Cerrai T, Toti G, Paolini R, Benedetti I, et al. La sanitizzazione dei monitor per dialisi e i patogeni ematogeni virali. *G Ital Nefrol* 1999; 16: 168-79.
13. CDC. Recommendations for prevention and control of hepatitis C virus (HCV) infection and HCV-related chronic disease. *MMWR* 1998; 47(RR-19): 1-39.
14. 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, ed. *Viral Hepatitis and Liver Disease*, Turin: Edizioni Minerva Medica, 1997; 267-70.
15. Frank C, Mohamed MK, Strickland GT, et al. The role of parenteral antischistosomal therapy in the spread of hepatitis C virus in Egypt. *Lancet* 2000; 355: 887-91.
16. Mele A, Marzolini A, Tosti ME, et al. SEIEVA, Sistema Epidemiologico Integrato dell'Epatite Virale acuta. Rapporto 1995-96. Rapporti ISTISAN. Roma: Istituto Superiore di Sanità, 1997; 36: 1-57.
17. Alter MJ. The detection, transmission, and outcome of hepatitis C virus infection. *Infect Agents Dis* 1993; 2 (3): 155-66.
18. Alter MJ, Kruszon-Moran D, Nainan OV, et al. The prevalence of hepatitis C virus infection in the United States 1988 through 1994. *N Engl J Med* 1999; 341: 556-62.
19. Sagnelli E, Gaeta GB, Felaco FM, et al. Hepatitis C virus

- infection in household of anti-HCV chronic carriers in Italy: a multicentre case-control study. *Infection* 1997; 25: 346-9.
20. Ohto H, Terazawa S, Sasaki N, et al. Transmission of hepatitis C virus from mothers to infants. *N Engl J Med* 1994; 330: 744-50.
 21. Lin HH, Kao JH, Hsu HY, et al. Absence of infection in breast fed infants born to hepatitis C virus infected mothers. *J Pediatr* 1995; 126: 589-91.
 22. Schvarcz R, Johansson B, Nyström B, Sönnernborg A. Nosocomial transmission of hepatitis C virus. *Infection* 1997; 25:74-7.
 23. Esteban JI, Gomez J, Martell M, et al. Transmission of hepatitis C virus by a cardiac surgeon. *N Engl J Med* 1996; 334: 555-60.
 24. Bronowicki JP, Venare V, Bottè C, et al. Patient-to-patient transmission of hepatitis C virus during colonoscopy. *N Engl J Med* 1997; 337: 237-40.
 25. Ross RS, Viazov S, Gross T, et al. Transmission of hepatitis C virus from a patient to an anesthesiology assistant to 5 patients. *N Engl J Med* 2000; 343: 1851-4.
 26. Wenzel RP, Edmond MP. Patient-to-patient transmission of Hepatitis C Virus. *Ann Intern Med* 2005; 142 (11): 940-1.
 27. 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.
 28. 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.
 29. 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.
 30. Bergman S, Accortt N, Turner A, Glaze J. Hepatitis C infection is acquired pre-ESRD. *Am J Kidney Dis* 2005; 4: 684-9.
 31. Fabrizi F, Pozzi C, Farina M, et al. Hepatitis C virus infection and acute or chronic glomerulonephritis: an epidemiological and clinical appraisal. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13: 1991-7.
 32. Davis CL, Gretch DR, Carithers RL. Hepatitis C virus renal disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 1994; 3: 164-73.
 33. Report on management of renal failure in Europe, XXIV, 1993. *Nephrol Dial Transplant* 1995; 10 (Suppl. 5): 1-25.
 34. Report on management of renal failure in Europe, XXV, 1994. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11(S1): 1-46.
 35. Morelli C, Mosconi G. Infezioni HCV e dialisi. In *Epatiti Virali in Nefrologia e Dialisi*. Scienze Adv Ed. Milano 1998; 52-9.
 36. Sampietro M, Badalamenti S, Graziani G. Nosocomial hepatitis C in dialysis units. *Nephron* 1996; 74: 251-60.
 37. Lombardi M, Cerrai T, Geatti S, et al. Results of a national epidemiological investigation on HCV infection among dialysis patients. *J Nephrol* 1999; 12: 322-7.
 38. Pintos dos Santos J, Laureiro A, Cendoroglo Neto M, Pereira BJG. Impact of dialysis room and reuse strategies on the incidence of hepatitis C virus infection in haemodialysis units. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11: 2017-22.
 39. Petrosillo N, Gilli P, Serraino D, et al. Prevalence of infected patients and understaffing have a role in hepatitis C virus transmission in dialysis. *Am J Kidney Dis* 2001; 37 (5): 1004-10.
 40. Izopet J, Sandres-Saune K, Kamar N, et al. Incidence of HCV infection in French hemodialysis units: a prospective study. *J Med Virol* 2005; 77: 70-6.
 41. Kalantar-Zadeh K, McAllister CJ, Miller LG. Clinical characteristics and mortality in hepatitis C-positive haemodialysis patients: a population based study. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20: 1662-9.
 42. Kumagai J, Komiya Y, Tanaka J, et al. Hepatitis C virus infection in 2744 hemodialysis patients followed regularly at nine centers in Hiroshima during November 1999 through February 2003. *J Med Virol* 2005; 76: 498-502.
 43. Centers for Disease Control and Prevention. Control measures for hepatitis in dialysis centers. *Viral Hepatitis Investigation and Control Series*. November 1977.
 44. Centers for Disease Control and Prevention. Recommendations for prevention of HIV transmission in health-care settings. *MMWR* 1987; 2S: 3S-18S.
 45. Garner JS. The hospital Infection Control Practices Advisory Committee. Guideline for isolation precautions in hospital. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1996; 17: 53-80.
 46. CDC. Recommendations for preventing transmission of infections among chronic haemodialysis patients. *MMWR* 2001; 50(RR-5): 1-42.
 47. American Society of Health-System Pharmacists. AHFS Drug Information 1999. Bethesda MD: Am J Health Syst Pharm 1999: 1298-9.
 48. Meyers CM, Seef LB, Stehman-Breen CO, Hoofnagle JH. Hepatitis C and renal disease: an update. *Am J Kidney Dis* 2003; 42: 631-57.
 49. Tarchini R, Botti PL, Talassi E, Lambertini D. Ottimizzare spazi e procedure in dialisi. *G Ital Nefrol* 2000; 17 (NS): 44-9.
 50. <http://www.fda.gov/medwatch/safety/2000/safety00.htm#epogen>. US Food and Drug Administration: Medwatch: the FDA medical products reporting program. 2000.
 51. Lombardi M, Dattolo P, Pizzarelli F, et al. Prevalenza e significato clinico della viremia C nei pazienti in emodialisi. *G Ital Nefrol* 1994; 11: 271-7.
 52. Alter MJ, Kuhnert WL, Finelli L. Guidelines for laboratory testing and result reporting of antibody to Hepatitis C virus. *MMWR* 2003; 52(RR-3): 1-15.
 53. Bollettino Ufficiale della Regione Lazio del 30-6-95, n. 18-parte prima, pag.13.
 54. Bollettino Ufficiale della Regione Autonoma della Sardegna, supplemento straordinario al n. 22 del 23.7.98; Art. 53, pag. 32.
 55. www.regionetoscana.it Delibera del Consiglio Regionale n. 221 del 26.7.99 sui Requisiti organizzativi, strutturali, tecnologici, generali e specifici per l'esercizio delle attività sanitarie. Allegato 1, B1.8, Dialisi pagg 43-4.
 56. Lombardi M, Cerrai T, Michelassi S. Epatite C ed epatite B nei centri dialisi: un problema attuale. *View and Review* 1994; 5: 13-8.
 57. 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).
 58. Moyer LA, Alter MJ. Hepatitis C virus in the hemodialysis setting: a review with recommendations for control. *Semin Dial* 1994; 7: 124-7.
 59. Petrosillo N, Gilli P, Ippolito G, et al. Raccomandazioni per il controllo dell'infezione da HCV in dialisi. *G Ital Nefrol* 1995; 12: 291-8.
 60. Fabrizi F, Di Filippo S, Locatelli F. Prevenzione della diffusione di HCV nei centri dialisi. Commenti alle raccomandazioni della SIN. *G Ital Nefrol* 1997; 14: 67-8.