

Normative, standard e direttive in vigore in Europa e il loro effetto sullo sviluppo della tecnologia per l'emodialisi

Hans-Dietrich Polaschegg, Koestenberg, Austria

Introduzione

Gli standard internazionali per l'emodialisi, il cui sviluppo si fa risalire al 1979, si basano tutti sullo standard fondamentale, la norma IEC601, Parte 1, secondo la quale per sicurezza si intende „sicurezza in condizione di neppure un solo errore”, il che significa che il paziente e/o l'utente non devono subire lesioni a causa di un solo errore. Si ritiene che „errori doppi” nell'ambito del periodo di intervallo tra una prova o una verifica siano molto improbabili e che il rischio residuo sia trascurabile. Nel 1993 la CEE pubblicò la direttiva riguardante gli apparecchi medicali, che imponeva l'applicazione dell'analisi dei fattori di rischio. Fu così che ebbe inizio lo sviluppo dell'analisi dei rischi e degli standard per la loro gestione, e il processo non è ancora concluso. Gli standard esistenti sugli apparecchi medicali non tengono conto di tutti i rischi, almeno non dal punto di vista quantitativo, ma possono, benché non debbano, essere usati per l'analisi e per la gestione dei rischi. Tali standard derivano dallo stato dell'arte e si basano sull'opinione dei membri del comitato che li ha elaborati piuttosto che sull'analisi dei rischi e su valutazioni di ordine scientifico; pertanto, l'applicazione dell'analisi dei rischi porterà allo sviluppo di nuovi metodi per la loro gestione, ma potrà anche concedere più spazio a nuove applicazioni. La presente nota è una valutazione critica di alcuni aspetti dello standard relativo alle macchine per l'emodialisi, IEC601-2-16, partendo dall'analisi dei rischi. Valutazione critica degli aspetti dello standard relativo alle macchine per l'emodialisi IEC601-2-16

Osservazioni generali

I rischi specificamente definiti come rendimento pericoloso sono: composizione e temperatura del liquido dializzante, ultrafiltrazione, perdita ematica e infusione d'aria. Inoltre, anche l'ipertensione arteriosa è indicata come potenziale fattore di rischio che richiede un sistema di prevenzione. Tuttavia, tranne poche eccezioni, non si indicano né limiti né tempi di reazione per i sistemi di prevenzione, relativamente ai quali lo standard considera solo i requisiti tecnici indicando, per ogni sistema e per tipo, precisione e limiti. L'unico limite riportato nello standard è la temperatura di 41° C del dialisato, che non deriva dall'analisi dei rischi, ma può essere un'opinione che si distacca dai dati fisiologici riportati dall'azienda. Sono presi in considerazione solo i rischi acuti e non si richiede, né si fa riferimento, ad alcuna analisi del rapporto rischi-benefici per il risultato a lungo termine. Se vorranno uniformarsi alla direttiva CEE, i produttori di apparecchi medicali per dialisi dovranno tenere conto di questi problemi in futuro.

Alcuni rischi e alcuni requisiti imposti dallo standard

Temperatura del liquido dializzante

Secondo lo standard, il sistema di prevenzione deve evitare che il fluido dializzante che ha una temperatura di oltre 41° C raggiunga il sangue. Nessun obiettivo con riferimento a questo requisito viene citato in appendice, ma nello standard tedesco pubblicato nel 1984¹, sul quale si è fondato lo standard IEC, si afferma che “l'emolisi si manifesta quando il sangue viene riscaldato a una temperatura maggiore di 42,6° C”. Affermazioni analoghe si possono trovare anche nei libri e negli articoli che hanno per oggetto l'emodialisi. **Quest'affermazione è falsa.** Il sangue emolizza a temperature superiori ~ 46° C. Ciò è stato dimostrato da studi in vitro sull'emolisi^{2, 3, 4}, da analisi microscopiche delle modificazioni morfologiche⁵, da studi condotti con la risonanza di rotazione degli elettroni⁶ e con la spettroscopia a scansione termica⁷. L'esposizione a lungo termine (24-48 ore) a temperature elevate - > 42° C - accresce l'emolisi, ma non nel caso in cui l'esposizione duri fino ad un massimo di 4 ore⁸. È stato osservato che l'emolisi termica si verifica nella dialisi, ma nel caso in questione la temperatura del dialisato era superiore a 50° C^{9, 10, 11}. L'ipertermia con riscaldamento extracorporeo del sangue non causa l'emolisi^{12, 13, 14} dopo varie ore di circolazione extracorporea. Per riscaldare il sangue a 45° C sono state applicate temperature di scambio termico che hanno raggiunto anche 48° C. **È pertanto assolutamente innocuo riscaldare il sangue a 45° C per diverse ore.** Tuttavia, se il sangue viene riscaldato in circolazione extracorporea per un periodo prolungato, la temperatura corporea aumenta e, di conseguenza, si pone il rischio di ipotensione. L'ultrafiltrazione in corso di dialisi determina la vasocostrizione

dei vasi periferici, riducendo in tal modo la dissipazione nell'ambiente. In seguito a ciò la temperatura corporea aumenta. La macchina per la dialisi è anche un perfetto scambiatore di calore e se la temperatura del dialisato è superiore alla temperatura del sangue centrale di oltre $\sim 0,3^\circ\text{C}$, il corpo si riscalda. La conseguenza di ciò è uno stato ipotensivo. Quest'effetto fu scoperto da Maggiore et al. già nel 1981¹⁵ ed è stato successivamente studiato da diversi autori, con risultati controversi dovuti al fatto che gli esperimenti confrontano il risultato ottenuto con dialisato caldo e freddo piuttosto che prendere in considerazione la trasmissione di energia. L'apparecchio inventato dall'autore¹⁶ consente di controllare la trasmissione di energia termica nella circolazione extracorporea, ed uno studio multicentrico¹⁷ pubblicato recentemente dimostra che se la temperatura corporea si stabilizza, il numero di crisi ipotensive diminuisce considerevolmente. Le crisi ipotensive non solo sono spiacevoli per il paziente, ma sono correlate a rischi più seri. Ritz et al.¹⁸ riferiscono un innalzamento della mortalità del fattore 2,8 nei diabetici che sviluppano almeno due crisi ipotensive a settimana. È necessario approfondire gli studi per validare l'ipotesi che le crisi ipotensive possano influire sulla funzione cognitiva. Pertanto, riscaldare il sangue durante l'emodialisi non è sicuro, ma non c'è alcun rischio connesso con il rialzo a breve termine della temperatura – fino a 45°C – necessario, per esempio, per misurare la ricircolazione. L'analisi dei rischi porta ad una loro gestione che non si basa più su un limite fisso per la temperatura del dialisato di 41°C .

Perdita ematica

Prima che fosse lanciata sul mercato l'eritropoietina, la perdita ematica costituiva un problema serio che richiedeva il ricorso alle trasfusioni. Oggi le perdite ematiche possono essere controllate più facilmente se inferiori a 0,5 L. Le perdite ematiche insorgono non solo in conseguenza di malfunzionamenti della macchina, ma anche dell'applicazione della circolazione extracorporea. Gli spazi morti nella macchina e gli intercettatori delle bolle d'aria causano comunemente perdite che possono raggiungere anche diversi mL di sangue per trattamento. Anche il prelievo dei campioni di sangue per le analisi influisce sull'insorgenza di emorragie.

Perdita ematica nell'ambiente:

si sa che può causare incidenti seri e fatali. Secondo l'analisi dei rischi, l'emorragia si verifica dopo la pompa del sangue in seguito alla rottura o al distacco del sistema di circolazione extracorporea e anche alla rimozione del catetere venoso dalla fistola o dal trapianto. Gli attuali sistemi di prevenzione prevengono la perdita ematica nell'ambiente attraverso il monitoraggio della pressione venosa. Ciò è specificamente accettato dallo standard; inoltre, l'analisi dei rischi rivela che è possibile individuare solo la perdita ematica superiore al $\sim 10\%$ del flusso sanguigno e che la rimozione del catetere dal sito di puntura sfugge nella maggior parte dei casi¹⁹. Ciò è causa di diversi decessi all'anno, alcuni dei quali sono fonte di preoccupazione per il pubblico²⁰. La perdita ematica nell'ambiente costituisce attualmente il punto più debole della catena di sicurezza che deve proteggere i pazienti contro i guasti del sistema. La sicurezza dei pazienti dipende quasi esclusivamente dalla consapevolezza del personale infermieristico che li assiste.

Perdita ematica attraverso la membrana (gocciolamento ematico):

si riscontra in casi rari in Europa, ma è più frequente negli Stati Uniti, dove i dializzatori si riutilizzano. Nella maggior parte delle macchine per la dialisi è incorporato un dispositivo in grado di segnalare il gocciolamento ematico di anche soli $\sim 0,5\text{ mL/min}$ nel dialisato. L'analisi dei rischi, che applica un approccio sistematico, dimostra che l'individuazione del gocciolamento ematico è spesso accompagnata da una perdita ematica molto più copiosa se la circolazione extracorporea viene esclusa temendo la contaminazione. L'esclusione della circolazione extracorporea è superflua se si usa un apposito filtro che sterilizza il dialisato. I filtri sterilizzanti diventano, perciò, una componente importante della gestione dei rischi nella prevenzione delle perdite ematiche.

Perdita ematica causata da improvviso arresto della pompa:

costituisce un problema ipotetico; infatti non sono stati finora pubblicati lavori che descrivano quest'evenienza. La valutazione del sistema dimostra chiaramente che l'arresto improvviso e imprevisto della pompa fa scattare l'allarme con riferimento alla variazione della pressione

venosa, a condizione che questo tipo di monitoraggio sia stato inserito correttamente. Un sistema di prevenzione separato è superfluo.

Pressione arteriosa

Lo standard richiede un sistema di prevenzione che protegga il paziente dai rischi dovuti a rialzi della pressione arteriosa. Secondo il rationale, tale requisito è stato aggiunto a causa del maggiore flusso di sangue gestito dalla macchina, che potrebbe far sorgere un rischio per il sito di puntura.

Né la letteratura scientifica né il database del FDA-MDR contengono informazioni circa un eventuale rapporto tra flusso di sangue o pressione arteriosa negativa e danno nel sito di puntura. Questa è la dimostrazione indiretta che un flusso sanguigno elevato e la mancanza di un monitoraggio della pressione arteriosa non accrescono il rischio di danno nel sito di puntura. Francos et al.²¹ mettono in relazione l'emolisi con il collasso della linea della pressione arteriosa, ma non riferiscono nulla circa il danno nel sito di puntura. Così scrivono nel sommario: "È normale che l'ago poggi contro la parete del vaso in cui è localizzato il sito di puntura. La pompa cerca di aspirare il sangue ad una velocità di 200-300 ml/min attraverso un lume pervio molto piccolo. Si crea così un vuoto che produce il collasso della linea arteriosa e al tempo stesso fa muovere il sangue in modo molto turbolento, spesso avanti e dietro, all'interno della linea." Questa nota afferma chiaramente che capita frequentemente che l'ago aspiri alla parete. Il Fresenius Medical Care del Nord America (FMC, già National Medical Care, NMC) gestisce oltre 350 macchine per dialisi in cui la linea del sangue arterioso viene riutilizzata e sono prive di dispositivo di monitoraggio della pressione arteriosa²². La società si avvale anche di un ricco database per rilevare le differenze di risultato tra i pazienti e le modalità terapeutiche²³. Si può presumere che eventuali differenze significative nella pervietà dell'accesso sarebbero diventate lampanti. Infine, non c'è motivo per cui un flusso elevato di sangue dovrebbe causare più danni rispetto a un flusso ematico di minore entità quando l'ago aspira alla parete. Il risultato è lo stesso: il flusso di sangue cessa e l'area che si trova sotto il foro dell'ago è esposta a bassa pressione. Nell'ambito del database MDR è stata impostata una ricerca nell'argomento dialisi basata sulla presenza delle parole "****ACCESS****" e "****DAMAGE****" nella descrizione del caso: in questo modo sono stati individuati 72 casi. Tutte le relazioni sono state lette, ma nessuna in cui si parlava di danno nel sito di puntura in relazione alla pressione negativa. Nel database di MEDLINE la ricerca è stata fondata sulle parole "hemodialysis AND access AND damage": il risultato è stato 12 relazioni, nessuna delle quali, tuttavia, riferiva di danno nel sito di puntura in conseguenza di una pressione arteriosa negativa²⁴. Da questa valutazione non è emerso alcun sostegno all'ipotesi secondo la quale l'accresciuto flusso sanguigno fa aumentare il rischio di danno nel sito di puntura al sangue.

Prospettive

Secondo l'applicazione dell'analisi dei rischi è necessario rivedere gli standard per le macchine attualmente applicati. Questo accadrà entro il 2005, termine entro il quale sarà modificata anche tutta la normativa IEC riguardante gli apparecchi medicali. Per quell'epoca dovrebbe essere completata, secondo le previsioni, la terza edizione dello standard fondamentale IEC 601-1; inoltre, tutti gli standard che si basano sulla norma IEC 601-1 saranno comunque sottoposti a revisione. Fino ad allora molti aspetti saranno descritti in standard orizzontali, per esempio, segnali d'allarme, pittogrammi, manuali d'istruzione e aspetti relativi alla sicurezza dei dispositivi programmabili. Il nuovo standard per le macchine per l'emodialisi deve prestare particolare attenzione all'analisi dei rischi specializzata connessa con l'applicazione dell'emodialisi, comprese le sue nuove caratteristiche, per esempio il controllo del feedback.

Bibliografia

1. DIN-VDE 57750 Teil 206 (Sept 1984). Elektromedizinische Geräte. Hämodialysegeräte. Besondere Festlegungen für die Sicherheit.
2. Ham TH, Shen SC, Fleming EM, Castle WB. Studies on the destruction of red blood cells. IV Thermal Injury. Blood 1948; 3:373-403
3. Chalmers C, Russel WJ. When does blood haemolyse? A Temperature Study. Br J Anaesth 1974; 46:742-6
4. Van der Walt JH, Russel WJ. Effect of heating on osmotic fragility on stored blood. Br J Anaesth 1978; 50:815-20

5. Coakley WT, Bater AJ, Crum LA, Deeley JOT. Morphological changes, haemolysis and microvesicularization of heated human erythrocytes. *J Therm Biol* 1979;4:85-93
6. Grzelinska E, Bartosz G, Leyko V, Chapman IV. Effect of Hyperthermia and Ionizing Radiation on the Erythrocyte Membrane. *Int J Radiat Biol* 1982;42:45-55N
7. Lepock JR, Frey HE, Bayne H, Markus J. Relationship of hyperthermia-induced hemolysis of human erythrocytes to the thermal denaturation of membrane proteins. *Biochim Biophys Acta* 1989;980:191-201
8. Utoh J, Harasaki H. Damage to erythrocytes from long-term heat stress. *Clinical Science* 1992;82:9-11
9. Berkes SL, Kahn SI, Chazan JA, Garella S. Prolonged hemolysis from overheated dialysate. *Ann Intern Med* 1975;83:363-4
10. Lynn KL, Boots MA, Mitchell TR. Haemolytic anaemia caused by overheated dialysate. *BMJ* 1979;:306-7
11. Tielemans CL, Herbault CR, Geurts JO, Dratwa M. Hemolysis and consumption coagulopathy due to overheated dialysate. *Nephron* 1982;30:190-1
12. Parks LC, Minaberry D, Smith DP, Neely WA. Treatment of far advanced bronchogenic carcinoma by extracorporeally induced systemic hyperthermia. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1979;78:883-92
13. Steinhart CR, Ash SR, Sapir D, Keeling GN, Yatvin MB. A Prospectively Randomized, Double-Blind Study of Whole Body Hyperthermia in Treatment of HIV with Kaposi's Sarcoma. *Manuskript* 1995
14. Vertrees B, Sites JP, Tao W, Kinsky M, Waterson W, Zwischenberger JB. Induction of Whole Body Hyperthermia with Venovenous Perfusion. *ASAIO Journal* 1995;41S:62
15. Maggiore Q, Pizzarelli F, Zoccali C, Sisca S, Nicolo F, Parlongo S. Effect of extracorporeal blood cooling on dialytic arterial hypotension. *Proc EDTA* 1981; 28:597-602
16. Polaschegg HD, inventors. Fresenius AG, assignee. Vorrichtung zur Behandlung von Blut im extrakorporalen Kreislauf. EP patent 0265795. 05.06.1991
17. Maggiore Q, on behalf of the Multicentre Study Group on Thermal Balance on Vascular Stability in Hemodialysis (HD) Patients. Multicentre Randomized Study on the Effect of Thermal Balance on Vascular Stability in Hemodialysis (HD) Patients. *J Am Soc Nephrol* 1999;10:291A
18. Ritz E, Lippert J, Keller Ch. Hypertension, cardiovascular complications and survival in diabetic patients on maintenance haemodialysis. *Nephrol Dial transplant* 1995;10S:43-6
19. Dellana F, Stippeld, Schmitz W, Baldamus CA. Safety of Hemodialysis Machines: Surveillance of the Venous Blood Return. *J Am Soc Nephrol* 1995;6:486
20. Sullivan P. Family charges dialysis center let mother of 9 bleed to death. *The Boston Herald* 1996; Aug
21. Francos GC, Burke JF, Besarab A, Martinez J, Kirkwood RG, Hummel LA. An unsuspected cause of acute hemolysis during hemodialysis. *ASAIO Transactions* 1983; 29:140-5
22. Ralph Bryant (Renal Scientific): Presentation at the course : "Dialyzer Reprocessing", 32 nd annual conference of the Association for the Advancement of Medical Instrumentation (AAMI), Washington, D.c., June 6-11, 1997.
23. Lowrie EG, Lew NL . Death Risk in Hemodialysis Patients: The Predictive Value of Commonly Measured Variables and an Evaluation of Death Rate Differences Between Facilities. *Am J of Kidney Diseases* 1990;15 :458-482
24. Bay WH, Van Cleef S, Owens M The Hemodialysis Access: Preferences and Concerns of Patients, Dialysis Nurses and Technicians, and Physicians. *Am J Nephrol* 1998 Oct;18(5):379-383