

Importanza degli impianti di trattamento acqua ed incidenza dei costi

Gianni Cappelli, Salvatore Perrone, Angela Ciuffreda, Paola Inguaggiato, Alberto Albertazzi
Divisione di Nefrologia, Dialisi, Trapianto e Cattedra di Nefrologia, Pôliclinico di Modena

Introduzione

Così come la storia dell'uomo è caratterizzata da una continua evoluzione, così la storia della dialisi è caratterizzata da modificazioni evolutive delle filosofie dei trattamenti e delle relative tecnologie. La figura 1 rappresenta graficamente questa analogia con il passaggio dalle prime applicazioni all'uomo del rene artificiale di Kolff negli anni '40-50', al medioevo degli anni '60 quando si introdusse lo shunt arterovenoso esterno di Scribner ed il rene di Kill, all'età moderna degli anni '70-80' con i filtri a piastra o capillari e l'utilizzo di metodiche convettive, ed infine all'età contemporanea con i moderni monitors a ultrafiltrazione controllata e l'utilizzo di metodiche a trasporto mosto. La qualità dell'acqua di dialisi ha seguito fedelmente le tappe indicate, passando dall'utilizzo dell'acqua di rete all'acqua ultrapura, attraverso le fasi dell'uso prevalente dei decalcificatori, dei demineralizzatori, dell'osmosi semplice ed oggi alle varie combinazioni di queste metodiche associate ad ultrafiltrazione terminale post monitor (1). I miglioramenti tecnologici hanno permesso di mettere in secondo piano le problematiche della contaminazione chimica presenti nei passati decenni e hanno focalizzato l'interesse sulle caratteristiche di purezza microbiologica, anche alla luce delle crescenti evidenze epidemiologiche e biologiche (2-11).

1944-1959	1960-1970	1971-1989		1990-2000
Era Antica	MedioEvo	Età Moderna		Età Contemporanea
Acqua di rete	Acqua decalcificata	Acqua Demineralizzata	Acqua da Osmosi	Acqua Ultrapura
Membrane Cellulosiche		Membrane Sintetiche		
Trasporto Diffusivo		Trasporto Convettivo		
-		Trasporto Misto		
(Modificato da: Colton CK. Blood Purif 1987;5:202)				
Figura 1 = Evoluzione delle tecnologie e delle metodiche dialitiche				

Caratteristiche di un moderno impianto di trattamento acqua per dialisi

Il sistema di trattamento dell'acqua per dialisi rappresenta il primo anello di una catena dell'igiene che va dall'acqua di rete al paziente e che per ogni fase del processo garantisce la qualità del liquido di dialisi. L'impianto di trattamento non può prescindere nelle sue caratteristiche costruttive da quelle del sistema di distribuzione dell'acqua prodotta ed attualmente impianto e distribuzione costituiscono un tutt'uno strutturale. Le caratteristiche chimiche attuali dell'acqua di rete, le sue variazioni stagionali precedenti sono i fattori che guidano la formulazione dei requisiti tecnici dell'impianto sia per la sezione di pretrattamento che per quella di trattamento finale (12). Considerando la qualità chimico microbiologica richiesta oggi al dialisato, un impianto deve comprendere un trattamento finale a doppia filtrazione in serie, ottenibile dall'abbinamento di due osmosi inverse o di una osmosi ed una ultrafiltrazione oppure di un demineralizzatore ed una osmosi. Il sistema di distribuzione deve essere ad anello in materiale compatibile con i procedimenti di disinfezione programmati. Dopo alcune esperienze isolate, in questi ultimi anni si sono diffusi come materiali ottimali sia l'acciaio inox AISI 316L che il fluoruro di polivinilidene o PVDF, da tempo utilizzati nell'industria farmaceutica ed in grado di resistere alla disinfezione al calore.

Reports di problematiche sulla qualità dell'acqua di dialisi

Favero già nel '75 correlava le reazioni da pirogeni intradialitiche con grado di contaminazione microbiologica del dialisato e da questi studi derivano i primi standard dell'American Association for Medical Instrumentation (AAMI) (13) ed i successivi sia americani che europei.

La tabella 1 riporta i limiti microbiologici più diffusi. Nonostante le possibilità tecnologiche attuali, studi epidemiologici recenti hanno mostrato che la problematica della qualità del dialisato non è ancora risolta. Klein et al (3) hanno riportato in uno studio multicentrico negli USA che il 35% dei campioni di acqua ed il 19% dei campioni di dialisato eccedevano gli standard raccomandati dall'AAMI; Kulander et al (8) hanno riportato che il 49% delle 39 unità di dialisi in Svezia presentavano livelli di endotossina superiori ai 25 ng/L mentre nel 18% di esse la contaminazione di endotossina superava i 100 ng/L. Condizioni di negligenza o di trascuratezza dell'impianto di trattamento dell'acqua rappresentano condizioni di rischio effettivo. Basti ricordare gli episodi di esposizione a clorammine con induzione di anemia emolitica ed aumento della mortalità (14) così come la morte di 26 pazienti su un totale di 38, riportata da Jochimsen et al (15), dovuta alla accidentale contaminazione dell'acqua di rete da parte di cianobatteri capaci di generare microcistine, un gruppo di peptidi ciclici ad elevatissima tossicità epatica. Arvanitidou et al (16-17) hanno analizzato la qualità dell'acqua di tutti i centri della Grecia e riportato che l'invecchiamento dei centri dialisi e dei sistemi di depurazione rappresentano i fattori correlati con la contaminazione microbiologica dell'acqua trattata e del dialisato, segnalando una non conformità con i limiti AAMI rispettivamente nel 7,4% e nel 36,3%. Laurence e Lapierre, (18) che hanno analizzato i dati delle acque di dialisi di 36 centri canadesi dal 1987 al 1994 segnalano una compliance con i limiti della Canadian Standards Association 'CSA' del 70% per i batteri, del 56% per i pirogeni e dell'86% per i parametri chimici. Gli stessi Autori segnalano che mentre i centri analizzati erano dotati di una mono-osmosi nel 61% dei casi, i risultati migliori si sono avuti dove l'osmosi era associata ad un deionizzatore. Bambauer et al (19) al contrario, analizzando 30 centri in Germania non hanno trovato una relazione tra i livelli di contaminazione ed il tipo di trattamento dell'acqua, o di metodo di disinfezione usato, riportando una non conformità microbiologica all'AAMI nel 17,5*8% dei campioni analizzati.

-	Acqua per diluizione		Dialisato	
	Batteri CFU/ml	Endotossine IU/ml	Batteri CFU/ml	Endotossine IU/ml
AAMI	200		200	-
Farmacopea Europea	100	0,25	-	-
Francia	100	0,25	-	-
Svezia	100	0,25	100	0,25

Tabella 1: standards microbiologici internazionali

Gli Impianti di trattamento acqua e la biocompatibilità della dialisi

In questi ultimi anni si sono andati meglio delineando i meccanismi responsabili della attivazione leucocitaria e della produzione di citochine come risultato non solo del contatto con le membrane di dialisi ma con il sistema di dialisi, approccio a suo tempo suggerito da Klinkmann et al (20). Le conseguenze dell'interazione intradialitica sono in funzione di variabili quali il tipo di materiali e di liquidi utilizzati, la perdita o la produzione di variabili quali il tipo di materiali e di liquidi utilizzati, la perdita o la produzione ex-novo di biomolecole ed il grado di attivazione cellulare. La contaminazione microbiologica è quella che ha stimolato il più alto numero di studi in questi ultimi anni per la sua significativa interazione con i sistemi di generazione di fattori di flogosi del paziente stesso. E' da tempo noto che i batteri gram negativi rappresentano i principali contaminanti delle acque di dialisi e che le endotossine e le frazioni in grado di indurre citochine a contatto con i monociti (CIS: Cytokine Inducing Substances) sono variamente permeabile alle membrane di dialisi. Le considerazioni che a tutt'oggi si possono trarre dai vari studi sulla permeabilità delle diverse membrane ai pirogeni possono essere così riassumere (21):

1. non esiste una membrana impermeabile ai CIS
2. il passaggio avviene in condizioni anche di solo retrodiffusione

3. il significato fisiopatologico del passaggio dei CIS è ancora da definire nel medio lungo termine (22).

Nell'insieme, a fronte delle molteplici incertezze ancora esistenti, riteniamo che l'utilizzazione non solo di un dialisato ultrapuro ma anche di una attenzione rivisitata al sistema dialitico (impianto di produzione, monitor, protocolli di disinfezione, tecniche dialitiche), sia l'obiettivo della biocompatibilità degli anni 2000.

I costi della dialisi e del dialisato ultrapuro

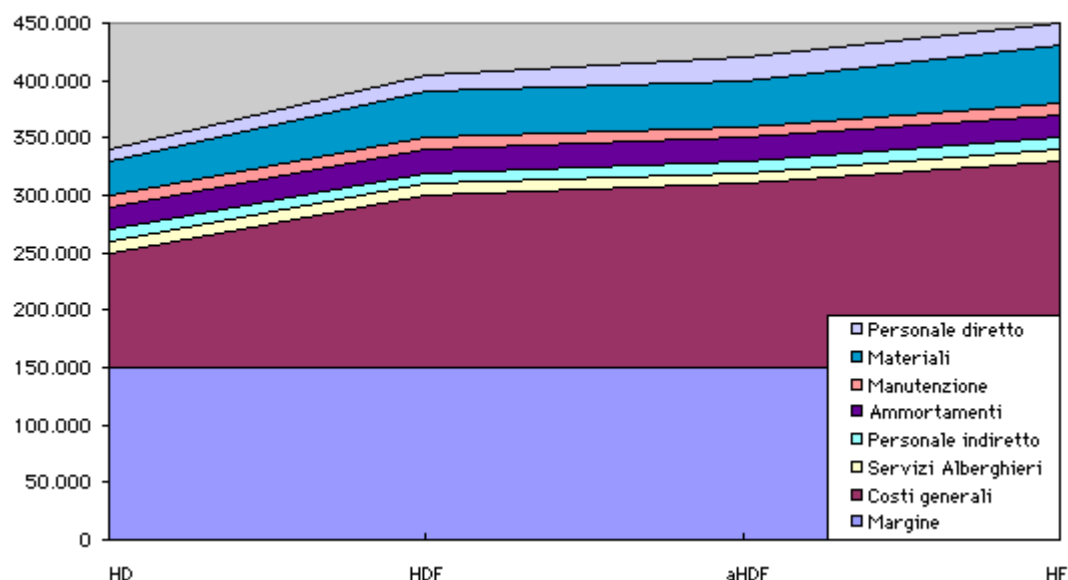
L'attuale Tariffario Nazionale che stabilisce il compenso relativo alle prestazioni di assistenza nefrologica ambulatoriale erogate dal S.S.N. relativo al trattamento dialitico, è stato pubblicato sulla Gazzetta Ufficiale N.216 del 14-09-96 dopo alcuni anni in cui sia gli amministratori pubblici che i nefrologi avevano cercato di stabilire i reali costi del trattamento. Risalgono quindi al periodo 94-96 le principali valutazioni effettuate in diverse regioni per cercare di individuare il costo dei diversi trattamenti dialitici anche in funzione delle diverse dimensioni e organizzazioni dei centri dialisi. La S.I.N. istituì una Commissione che pubblicò i risultati sul Giornale della Società nel 1997 (23). La tabella II riporta i costi dei trattamenti ospedalieri e la relativa tariffa ministeriale, mentre la figura 2 riporta il contributo delle singole voci di spesa per ogni trattamento. Vi è un progressivo aumento delle voci relative ai materiali ed all'ammortamento delle attrezzature passando dalle tipologie dialitiche più semplici a quelle ad alta efficacia e ad alta biocompatibilità. I costi del materiale sono rappresentati prevalentemente dal disposable e dai liquidi di reinfusione in sacca utilizzati in emofiltrazione o in emodiafiltrazione. Il costo della produzione dei liquidi per dialisi anche con i più moderni sistemi di trattamento, non si differenzia tra le metodiche e non incide significativamente sul costo finale. Si potrebbe anzi ottenere un risparmio se il dialisato prodotto con questi impianti con le caratteristiche di liquido ultrapuro venisse utilizzato direttamente per la reinfusione (sistemi on-line).

	HD Acetato o Bicarbonato	Emodiafiltrazione	Altra Emofiltrazione	Emofiltrazione
Costo stimato	lire 352.252	466.523	485.258	552.518
Tariffa ministeriale	300.000	450.000	500.000	500.000

Tabella II: costi dei trattamenti dialitici ospedalieri e tariffe ministeriale

Nella valutazione dei costi di un sistema integrato di produzione di liquido ultrapuro, occorre considerazione al di là della spesa d'acquisto dell'impianto, le spese per il materiale chimico di consumo utilizzato per la disinfezione o la rigenerazione delle varie resine, il materiale tecnico di consumo costituito dai filtri, dalle cartucce e dalle resine sottoposte a periodiche sostituzioni, le spese per l'acqua di rete e le spese energetiche per il funzionamento dell'impianto, nonché le spese per il materiale di ricambio ed il servizio di manutenzione.

Fig 2 Valutazione del contributo di diversi parametri alla definizione del costo totale delle diverse tipologie di trattamento



Nel periodo 90-95 abbiamo rinnovato vari impianti di trattamento acqua presso i centri dialisi della Provincia di Modena ed in base alla spesa di acquisto, manutenzione e ammortamento abbiamo potuto valutare l'incidenza di questa componente sul costo totale del trattamento. Considerando un tempo di ammortamento degli impianti di 10 anni e la possibilità di utilizzarli per 2 o 3 turni dialitici giornalieri, si ottiene un costo variabile dalle 1290 lire a trattamento per un impianto con osmosi semplice, distribuzione in PVC che lavora su 3 turni di dialisi alle 6033 lire per un impianto in biosmosi con distribuzione in acciaio inox, disinfezione a vapore e che lavora su 2 turni giornalieri (Tab III). I sistemi di distribuzione in PVDF non furono valutati in quel periodo ma si caratterizzano per avere un costo modestamente inferiore a quello degli impianti con acciaio inox.

	A	B	C	D
Centro con 2 turni	1.980	3.414	4.33	6.033
Centro con 3 turni	1.290	2.307	3.63	4.613
A: Monosmosi con distribuzione in PVC				
B: Biosmosi con distribuzione in PVC				
C: Biosmosi con distribuzione in acciaio AISI 316L				
D: Biosmosi con distribuzione AISI 316L e sterilizzazione a vapore				
<i>Tabella III: costo della produzione di acqua per dialisi con diversi tipi di impianti</i>				

Da questi dati si ottiene che mediamente il trattamento acqua incide solamente per l'uno per cento sul costo totale del trattamento. Sebbene la scelta di un impianto di qualità superiore possa far raddoppiare i costi, un utilizzo ottimale più frequente, quale quello che si ha con il terzo turno dialitico giornaliero, è in grado di abbattere del 30% la spesa. Le valutazioni economiche che abbiamo riportato non tengono poi conto che impianti ad alta tecnologia permettono di effettuare trattamenti "on-line" con ulteriori risparmi ad alta tecnologia permettono di effettuare trattamenti "on-line" con ulteriori risparmi derivati dal non uso dei liquidi in sacca del commercio. In sintesi ci pare ragionevole affermare che anche in un questi anni caratterizzati da scarse risorse per il rinnovo delle attrezzature sanitarie vi sono evidenze documentate che spingono ad utilizzare impianti in grado di fornire acqua per dialisi di elevata

qualità a beneficio dei pazienti e a prevenzione delle patologie da cronica infiammazione collegate alla dialisi.

Bibliografia

1. Cappelli G. - *L'acqua di rete nei trattamenti extra corporei: trattamento, distribuzione e contaminazione microbiologica*. In La Greca G., Petrella E., Cioni A. - *I liquidi di dialisi* Ghedini Editore Milano 1992 pp 185-192
2. Man NK, Ciacioni C., Faivre JM., Diab N., London G., Maret J., Wambergue FP - *Dialysis-associated adverse reactions with high-flux membranes and microbial contamination of liquid bicarbonate concentrate*. *Contr. Nephrol* 1988, 62, 24-32
3. Klein E., Pass T., Harding GB., Wright R., Million C. - *Microbial and endotoxin contamination in water and dialysate in central United States*. *Artif Organs* 1990, 14, 85-94
4. Laude-Sharp M, Haeffner-Cavaillon N., Caroff M., Lantreibecq F., Pusineri C., Kazatchkine MD, - *Dissociation between the interleukin-1 inducing capacity and limulus reactivity of lipopolysaccharides from gram-negative bacteria*. *Cytokine* 1990, 2, 253-258
5. Knudsen P.J.L (Editorial) - *Stimulation of interleukin-1 production by products of gram-positive and gram-negative bacteria during hemodialysis*. *Int J Artif Organs* 1990, 13, 70-72
6. Cappelli G., - *Dialysate contribution to bio-incompatibility in hemodialysis*. *Contemporary Dialysis & Nephrology* 1991, 12, 20-22
7. Mahiout A., Shaldon S., Koch KM., - *Production of exotoxin and its related subfragments in contaminated bicarbonate dialysate*. *J Hosp Infect* 1993, 24, 29-37
8. Kulander L., Nisbeth U., Danielsson BG., Eriksson O., - *Occurrence of endotoxin in dialysis fluid from 39 dialysis units*. *J Hosp Infect* 1993, 24, 29-37
9. Bland LA., Oliver JC., Arduino MJ, Oettinger CW, McAllister SK, Favero MS., - *Potency of endotoxin from bicarbonate dialysate compared with endotoxins from Escherichia coli and Shigella flexneri*. *J Am Soc Nephrol* 1994,5,1634-1637
10. Yamagami S., Tsuchida K., Takemoto Y., Sugima K., Wada S., Kishimoto T., Edney H., Shaldon S., - *Contamination of dialysate by Gram-positive bacteria*. *Blood Purif* 1994,12,162
11. D'Haese PC., De Broe ME., - *Adequacy of dialysis: trace elements in dialysis fluid*. *Nephrol Dial Transplant* 1996, 11 (S2) 92-97
12. Cappelli G. - *Aspetti tecnici e microbiologici del trattamento dell'acqua di rete per dialisi*. *Buon cristiani U., Di Paolo N., Tecniche Nefrologiche e Dialitiche* 94 Wichtig Editore Milano 1994, 333-349
13. Favero MS., Petersen NJ - *Microbiologic guidelines for hemodialysis system*. *Dial Transpl* 1997,11,34-36
14. Tipple MA, Shusterman N., Bland LA., McCarthy MA., Favero MS., Arduino MJ., Reid MH., Jarvis WR., - *Illness in hemodialysis patients after exposure to chloramine contaminated dialysate*. *Trans ASAIO* 1991,37, 588-591
15. Jochimses EM, Wayne W., Carnichael W. et al - *Liver failure and death after exposure to monochloramines at a hemodialysis center in Brazil*. *NJ Engl J Med* 1998, 338 (13) 873-878
16. Arvanitidou M., Spaia S., Katsinas C., Pangidis P., Constantinidis T, Katsouyannopoulos V., Vayonas G., *Microbiological quality of water and dialysate in all haemodialysis centres of Greece*. *Nephrol Dial Transpl* 1998,13,949-954
17. Arvanitidou M., Spaia S., Askepidis N., Kanetidis D., Pazarloglou M., Katsouyannopoulos V., Vayonas G., *Endotoxin concentration in treated water of all hemodialysis units in Greece and investigation of influencing factors*. *J Nephrol* 199, 12, 32-37
18. Laurence RA., Lapiere ST., - *Quality of hemodialysis water: a 7 year multicenter study*. *Am J Kidney Dis* 1995,25,738-750
19. Bambauer R., Schauer M., Jung WK., Daum V., Vienken J, - *Contamination of dialysis water and dialysate. A survey of 30 centers*. *ASAIO J* 1994,40,1012-1016
20. Klinkmann H., Wolff H., Schmitt L., - *Definition of biocompatibility*. *Contr Nephrol* 1994,37,104-408
21. Tetta C., David S., Cappelli G. - *Permeabilità delle membrane di emodialisi ai pirogeni di origine batterica*. In V.Cambi *Trattato Italiano di Dialisi* Wichtig Editore Milano 1999
22. Baz M., Drand C., Ragon A., Jaber K., Andrieu D., Merzouk T., Purgus R., Olmer M., Reynier JP., Berland Y., - *Using ultrapure water in hemodialysis delays carpal tunnel syndrome*. *Int Artif Organs* 1991, 14, 681-685
23. Commissione dialisi della SIN - *Rapporto della commissione dialisi (Società Italiana di Nefrologia) sui costi della terapia dialitica*. *Giornale Italiano Nefrologia* 1997,14,321-338