

# La Disinfezione e la Cura dell' Impianto di Trattamento dell' Acqua per Dialisi

Maurizio Nordio, Sergio Zanella e Pietro Marchini.  
U.O. di Nefrologia e Dialisi, Ospedale Civile, Venezia.

## Introduzione

La necessità di ottenere acqua di ottima qualità da usare nei trattamenti dialitici nasce e si sviluppa con la dialisi, partendo dai primi impianti centralizzati e arrivando agli attuali sistemi di produzione del liquido di reinfusione on-line. Per definire quale debba essere il metodo di cura e di disinfezione ottimale per un impianto di trattamento e di distribuzione dell'acqua, l'approccio più adeguato è quello sperimentale, basato sulla ricerca e la revisione critica delle evidenze (1). Si tratta, in pratica, di porsi delle domande e di cercare le risposte dagli studi di buona qualità presenti in Letteratura. Il problema può essere definito con le seguenti domande:

1. Quali e quanti sono i rischi per i pazienti dovuti alla contaminazione batterica dell'acqua per dialisi ?
2. Quali sono le principali fonti di contaminazione ?
3. Quali interventi si devono porre in atto per evitarli ?

## Epidemiologia

La risposta alle prime due domande si ottiene dagli studi di epidemiologia clinica sull'argomento. E' stata effettuata una ricerca su Medline, Healthstar, Embase, sugli archivi del Center for Disease Control (CDC, USA) e dell'Istituto Superiore di Sanità ricercando i lavori che riguardassero infezioni, endotossina, dialisi, osmosi inversa (2-11). Gli studi trovati e descritti nella tabella successiva rappresentano verosimilmente solo una parte delle informazioni acquisibili, mancando l'esame della "grey literature" e questionari inviati ad esperti del settore.

Publicazione	Risultati	Cause	Tipo di studio	Evidenza
Hindman SH et al Lancet 1975;2(7938):732-4	49 reazioni da endotossina	Alghe nell'acquedotto	Case-report	C
MMWR 1983; 32(8):244-6	27 casi di infezione da Mycobacterium chelonaei	Riuso di filtri con formalina al 2%, Non disinfezione del sistema di trattamento dell'acqua	Case-control	B
Alter MJ et al ASAIO Trans 1989;35(4):820-31	14% centri USA riportano reazioni da pirogeni 46% episodi di setticemia	Reazioni da pirogeni più probabili con high-flux dialysis	Mail-survey	C
Harding GB et al Int J Artif Organs 1990; 13(1): 39-43	53% centri con >200 CFU/ml (acqua) 35% centri con > 200 CFU/ml (dialisato) 2% centri con endotossina > 1 ng/ml		Survey	B
Klein et al Artif Organs 1990; 14(2): 85-94	35.3% centri con >200 CFU/ml (acqua) 19% centri con >2000 CFU/ml (concentrati) 10% centri con lieviti (acqua) 30% centri con lieviti (dialisato) 64% centri con funghi (acqua) 70% centri con funghi (dialisato)		Survey	B
Tokars JI et al ASAIO J 1993;		Associazione con high-flux	Mail-survey	C

39(1): 7180		dialysis, Associazione con riuso		
Kulander L et al J Hosp Infect 1993; 24(1): 29-37	Alti livelli endotossina nei weekend 18% centri con endotossina > 100ng/ml	Assenza di flusso nel sistema di distribuzione	Survey	B
Bambauer R et al ASAIO J 1994; 40(4): 1012-16	17.8% centri con batteri e funghi > 200CFU/ml (acqua) 11.7% centri con >2000 CFU/ml (concentrati) 12.2% centri con endotossina > 5 U/ml (acqua) 27.5% centri con endotossina > 5 U/ml (dialisato)	Assenza di associazione con sistema di trattamento, tipo di dialisato, tipo di macchine, metodo di disinfezione	Survey	B
Laurence RA et al Am J Kidney Dis 1995; 25(5): 738-50	30% centri con >100 CFU/ml 44% centri con endotossina > 5 U/ml		Survey	B
MMWR 1998; 47(3): 55-59	Canada: 9 casi di sepsi da E. cloacae USA: 6 casi di sepsi da E. cloacae, 4 casi di sepsi da P. aeruginosa, 2 casi di sepsi da E. coli Israele: 4 casi di sepsi da E. coli, 3 casi di sepsi da P. aeruginosa, 2 casi di sepsi da E. cloacae, 1 caso di sepsi da S. maltophilia	Uso e manutenzione non corretti di una macchina per dialisi	Case-report	C

Da questi studi risultano evidenti i seguenti fatti:

1. Le infezioni originate dall'acqua per dialisi si verificano in relazione al riuso dei filtri o utilizzando macchine per dialisi in modo scorretto o non perfettamente funzionanti, quindi l'ingresso di batteri nell'organismo dei pazienti si verifica per anomalie del tratto terminale del percorso dell'acqua per dialisi, e probabilmente qui bisogna intervenire per prevenirlo.
2. Le reazioni da pirogeni sono in relazione all'uso di filtri ad elevata permeabilità, ma la presenza di endotossina è un dato pressochè costante nell'acqua per dialisi, indipendentemente dal sistema di trattamento e dal metodo di disinfezione, anche se si trova a livelli non tollerabili quando l'acqua non è trattata o quando l'impianto è lasciato fermo.

Altri cinque lavori studiano gli interventi che si possono eseguire per migliorare la qualità microbiologica dell'acqua per dialisi (12-15, 9) (tab. II).

<b>Publicazione</b>	<b>Risultati</b>	<b>Tipo di studio</b>	<b>Evidenza</b>
Dawids SG et al Acta Med Scand 1976; 199(3): 151-5	Superiorità di un sistema di distribuzione senza "punti morti"	Controlled clinical trial	B
Vincent FC et al ASAIO Trans 1989; 35(3): 310-3	Riduzione attività disinfettanti con biofilm	Studio comparativo	B
Gault MH et al ASAIO J 1992; 38(3): M431-5	Abbattimento livelli di endotossina con filtro in polisulfone prima della macchina per dialisi	Studio comparativo	B
Besarab A et al ASAIO J	Efficacia di formaldeide, sodio ipoclorito	Studio comparativo	B

1993; 39(3): M590-5	e metabisolfito nello sterilizzare sistemi di distribuzione		
Bambauer R et al ASAIO J 1994; 40(4): 1012-16	Non relazione tra metodo di depurazione dell'acqua e tipo di disinfezione con il livello batterico e di endotossina	Survey	B

Da questi studi emergono i seguenti fatti:

1. L'architettura del sistema di distribuzione è fondamentale per ridurre il livello di endotossina,
2. La presenza di biofilm riduce l'attività dei disinfettanti, quindi è necessario usare materiale nel sistema di distribuzione che prevenga l'attacco del biofilm e instaurare procedure per eliminare periodicamente il biofilm,
3. I principali disinfettanti si dimostrano equivalenti come efficacia,
4. Un ulteriore miglioramento della qualità dell'acqua si ottiene ultrafiltrandola, prima del suo ingresso nella macchina per dialisi.

### **Interventi sull'impianto di trattamento e distribuzione dell'acqua**

Applicando le evidenze riscontrate in Letteratura, si deduce che un impianto adeguato dovrebbe essere costituito da un sistema di trattamento dell'acqua ad osmosi inversa (meglio bi-osmosi) e da un sistema di distribuzione senza punti morti e quindi preferibilmente ad anello chiuso. Il trattamento con osmosi inversa ha il vantaggio rispetto al demineralizzatore di garantire la produzione di un'acqua batteriologicamente pura, inoltre il passaggio a bi-osmosi è abbastanza semplice e non particolarmente costoso. Il sistema di distribuzione deve avere caratteristiche ben precise per quanto riguarda la progettazione, con tubi di diametro adeguato che facciano un percorso di lunghezza minima e con poche curve, le valvole agli stacchi devono avere un diametro adeguato per evitare zone di ristagno da sovrappressione. La scelta del materiale delle tubature è critica e deve essere posta in relazione alla successiva manutenzione e alle scelte di disinfezione, infatti il biofilm è una fonte di inquinamento microbiologico ed è in grado di ridurre l'attività di molti disinfettanti. Un materiale particolarmente liscio, come il polivinilidene (PVDF) o l'acciaio inox AISI 316 L dovrebbero fornire vantaggi rispetto al tradizionale PVC. Nel caso si prevedano trattamenti di high-flux dialysis e di emofiltrazione o emodiafiltrazione con produzione on-line del liquido di reinfusione, sarà utile prevedere l'applicazione di un filtro tra sistema di distribuzione e macchina per dialisi oltre a quelli già presenti nella macchina. Il sistema deve comunque prevedere una circolazione continua o pseudo-continua dell'acqua per evitare lunghi tempi di stazionamento, anche in questo caso il passaggio di un sistema ad accensione manuale ad uno ad accensione automatica non è eccessivamente difficile e costoso.

### **La disinfezione**

In dialisi si usano sterilizzanti o disinfettanti ad alto livello, in linea di massima si tratta della stessa sostanza usata a concentrazioni diverse o per tempi di esposizione più lunghi. Da questo punto di vista, quello che conta non è solo la sostanza che si usa, ma il procedimento della disinfezione nel suo complesso in precise condizioni operative (16). Allo stato attuale dell'arte, il disinfettante non deve essere scelto solo per la sua efficacia, tollerabilità verso i materiali, facilità di rimozione e monitoraggio, stabilità chimica e tossicità per il paziente, ma anche per la sua potenziale tossicità nei confronti degli operatori (che sono esposti a concentrazioni spesso elevate) e per il suo impatto ambientale, condizione che richiede molta attenzione in base alla legislazione vigente. Prima di proporre e valutare alcuni schemi di disinfezione, è necessario ribadire alcuni concetti:

1. Diversi tipi di disinfezione si sono mostrati equivalenti al lato pratico (12,15),
2. Disinfezioni molto aggressive non si mostrano in grado di sterilizzare un impianto che presenta punti di ristagno dell'acqua (14).

Se ne deduce che è fondamentale avere un impianto di depurazione e distribuzione ben progettato e costruito, piuttosto che puntare su frequenti disinfezioni molto aggressive che non daranno mai i risultati sperati. Possiamo ora a valutare alcuni schemi di disinfezione:

1. Formaldeide: la formaldeide può essere usata sia per l'impianto ad osmosi che per il sistema di distribuzione. E' compatibile con tutte le membrane per osmosi e con tutti i componenti del sistema di depurazione dell'acqua. Si usa normalmente a concentrazioni dell'1-2% con tempo di stazionamento di una notte (disinfezione ad alto livello), per ottenere una sterilizzazione è necessario usarla a concentrazioni del 3-4% (17). Presenta innegabili vantaggi per la sua efficacia e per il fatto che può essere usato come unico disinfettante per tutto l'impianto, malgrado ciò deve essere attualmente sconsigliato per la sua tossicità nei confronti degli operatori e per i problemi di inquinamento ambientale, inoltre non ha potere detergente nei confronti del biofilm presente nelle tubature.
2. Ipoclorito-acido peracetico: questo schema prevede l'uso di ipoclorito o analoghi nella parte del sistema di depurazione dell'acqua a monte dell'osmosi inversa (cloratore, filtro, addolcitore) e acido peracetico per i dissalatori ad osmosi inversa e il sistema di distribuzione. L'acido peracetico può essere usato con qualsiasi tipo di membrana per osmosi inversa, purché il circuito sia privo di materiale non ferroso. Viene di norma usato a concentrazioni inferiori all'1% per non danneggiare le membrane, il che esclude possibili effetti tossici per gli operatori, bisogna fare attenzione quando è miscelato con perossido di idrogeno che in certe condizioni è troppo aggressivo per le membrane. Il tempo di esposizione è breve (superiore a 36 minuti e assolutamente inferiore a 12 ore) (17). Gli svantaggi di questo metodo sono dovuti alla procedura piuttosto complicata (necessità di vari ingressi e uscite nell'impianto e sistemi di pompaggio indipendenti), risulta comunque efficace, molto meno tossico della formaldeide per gli operatori, non inquinante per l'ambiente in quanto l'acido peracetico si degrada in acqua e acido acetico. Il sistema di distribuzione non viene deterso in modo ottimale, ma sicuramente in modo più soddisfacente di quanto si ottenga con la formaldeide.
3. Ipoclorito-acido peracetico-ipoclorito: lo schema è analogo al precedente per il sistema di trattamento dell'acqua, mentre il sistema di distribuzione viene disinfettato a valle dell'osmosi inversa con ipoclorito o analogo. Questo metodo, rispetto al precedente dovrebbe avere il vantaggio di garantire una migliore detersione del sistema di distribuzione, anche se risulta più corrosivo.
4. Ipoclorito o analoghi: è utilizzabile solo in dissalatori ad osmosi inversa con membrane polisulfone sulfonato o in acetato di cellulosa (ma con attenzione). Per il suo potere corrosivo deve essere sciacquato entro 30 minuti (17).
5. Uno dei metodi precedenti - vapore: l'uso del vapore ad elevata temperatura (121f) per disinfettare il sistema di distribuzione è possibile solo con tubature in acciaio inox AISI 316 L. Questo rappresenta probabilmente il metodo migliore per la semplicità (è automatico) e per l'assenza di impatto ambientale.

Non esiste una regola fissa per decidere la frequenza di disinfezione dell'impianto (17), bisogna verificare frequentemente la carica batterica e la presenza di endotossina nell'impianto nella situazione peggiore (prima di una disinfezione durante il periodo di riposo dell'impianto) e in base ai risultati provvedere alla disinfezione o attendere; dopo un periodo di prove si troverà la frequenza ottimale e personalizzata per l'impianto. Sarebbe almeno teoricamente utile non usare sempre lo stesso sistema di disinfezione per evitare sviluppo di fenomeni di resistenza batterica.

## Conclusioni

Per scegliere e mantenere un sistema di trattamento e distribuzione dell'acqua, bisogna avere dei chiari obiettivi terapeutici. Se si pensa di eseguire trattamenti dialitici tradizionali, probabilmente un impianto con bi-osmosi e sistema di distribuzione in PVC da cambiare ogni 5 anni sono più che sufficienti, mentre nel caso si voglia eseguire tutte le metodiche di dialisi a disposizione, inclusa la dialisi con filtro ad alto flusso ed emofiltrazione o emodiafiltrazione con preparazione on-line del liquido di reinfusione, l'impianto dovrà essere più sofisticato, non

usando il PVC (che in questo caso dovrebbe essere sostituito ogni due anni), ma probabilmente il PVDF o, meglio, l'acciaio AISI 316 L. Con un buon impianto la disinfezione sarà molto più efficace e potrà essere considerata una sicurezza aggiuntiva e non una procedura senza la quale è pericoloso trattare dei pazienti in dialisi. Purtroppo queste conclusioni sono ottenute per via deduttiva dagli studi epidemiologici citati in precedenza, cercando di usare il buon senso, perché manca completamente una sperimentazione clinica adeguata che possa quantificare i vantaggi dei vari impianti e dei vari sistemi di disinfezione e fornire quindi delle basi serie con le quali fare delle corrette decisioni (1).

## Bibliografia

1. Muir Gray JA, *Evidence-based healthcare*. Churchill Livingstone, New York, 1997.
2. Hindman SH, Favero MS, Carson LA, Peterson NJ, Schonberger LB, Solano JT. Pyrogenic reactions during hemodialysis caused by extramural endotoxin. *Lancet* 1975; 18, 2 (7938): 732-734.
3. AA.VV. *Epidemiologic notes and reports nontuberculous Mycobacterial infections in hemodialysis patients -- Louisiana, 1982*. *MMWR* 1983; 32 (8): 244-246.
4. Alter MJ, Favero MS, Miller JK, Moyer LA, Bland LA. National surveillance of dialysis associated diseases in the United States, 1987. *ASAIO Trans* 1989; 35 (4): 820-831.
5. Harding GB, Klein E, Pass T, Wright R, Million C. Endotoxin and bacterial contamination of dialysis center water and dialysate; a cross sectional survey. *Int J Artif Organs* 1990; 13 (1): 39-43.
6. Klein E, Pass T, Harding GB, Wright R, Million C. Microbial and endotoxin contamination in water and dialysate in the central United States. *Artif Organs* 1990; 14 (2): 85-94.
7. Tokars JI, Alter MJ, Favero MS, Moyer LA, Bland LA. National surveillance of hemodialysis associated diseases in the United States, 1990. *ASAIO J* 1993; 39 (1): 71-80.
8. Kulander L, Nisbeth U, Danielsson EG, Eriksson O. Occurrence of endotoxin in dialysis fluid from 39 dialysis units. *J Hosp Infect* 1993; 24 (1): 29-37.
9. Bambauer R, Schauer M, Jung WK, Daum V, Vienkon J. Contamination of dialysis water and dialysate. A survey of 30 centers. *ASAIO J* 1994; 40 (4): 1012-1016.
10. Laurence RA, Lapierre ST. Quality of hemodialysis water: a 7-year multicenter study. *Am J Kidney Dis* 1995; 25 (5): 738-750.
11. AA.VV. *Outbreaks of Gram-negative bacterial bloodstream infections traced to probable contamination of hemodialysis machines -- Canada, 1995; United States, 1997; and Israel, 1997*. *MMWR* 1998; 47 (3): 55-59.
12. Dawids SG, Vejlsgaard R. Bacteriological and clinical evaluation of different dialysate delivery systems. *Acta Med Scand* 1976; 199 (3): 151-155.
13. Vincent FC, Tibi AR, Darbord JC. A bacterial biofilm in hemodialysis system. Assessment of disinfection and crossing of endotoxin. *ASAIO Trans* 1989; 35 (3): 310-313.
14. Gault MH, Duffett AL, Murphy JF, Purchase LH. In search of sterile, endotoxin-free dialysate. *ASAIO J* 1992; 38(3): M431-M435.
15. Besarab A, DeLucia T, Picarello N, Jungkind D. Formaldehyde, sodium hypochlorite, and metabisulphite are equally effective as sterilants for central delivery systems. *ASAIO J* 1993; 39 (3): M590-M595.
16. Werner HP. Disinfectants in dialysis: dangers, drawbacks and disinformation. *Nephron* 1988; 49: 1-8.
17. Layman-Amato R. Disinfection of an RO system: clearing the issues. *Dial Transpl* 1995; 24 (5): 244- 249.