

IN DEPTH REVIEW

HCV, HBV, HIV ed emodialisi



Fabrizio Fabrizi, Paul Martin, Piergiorgio Messa

Divisione di Nefrologia, Ospedale Maggiore, Fondazione IRCCS, Milano, Italia e Divisione di Epatologia, Scuola di Medicina dell'Università di Miami

Abstract

Le infezioni da agenti a distribuzione ematogena sono tuttora frequenti nei pazienti in dialisi periodica di tutto il mondo. Il controllo dell'infezione da virus a diffusione ematogena (in particolare HBV) nei Centri Dialisi è stato un importante traguardo nella gestione dei pazienti con malattia renale cronica del mondo industrializzato. Le precauzioni universali, e quelle specifiche per la dialisi sono state raccomandate per il controllo delle infezioni da HBV, HCV, e HIV nei Centri Dialisi. L'isolamento dei pazienti HBsAg positivi mediante macchine di dialisi e staff infermieristico dedicato, e sale contumaciali continua ad essere un importante tappa per il controllo di HBV nei Centri Dialisi, in accordo a quanto raccomandato dai CDC ed altre importanti agenzie. Alcuni studi prospettici ed osservazionali hanno documentato la completa prevenzione di HCV tra i pazienti in emodialisi in assenza di qualsiasi politica di isolamento, mentre l'uso di macchine di dialisi dedicate per i pazienti HCV positivi non è raccomandato dalle linee guida attuali. L'isolamento dei pazienti infetti da HCV dovrebbe essere considerato solo in particolari circostanze. La vaccinazione è un importante strumento contro la diffusione di HBV tra i pazienti in dialisi cronica anche se la risposta immune al vaccino dell'epatite B rimane insoddisfacente. L'emodialisi è considerata un ambiente a basso rischio per la trasmissione di HIV, a patto che le precauzioni universali e quelle specifiche per l'emodialisi siano rigorosamente osservate; i pazienti infetti da HIV non vanno isolati né vanno dializzati su macchine separate.

Parole chiave: Emodialisi, Epatite B, Epatite C, Infezione da HIV, Prevenzione

Control of HCV, HBV and HIV Infections in Hemodialysis

Infections with blood-borne pathogens are still common among patients on maintenance dialysis all over the world. The control of infection due to blood-borne viruses (particularly HBV) within dialysis units has been a major goal in the management of patients with chronic kidney disease in the industrialized world. Standard precautions and specific procedures have been recommended to prevent infections with HBV, HCV and HIV within dialysis units. Isolation of HBsAg positive patients by dialysis rooms, staff and machines continues to be an important step to control HBV infection within dialysis units, according to the CDC and other regulatory agencies. Some prospective observational studies have reported the complete prevention of HCV transmission to hemodialysis patients in the absence of any isolation policy, and the use of dedicated dialysis machines for HCV-infected patients is not recommended by clinical guidelines. Isolation of HCV-infected patients should be considered in special circumstances only. Vaccination is an important tool against transmission of HBV among patients on long-term dialysis even if the immune response towards the hepatitis B vaccine remains unsatisfactory. Hemodialysis is considered a low risk setting for the transmission of human immunodeficiency virus (HIV) infection, providing that standard and specific procedures are carefully observed. HIV-infected patients do not have to be isolated from other patients or dialyzed separately on dedicated machines.

Key words: Haemodialysis, Hepatitis B, Hepatitis C, HIV infection, Prevention

Introduzione

Le infezioni da virus a distribuzione ematogena quali HBV, HCV e HIV sono tuttora frequenti nei Centri Dialisi del mondo industrializzato, e ancora di più nel mondo in via di sviluppo. L'esposizione a tali agenti rimane un serio rischio per pazienti ed operatori all'interno dei Centri Dialisi. Il progresso scientifico che si è accumulato nell'ultima decade circa prevenzione, storia naturale, e terapia dei virus a distribuzione ematogena nei pazienti con malattia renale cronica (chronic kidney disease) è stato consistente. Varie linee guida sono state recentemente fornite riguardo il controllo di HBV, HCV, e HIV nei pazienti in emodialisi periodica [1] (full text)- [2]. Lo scopo di questo studio è quello di effettuare un aggiornamento riguardo le raccomandazioni per un'appropriata prevenzione di HBV, HCV, e HIV nei Centri Dialisi; a tal fine, abbiamo eseguito un'estesa revisione della letteratura scientifica sull'argomento.

Epidemiologia

Le infezioni da virus epatotropi quali HBV e/o HCV sono tuttora diffuse nei Centri Dialisi del mondo industrializzato. Le informazioni riguardo l'epidemiologia di HBV e/o HCV in dialisi sono numerose e basate su studi multicentrici. I risultati degli studi DOPPS (Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study) effettuati su 308 Centri Dialisi del mondo industrializzato (Francia, Germania, Italia, Spagna, Regno Unito, Giappone e Stati Uniti) per un totale di 8.615 pazienti in emodialisi hanno mostrato una frequenza dei portatori cronici di HBsAg compresa tra 1%-5% [3], mentre la prevalenza dei pazienti anti-HCV positivi variava 3% e 23% [4]. L'ultima indagine epidemiologica fornita dai CDC ha riguardato 263.820 pazienti in dialisi negli USA ed ha documentato una prevalenza di HBsAg e anti-HCV positivi pari a 1.0% and 7.8%, rispettivamente [5].

La diffusione di HBV e/o HCV può essere ancora più elevata nel mondo in via di sviluppo; l'unica indagine importante è quella di Johnson *et al.* [6] (full text) che hanno arruolato una grande popolazione ($n=201.590$) da 10 paesi (Australia, Nuova Zelanda, Giappone, Cina, Taiwan, Corea, Thailandia, Hong Kong, Malesia, e India) ed hanno osservato una prevalenza di portatori cronici di HBsAg e pazienti anti-HCV positivi pari a 3%-15%, e 1%-18%. Gli altri studi sui pazienti in dialisi del mondo in via di sviluppo non sono numerosi e sono basati prevalentemente su casistiche piccole (tabella 1 e tabella 2) [7] (full text), [8] (full text), [9], [10], [11] (full text), [12] (full text), [13] (full text), [14], [15] (full text), [16] (full text), [17], [18], [19], [20] (full text), [21] (full text), [22], [23], [24] (full text)].

Misure di prevenzione contro la diffusione di HBV nei Centri Dialisi

Il rischio di acquisire HBV persiste nonostante sia stata osservata una drammatica riduzione del numero di pazienti sottoposti a dialisi periodica portatori cronici di HBsAg. Il controllo della diffusione di HBV nei Centri Dialisi è stato un obiettivo molto importante nella gestione dei pazienti con insufficienza renale. Ad esempio, i CDC (Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, Georgia, USA) hanno documentato un importante declino della prevalenza di dializzati portatori cronici di HBsAg; nel 1976 era 7,8% nel 2002 era 1,0% [25]. Tale traguardo è dovuto a svariati fattori: l'uso di eritropoietina e lo screening delle unità di sangue per HBsAg hanno virtualmente eliminato l'epatite B post-trasfusionale; l'epatite B nosocomiale nei Centri Dialisi è divenuta rara grazie alla realizzazione delle procedure di controllo in sala dialisi. Un ruolo importante è fornito dalla vaccinazione anti-epatite B per i pazienti in dialisi.

Qualche anno fa, i Centri di Controllo hanno pubblicato un aggiornamento delle raccomandazioni per la prevenzione della trasmissione di virus a distribuzione ematogena nonché di agenti batterici multi resistenti tra i pazienti sottoposti ad emodialisi cronica [1] (full text). Le procedure contro la diffusione di agenti che si trasmettono per via ematica includono innanzitutto le precauzioni universali (chiamate anche precauzioni standard) che sono valide per contesti clinici diversi dalla sala dialisi.

Le precauzioni standard sono delle precauzioni di barriera ed includono: lavaggio delle mani dopo contatto con il paziente e dopo contatto con sangue od altri fluidi corporei; uso di guanti mono-uso quando si è a contatto con il sangue o altri fluidi corporei; utilizzo di camici o grembiuli monouso ed impermeabili quando è prevista la contaminazione con il sangue; protezione degli occhi con mascherine od occhiali nel caso di possibile contaminazione sul viso; protezione di ferite o abrasione della pelle con cerotto impermeabile; immediata e sicura eliminazione degli strumenti taglienti dopo l'uso, in contenitori appositi e sicuri; mai incappucciare gli aghi dopo l'uso.

In aggiunta alle precauzioni universali, esistono altre precauzioni che sono specifiche della sala emodialisi: evitare la condivisione tra pazienti di strumenti che non sono monouso e

Tabella 1. Epidemiologia dell'infezione da HBV nella popolazione in dialisi: paesi asiatici ed in via di sviluppo.

Autori	Pazienti, n	Anno	Paese	Ref.
Hung K., <i>et al.</i>	13% (12/90)	1997	Taiwan	7
Ferreira R., <i>et al.</i>	2,4% (26/1095)	2006	Brasile	8
Grzegorzewska A., <i>et al.</i>	4% (39/1140)	2008	Polonia	9
Bosevska G., <i>et al.</i>	1,7% (3/178)	2009	Macedonia	10
El-Kader Y., <i>et al.</i>	8,1% (16/131)	2010	Palestina	11
Mina P., <i>et al.</i>	5,5% (20/366)	2010	Grecia	12
Moreira R., <i>et al.</i>	15,4 % (227/1476)	2010	Brasile	13
Idrees M., <i>et al.</i>	10% (124/1220)	2011	Pakistan	14
Alashek W., <i>et al.</i>	2,6% (62/2382)	2012	Libia	15
Etemadi J., <i>et al.</i>	3,2% (13/412)	2012	Iran	16
Gasim G., <i>et al.</i>	4,5% (16/353)	2012	Sudan	17
Su Y., <i>et al.</i>	7% (148/2120)	2013	Cina	18

Tabella 2. Epidemiologia dell'infezione da HCV nella popolazione in dialisi: mondo in via di sviluppo.

Autori	Pazienti, n	Anno	Paese	Ref.
Bosevska G., <i>et al.</i>	32% (57/178)	2009	Macedonia	10
Li H., <i>et al.</i>	17% (32/192)	2010	Cina	19
Selm S., <i>et al.</i>	62,7% (32/51)	2010	Yemen	20
Khan S., <i>et al.</i>	29,2% (112/384)	2011	Pakistan	21
Baby M., <i>et al.</i>	19,7% (13/66)	2011	Mali	22
Joukar F., <i>et al.</i>	11,9% (61/514)	2011	Iran	23
Alashek W., <i>et al.</i>	31% (738/2382)	2012	Libia	15
Gasim G., <i>et al.</i>	8,5% (30/353)	2012	Sudan	17
Khodir S., <i>et al.</i>	35% (824/2351)	2012	Egitto	24

che sono correntemente usati in sala emodialisi (ad es. premi- fistola, pinze chirurgiche, forbici) o farmaci (ad. es. eparina). Viene raccomandata la separazione all'interno dei Centri Dialisi delle aree pulite (dove vengono trattati e conservati i farmaci prima dell'uso) da quelle potenzialmente contaminate (ove viene trattato il materiale di dialisi dopo l'uso, o vengono maneggiati i campioni di sangue). Si raccomanda il lavaggio e la disinfezione di tutti gli strumenti che non sono monouso, delle superfici ambientali e delle macchine per dialisi, dopo l'uso. Per quanto riguarda i farmaci multi-uso (ad es. eparina o lidocaina), si raccomanda la divisione in dosi multiple e la distribuzione da un'area centralizzata piuttosto che da ogni singola stazione di dialisi, quando devono essere usati per più di un paziente.

In aggiunta alle precauzioni universali, ed alle procedure di controllo proprie della sala dialisi, sono state emanate alcune procedure supplementari per i pazienti HBsAg positivi. Si raccomanda la necessità di isolare i pazienti HBsAg positivi in sale oppure in aree separate; usare macchine di dialisi dedicate per i pazienti HBsAg positivi; non riutilizzare i filtri usati per i pazienti HBsAg positivi; lo staff dei Centri Dialisi non può seguire in contemporanea pazienti HBsAg positivi e pazienti HBsAg negativi suscettibili (nello stesso turno oppure nell'intervallo tra due sedute). Lo staff che segue i pazienti HBsAg positivi dovrebbe essere protetto da HBV.

I Centri Dialisi di nuova apertura dovrebbero prevedere sale di isolamento; per i Centri già esistenti per i quali non sono presenti sale contumaciali, i pazienti HBsAg positivi dovrebbero essere separati da quelli HBsAg negativi suscettibili in un'area lontana da dove viene svolta l'attività quotidiana di maggiore intensità. I pazienti HBsAg negativi suscettibili non devono essere dializzati con pazienti HBsAg positivi nello stesso turno e nella stessa sala. Pazienti HBsAg positivi e HBsAg negativi protetti possono essere dializzati nello stesso turno e nella stessa stanza. Lo staff di dialisi può gestire in contemporanea i pazienti HBsAg positivi e quelli HBsAg negativi protetti. Le macchine di dialisi dedicate per i pazienti HBsAg positivi possono essere usate da pazienti HBsAg negativi ma protetti.

Sono state sollevate obiezioni all'uso di macchine di dialisi dedicate per pazienti HBsAg positivi da parte di pazienti HBsAg negativi con titolo anticorpale protettivo- la protezione fornita dagli anticorpi anti-HBs non è assoluta, e non si può escludere l'insorgenza di ceppi mutanti di HBV in grado di infettare anche pazienti dotati di anticorpi anti-HBs in concentrazione protettiva, in analogia a quanto riportato per alte popolazioni di i pazienti immuno-depressi, ad esempio i portatori di trapianto di fegato [26] (full text). La frequenza di tali eventi sembra essere comunque estremamente bassa e non è mai stata riportata nella popolazione in dialisi. Non è previsto isolamento per i pazienti HBsAg negativi, positivi per anticorpi anti-core HBV (HBcAb positivi); solo in caso eccezionali (ad esempio, dopo emotrasfusione) i pazienti con positività isolata per anticorpi anti-HBc sono stati in grado di trasmettere HBV [27].

Se una macchina di dialisi che è stata usata su un paziente HBsAg positivo deve essere riutilizzata per un paziente HBsAg negativo suscettibile, i circuiti interni delle macchine vanno disinfettati secondo i protocolli convenzionali, mentre le superfici esterne pulite con detergenti germicidi.

I CDC raccomandano inoltre lo screening periodico dei pazienti sottoposti ad emodialisi: tutti i pazienti in dialisi suscettibili di infezione HBV (pazienti HBsAg negativi e con titolo anticorpale <10 mIU/mL) vanno sottoposti a screening mensile per HBsAg e sottoposti a vaccinazione con vaccino ricombinante anti-HBV con protocollo rinforzato.

L'isolamento dei pazienti HBsAg positivi rimane una tappa fondamentale nell'ambito della prevenzione di HBV nei Centri Dialisi; nonostante alcune voci discordanti in merito [28]. La necessità di tale strategia è stata ribadita in numerose linee guida emanate di recente da

Società Scientifiche e Agenzie della Salute europee e non [29], [30], [31], [32], [33], [34] (full text). Non c'è alcuna documentazione in letteratura medica di studi clinici (almeno di tipo osservazionale) atti a dimostrare la completa prevenzione di HBV nei Centri Dialisi in assenza di isolamento dei pazienti HBsAg positivi.

Misure di prevenzione contro la diffusione di HBV nei Centri Dialisi: prospettiva storica

Le raccomandazioni per il controllo dell'infezione da HBV nei Centri Dialisi sono state inizialmente pubblicate dai CDC nel 1977 [35]. I CDC sottolineano come l'implementazione di tali precauzioni (precauzioni standard, specifiche per la dialisi, ed isolamento) sia stata associata ad una riduzione della diffusione di HBV nei pazienti dializzati e nello staff che opera nei Centri Dialisi; questo fenomeno veniva descritto a partire dal 1976 (ben prima dell'uso del vaccino HBV nei pazienti in dialisi). Tokars *et al.*, in una indagine retrospettiva, hanno riportato una drastica riduzione dell'incidenza di HBsAg nei Centri Dialisi che usavano procedure di isolamento (sala e macchine di dialisi dedicate)- dal 1976 al 1989 (3,9% vs. 0,2%) [36]. Viceversa, nei Centri Dialisi che non usavano procedure di isolamento l'incidenza di HBsAg rimaneva più elevata, dal 1976 al 1989- 6,8% vs. 0,6%. Nel 1989, l'incidenza di HBsAg era significativamente più bassa nei Centri Dialisi che adottavano procedure di isolamento (sale e macchine di dialisi) rispetto ai Centri Dialisi che non effettuavano alcuna misura di isolamento (0,2% vs. 0,6%, $P<0,05$).

Un'altra importante indagine epidemiologica promossa dai CDC è stata pubblicata nel 1997 (riguardante gli anni 1992-1994) e conferma il ruolo svolto dalla politica di isolamento nel contrastare la diffusione di HBV nei Centri Dialisi [37]. L'infezione *de novo* di HBV era più frequente nei Centri Dialisi che avevano gestito almeno un paziente HBsAg positivo (prevalente) durante il Dicembre scorso (Odds Ratio, 1,9, $P<0,05$); era più frequente nei Centri Dialisi dove l'epatite acuta HBV si era manifestata in almeno un paziente nell'anno precedente (Odds Ratio, 3,1, $P<0,05$); era più frequente nei Centri Dialisi che trattavano i dializzati HBsAg positivi ma non usavano né sale né macchine di dialisi dedicate per soggetti HBsAg positivi (Odds Ratio, 2,2; $P<0,05$); era più frequente nei Centri Dialisi ove meno del 50% dei pazienti aveva ricevuto il vaccino HBV (Odds Ratio, 1,7, $P<0,05$). Tali risultati erano frutto di analisi multivariata secondo modello di regressione logistica, aggiustata per vari parametri tra cui la grandezza del Centro Dialisi [37].

Nel 1999 [38], è stato pubblicato dai CDC un importante editoriale ove gli autori lamentavano il fatto che numerosi focolai epidemici (epatite B) erano stati documentati fino a quella data negli US. Le indagini epidemiologiche avevano suggerito un'incompleta aderenza alle procedure di controllo contro la trasmissione di HBV nei Centri Dialisi: ad esempio, un numero limitato di dializzati aveva ricevuto il vaccino epatite B; i pazienti in dialisi non erano stati sottoposti al controllo mensile di routine per HBsAg; i farmaci multi-dose od altri strumenti erano stati condivisi tra pazienti in emodialisi; il personale infermieristico aveva fornito contemporaneamente assistenza a pazienti HBsAg positivi e HBsAg negativi suscettibili.

Gli autori attribuivano tali comportamenti ad almeno due ragioni: l'aderenza alle procedure specifiche era stata precaria perché era stata data eccessiva enfasi alle precauzioni universali (o procedure di barriera); inoltre, un inadeguato addestramento del personale operante nei Centri Dialisi oppure una riduzione dello stesso personale potevano essere responsabili di tali focolai epidemici. I CDC hanno puntualizzato il concetto che le precauzioni universali e quelle specifiche per la dialisi potrebbero essere sufficienti al controllo di HBV nei Centri Dialisi, quando sono seguite in modo rigoroso e reiterato nel tempo. Tuttavia, HBV ha un comportamento particolare [39] la concentrazione di HBV nel sangue dei pa-

zienti infetti è molto elevata (la concentrazione di HBV nei pazienti HBsAg/HBeAg positivi può essere pari a 10^8 - 10^9 virioni/mL); HBV a titoli pari a 10^2 - 10^3 virioni/mL può essere presente sulle superfici ambientali ed essere trasmesso ad altri pazienti. HBV ha una spiccata abilità a sopravvivere- può resistere fino a 7 giorni sulle superfici esterne a temperatura ambiente. Così, anche minime violazioni delle procedure di controllo sopra riportate possono essere responsabili di focolai epidemici di HBV nei Centri Dialisi. Questo è il *rationale* delle procedure di isolamento per i pazienti HBsAg positivi [39].

L'indagine più importante che è stata pubblicata nell'ultima decade riguardo la prevenzione di HBV nei Centri Dialisi è stata lo studio DOPPS [3] che aveva disegno prospettico ed osservazionale. Lo studio DOPPS non ha però fornito risultati univoci - è stata riportata un'associazione (analisi multivariata, modello combinato) tra siero-conversione per HBV e somministrazione di routine di vaccino epatite B (RR, 11,2; $P=0,007$), i Centri Dialisi con più alta frequenza di siero conversione per HBV erano probabilmente quelli che con maggiore impegno vaccinavano i pazienti in dialisi nel tentativo di contrastare la diffusione di HBV. Gli autori hanno inoltre riportato un'associazione tra siero-conversione per HBV e presenza di un protocollo specifico per i pazienti HBsAg positivi (RR, 0,44; $P=0,01$) (modello combinato); la frequenza di siero conversione era più bassa nei Centri Dialisi che avevano un protocollo specifico per i pazienti dializzati HBsAg positivi- le modalità dell'indagine DOPPS non hanno permesso di avere ulteriori dettagli sul protocollo specifico per i pazienti dializzati HBsAg positivi. L'isolamento dei pazienti HBsAg positivi era associato in modo significativo alla prevalenza di HBV nei Centri Dialisi (RR,1,58, $P=0,047$) (modello combinato); i Centri Dialisi con alta diffusione di HBV più facilmente di altri usavano protocolli che prevedevano l'isolamento dei dializzati HBsAg positivi [3].

Linee guida KDIGO per la gestione dell'infezione da HCV nei pazienti con CKD

Nel 2008 sono state emanate le linee guida per la gestione (prevenzione, diagnosi e terapia) dell'infezione da HCV nei pazienti con malattia renale cronica [2]. Una sezione specifica è stata dedicata al controllo di HCV nei Centri Dialisi. Dall'identificazione del virus HCV (1989), numerose indagini epidemiologiche hanno osservato un' importante riduzione della prevalenza di HCV nei Centri Dialisi del mondo industrializzato. Analogamente a quanto successo per l'epatite B post-trasfusionale, l'epatite C post-trasfusionale è stata quasi completamente eliminata all'interno dei Centri Dialisi del mondo industrializzato grazie allo screening sul sangue per gli anticorpi anti- HCV e all'uso estensivo di eritropoietina. Accanto all'epatite C post-trasfusionale, esiste una diffusione nosocomiale di HCV nei Centri Dialisi che è stata suggerita da dati epidemiologici e confermata da studi basati sulla biologia molecolare.

Il gruppo di studio KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) ha effettuato una revisione sistematica della letteratura scientifica che ha affrontato tale argomento. Sono stati identificati 20 studi, nei quali veniva fatta diagnosi di infezione *de novo* HCV, in una quantità variabile tra 1 e 22 pazienti in ciascuno studio. In questi 20 studi, la diffusione nosocomiale di HCV in sala dialisi veniva confermata dall'analisi filogenetica che identificava gruppi di pazienti che erano stati infettati con ceppi di virus altamente omogenei. Infatti, alcune porzioni del genoma HCV (specialmente la regione iper-variabile HCV 1) hanno elevata eterogeneità e quindi si prestano ad essere analizzate per identificare sequenze di acido nucleico molto omogenee tra loro.

L'evidenza che veniva generata da questa revisione sistematica suggeriva che la contaminazione dei circuiti interni delle macchine di dialisi non era un fattore che contribuiva in modo

significativo alla propagazione dell'infezione da HCV nei Centri Dialisi. Non c'era alcuna ragione per credere che tale conclusione fosse dovuta ad un bias di pubblicazione. In assenza di studi controllati e randomizzati, l'impatto dell'isolamento dei pazienti anti-HCV positivi sul rischio di diffusione di HCV nei Centri Dialisi è stato valutato mediante studi osservazionali. Molti autori hanno riportato una riduzione (ma non una completa prevenzione) della diffusione di HCV dopo l'adozione di una politica di isolamento, tramite macchine per dialisi oppure sale dialisi dedicate. Tutti questi studi, alcuni prospettici altri retrospettivi, non avevano gruppo di controllo ed erano (in accordo alla terminologia anglosassone) del tipo "after-before or before-after" [40] [40] [41]. In essi, l'efficacia dell'isolamento dei pazienti HCV positivi veniva valutata confrontando l'incidenza di HCV del periodo in cui veniva realizzato l'isolamento con l'incidenza del periodo in cui l'isolamento non era attuato. Così, non era chiaro se il miglioramento era dovuto all'adozione di una politica di isolamento o al rinforzo delle procedure di controllo contro gli agenti a distribuzione ematogena.

La migliore evidenza riguardo l'impatto dell'isolamento dei pazienti anti-HCV positivi sulla diffusione nosocomiale di HCV all'interno dei Centri Dialisi viene da due grandi studi osservazionali (DOPPS e studio Italiano) [2], [42]. In entrambi è stata fatta una analisi multivariata che ha mostrato come l'isolamento non è protettivo contro la diffusione di HCV in sala dialisi. Nello studio DOPPS la siero-conversione per HCV era associata all'aumento della prevalenza di HCV nel Centro (RR = 1,36, $P < 0,0001$), ma non all'isolamento dei pazienti infetti con HCV (RR = 1,01, $P = 0,99$).

Ancora, sono stati pubblicati almeno due studi in grado di dimostrare azzeramento dell'incidenza di HCV nei Centri Dialisi attraverso la completa applicazione delle misure di prevenzione sopra riportate, senza alcuna misura di isolamento [43] [44] (full text). Ci sono altri validi motivi a sfavore della politica di isolamento dei pazienti HCV positivi; la segregazione dei pazienti HCV positivi avviene attraverso lo screening per gli anticorpi anti-HCV ma il "periodo finestra" (ovvero il tempo tra la comparsa della positività per HCV RNA e gli anticorpi anti-HCV) può essere molto lungo nei pazienti uremici (oltre 1 anno). Inoltre, non si possono escludere casi di infezione mista da HCV (infezione con diversi genotipi HCV) attraverso l'uso di macchine dedicate.

L'uso di macchine per dialisi dedicate per i pazienti HCV positivi non veniva raccomandato nelle linee guida KDIGO; la possibilità che il virus HCV passi attraverso il filtro per contagiare il circuito del dialisato e poi andare ad infettare il paziente della dialisi successiva sembra essere un evento raro. L'impermeabilità delle membrane dei dializzatori al virus e la necessità della back-filtration nella seconda seduta di emodialisi rendono ancora meno probabile questa modalità di trasmissione del virus.

Le raccomandazioni che sono state fornite dal gruppo di studio KDIGO [2] sono simili a quelle in precedenza emanate dai CDC [1] (full text). L'uso di macchine di dialisi dedicate non è raccomandato.

Viene inoltre raccomandato lo screening periodico dei pazienti in emodialisi per la ricerca degli anticorpi anti-HCV. Nel caso di Centri Dialisi con diffusione molto elevata di HCV, nonostante l'applicazione delle misure sopra riportate, può essere considerata una strategia locale di isolamento; i pazienti anti-HCV positivi dovrebbero essere dializzati in una sala oppure in un'area o turno dialisi dedicati [2]. Non c'è invece evidenza convincente riguardo l'uso di macchine dedicate per i pazienti anti-HCV positivi [2]. È da sottolineare come una persistente diffusione nosocomiale di HCV nei Centri Dialisi nonostante l'applicazione delle norme sopra riportate sia una situazione deplorabile che implica la trasmissione di agenti patogeni diversi da HCV.

La diffusione di HCV nei Centri Dialisi del mondo industrializzato ha subito un importante decremento negli ultimi anni [45], grazie all'attuazione delle procedure di controllo universali e specifiche per la dialisi. Tuttavia, focolai epidemici di epatite C nei Centri Dialisi del mondo industrializzato continuano ad essere riportati anche di recente, testimoniando un'incompleta applicazione delle misure sopra riportate [46] (full text) [47].

Vaccinazione anti-epatite B nei dializzati

A differenza di quanto succede per l'epatite C, abbiamo a disposizione un vaccino contro l'epatite B. Il vaccino attualmente raccomandato dai CDC è un vaccino ricombinante che si somministra per via intramuscolare (m. deltoide) [1] (full text). La risposta al vaccino viene valutata mediante la misurazione dei pazienti responders – i pazienti responders sono coloro che, dopo il completamento del ciclo vaccinale, sviluppano anticorpi contro l'antigene di superficie di HBV (HBsAg) in concentrazione protettiva (>10 IU/mL). La risposta dei pazienti in dialisi al vaccino anti-epatite B è però mediocre- il numero dei pazienti responders è più basso rispetto a quanto riportato per i pazienti con funzione renale intatta (50% vs. 95%). Ancora, i dializzati responders mostrano anticorpi anti-HBs in concentrazione più bassa e con velocità di decadimento più rapida rispetto a quanto descritto per i soggetti con funzione renale normale. La ridotta immunogenicità del vaccino ricombinante anti- HBV nei pazienti in dialisi rispetto ai pazienti con funzione renale normale è innanzitutto da attribuire ad una disfunzione del sistema immunitario propria dell'uremia. Altre morbilità comunque concorrono a tale fenomeno; i pazienti in dialisi hanno una età anagrafica elevata [48] (full text), spesso hanno delle condizioni nutrizionali non ottimali [49], il diabete mellito è più frequente nella popolazione in dialisi rispetto alla popolazione generale. Inoltre, una depurazione dialitica non ottimale può favorire una mediocre risposta immune al vaccino HBV [50].

Per ovviare alla ridotta immunogenicità del vaccino anti-epatite B in dialisi, sono stati proposti protocolli di vaccinazione con dosi doppie o con una dose supplementare. I CDC raccomandano 4 somministrazioni di vaccino ricombinante con doppia dose (Engerix- B, 20 mcg x 2 ogni dose) ai mesi 0, 1, 2, e 6 [1] (full text). Viene raccomandato di monitorare annualmente gli anticorpi anti- HBs nei pazienti responders ed è suggerita una dose di richiamo ogni volta che il titolo degli anticorpi anti-HBs è inferiore alla concentrazione protettiva (<10 mU/mL).

Molti autori hanno cercato di migliorare l'immunogenicità del vaccino anti-epatite B attraverso l'uso di immunostimolanti oppure immuno-modulanti (timopentina, levamisolo, interleukina-2, etc). Si tratta di sostanze spesso costose, inoltre i risultati sull'immunogenicità sono stati spesso insoddisfacenti [50]. Negli ultimi anni, è stato proposto un protocollo di vaccinazione anti-epatite B che prevedeva la somministrazione intradermica di vaccino anti-epatite B; la frequenza dei responders è più elevata dopo somministrazione intradermica di vaccino ma gli anticorpi anti-HBs nei pazienti responders decadono più rapidamente rispetto alla somministrazione intramuscolo [51]. In definitiva, la risposta immune al vaccino anti-epatite B nei pazienti in dialisi continua a non essere ottimale ancora oggi.

Il vaccino anti-epatite B è sicuramente utilizzato in modo insufficiente nella popolazione in dialisi. La ridotta immunogenicità del vaccino anti-epatite B è una delle cause del ridotto uso nei pazienti in dialisi. Per tale motivo, infatti, i pazienti sono riluttanti a sottoporsi alla vaccinazione ed i clinici non lo raccomandano a sufficienza. Esistono (almeno negli USA) delle perplessità riguardo il costo del ciclo vaccinale. In passato ci sono state sicuramente delle incertezze legate alla sicurezza del vaccino epatite B. In realtà il vaccino ricombinante anti-epatite B è sicuro, ed in Italia viene offerto gratuitamente anche ai pazienti in dialisi.

Misure di prevenzione contro la diffusione di HIV nei Centri Dialisi

L'ultima indagine epidemiologica eseguita dai CDC circa la prevalenza dei pazienti HIV positivi in dialisi è stata pubblicata nel 2005 e riguarda l'anno solare 2002. La frequenza era pari a 1,5% (4.019/263.820) [5]. La più importante casistica europea (EuroSIDA survey) ha mostrato una prevalenza di pazienti HIV- positivi in dialisi del 0,54% (81/14.876) nel 2006 [52]. La sopravvivenza dei pazienti HIV- positivi in dialisi è migliorata drammaticamente in virtù dell'introduzione della terapia anti- retro virale; l'emodialisi e la dialisi peritoneale sembrano offrire tassi di sopravvivenza simili.

Il virus HIV sembra essere poco resistente all'ambiente esterno, la sua concentrazione nei liquidi corporei è più bassa rispetto a virus HBV e HCV; è stato calcolato un rischio di siero conversione a seguito di una singola esposizione accidentale assai minore con HIV che con individui infetti da HBV o HCV. Pertanto, l'emodialisi è considerata un ambiente a basso rischio per la trasmissione di HIV; sono stati riportati alcuni focolai epidemici di HIV solamente nei Centri Dialisi dei paesi in via di sviluppo [53] [54] (full text). Le precauzioni standard e quelle specifiche per l'emodialisi sembrano sufficienti a prevenire la trasmissione di HIV nei Centri Dialisi. Non è stato raccomandato né l'isolamento né l'uso di macchine di dialisi dedicate per i pazienti HIV- positivi. I pazienti HIV positivi possono anche partecipare ai programmi di ri-uso dei filtri. Lo screening annuale dei pazienti in dialisi per la ricerca degli anticorpi anti- HIV non è raccomandato dai CDC [1] (full text) ma è suggerito da altri [29], [31].

Tabella 3. Prevenzione dell'infezione da virus a distribuzione ematica nei Centri Dialisi: Raccomandazioni correnti.

Hepatitis B virus (HBV)
Screening per HBsAg su unità di sangue
Precauzioni universali (Precauzioni standard)
Precauzioni specifiche per la Sala Dialisi
Isolamento dei pazienti HBsAg positivi
Vaccinazione anti-epatite B degli individui suscettibili (pazienti e personale)
Screening periodico per HBsAg (pazienti e personale)
Hepatitis C virus (HCV)
Screening per HCV su unità di sangue
Precauzioni universali (Precauzioni standard)
Precauzioni specifiche per la Sala Dialisi
Isolamento pazienti HCV positivi (Eccezionale)
Screening periodico per HCV (pazienti)
Human Immunodeficiency virus (HIV)
Screening per HIV su unità di sangue
Precauzioni universali (Precauzioni standard)
Precauzioni specifiche per la Sala Dialisi
Screening periodico per HIV (pazienti)

Ringraziamenti

Questo studio è stato finanziato in parte con il grant "Project Glomerulonephritis"; in memoria di Pippo Neglia.

Bibliografia

- [1] Recommendations for preventing transmission of infections among chronic hemodialysis patients. MMWR. Recommendations and reports : Morbidity and mortality weekly report. Recommendations and reports / Centers for Disease Control 2001 Apr 27;50(RR-5):1-43 (full text)
- [2] Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) KDIGO clinical practice guidelines for the prevention, diagnosis, evaluation, and treatment of hepatitis C in chronic kidney disease. Kidney international. Supplement 2008 Apr;(109):S1-99
- [3] Burdick RA, Bragg-Gresham JL, Woods JD et al. Patterns of hepatitis B prevalence and seroconversion in hemodialysis units from three continents: the DOPPS. Kidney international 2003 Jun;63(6):2222-9
- [4] Fissell RB, Bragg-Gresham JL, Woods JD et al. Patterns of hepatitis C prevalence and seroconversion in hemodialysis units from three continents: the DOPPS. Kidney international 2004 Jun;65(6):2335-42
- [5] Finelli L, Miller JT, Tokars JI et al. National surveillance of dialysis-associated diseases in the United States, 2002. Seminars in dialysis 2005 Jan-Feb;18(1):52-61
- [6] Johnson DW, Dent H, Yao Q et al. Frequencies of hepatitis B and C infections among haemodialysis and peritoneal dialysis patients in Asia-Pacific countries: analysis of registry data. Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association 2009 May;24(5):1598-603 (full text)
- [7] Hung KY, Lee KC, Yen CJ et al. Revised cutoff values of serum aminotransferase in detecting viral hepatitis among CAPD patients: experience from Taiwan, an endemic area for hepatitis B. Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association 1997 Jan;12(1):180-3 (full text)
- [8] Ferreira RC, Teles SA, Dias MA et al. Hepatitis B virus infection profile in hemodialysis patients in Central Brazil: prevalence, risk factors, and genotypes. Memorias do Instituto Oswaldo Cruz 2006 Sep;101(6):689-92 (full text)
- [9] Grzegorzewska AE, Kurzawska-Firlej D, Swiderski A et al. [Infections with hepatitis B virus in hemodialysis units of Wielkopolska]. Przegląd epidemiologiczny 2008;62(1):29-37
- [10] Bosevska G, Kuzmanovska G, Sikole A et al. Screening for hepatitis B, C and HIV infection among patients on haemodialysis (cross sectional analysis among patients from two dialysis units in the period January to July 2005). Prilozi / Makedonska akademija na naukite i umetnostite, Oddelenie za biologski i medicinski nauki = Contributions / Macedonian Academy of Sciences and Arts, Section of Biological and Medical Sciences 2009 Dec;30(2):159-74
- [11] El-kader Y, El-Ottol A, Elmanama AA, Ayesh BM et al. Prevalence and risk factors of hepatitis B and C viruses among haemodialysis patients in Gaza strip, Palestine. Virology journal 2010 Sep 1;7:210 (full text)
- [12] Mina P, Georgiadou SP, Rizos C et al. Prevalence of occult hepatitis B virus infection in haemodialysis patients from central Greece. World journal of gastroenterology : WJG 2010 Jan 14;16(2):225-31 (full text)
- [13] Moreira RC, Deguti MM, Lemos MF et al. HBV markers in haemodialysis Brazilian patients: a prospective 12-month follow-up. Memorias do Instituto Oswaldo Cruz 2010 Feb;105(1):107-8 (full text)
- [14] Idrees MK, Batool S, Ahmed E et al. Hepatitis B virus among maintenance haemodialysis patients: a report from Karachi, Pakistan. JPMA. The Journal of the Pakistan Medical Association 2011 Dec;61(12):1210-4
- [15] Alashek WA, McIntyre CW, Taal MW et al. Hepatitis B and C infection in haemodialysis patients in Libya: prevalence, incidence and risk factors. BMC infectious diseases 2012 Oct 20;12:265 (full text)
- [16] Etemadi J, Somi MH, Ardalan MR et al. Prevalence and risk factors of hepatitis B infection among hemodialysis patients in Tabriz: a multicenter report. Saudi journal of kidney diseases and transplantation : an official publication of the Saudi Center for Organ Transplantation, Saudi Arabia 2012 May;23(3):609-13 (full text)
- [17] Gasim GI, Hamdan HZ, Hamdan SZ et al. Epidemiology of hepatitis B and hepatitis C virus infections among hemodialysis patients in Khartoum, Sudan. Journal of medical virology 2012 Jan;84(1):52-5
- [18] Su Y, Yan R, Duan Z et al. Prevalence and risk factors of hepatitis C and B virus infections in hemodialysis patients and their spouses: a multicenter study in Beijing, China. Journal of medical virology 2013 Mar;85(3):425-32
- [19] Li H, Wang S. Hepatitis C viral infection in a Chinese haemodialysis unit. Chin Med J 2010; 123: 3574-3577.
- [20] Selm SB Prevalence of hepatitis C virus infection among hemodialysis patients in a single center in Yemen. Saudi journal of kidney diseases and transplantation : an official publication of the Saudi Center for Organ Transplantation, Saudi Arabia 2010 Nov;21(6):1165-8 (full text)
- [21] Khan S, Attaullah S, Ali I et al. Rising burden of Hepatitis C Virus in hemodialysis patients. Virology journal 2011;8:438 (full text)
- [22] Baby M, Fongoro S, Konaté MK et al. [Prevalence and risk factors of hepatitis C virus infection in chronic hemodialysis patients at the University Hospital of Point G, Bamako, Mali]. Le Mali medical 2011;26(2):12-5
- [23] Joukar F, Besharati S, Mirpour H et al. Hepatitis C and hepatitis B seroprevalence and associated risk factors in hemodialysis patients in Guilan province, north of Iran: HCV and HBV

seroprevalence in hemodialysis patients. *Hepatitis monthly* 2011 Mar;11(3):178-81

[24] Khodir SA, Alghateb M, Okasha KM et al. Prevalence of HCV infections among hemodialysis patients in Al Gharbiyah Governorate, Egypt. *Arab journal of nephrology and transplantation* 2012 Sep;5(3):145-7 (full text)

[25] Tokars JI, Alter MJ, Favero MS et al. National surveillance of dialysis associated diseases in the United States, 1991. *ASAIO journal (American Society for Artificial Internal Organs : 1992)* 1993 Oct-Dec;39(4):966-75

[26] Blaich A, Manz M, Dumoulin A et al. Reactivation of hepatitis B virus with mutated hepatitis B surface antigen in a liver transplant recipient receiving a graft from an antibody to hepatitis B surface antigen- and antibody to hepatitis B core antigen-positive donor. *Transfusion* 2012 Sep;52(9):1999-2006 (full text)

[27] Allain JP, Mihaljevic I, Gonzalez-Fraile MI et al. Infectivity of blood products from donors with occult hepatitis B virus infection. *Transfusion* 2013 Jul;53(7):1405-1415

[28] Lombardi M, Cherubini C [Neglect of special precautions is a real clinical risk in dialysis]. *Giornale italiano di nefrologia : organo ufficiale della Società italiana di nefrologia* 2009 Sep-Oct;26(5):625-31

[29] Kociuba K, Suranyi M. "Consensus Statement – 2001. Recommendations for Hepatitis B, C, and HIV in maintenance dialysis patients" A consensus statement produced for and by the dialysis and transplant subcommittee of the AKF and the ANZSN.

[30] The Canadian Society of Nephrology, 2005 "Recommendations from the Ad Hoc Committee on The Prevention of Transmission of Blood-Borne Pathogens in Haemodialysis Patients".

[31] South African Renal Society (SARS), 2006. Guidelines for the optimal care of patients on chronic dialysis in South Africa

[32] Blood Borne Virus Infection. The Renal Association.

[33] APIC (Association for professionals in infection control and epidemiology). Guide to the elimination of infections in haemodialysis. An APIC Guide, 2010

[34] Elamin S, Abu-Aisha H Prevention of hepatitis B virus and hepatitis C virus transmission in hemodialysis centers: review of current international recommendations. *Arab journal of nephrology and transplantation* 2011 Jan;4(1):35-47 (full text)

[35] Centers for Disease Control and Prevention: Hepatitis- control measures for hepatitis B in dialysis centers. *Viral Hepatitis Investigations and Control Series*, 1977.

[36] Tokars JI, Alter MJ, Favero MS et al. National surveillance of dialysis associated diseases in the United States, 1992. *ASAIO journal (American Society for Artificial Internal Organs : 1992)* 1994 Oct-Dec;40(4):1020-31

[37] Tokars JI, Alter MJ, Miller E et al. National surveillance of dialysis associated diseases in the United States--1994. *ASAIO journal (American Society for Artificial Internal Organs : 1992)* 1997 Jan-Feb;43(1):108-19

[38] Favero M, Alter M. The re-emergence of hepatitis B virus infection in haemodialysis centers. *Semin Dial* 1996; 9: 373-374.

[39] Kellerman S, Alter MJ Preventing hepatitis B and hepatitis C virus infections in end-stage renal disease patients: back to basics. *Hepatology (Baltimore, Md.)* 1999 Jan;29(1):291-3

[40] Blumberg A, Zehnder C, Burckhardt JJ et al. Prevention of hepatitis C infection in haemodialysis units. A prospective study. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 1995;10(2):230-3

[41] Taskapan H, Oymak O, Dogukan A et al. Patient to patient transmission of hepatitis C virus in hemodialysis units. *Clinical nephrology* 2001 Jun;55(6):477-81

[42] Petrosillo N, Gilli P, Serraino D et al. Prevalence of infected patients and understaffing have a role in hepatitis C virus transmission in dialysis. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation* 2001 May;37(5):1004-10

[43] Gilli P, Soffritti S, De Paoli Vitali E et al. Prevention of hepatitis C virus in dialysis units. *Nephron* 1995;70(3):301-6

[44] Jadoul M, Cornu C, van Ypersele de Strihou C et al. Universal precautions prevent hepatitis C virus transmission: a 54 month follow-up of the Belgian Multicenter Study. *The Universitaires Cliniques St-Luc (UCL) Collaborative Group. Kidney international* 1998 Apr;53(4):1022-5 (full text)

[45] Jadoul M, Barril G Hepatitis C in hemodialysis: epidemiology and prevention of hepatitis C virus transmission. *Contributions to nephrology* 2012;176:35-41

[46] Centers for Disease Control and Prevention (CDC) Hepatitis C virus transmission at an outpatient hemodialysis unit--New York, 2001-2008. *MMWR. Morbidity and mortality weekly report* 2009 Mar 6;58(8):189-94 (full text)

[47] Thompson ND, Novak RT, Datta D et al. Hepatitis C virus transmission in hemodialysis units: importance of infection control practices and aseptic technique. *Infection control and hospital epidemiology : the official journal of the Society of Hospital Epidemiologists of America* 2009 Sep;30(9):900-3

[48] Fabrizi F, Martin P, Dixit V et al. Meta-analysis: the effect of age on immunological response to hepatitis B vaccine in end-stage renal disease. *Alimentary pharmacology & therapeutics* 2004 Nov 15;20(10):1053-62 (full text)

[49] Fabrizi F, Dixit V, Martin P et al. Meta-analysis: the impact of nutritional status on the immune response to hepatitis B virus vaccine in chronic kidney disease. *Digestive diseases and sciences* 2012 May;57(5):1366-72

[50] Fabrizi F, Lunghi G, Poordad FF et al. Novel perspectives on hepatitis B vaccine in dialysis population. *The International journal of artificial organs* 2002 Mar;25(3):174-81

[51] Fabrizi F, Dixit V, Messa P et al. Intradermal vs intramuscular vaccine against hepatitis B infection in dialysis patients: a meta-analysis of randomized trials. *Journal of viral hepatitis* 2011 Oct;18(10):730-7

[52] Trullas JC, Mocroft A, Cofan F et al. Dialysis and renal transplantation in HIV-infected patients: a European survey. *Journal of acquired immune deficiency syndromes (1999)* 2010 Dec 15;55(5):582-9

[53] CDC. HIV transmission in a dialysis center- Columbia, 1991-1993. *MMWR* 1995; 44: 404-405, 411-412.

[54] El Sayed NM, Gomatos PJ, Beck-Sagué CM et al. Epidemic transmission of human immunodeficiency virus in renal dialysis centers in Egypt. *The Journal of infectious diseases* 2000 Jan;181(1):91-7 (full text)