

Epidemiologia e prevenzione dell'infezione da HCV nei centri di dialisi

Laura CIALDEA (a), Luciano SAGLIOCCA (b) e Alfonso MELE (a)

(a) Laboratorio di Epidemiologia e Biostatistica, Istituto Superiore di Sanità, Roma

(b) Osservatorio Epidemiologico Regione Campania, Napoli

Riassunto. - Da molti studi epidemiologici è emerso che gli emodializzati sono ad alto rischio di infezione da HCV ("hepatitis C virus"). In questa rassegna vengono riportati i dati emersi da studi di prevalenza e di incidenza condotti in alcuni centri di dialisi: la prevalenza di anticorpi anti-HCV negli emodializzati oscilla dal 20% al 38%. Da queste indagini emerge inoltre che i test immunologici abitualmente impiegati nella diagnosi di laboratorio (ELISA e RIBA) possono sottostimare la reale prevalenza dell'infezione da HCV. I fattori di rischio più importanti nell'ambito della dialisi (trasfusioni e tempo di dialisi) non sono sufficienti a spiegare completamente l'alta prevalenza di soggetti anti-HCV positivi tra i dializzati. Secondo alcuni autori la contaminazione ambientale, causata da una non corretta applicazione delle tecniche di asepsi e disinfezione, potrebbe essere la causa più importante di questa infezione tra i dializzati.

Parole chiave: emodialisi, infezione da HCV.

Summary (*Epidemiology and prevention of HCV infection in dialysis centers*). - From many epidemiological studies comes out that haemodialysis patients are at high risk of hepatitis C virus (HCV) infection. This review shows the results of several prevalence and incidence studies carried out in dialysis centres. The prevalence of anti-HCV antibodies in haemodialysis patients varies from 20% to 38%. From these surveys comes out that serodiagnostic tests, usually employed in laboratory diagnosis (ELISA and RIBA), may underestimate the true prevalence of HCV infection. The very important risk factors in the haemodialysis units are blood transfusion and the length of time on haemodialysis. Nevertheless, these are not sufficient to explain completely the high prevalence of subjects HCV positive among the dialysis patients. Contamination of environmental surfaces, caused by a non correct application of the asepsis and disinfection techniques, could be, according to several authors, the more important cause of this infection among the dialysis patients.

Key words: haemodialysis, HCV infection.

Introduzione

Molte indagini epidemiologiche hanno evidenziato che gli emodializzati sono ad alto rischio di infezione da HCV ("hepatitis C virus") e possono rappresentare una importante riserva naturale del virus, che può essere trasmesso anche attraverso vie non trasfusionali (esposizione occupazionali, trasmissione parenterale inapparente, rapporti sessuali) [1].

Numerosi studi hanno dimostrato che circa il 20-30% dei pazienti dializzati risulta positivo alla ricerca anticorpale anti-HCV [2-4]. Altri autori riportano dati di prevalenza fino al 40% [5]. La variabilità è spiegata in parte dalla metodica utilizzata. Inoltre, prima che fosse disponibile il test anti-HCV, sono state riferite epidemie di epatite non A-non B in centri di dialisi (con tassi di attacco fino al 27%) [6].

Nell'Istituto di Nefrologia S. Orsola dell'Università di Bologna è stata condotta un'indagine per ricercare anticorpi anti-HCV in 185 pazienti emodializzati cronici.

Le stime di prevalenza sono passate dal 20%, utilizzando un test ELISA di prima generazione, al 38% usando un test ELISA di seconda generazione (più sensibile e più specifico) [7].

Uno studio condotto su donatori di sangue coinvolti in casi di epatite post-trasfusionale di tipo C, suggerisce la presenza di portatori del virus che non sono individuabili con gli attuali metodi per la ricerca di anticorpi anti-HCV [8]. Queste infezioni latenti potrebbero essere evidenziate da combinazioni di diversi test immunologici e, in popolazioni ad alto rischio, mediante la ricerca dell'HCV-RNA. In effetti la potenziale infettività di un liquido biologico non può basarsi che sulla evidenziazione diretta del virus, mediante le tecniche di amplificazione di alcune sequenze virali ("polymerase chain reaction", PCR), metodiche attualmente ancora molto complesse e onerose per poter essere utilizzate di routine.

In alcuni pazienti dializzati è stata evidenziata una infezione da HCV che non era stata rilevata dai test immunologici di routine (ELISA, RIBA, ecc.). L'HCV-

RNA (rilevato con il metodo "reverse transcription-polymerase chain reaction", RT-PCR) era presente in 10 di 15 pazienti risultati anti-HCV negativi mediante test ELISA di prima generazione. Peraltro solo 15 dei 169 pazienti positivi col test immunologico ELISA di prima generazione erano anche HCV-RNA positivi. Ciò indica che i valori di sensibilità e specificità del test ELISA (utilizzando il metodo RT-PCR come riferimento) sono rispettivamente del 33% e del 91%. Questi risultati suggeriscono che i test immunologici abitualmente impiegati per la ricerca dell'HCV sottostimano la vera prevalenza dell'infezione in popolazioni ad alto rischio [9].

Fattori di rischio

Secondo numerosi studi epidemiologici le trasfusioni di sangue rappresentano il fattore di rischio più importante [3, 10]. Tuttavia in letteratura sono riportati casi di pazienti anti-HCV positivi che non avevano mai subito trasfusioni e che avevano come unico fattore di rischio quello di essere dializzati in unità dove venivano trattati anche pazienti HCV positivi [4].

Il rischio di infezione da HCV in pazienti dializzati, anche in quelli mai trasfusi, risulta associato alla durata del trattamento di dialisi [4, 11]. In Germania è stato condotto uno studio su 1107 pazienti provenienti da 10 centri di dialisi: è risultato che la prevalenza di soggetti anti-HCV positivi aumenta in modo significativo con l'aumentare del tempo di dialisi. La positività al test anti-HCV è stata del 10% in pazienti in dialisi da almeno un anno e del 48% in pazienti con più di 10 anni di dialisi. Inoltre, otto pazienti HCV positivi non avevano mai ricevuto trasfusioni, mentre alcuni pazienti HCV negativi erano politrasfusi (da 10 a 100 trasfusioni). Evidentemente esistono altre modalità di trasmissione del virus oltre quella attraverso il sangue trasfuso [12].

L'HCV può essere introdotto nella unità dialitica attraverso pazienti precedentemente trasfusi o attraverso pazienti con comportamenti a rischio (per es. tossicodipendenti). La contaminazione di strumenti e superfici ambientali è considerata una importante via di trasmissione dell'infezione nelle unità di dialisi. Da uno studio retrospettivo condotto su 177 pazienti emodializzati per almeno un anno, è risultato che il 27,7% dei non trasfusi (15/54) e il 25% dei trasfusi (31/123) aveva contratto una epatite non A-non B. Questi dati supportano l'ipotesi che devono esserci altre modalità di trasmissione (oltre la trasfusione). Gli autori ipotizzano che la contaminazione ambientale possa essere la più frequente modalità di diffusione dell'infezione nelle unità di dialisi [13]. Il diffondersi dell'infezione tra i dializzati potrebbe pertanto essere efficacemente controllato soprattutto con l'applicazione rigorosa delle tecniche di asepsi e disinfezione per tutti gli strumenti, macchine, superfici ambientali, ecc.) [14-17].

L'uso della stessa macchina di dialisi può giocare un ruolo fondamentale nella diffusione del virus: si suppone che il virus possa attraversare la membrana di dialisi e contaminare il circuito di dialisi. L'HBV ("hepatitis B virus") è efficacemente trattenuto da filtri con pori di diametro di 40 nm; l'HCV da filtri con pori di 35 nm e l'HIV di 105 nm. I pori della membrana di dialisi sono in media molto più piccoli di 35 nm. Questo dovrebbe teoricamente impedire il passaggio del virus attraverso la membrana dialitica. Dobbiamo però considerare che il range di grandezza dei pori varia enormemente e che l'ampiezza dei pori può variare in differenti condizioni operative. Si possono inoltre verificare microfratture durante le operazioni di assemblaggio del filtro e durante la dialisi: non possiamo quantificare il fenomeno, ma questo potrebbe pregiudicare l'integrità e la sicurezza della membrana e permettere quindi il passaggio del virus [18]. In ogni caso questa modalità di trasmissione dovrebbe avere un ruolo ormai limitato, dal momento che la normativa vigente vieta il riuso del filtro e di ogni altro materiale monouso.

Misure di prevenzione

Per quanto riguarda l'uso di attrezzature separate per pazienti HCV positivi e negativi (stanze, macchine di dialisi) e anche del personale medico e infermieristico, vanno fatte alcune considerazioni. Questa misura di prevenzione si è dimostrata efficace nel limitare la diffusione dell'HBV nelle unità di dialisi. L'emanazione di raccomandazioni specifiche (misure barriera, disinfezione e sterilizzazione) e il trattamento di soggetti HBsAg positivi mediante macchine dedicate e in ambienti separati, ha portato a una drastica riduzione della prevalenza e dell'incidenza dell'infezione da virus B. Negli emodializzati americani in 12 anni si è passati da una prevalenza del 7,8% all'1,7% e da una incidenza del 3% allo 0,2% [19, 20].

In base a questa esperienza la separazione dei pazienti HCV positivi sembra quindi una misura preventiva efficace per evitare la trasmissione del virus C nelle unità di dialisi [21]. Tuttavia, anche in accordo con le indicazioni del CDC (Centers for Disease Control and Prevention) statunitense, non si ritiene utile estendere alla prevenzione dell'infezione da HCV le indicazioni disponibili per l'HBV, per i seguenti motivi:

- rischio di reinfezione in soggetti anti-HCV positivi in rapporto ai diversi genotipi di HCV presenti. Esistono infatti ceppi del virus C sufficientemente diversi da causare reinfezioni [22, 23]. C'è quindi la possibilità che pazienti HCV positivi, che vengono destinati ad attrezzature separate, possano subire reinfezioni in seguito a contaminazione da parte di pazienti affetti da epatite C di ceppo virale differente [14];

- problemi di sensibilità delle attuali metodiche di laboratorio con la possibilità di risultati falsamente positivi: ciò comporterebbe che pazienti in realtà non

infetti utilizzerebbero apparecchi riservati a pazienti HCV positivi; viceversa, l'evenienza di risultati falsamente negativi comporterebbe che pazienti in realtà infetti utilizzerebbero le stesse macchine riservate ai non infetti in un contesto di falsa sicurezza e con un conseguente allentamento delle misure di prevenzione [19].

Da quanto finora esposto, le strategie di controllo dell'infezione virale epatitica (sia B sia C) nei pazienti emodializzati devono includere i seguenti punti:

- riduzione della necessità di trasfusioni (ad es. uso di eritropoietina negli anemici anziché sangue in toto);
- utilizzo di circuiti monouso;
- per apparecchi con circuiti non totalmente a perdere, sterilizzazione o disinfezione chimica dopo ogni trattamento;
- istruzione del personale per la corretta applicazione delle misure di prevenzione generale (disinfezione delle superfici con ipoclorito di sodio, adozione di tecniche barriera, precauzione nell'uso di aghi e strumenti taglienti).

L'integrazione delle misure generali di asepsi con le misure preventive specifiche relative alla dialisi, sembra attualmente la strategia migliore da seguire per limitare la diffusione dell'infezione da HCV nelle unità di dialisi.

Ringraziamenti

Si ringrazia il Dott. Giuseppe Traversa per il suo prezioso contributo nella revisione di questo manoscritto.

Ricevuto il 22 dicembre 1994.

Accettato l'8 marzo 1995.

BIBLIOGRAFIA

1. PETRARULO, F., MAGGI, P., SACCHETTI, A., PALLOTTA, G., DAGOSTINO, F. & BASILE, C. 1992. HCV infection occupational hazard at dialysis units and virus spread, among relatives of dialyzed patients. *Nephron* **61**: 302-303.
2. DENTICO, R., VOLPE, A., BUONGIORNO, R., CARLONE, A., CARBONE, A. & MANNO, M. 1992. Hepatitis C virus in hemodialysis patients. *Nephron* **61**: 307-308.
3. SCIPIONI, F., DI FILIPPO, L., MACCARONE, M., VIOLA, D., RUZZI, L. & TERZILLI, R. 1992. HCV in a group of chronic hemodialysis patients. *Nephron* **61**: 362.
4. PETROSILLO, N., SCACCIA, F., PURO, V. & IPPOLITO, G. 1993. Hepatitis C transmission in dialysis. *Nephron* **63**: 115.
5. BRACCHI, O., ORAZI, E., LUPI, G.P., BRONZIERI, C., CORNALBA, L. & GRASSI, C. 1992. Hepatitis C: reality of a renal unit. *Nephron* **61**: 369-370.
6. ALTER, H.J., FAVERO, M.S., MOYER, L.A. *et al.* 1990. National surveillance of dialysis-associated diseases in the United States, 1988. *ASAIO Trans.* **36**: 107-130.
7. MOSCONI, G., CAMPIERI, C., MINIERO, R., COLI', L., ORSI, C., LA MANNA, G., DE SANCTIS, L.B., STEFONI, S., SPROVIERI, G. & BONOMINI, V. 1992. Epidemiology of hepatitis C in a population of hemodialysis patients. *Nephron* **61**: 298-299.
8. VILLA, E., ERRET, I., PALMA, M.D. *et al.* 1991. HCV-RNA in serum of asymptomatic blood donors involved in post-transfusion hepatitis (PTH). *J. Hepatol.* **13**: 256-259.
9. SAKAMOTO, N., ENOMOTO, N., MARUMO, F. & SATO, C. 1993. Prevalence of hepatitis C virus infection among long-term care hemodialysis patients: detection of hepatitis C virus RNA in plasma. *J. Med. Virol.* **39**: 11-15.
10. IPPOLITO, E., ATERINI, S., SALVADORI, M., D'ELIA, G. & AMATO, M. 1992. HCV incidence in a dialysis center: preliminary reports. *Nephron* **61**: 375-376.
11. MANESCALCHI, F., DE MAJO, E., BERTONI, E., MARTINELLI, F., PARRI, F., CICCARELLI, C., BACCARO, C., LO NOSTRO, A. & COMODO, N. 1992. Anti-hepatitis C virus epidemiological study in two dialysis centers in Florence. *Nephron* **61**: 342-343.
12. SCHLIPKOTER, U., ROGGENDORF, M., ERNST, G. *et al.* 1990. Hepatitis C virus antibodies in haemodialysis patients. *Lancet* **335**: 14.
13. MARCHESI, D., ARICI, C., POLETTI, E., MINGARDI, G., MINOLA, E. & MECCA, G. 1988. Outbreak of Non-A, Non-B hepatitis in centre haemodialysis patients: a retrospective analysis. *Nephrol. Dial. Transplant.* **3**: 795-799.
14. CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. 1994. *Hepatitis surveillance*. CDC, Atlanta. (Report, 55).
15. FAVERO, M.S. 1985. Recommended precaution for patients undergoing hemodialysis who have AIDS or non-A non-B hepatitis. *Infect. Control* **6**: 304-305.
16. ALTER M.J., FAVERO, M.S. & MAYNARD J. E. 1986. Impact of infection control strategies on the incidence of dialysis associated hepatitis in the United States. *J. Infect. Dis.* **153**: 1149-1151.
17. CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. 1988. Universal precautions for prevention of transmission of human immunodeficiency virus, hepatitis B virus and other bloodborne pathogens in health-care setting. Update. *MMWR* **37**: 377-382, 387-388.
18. CHIARAMONTE, S., TAGGER, A., RIBERO, M.L., GROSSI, A., MILAN, M. & LA GRECA, G. 1992. Prevention of viral hepatitis in dialysis units: isolation and technical management of dialysis. *Nephron* **61**: 287-289.
19. IPPOLITO, C., PETROSILLON, N. & GUZZANTI, E. 1992. Rischio di infezione da HIV e da altri patogeni a trasmissione ematica in emodialisi. *G. Ital. AIDS* **3**: 189-202.
20. CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. 1977. *Control measures for hepatitis B in dialysis centers*. CDC, Atlanta. (Viral Hepatitis Investigations and Control Series).
21. PASCUAL, J., TERUEL, J.L., LIANO, F. & ORTUNO, J. 1993. Home hemodialysis protects against hepatitis C virus transmission. *Nephron* **64**: 314.
22. LAI, M.E., MAZZOLENI, A.P., ARGIOLO, F., DE VIRGILIS, S., BALESTRIERI, A., PURCELL, R.H., CAO, A. & FARCI, P. 1994. Hepatitis C virus in multiple episode in polytransfused thalassemic children. *Lancet* **342**: 388-390.
23. FARCI, P., ALTER, H.G., GOVINDARAJAN, S. *et al.* 1992. Lack of protective immunity against reinfection with hepatitis C virus. *Science* **258**: 135-140.