

Waterbehandeling voor hemodialyse en online hemo(dia)filtratie

Richtlijn Nederlandse Federatie voor Nefrologie, NfN-watercommissie

Verantwoording

Deze richtlijn is tot stand gekomen na uitvoerige discussie binnen de waterkwaliteitscommissie van de NFN.

Ten tijde van het verschijnen van de richtlijn 2013 bestaat deze commissie uit:

Dr. J.J.G. Offerman, internist-nefroloog (voorzitter)

Mw. Dr. B.C. van Jaarsveld, internist-nefroloog (secretaris)

Mw. Dr. M. van Buren, internist-nefroloog

Dr. F.J. van Ittersum, internist-nefroloog

Prof dr. J.P. Kooman, internist-nefroloog

Dr. A.J. Luik, internist-nefroloog

Drs. N. Oldenhof, ziekenhuisapotheker, mede namens de Nederlandse Vereniging van Ziekenhuisapothekers

Dhr. R. Smit, dialysetechnicus, mede namens de Vereniging van Dialyse Technici

Dr. D. J. Touw, ziekenhuisapotheker en klinisch farmacoloog, mede namens de Nederlandse Vereniging van Ziekenhuisapothekers, lid Expert Group van Europese Farmacopee

Mw. Dr. T.A.M. Trienekens, arts-microbioloog, mede namens de Nederlandse Vereniging voor Medische Microbiologie

Aan eerdere versies van deze richtlijn hebben meegewerkt:

Dr. A.J. Baars, Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu

Dr. D. de Kaste, apotheker, Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu

Dr. Ir. J. A. Luijten, Directeur Waterleidinglaboratorium Zuid, Breda

Mw. Dr. D.E.M.M. Vendrig, destijds werkzaam bij de Inspectie voor de Gezondheidszorg

Dr. A. de Jong, apotheker

Contactpersoon NfN-watercommissie, b.jaarsveld@vumc.nl

Inhoudsopgave	Pag
Overzicht appendices (in apart document)	4
Samenvatting	5
1. Inleiding	8
2. Wettelijke kaders van waterbehandeling voor hemodialyse en online HDF	10
3. Regelgeving drinkwater	12
4. Nomenclatuur en beschrijving van het zuiveringsproces	13
4a. Hemodialyse Figuur 1. Schema ter verduidelijking van nomenclatuur bij hemodialyse Tabel 1. Nomenclatuur vloeistoffen bij hemodialyse	13
4b. Online hemo(dia)filtratie Figuur 2. Schema's ter verduidelijking van nomenclatuur bij online HDF Figuur 2a. 3-filter systeem met disposable filter Figuur 2b. 2-filter systeem zonder disposable filter Figuur 2c. 2-filter systeem met disposable filter Tabel 2. Nomenclatuur vloeistoffen bij online HDF	14
5. Ontwerp van de waterbehandelingsinstallatie	16
6. Bouw van een nieuwe waterinstallatie	20
7. (An)organische stoffen: eisen en uitvoering	21
7a. Eisen leidingwater	21
7b. Eisen gezuiverd water Tabel 3. Eisen betreffende (an)organische stoffen voor hemodialyse en on line HDF	21
7c. Eisen dialysevloeistof Tabel 4. Biochemische eisen voor dialysevloeistof	23
7d. Eisen extra gezuiverd water	23

7e. Eisen extra gezuiverde dialysevloeistof	23
7f. Eisen steriele substitutievloeistof	23
7g. Toelichting op de eisen	23
7h. Uitvoering van de eisen voor (an)organische stoffen	25
8. Microbiologie en endotoxinen: eisen en uitvoering	26
8a. Achtergrond microbiologische kweken	26
8b. Achtergrond endotoxinebepaling Tabel 5. Bepalingstechnieken voor micro-organismen en endotoxinen	26
8c. Eisen kiemgetallen en endotoxinen Tabel 6. Microbiologische eisen en eisen voor endotoxinen bij hemodialyse Tabel 7. Microbiologische eisen en eisen voor endotoxinen bij online HDF	27
8d. Biofilm	28
8e. Uitvoering van periodieke desinfectie	28
8f. Uitvoering van microbiologische kweken Tabel 8. Advies monsterfrequentie microbiologisch onderzoek bij hemodialyse Tabel 9. Advies monsterfrequentie microbiologisch onderzoek bij hemodialyse en online HDF	28
8g. Uitvoering van onderzoek op endotoxinen	32
9. Thuishemodialyse	34
10. Waterbehandeling voor hemodialyse op de Intensive Care	36
11. Afspraken met het drinkwaterbedrijf	37
12. Verantwoordelijkheden	38
13. Geraadpleegde literatuur	40

Appendices: zie apart document

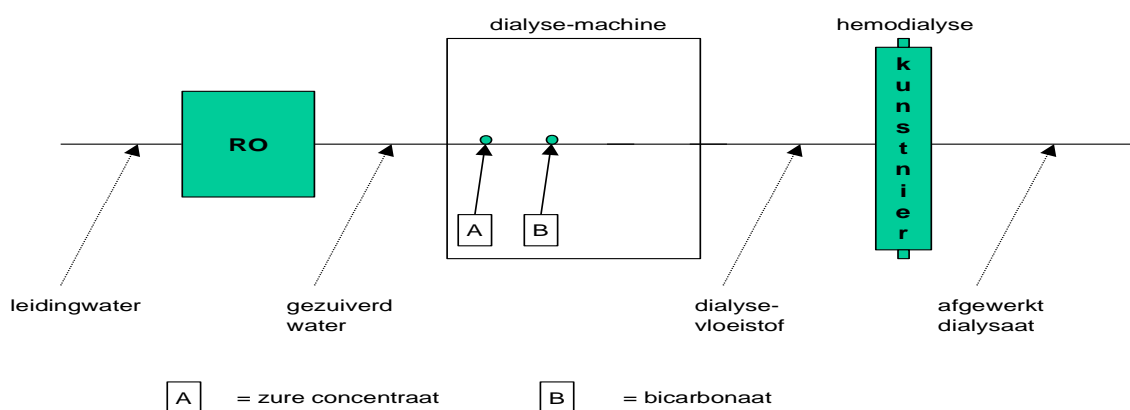
Appendix 1. Regelgeving drinkwater
Appendix 2. Bouw van de waterinstallatie
Appendix 3. Voorbeeld Prospectieve Risico Inventarisatie (PRI)
Appendix 4. Advies inzake anorganische stoffen in water ter bereiding van hemodiafiltratievloeistof (RIVM)
Appendix 5. Advies inzake verontreinigingen met gechloreerde koolwaterstoffen en benzeenderivaten in water ter bereiding van hemodiafiltratievloeistof (RIVM)
Appendix 6. Voorbeeld werkvoorschrift microbiologische controle van hemodialyse water
Appendix 7. Voorbeeld werkinstructie bij afwijkende uitslagen
Appendix 8. Voorbeeldbrief voor drinkwaterbedrijf

Samenvatting Richtlijn Waterbehandeling voor hemodialyse en online hemo(dia)filtratie.

In hoofdstuk 2 worden de wettelijke kaders van de waterbehandeling weergegeven. Door de unieke situatie in Nederland wordt het gebruikte water niet gezien als een medisch hulpmiddel, maar als een geneesmiddel, met de hieraan gestelde normen en eisen.

In hoofdstuk 3 staat de regelgeving rond het drinkwater in Nederland vermeld. Ook hierin bestaat er in Nederland een unieke situatie met strenge eisen aan de productie en levering van het drinkwater. Mede door deze strenge wettelijke eisen kunnen in deze richtlijn de controles zijn zoals ze staan weergegeven.

In hoofdstuk 4 staat de nomenclatuur vermeld met voorbeeldschema's van hemodialyse en online hemo(dia)filtratie. Hierin staan alle benamingen van het productiewater weergegeven met hun synoniemen (voor hemodialyse **tabel 1**, en voor online hemo(dia)filtratie **tabel 2**). Er staan voorbeeldschema's voor hemodialyse (**figuur 1**) en meerdere voorbeelden voor online hemo(dia)filtratie (**figuur 2 A t/m C**). Als voorbeeld staat figuur 1 hier afgebeeld.



In hoofdstuk 5 wordt een overzicht gegeven van het ontwerp van de waterbehandelingsinstallatie. Ook is hier aandacht besteed aan de periodieke desinfectie met hitte en ozon.

In hoofdstuk 6 staan de stappen weergegeven bij de bouw en ingebruikname van de waterbehandelingsinstallatie met de “Design Qualification” (DQ), “Installation Qualification” (IQ), “Operational Qualification” (OQ) en als laatste de “Performance Qualification” (PQ).

In hoofdstuk 7 staan voor de (an)organische stoffen de eisen en uitvoering vermeld. Vanwege de eerdergenoemde strenge wettelijke Nederlandse eisen aan het drinkwater hoeven niet alle elementen te worden gemeten. In **tabel 3** staan de eisen weergegeven en wat er gemeten moet worden in gezuiverd water. De bepalingfrequentie is eenmaal per jaar (per waterbehandelingsinstallatie). Ook wordt een toelichting op de eisen gegeven.

In hoofdstuk 8 staan voor de microbiologie en endotoxinen de eisen en uitvoering vermeld. De bepalingstechnieken voor beide staan weergegeven in **tabel 5**. De eisen voor microbiologie en endotoxinen staan voor hemodialyse in **tabel 6** en voor online hemo(dia)filtratie in **tabel 7**. Verder staan er tabellen met adviezen over monsterfrequentie voor microbiologisch en endotoxinen onderzoek bij hemodialyse in de validatie- en

controlefase (**tabel 8**) en ditzelfde voor de online hemo(dia)filtratie (**tabel 9**). Er wordt tevens aandacht besteed aan de werkwijze bij afwijkende testuitslagen.

Tabel 6. Microbiologische eisen en eisen voor endotoxinen bij hemodialyse

	Micro-organismen kve/ml	Endotoxinen IU/ml
Leidingwater	gemiddeld 100*	geen eis geformuleerd
Gezuiverd water	<100	<0,25
Dialysevloeistof	<100	<0,25

*conform Drinkwaterbesluit

Tabel 7. Microbiologische eisen en eisen voor endotoxinen bij online hemo(dia)filtratie

	Micro-organismen kve/ml	Endotoxinen IU/ml
Leidingwater	gemiddeld 100*	geen eis geformuleerd
Gezuiverd water	<100	<0,25
Extra gezuiverd water	<0,1	<0,05**
Extra gezuiverde dialysevloeistof	<0,1	<0,05**
Steriele Substitutievloeistof	< 0.000001***	<0,05**

*conform Drinkwaterbesluit

**concept eis Europese Farmacopee

***alleen te kweken indien Extra gezuiverde dialysevloeistof niet bemonsterd kan worden, zie tekst paragraaf 8f

Tabel 8. Advies monsterfrequentie microbiologisch onderzoek bij hemodialyse

	Validatiefase gedurende 1 maand		Controlefase	
	Microbiol. bepalingen	Endotoxinen bepalingen	Microbiol. bepalingen	Endotoxinen bepalingen
Waterinstallatie (begin ringleiding en diverse tap- punten ring)*	1x per week	1x per week	1x per 3 maanden	1x per 3 maanden
Eindpunt ringleiding	1x per week	1x per week	1x per maand	1x per 3 maanden
Dialysevloeistof	1x per week	1x per week	1x per 3 maanden	1x per 3 maanden

*gebruikelijk is om via een matrixstelsel te bemonsteren, zodat alle tappunten ooit bemonsterd worden

Tabel 9. Advies monsterfrequentie microbiologisch onderzoek bij online HDF en HF

	Validatiefase gedurende 3 maanden		Controlefase	
	<i>Microbiol. bepalingen</i>	<i>Endotoxinen bepalingen</i>	<i>Microbiol. bepalingen</i>	<i>Endotoxinen bepalingen</i>
Waterinstallatie (begin ringleiding en diverse tap- punten ring)*	1x per week	1x per week	1x per maand	1x per maand
Eindpunt ringleiding	1x per week	1x per week	1x per week	1x per maand
Extra gezuiverde dialysevloeistof	1x per week	1x per week	1x per 3 maanden	1x per 3 maanden

*gebruikelijk is om via een matrixsysteem te bemonsteren, zodat alle tappunten ooit bemonsterd worden

In hoofdstukken 9 t/m 12 wordt hemodialyse op andere locaties beschreven, wat het belang is van geregeld contact met het drinkwaterbedrijf, en de verantwoordelijkheden binnen de altijd op te richten Watercommissie.

1. Inleiding

In 1996 heeft de toenmalige Dialyse Groep Nederland een richtlijn "Water voor Dialyse" geschreven, met adviezen voor waterbehandeling en microbiologische normen. Ontwikkelingen op het gebied van hoogdoorlaatbare filters, en de introductie van online-hemo(dia)filtratie (HDF) maakten een herziening noodzakelijk, die verscheen in 2003. Bijzonder aan deze richtlijn was dat deze tot stand kwam met inbreng van diverse disciplines, en daardoor kennis vanuit diverse vakgebieden bundelde. Het huidige document is daarom niet alleen een richtlijn, maar kan ook dienen als informatief document voor diegenen met minder ervaring in waterbehandeling voor dialyse.

Na aanvullingen, respectievelijk in 2007 en 2010, zijn de laatste jaren diverse vragen en opmerkingen naar voren gekomen. Daarom zijn we in 2012 opnieuw met nefrologen, dialysetechnici, apothekers en artsen-microbiologen aan de slag gegaan om de huidige richtlijn samen te stellen. Deze is thans beschikbaar op de website van de Nederlandse Federatie voor Nefrologie, ook voor niet-leden van de NFN.

In de afgelopen jaren zijn er wijzigingen opgetreden in de regelgeving (zie ook hoofdstuk 3): het Waterleidingbesluit is vervangen door het Drinkwaterbesluit (23 mei 2011; <http://wetten.overheid.nl/BWBR0030111>) en de Drinkwaterwet (18 juli 2009; <http://wetten.overheid.nl/BWBR0026338/>). Ziekenhuizen dienen nu een gecertificeerde risicoanalyse te verrichten ten aanzien van Legionella. Dit heeft voor dialyseafdelingen geen directe consequenties.

Bij het opstellen van deze richtlijn zijn zowel de wensen van nefrologen, de verantwoordelijkheden van (ziekenhuis)apothekers, en de wettelijke eisen voor de bereiding van geneesmiddelen als randvoorwaarden genomen:

1. Vanuit de nefrologie:

- maximale kwaliteit van en diversiteit aan nierfunctievervangende behandeling;
- minimale toxiciteit van de dialysebehandeling.

2. Vanuit de ziekenhuisapotheek:

- waarborgen van kwaliteit van geneesmiddelen.

3. Vanuit de Inspectie voor de Gezondheidszorg:

- voldoen aan de chemische en microbiologische kwaliteitseisen zoals geformuleerd in de Europese Farmacopee (EF).

De bedoeling van deze richtlijn is te definiëren aan welke eisen het water dat gebruikt wordt voor de bereiding van dialysevloeistof moet voldoen in verschillende omstandigheden. Ook wordt beschreven aan welke eisen de uiteindelijke dialysevloeistof en substitutievloeistof moeten voldoen. De eisen voor centrumhemodialyse en centrum online HDF gelden ook voor decentrale locaties zoals de intensive care en de thuissituatie. Waar in deze richtlijn gesproken wordt over online hemodiafiltratie wordt ook online-hemofiltratie bedoeld.

Er is geen gerandomiseerd onderzoek beschikbaar dat de gevolgen voor de hemodialysepatiënt beschrijft van verschillende vormen van waterbehandeling. In de literatuur zijn spaarzame gegevens beschikbaar betreffende verontreiniging van dialysevloeistof en diverse overzichtsartikelen over waterbehandeling voor hemodialyse. Derhalve is de inhoud van deze richtlijn grotendeels gebaseerd op "expert opinions" vanuit diverse disciplines, binnen de grenzen van de wet.

Tijdens het tot stand komen van de huidige versie van de richtlijn, is de commissie geweest op diverse richtlijnen van het Nederlands Normalisatie-instituut (NEN). Nederland heeft internationale NEN-normen overgenomen waarin wordt afgeweken van de adviezen in deze richtlijn. Bij het overnemen van richtlijnen betreffende hemodialyse en behandeling van water

voor hemodialyse voor de Nederlandse situatie heeft geen overleg plaatsgevonden tussen NEN en de Nederlandse Vereniging voor Ziekenhuisapothekers, noch de Nederlandse Vereniging voor Medische Microbiologie, noch de Nederlandse Federatie voor Nefrologie, kortom met géén van de deskundigen op het gebied van waterbehandeling voor hemodialyse en online-HDF. De commissie conformeert zich daarom niet aan NEN-normen op dit gebied.

2. Wettelijke kaders van waterbehandeling voor hemodialyse en online-HDF

Regelmatig ontstaat de discussie of waterbehandeling voor hemodialyse valt onder de Geneesmiddelenwet, dat wil zeggen dat de dialysevloeistof moet worden gezien als een geneesmiddel, of onder de wet Medische hulpmiddelen en dat de dialysevloeistof is te zien als medisch hulpmiddel. Hemodialyse is historisch altijd beschouwd als medisch hulpmiddel, voor hemofiltratie en hemodiafiltratie ziet de Inspectie voor de Gezondheidszorg dat anders. Het is noodzakelijk hiervoor de wetteksten te raadplegen:

◆ *Geneesmiddelenwet 2007:*

Artikel 1

Lid 1. In deze wet en de daarop berustende bepalingen wordt verstaan onder:

b. geneesmiddel: een substantie of een samenstel van substanties die bestemd is om te worden toegediend of aangewend voor dan wel op enigerlei wijze wordt gepresenteerd als zijnde geschikt voor:

1° het genezen of voorkomen van een ziekte, gebrek, wond of pijn bij de mens;...

3° het herstellen, verbeteren of anderszins wijzigen van fysiologische functies bij de mens door een farmacologisch, immunologisch of metabolisch effect te bewerkstelligen; ...

◆ *Wet op de Medische Hulpmiddelen 2001:*

Artikel 1

Lid 1. In deze wet en de daarop berustende bepalingen wordt verstaan onder:

a. medisch hulpmiddel: elk instrument, toestel of apparaat, elke stof of elk ander artikel dat of die alleen of in combinatie wordt gebruikt, met inbegrip van de software die voor de goede werking ervan benodigd is, en dat of die door de fabrikant bestemd is om bij de mens voor de volgende doeleinden te worden aangewend:

– diagnose, preventie, bewaking, behandeling of verlichting van ziekten; ...

Het verrichten van een dialysebehandeling kan worden gezien als het verbeteren van de klaring (ex art 1 Geneesmiddelenwet), maar ook als verlichting van ziekten (ex art 1 Wet op de Medische Hulpmiddelen). Voor die situaties waarin een behandeling zowel onder de Geneesmiddelenwet als onder de wet Medische Hulpmiddelen kan vallen, heeft de Geneesmiddelenwet onder artikel 1 een apart lid opgenomen:

Artikel 1

Lid 6. Indien een product, voor zover het zijn kenmerken betreft, zowel voldoet aan de definitie van geneesmiddel als aan de definitie van een product in een andere wettelijke regeling, is deze wet (de Geneesmiddelenwet) onverminderd van toepassing ten aanzien van dat product.

Op grond van deze gecombineerde wetgeving wordt geconcludeerd dat een dialysebehandeling moet worden aangemerkt als een behandeling met een geneesmiddel.

De Europese Farmacopee beschrijft de kwaliteitseisen waaraan geneesmiddelen in Europa moeten voldoen. De Farmacopee heeft kracht van Wet. De Farmacopee geldt zowel voor de farmaceutische industrie als voor (ziekenhuis)apotheken. De Farmacopee heeft kwaliteitseisen opgenomen voor:

Vloeistoffen voor CAPD,

Vloeistoffen voor HD,

Vloeistoffen voor H(D)F,
Concentraat voor HD,
Water om concentraat voor HD te verdunnen.

Daarnaast kent de Farmacopee de volgende kwaliteiten water voor farmaceutische doeleinden:

Water voor Injecties (WFI, gemaakt door middel van stoomdestillatie)

Gezuiverd Water (gemaakt door ionenwisseling)

Extra Gezuiverd Water (gemaakt door middel van dubbele omgekeerde osmose in combinatie met elektrodemineralisatie of ultrafiltratie).

De eisen voor Water voor Injecties en Extra Gezuiverd Water zijn identiek, alleen de wijze van productie is verschillend. Alleen Water voor Injecties is toegelaten om parenterale toedieningen mee te maken. De reden hiervan is dat stoomdestillatie een veel robuuster proces is om water-voor-injectie-kwaliteit mee te maken dan een proces bestaande uit louter filtratiestappen.

Concentraat voor H(D)F en water om dit concentraat te verdunnen staan niet in de Farmacopee beschreven. Het beschrijven ervan zou in het licht van bovenstaande leiden tot de verplichting dat Water voor Injecties moet worden toegepast om concentraat voor H(D)F te verdunnen. Dit is in de praktijk niet haalbaar.

Bij online HDF vindt op locatie een farmaceutische handeling (bereiding van dialyse- en substitutievloeistof uit concentraat en water) plaats en wordt het eindproduct van die handeling intraveneus ingebracht. Formeel betekent dit:

- dat een apotheker wettelijk verantwoordelijk is voor de farmaceutische bereiding;
- dat de Farmacopee bepalend is voor de kwaliteit;
- dat slechts Water voor Injecties is toegestaan om HDF dialyse- en substitutievloeistof te vervaardigen.

Omdat het bij de bereiding van H(D)F vloeistof uit concentraat en water niet haalbaar is om Water voor Injecties gemaakt door middel van stoomdestillatie toe te passen, is gekozen voor water van een vergelijkbare kwaliteit waarvan de productie op grote schaal in ziekenhuizen en dialysecentra wel haalbaar is. Dit is op dit moment Extra Gezuiverd Water (Europese Farmacopee, monografie "Highly Purified Water"). Om te borgen dat de kwaliteit gelijk blijft aan Water voor Injecties is het voorliggend kwaliteitssysteem ontworpen, dat, wanneer het goed wordt toegepast, in staat is te borgen dat Extra Gezuiverd Water dezelfde kwaliteit behoudt als Water voor Injecties.

Mede gebaseerd op de ervaringen van dialysecentra is binnen de Europese Farmacopee de discussie heropend over de toepassing van Extra Gezuiverd Water voor parenterale doeleinden.

3. Regelgeving drinkwater

In Nederland is de levering van drinkwater geregeld in de **Drinkwaterwet**. De uitvoering van de Drinkwaterwet is beschreven in het **Drinkwaterbesluit**. Het beheer van drinkwatervoorziening is beschreven in de **Drinkwaterregeling**.

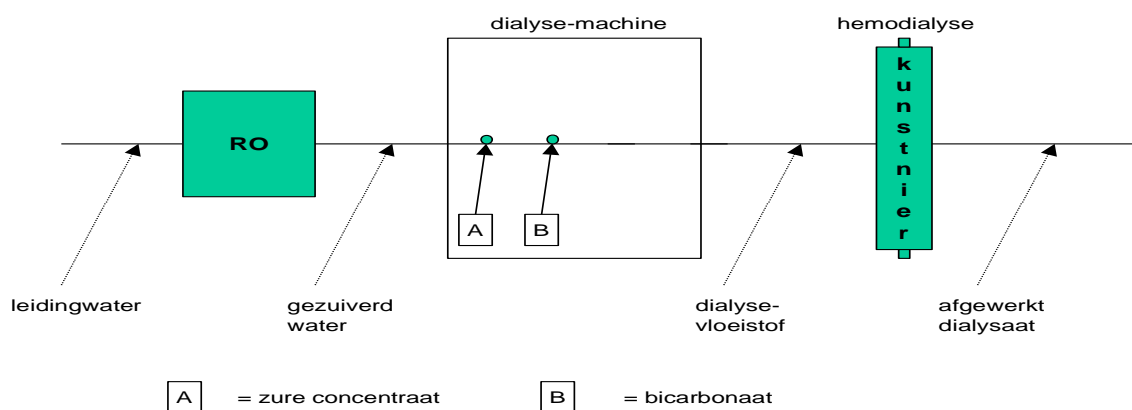
Het drinkwaterbedrijf is verantwoordelijk voor de levering van drinkwater dat voldoet aan de eisen welke in de Drinkwaterwet, het Drinkwaterbesluit en de Drinkwaterregeling zijn gesteld. De eigenaar van een drinkwaterbedrijf draagt er zorg voor dat het drinkwater op het leveringspunt en op het tappunt voldoet aan de eisen die daaraan worden gesteld in het Drinkwaterbesluit. Het drinkwaterbedrijf is verantwoordelijk voor de levering en distributie van drinkwater tot aan “de gevel” van het bouwwerk. De eigenaar van het bouwwerk is verantwoordelijk voor het leidingwerk, appendages en toestellen binnen dat bouwwerk.

Voor verdere informatie over de regelgeving omtrent drinkwater wordt verwezen naar Appendix 1. Onder andere de begrippen terugstroombeveiliging en breaktank worden hierin besproken.

4. Nomenclatuur en beschrijving van het zuiveringsproces

4a. Hemodialyse

Figuur 1. Voorbeeldschema ter verduidelijking van nomenclatuur bij hemodialyse



Tabel 1. Nomenclatuur vloeistoffen bij hemodialyse

Naam	Synoniemen	Eisen beschreven in	Te gebruiken voor
Leidingwater		Drinkwaterbesluit	Productie van gezuiverd water
Gezuiverd water	RO-water	“Water for diluting concentrated haemodialysis solutions”. Europese Farmacopee monografie <1167>	Bereiding van dialysevloeistof voor hemodialyse
Dialyse-vloeistof	RO-water met toegevoegde concentraten	“Solutions for haemodialysis”. Europese Farmacopee monografie <0128>	Hemodialyse

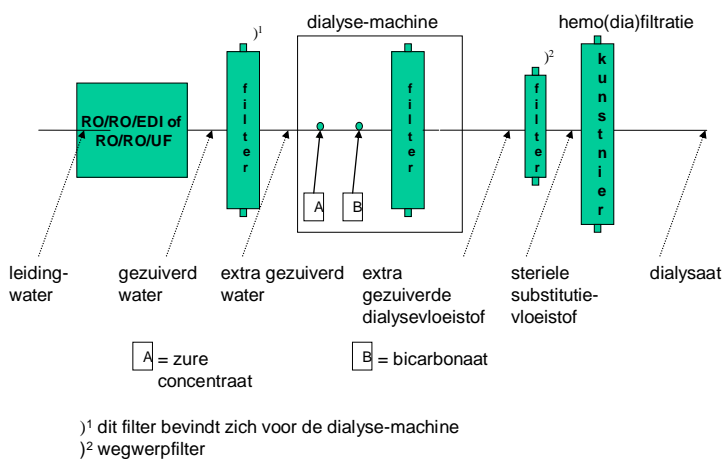
In deze richtlijn wordt de term “dialysevloeistof” gehanteerd voor de vloeistof die door de kunstnier zal gaan, terwijl de term “dialysaat” wordt gereserveerd voor de afgewerkte vloeistof na passage van de kunstnier. Hoewel dit afwijkt van de gangbare praktijk in Nederland, is hiervoor bewust gekozen in navolging van de internationale literatuur, de Europese Farmacopee en de Europese richtlijnen van de EDTNA/ERCA en de ERA/EDTA. In de AAMI-richtlijn wordt echter gesproken over “dialysate” als term voor dialysevloeistof.

4b. Online hemo(dia)filtratie (HDF)

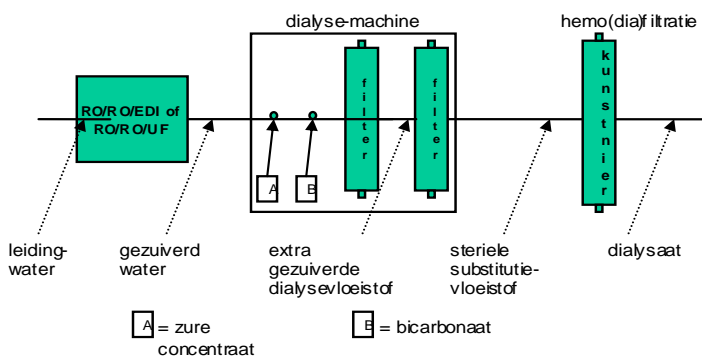
Omdat er verschillende systemen in gebruik zijn voor de toepassing van online HDF wordt hieronder een overzicht gegeven van de verschillende apparatuur. Bij niet-vermelde apparatuur wordt de nomenclatuur volgens onderstaande schema's gehanteerd. Voor bereiding van Extra Gezuiverd Water wordt ten minste een in serie geschakeld RO systeem aangeraden aangevuld met EDI of ultrafilter, of een gelijkwaardig systeem mits aangetoond.

Figuur 2. Voorbeeldschema's ter verduidelijking van nomenclatuur bij online HDF

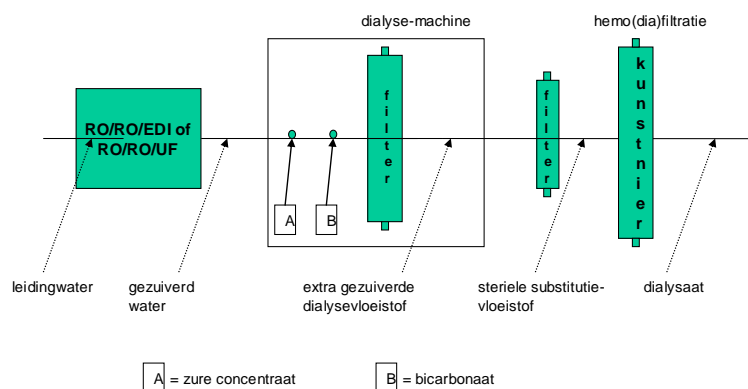
Figuur 2a. 3-filter systeem met wegwerffilter



Figuur 2b. 2-filter systeem zonder wegwerffilter



Figuur 2c. 2-filter systeem inclusief wegwerffilter



Tabel 2. Nomenclatuur vloeistoffen bij online HDF

Naam	Synoniemen	Eisen beschreven in	Te gebruiken voor
Leidingwater		Drinkwaterbesluit	Productie van gezuiverd water
Gezuiverd water	RO-water	“Water for diluting concentrated haemodialysis solutions”. Europese Farmacopee monografie <1167>	Bereiding van extra gezuiverd water
Extra gezuiverd water	Ultrapuur water	“Highly purified water”. Europese Farmacopee monografie <1927>	Bereiding van extra gezuiverde dialysevloeistof en steriele substitutievloeistof
Extra gezuiverde dialysevloeistof	Ultrapure dialysevloeistof	Zie paragraaf 7e	Bereiding van steriele substitutievloeistof
Steriele substitutievloeistof	Infusievloeistof	“Solutions for haemofiltration and haemodiafiltration”. Europese Farmacopee monografie <0861>	I.v. toediening bij on-line hemo(dia)filtratie

5. Ontwerp van de waterbehandelingsinstallatie

In dit hoofdstuk wordt de bouw van een waterbehandelingsinstallatie beschreven. Niet alle genoemde onderdelen zijn noodzakelijk voor een goede waterbehandeling. Men kan kiezen voor diverse soorten zuivering en verschillende manieren van desinfectie.

Voor een voorbeeldopstelling van een waterinstallatie wordt verwezen naar Appendix 2.

◆ *Breaktank*

Er is altijd een terugstroombeveiliging, bv. in de vorm van een breaktank of terugslagklep, nodig tussen waterbehandelingsinstallatie en het leidingwaternet. Er is géén breaktank nodig tussen de dialysemachines en het RO-ringleidingnet.

◆ *Grofvuilfilter/Koolfilter*

De eerste reiniging van leidingwater dient plaats te vinden door een grofvuilfilter (filter voor afvang van evt. aanwezige zwevende stof). In gebieden waar het drinkwaterbedrijf het water chloreert, is het noodzakelijk om hierna een koolfilter te plaatsen, aangezien chloor de RO-membraan beschadigt en de vorming van - potentieel carcinogene - trihalomethanen kan induceren. Om trihalomethanen effectief te verwijderen dient het water lang in contact te zijn met het filter (empty bed contact time 10 min). Een groot nadeel van koolfilters is dat ze door hun structuur een uitstekende voedingsbodem zijn voor bacteriën. Het algemene advies is alleen een koolfilter te plaatsen als er regelmatig gechloreerd wordt. In gebieden waar het leidingwater slechts zelden wordt gechloreerd, geniet tijdelijke plaatsing van een koolfilter in de vorm van een patroonfilter ten tijde van chloreren de voorkeur.

◆ *Ontharders*

De ontharder verwijdert calcium en magnesium uit het water door middel van harsen die deze ionen uitwisselen tegen natrium. Dit is noodzakelijk aangezien calcium- en magnesiumzouten in de reversed osmose installatie zullen neerslaan en de installatie beschadigen. Deze harsen dienen regelmatig geregenereerd te worden met behulp van natriumchloride. Om dit op het noodzakelijke moment te kunnen laten plaatsvinden zonder dat de waterproductie onderbroken wordt, wordt de ontharder meestal dubbel uitgevoerd. De werking van de ontharder dient getest te worden middels een continue hardheidsmeting. Een zogenaamd 'hardwateralarm' zal de waterzuivering soms stilzetten, of vereist ingrijpen door een technicus.

◆ *R.O. installatie*

Na de ontharders wordt het water verder gezuiverd in een reverse osmose installatie (RO). Bij deze techniek wordt het ontharde water onder druk (ongeveer 20 bar) door een semipermeabele membraan geperst. Stoffen met een molecuulgewicht boven de 100 tot 300 Dalton passeren de RO-membraan niet en worden afgevoerd (rejectaat); het gezuiverde water (permeaat) wordt opgevangen voor verder gebruik. Op deze manier wordt 90-95% van de monovalente anionen en 95-99% van de divalente ionen verwijderd. Bacteriën, virussen en de meeste pesticiden kunnen de membraan niet passeren. De verwijdering van opgeloste stoffen is echter niet volledig. De kwaliteit van het gezuiverde water kan worden verbeterd door het permeaat door een tweede RO-membraan te leiden.

De kwaliteit van de membraanfiltratie dient getest te worden middels een continue geleidbaarheidsmeting. De geleidbaarheid wordt voor een deel veroorzaakt door het aantal ionen dat de RO membranen passeert en bedraagt doorgaans tussen 1 en 10 microSiemens (μS)/cm. Voor een deel wordt de geleidbaarheid ook veroorzaakt door opgelost CO_2 .

◆ *Deïonisor*

De meest geavanceerde vorm van demineralisatie is de elektrische deïonisor (elektrodemineralisator, EDI). Naast een elektrisch veld bevindt zich in dit apparaat ionenwisselhars, die continu geregenereerd wordt door de gevormde H⁺ en OH⁻ ionen. Splitsing van water in deze ionen genereert extreme pH's in dit apparaat (2 tot 12), hetgeen bactericide zou werken. De belangrijkste functie van EDI is echter het reduceren van de concentratie opgeloste ionen.

Ook hier dient de kwaliteit van de demineralisatie getest te worden middels een continue geleidbaarheidsmeting. In de praktijk bewerkstelligt een EDI een extreem lage geleidbaarheid doordat ook opgelost CO₂ uit het aangevoerde water verwijderd wordt. Water dat via elektrische deïonisatie wordt verkregen heeft een geleidbaarheid die doorgaans lager is dan 0,05 µS/cm.

◆ *Ultrafilter*

Bacteriën hebben een grootte van 1-5 µm. Om de kolonisatiegraad (het kiemgetal) van het water te beheersen kan een ultrafilter geplaatst worden als laatste zuiveringsstap voordat het water het tapnet ingaat. Een ultrafilter is in staat om micro-organismen en deeltjes te verwijderen groter dan 0,1 tot 0,03 µm, ook een belangrijk deel van bacteriële endotoxinen worden tegengehouden door een ultrafilter. Om doorgroei te voorkomen dient een ultrafilter regelmatig door middel van hitte gedesinfecteerd te worden.

◆ *Ultraviolet (UV) lampen*

Bestraling van water met UV licht kent bij hemodialyse 2 verschillende toepassingen:

1. UV licht met een golflengte van 254 nm is in staat om bepaalde organische verbindingen af te breken. Verbindingsbruggen in het DNA van micro-organismen worden onder invloed van dit UV licht afgebroken. Door beschadiging van het DNA zal het micro-organisme niet direct afsterven, maar wordt de celdeling bemoeilijkt. Voorwaarde voor een juiste werking is dat er voldoende UV vermogen ter beschikking is en de laagdikte van het water dat bestraald wordt niet te groot is. De doorgankelijkheid van UV licht door water is beperkt.

2. Een andere toepassing van bestraling met UV is destructie van ozon (zie verder bij chemische desinfectie). UV licht met een golflengte van 185 of 254 nm breekt ozon af. Een UV-lamp wordt derhalve toegepast op plaatsen waar desinfectie met ozon wordt toegepast. De plaats van de UV lampen in de waterinstallatie is afhankelijk van de opbouw van de installatie en de wijze van desinfectie. In geval van ozondesinfectie zal er een UV lamp voor de RO membraan geplaatst moeten worden, aangezien de RO membraan beschadigd raakt door ozon. Meestal wordt de UV lamp na de ontharder geplaatst, zodat de UV lamp de bacteriën die in de ontharder groeien weer grotendeels onschadelijk maakt. Tevens verdient het bij gebruik van ozondesinfectie aanbeveling om een UV lamp te plaatsen na de buffertank, om eventuele ozonresten af te breken alvorens het water aan de patiënten voor dialyse wordt aangeboden.

◆ *Periodieke desinfectie: hittedesinfectie en chemische desinfectie*

Bij het ontwerp van de waterbehandelingsinstallatie dient men direct een keuze te maken voor een specifieke methode van periodieke desinfectie, omdat dit consequenties heeft voor het ontwerp van de installatie. In de praktijk zijn twee soorten periodieke desinfectie toepasbaar: hitte- en chemische desinfectie.

Bij hittedesinfectie wordt het gehele systeem gedurende een bepaalde periode verhit tot boven de 78°C. De frequentie en duur van de desinfectieperiode zal door de fabrikant van de installatie worden geadviseerd. Het is hierbij van belang middels temperatuurmeters te controleren dat deze waarde in het gehele distributienet wordt bereikt. Het leidingnet moet dan zeker hittebestendig zijn (b.v. staal, PEX). Er zijn tevens systemen in de handel waarbij het leidingnet wordt verhit gedurende de gehele periode dat er niet gedialyseerd wordt. Het voordeel van hittedesinfectie is dat hierbij desinfectie van ringleiding en van machines gecombineerd kan worden, zodat ook alle verbindingsslagen mee gedesinfecteerd worden.

Periodieke thermische desinfectie kan soms nadelige gevolgen hebben voor de levensduur van de RO membranen en het ultrafilter. Het is verstandig om hierover informatie en advies bij de desbetreffende fabrikant in te winnen.

Bij chemische desinfectie wordt gebruik gemaakt van bactericide of bacteriostatische chemicaliën. Veel van deze chemicaliën bevatten chloor. Hun nadeel is dat chloramines kunnen ontstaan na contact met biofilm. Goede alternatieven zijn waterstofperoxide, eventueel in combinatie met perazijnzuur, en ozondesinfectie.

Voor periodieke chemische desinfectie lijkt ozon het meest geschikt. Het benodigde ozon wordt bereid in een ozoncel vanuit water door middel van elektrolyse. Er dient daarbij rekening gehouden te worden met het feit dat ozon niet aan de dialysemachines en de RO membranen mag worden aangeboden; dit moet geborgd worden. Wanneer de desinfectiebehandeling met ozon klaar is, kan ozon uit het water worden verwijderd door toepassen van UV bestraling (zie hiervoor). Er moeten maatregelen worden getroffen om te voorkomen dat de ozonconcentratie in werkruimtes boven de maximaal toelaatbare waarde uitkomt. Daarvoor zullen met enige regelmaat metingen uitgevoerd moeten worden.

Aangezien tot heden geen vergelijkende gegevens tussen de genoemde reinigingsvormen voorhanden zijn, kan er geen voorkeur voor een bepaalde methode worden uitgesproken. Hitte heeft als voordeel dat de effectiviteit en duur van de desinfectie makkelijk meetbaar is, terwijl ozondesinfectie moeilijker te monitoren valt. Onderzoek heeft echter laten zien dat er met ozondesinfectie ook geen biofilm in de slangen optreedt (Smeets 2003).

◆ *Distributienet*

Een belangrijk aandachtspunt is het ontwerp en de uitvoering van het distributienet. Stelregel hierbij is dat ieder dood einde waarin de waterstroom vermindert of stagneert uit het systeem verwijderd moet worden. Een ringleidingsysteem met een continue flow, ronde bochten en gladde lasnaden is een vereiste. Ook de aanvoerslangen van de dialysemachines dienen aan dit criterium getoetst te worden. Er zijn systemen beschikbaar waarbij de ringleiding doorloopt tot aan de dialysemachine, om zo min mogelijk stilstaand water te hebben. Ook kan men ervoor kiezen de machine tegelijk met de ringleiding te desinfecteren, maar dit vereist veel watercapaciteit. Men kan ook machines groepsgewijs desinfecteren, dit vergt meer tijd. Materialen die veilig zijn gebleken zijn rilloos gelast roestvrij staal, polyvinylidifluoride (PVDF, starre kunststof), en polyetheen-crosslinked (PEX, buigzame slang). Ook het verlijmmateriaal van de ringleiding kan organische verontreiniging geven, hieraan dient men dus ook aandacht te besteden.

Het bestaan van hoge, turbulente flow in de ringleiding is een andere factor waarvan gedacht wordt dat het ontstaan van biofilm in de ringleiding kan beperken. Organisaties zoals de Association for the Advancement of Medical Instrumentation (AAMI) hebben recent de eis verscherpt tot de aanwezigheid van een flowsnelheid van 0.9 m/sec (3 ft/sec), in het oude AAMI rapport werd nog gesproken over een flow van 0.45 m/sec. Ook in de ISPE Baseline Pharmaceutical Engineering Guide komt de norm van 0.9 m/sec naar voren. Echter, ook bij een flow van 0.9 m/sec is vorming van biofilm beschreven. De commissie denkt daarom dat voor de meest optimale flow in het distributienet momenteel geen goed onderbouwde richtlijn te geven is.

◆ *Circulatietank*

Om continu flow in het distributienet te realiseren zonder dat de waterbehandeling continu dient te draaien kan een circulatietank in de waterinstallatie worden opgenomen. De inhoud van deze tank dient zodanig te worden gekozen dat piekverbruik kan worden opgevangen. Een circulatietank is een drukloze tank welke via een beluchtingsfilter in contact staat met de omgeving. Een drukverhogingspomp stuwt het water het distributienet in.

◆ *Extra eisen voor uitvoering online HDF*

Zoals besproken in hoofdstuk 2 heeft de commissie bij de bereiding van water voor substitutievloeistof gekozen voor water dat voldoet aan de monografie 'Highly Purified

Water` uit de Europese Farmacopee, in combinatie met een systeem van periodieke controles om afwijkingen van de vereiste kwaliteit direct op te sporen.

In het kader van bewaking van diverse stappen in de bereiding wordt door de fabrikanten van online HDF-apparatuur steriliteit van de substitutievloeistof gewaarborgd indien het aan de dialysemodule aangeboden water een bacteriële contaminatie heeft van < 100 kolonievormende eenheden (kve)/ml. Water met deze kolonisatiegraad heeft grote kans op het ontwikkelen van biofilm, daarom worden hier strengere eisen geadviseerd. Uit de literatuur is verder bekend dat de bacteriële kwaliteit van water bereid voor dialysedoeleinden in de tijd kan wisselen. Aangezien continue microbiologische controle van het aan de dialysemodule aangeboden water niet mogelijk is, dient naar het oordeel van de commissie een waterinstallatie gebruikt te worden welke via het principe van cumulatieve risicoreductie water produceert dat in alle gevallen aan deze norm kan voldoen. In de Europese Farmacopee wordt als voorbeeld genoemd een dubbele in serie geschakelde RO, gekoppeld met een elektrodeïonisator (zie hieronder) en/of filtratie (zie EF monografie <1927>). Een ander systeem dat aantoonbaar aan de eisen voldoet is echter ook toegestaan. Uit de Nederlandse praktijk wordt duidelijk dat de huidige zuiveringssystemen in het algemeen aan de eisen voldoen (Penne 2009). Hoewel vergelijkende studies tussen verschillende waterinstallaties in de literatuur ontbreken, blijkt uit landelijke en internationale ervaringen dat deze eisen niet gehaald kunnen worden met een enkele RO.

Belangrijk bij het uitvoeren van online HDF is het bewaken van de steriliteit van de gebruikte filters, en controle op hun integriteit. Daartoe dient men de instructies van de fabrikant te volgen ten aanzien van de frequentie van vervanging van de gebruikte filters. De commissie spreekt geen voorkeur uit voor het gebruik van een 2- of 3-filter systeem. Wel is een 3-filter-systeem iets inzichtelijker te bewaken doordat ook het extra gezuiverde water kan worden afgenomen. Essentieel is dat wordt nagegaan of de filters een voldoende log-reductie van micro-organismen bewerkstelligen (ten minste log 8 reductie). Verder adviseert de commissie dat in een veiligheidsmarge wordt voorzien in geval van defect raken van een filter, bijvoorbeeld door standaard drukcontroles van twee filters uit te voeren, of door gebruik te maken van een derde filtratiestap (zie hoofdstuk 4, figuur 2).

◆ *CE-markering*

Volgens de Inspectie van de Gezondheidszorg is het niet nodig dat een waterbehandelingsinstallatie in zijn geheel een CE-markering heeft. De installatie wordt namelijk niet geleverd als onderdeel van het dialysesysteem, maar als installatie om water van een bepaalde kwaliteit te leveren. De afzonderlijke componenten (pomp, RO, ultrafilter, etc.) dienen wel CE-gemarkeerd te zijn (persoonlijke mededeling, D Touw).

◆ *Noodprocedure*

Naar het oordeel van de commissie is het niet noodzakelijk om een complete waterinstallatie beschikbaar te hebben die in noodgevallen ingezet kan worden. In de praktijk komt het zo zelden voor dat een complete waterbehandelingsinstallatie voor langere tijd buiten bedrijf is, dat de investering hiervoor niet in verhouding staat tot het risico. Men kan bij storing vanzelfsprekend terugvallen op HD in plaats van HDF, aangezien de eisen voor HD makkelijk met één RO kunnen worden gehaald.

Elk centrum dient bij diverse mogelijke calamiteiten een plan van aanpak beschikbaar te hebben. Men kan hierbij denken aan:

- geen drinkwaterlevering
- uitval van RO
- uitval van stroom
- uitval van andere onderdelen

Een dergelijk plan kan men opstellen aan de hand van een zogenaamde Prospectieve Risico Inventarisatie (PRI). Voor het gemak van de gebruikers van deze richtlijn is een vrijblijvend voorbeeld van een dergelijke PRI gegeven in Appendix 3.

6. Bouw van een nieuwe waterbehandelingsinstallatie

Bij de bouw en ingebruikname van een nieuwe waterbehandelingsinstallatie worden een aantal stappen doorlopen die adequaat gedocumenteerd dienen te worden:

- DQ: Design Qualification
- IQ: Installation Qualification
- OQ: Operational Qualification
- PQ: Performance Qualification

DQ

Het traject vangt aan met een programma van eisen: hoe groot de capaciteit van de waterbehandelingsinstallatie moet zijn, welke desinfectiemethode moet worden toegepast, welk type ringleiding gewenst is, uit welke onderdelen de waterbehandelingsinstallatie bestaat. Deze punten en nog veel meer vormen als programma van eisen de "Design Qualification". Deze moet door de opdrachtgever worden opgesteld en aan de potentiële leveranciers ter hand worden gesteld teneinde offertes te kunnen opvragen.

IQ

Aan de hand van de DQ wordt de installatie aanbesteed en gebouwd. Indien de technische oplevering wordt uitgevoerd, moet worden gecontroleerd of de geleverde installatie overeenkomt met het programma van eisen. Het is de verantwoordelijkheid van de opdrachtgever om te verifiëren dat hij heeft gekregen wat hij heeft besteld. Het document waarin dat is beschreven is de "Installation Qualification".

OQ

De volgende stap is het controleren of de installatie zijn specificaties haalt, zowel qua output (de waterproductie) als qua kwaliteit (chemisch en microbiologisch). Een document waarin deze specificaties staan alsmede de eerste meetresultaten is de "Operational Qualification". Het is aan de opdrachtgever om te beslissen of hij de OQ zelf doet of onderdeel laat uitmaken van de aanbesteding. De opdrachtgever moet wel zelf aangeven aan welke eisen de installatie moet voldoen, op welke punten wordt gemeten, wat moet worden geanalyseerd en hoe vaak moet worden geanalyseerd. Meestal bestaat de OQ uit twee stappen. De eerste stap is het verzamelen van meetgegevens zodat de installatie kan worden vrijgegeven voor hemodialyse en de tweede stap is het daaropvolgend verzamelen van voldoende gegevens zodat de installatie kan worden vrijgegeven voor online-HDF.

PQ

Als laatste stap moet worden aangetoond dat de installatie ook langere tijd blijft voldoen aan de specificaties: de "Performance Qualification". Dat kan alleen door over langere tijd regelmatig te bemonsteren. Dit geschiedt na ingebruikname van de installatie voor reguliere dialyses en kan worden gebruikt als dossier om aan te tonen dat de installatie stabiel is en geschikt is om water van de gewenste kwaliteit te blijven leveren. Bij het definiëren van deze kwaliteit is het van belang aan te geven of met de installatie hemodialyse of ook online HDF verricht wordt. Na de validatiefase wordt nog tot één jaar na ingebruikname doorgedaan met het frequent vastleggen van meetresultaten om aan te tonen dat de installatie ook langere tijd stabiel is. Als de installatie één jaar in gebruik is, worden de definitieve monsterpunten en meetfrequentie vastgelegd voor de jaren daarna.

7. (An)organische stoffen: eisen en uitvoering

7a. Eisen leidingwater

De meeste dialysecentra betrekken het water waaruit zij dialysevloeistof bereiden vanuit de leidingwaterdistributie. De Nederlandse drinkwaterbedrijven zijn gehouden aan het Drinkwaterbesluit waarin maximale concentraties voor diverse anorganische en organische stoffen zijn vastgelegd. Een samenvatting van deze eisen is weergegeven in tabel 3. De drinkwaterbedrijven behoren inzage te verschaffen in de resultaten van kwaliteitsmetingen zoals deze regelmatig op verschillende plaatsen in het distributienet worden uitgevoerd (voor verdere details zie hoofdstuk 11). Het is verstandig om bij ingebruikname van de waterbehandelingsinstallatie eenmalig vast te stellen dat het voedingswater voldoet aan de eisen voor leidingwater, aangezien de waterbehandelingsinstallatie vaak wordt aangesloten op een bestaande waterleiding in het ziekenhuis. Zeker in oudere ziekenhuizen vinden in de loop der jaren vaak vele modificaties aan de waterleiding plaats met mogelijk gevolgen voor de kwaliteit van het water.

Bij gebruik van eigen waterbronnen voor de bereiding van water voor hemodialyse geldt dat dit in principe geen bezwaar is, mits dit water voldoet aan de eisen van het Drinkwaterbesluit en de Drinkwaterwet.

7b. Eisen gezuiverd water

Dit water kan gebruikt worden voor de productie van dialysevloeistof voor (thuis)hemodialyse. Voorts kan dit water gebruikt worden voor de productie van extra gezuiverde dialysevloeistof.

Ondanks de eisen die aan leidingwater worden gesteld, blijft leidingwater onbruikbaar voor dialyse. Beschreven zijn de toxische effecten van calcium en magnesium, het zogenaamde hardwatersyndroom (misselijkheid, braken, spierzwakte), aluminium (encefalopathie, adynamische botziekte), koper (leverbeschadiging). Om deze en mogelijke andere complicaties van de dialysebehandeling te voorkomen zijn er o.a. door de Europese Farmacopee eisen opgesteld waaraan water voor dialysetoepassingen in verschillende omstandigheden moet voldoen. Op grond van overwegingen zoals beschreven in paragraaf 7g, zijn de eisen door de commissie aangepast (tabel 3). Geadviseerd wordt deze stoffen ten minste eenmaal per jaar in gezuiverd water (RO-water) te bepalen. Voor deze stoffen is gekozen omdat de vereiste concentratie in het gezuiverde water bij de dialyse onder de grenswaarde ligt die voor deze stoffen in leidingwater wordt gehanteerd door de drinkwaterbedrijven. De bepaling van zware metalen die in de Europese Farmacopee wordt gehanteerd moet als verouderd beschouwd worden. Geadviseerd wordt de ionen afzonderlijk te bepalen.

De bepaling van Total Organic Carbon (TOC) is een vervanging voor de verzamelbepaling op organische stoffen. Deze bepaling wordt door de Europese Farmacopee niet als eis gesteld. In Nederland is in het algemeen zeer weinig organisch materiaal in leidingwater aanwezig, wat zich weerspiegelt in het feit dat in Nederland het chloreren van drinkwater niet op reguliere basis nodig is. Verder is in enkele centra de TOC-bepaling uitgevoerd, maar blijkt de uitslag steeds negatief te zijn. Om al deze redenen wordt de bepaling van TOC door de commissie niet noodzakelijk geacht.

Indien gezuiverd water bereid wordt door middel van een drievoudig zuiveringssysteem, voldoet het water vaak aan de norm voor extra gezuiverd water. Omwille van de duidelijkheid wordt de term gezuiverd water hier toch gehandhaafd, omdat dit water niet per se aan de norm voor extra gezuiverd water hoeft te voldoen, noch in geval van hemodialyse, noch in geval van online HDF.

Tabel 3. Eisen betreffende (an)organische stoffen voor hemodialyse en online HDF en online HF (meest frequentie eenmaal per jaar in gezuiverd water)

	Leidingwater µg/l	Gezuiverd water µg/l
Aluminium (Al)	<200	<5
Antimoon (Sb)	<5	<2*
Cadmium (Cd)	<5	<0.1*
Chloor (totaal) (Cl ₂)	-	<100*
Chroom (Cr)	<50	<1.4
Fluoride (F ⁻)	<1100	<200
Koper (Cu)	<2000	<100
Lood (Pb)	<10	<5
Nitraat (NO ₃ ⁻)	<50000	<2000
Zink (Zn)	<3000	<100
Halogeenkoolwaterstoffen	<1	<1*
Benzeenderivaten	<1	<1*

*Voor bespreking van noodzaak en interpretatie, zie tekst hieronder

Geadviseerd wordt de metingen bij ingebruikname eenmalig te verrichten in drinkwater. Verder kan volstaan worden met metingen in gezuiverd water, omdat er redelijkerwijs vanuit gegaan kan worden dat deze stoffen niet aan het water worden toegevoegd tijdens de bereiding. Indien hierover twijfel bestaat, bv. door het gebruik van nieuwe materialen in dialyseapparatuur, dient ook dialysevloeistof en eventueel steriele substitutievloeistof te worden onderzocht.

De rapportagegrens voor antimoon is door diverse waterlaboratoria verhoogd van 0.5 naar 2.0 µg/L. Dit is het gevolg van het feit dat deze grens is vastgesteld onder reproduceerbaarheidcondities conform een voorschrift van de Raad voor Accreditatie (NEN 7777) en niet meer onder herhaalbaarheidscondities. Dientengevolge heeft de commissie besloten de grens voor antimoon in tabel 3 ook naar 2.0 µg/L te verhogen ten opzichte van de vorige versie van deze richtlijn. Dit besluit is gebaseerd op het feit dat de bepalingmethode niet is gewijzigd, en het feit dat in de risicoschatting door het RIVM destijds een 4-voudige veiligheidsmarge gehanteerd is (Appendix 4).

Voor Cadmium geldt dat niet alle waterlaboratoria een dergelijke gevoelige bepaling kunnen uitvoeren; in dat geval kan men volstaan met een norm van < 0.5 µg/L.

Chloor kan alleen ter plaatse gemeten worden, dus bij de waterbehandelingsinstallatie zelf. Indien er betrouwbare afspraken zijn met het drinkwaterbedrijf waarin is vastgelegd dat het drinkwaterbedrijf vooraf meldt wanneer gechloreerd gaat worden, is bepaling van chloor niet noodzakelijk.

De waarde van halogeenkoolwaterstoffen geldt in het Drinkwaterbesluit als signaleringsparameter om de kwaliteit van de bron te bewaken. Wanneer de aangegeven waarde wordt gemeten is er geen gevaar voor de volksgezondheid. Het RIVM adviseert een maximaal toelaatbare concentratie van 140 µg/l. Als regelmatig een hogere waarde gemeten worden, dient een koolfilter geplaatst te worden.

De installatie dient bij oplevering en na het vervangen van RO-membranen getest te worden op benzeenderivaten en halogeenkoolwaterstoffen, om te documenteren dat deze stoffen niet uit de installatie vrijkomen. Als dit bij oplevering is vastgesteld, en als het drinkwater

voldoet aan de eisen van het Drinkwaterbesluit, dan is jaarlijkse controle van deze stoffen naar het oordeel van de commissie niet nodig. Voor verdere bespreking hiervan wordt verwezen naar paragraaf 7g.

7c. Eisen dialysevloeistof

Dit zijn oplossingen van gezuiverd water met daaraan toegevoegd elektrolyten. De Europese Farmacopee vermeldt in de monografie "Solutions for haemodialysis" (EF <0128>) o.a. de volgende samenstelling:

Tabel 4. Biochemische eisen voor dialysevloeistof

Natrium	130-145 mmol/l
Kalium	0-3.0 mmol/l
Calcium	0-2.0 mmol/l
Magnesium	0-1.2 mmol/l
Bicarbonaat	20-40 mmol/l
Acetaat	2.5-10 mmol/l
Chloride	90-120 mmol/l
Glucose	0-12.0 mmol/l

Indien men gebruikmaakt van gecertificeerde oplossingen, is het niet noodzakelijk de samenstelling van dialysevloeistof per machine te controleren.

Voor de keuze van de exacte samenstelling van dialysevloeistof voor een individu wordt verwezen naar de richtlijn "Samenstelling dialysevloeistof voor hemodialyse" van de Kwaliteitscommissie van de NFN (www.nefro.nl).

7d. Eisen extra gezuiverd water

Dit water moet volgens de Europese Farmacopee, monografie "Highly purified water" (EF <1927>) bereid worden door een aanvullende verwijdering van (an)organische stoffen door middel van een in serie geschakeld zuiveringssysteem (RO-RO-EDI of RO-RO-UF). De eisen voor (an)organische stoffen staan vermeld in tabel 3.

7e. Eisen extra gezuiverde dialysevloeistof

Hiervoor zijn in de Europese Farmacopee als zodanig geen eisen omschreven. Naar de mening van de commissie moet extra gezuiverde dialysevloeistof wat betreft (an)organische stoffen in theorie voldoen aan de eisen voor "Highly purified water", met dien verstande dat hieraan het zure concentraat en bicarbonaat zijn toegevoegd. Voor toxische (an)organische stoffen moet deze vloeistof dan ook voldoen aan de eisen in tabel 3, wat betreft de elektrolytsamenstelling aan de eisen in tabel 4. In de praktijk blijkt echter dat het bepalen van bepaalde stoffen uit tabel 3 niet mogelijk is juist door het feit dat dialysevloeistof diverse elektrolyten bevat. De commissie is daarom van mening dat het volstaat om alleen gezuiverd of extra gezuiverd water te onderzoeken.

7f. Eisen steriele substitutievloeistof

Hiervoor geldt hetzelfde als voor extra gezuiverde dialysevloeistof. Er is wel een monografie in de Europese Farmacopee voor kant- en klare oplossingen voor H(D)F. Daar staan eisen in voor de eindoplossing na toevoegingen van het bicarbonaat aan het zure concentraat.

7g. Toelichting op de eisen

◆ Algemeen

De eisen voor (an)organische stoffen in deze richtlijn zijn samengesteld vanuit het perspectief van rationele procesbeheersing: wanneer is aangetoond dat een stof zich niet in leidingwater bevindt, wordt het niet zinvol geacht deze stof in gezuiverd water te bepalen, tenzij de stof vanuit de waterbehandelingsinstallatie of het distributienet in het gezuiverd water terecht kan komen. Met name dit laatste kan door speciale leidingmaterialen en

verlijmingen voor verrassingen zorgen. Vanuit deze visie is de lijst uit de monografie “Water for diluting haemodialysis concentrations” (EF <1167>) tegen het licht gehouden. De commissie heeft ervoor gekozen te adviseren alleen die stoffen daadwerkelijk te bepalen die toxisch kunnen zijn, die in leidingwater voorkomen en waarvan de aanbevolen concentratie voor dialysetoepassingen volgens de Europese Farmacopee lager ligt dan de concentratie toegestaan in leidingwater.

Zoals beargumenteerd in hoofdstuk 2 stelt de commissie voor de monografie voor “Highly Purified Water” (EF <1927) te volgen voor de “online” productie van steriele substitutievloeistof. De kwaliteitseisen welke aan deze vloeistof gesteld worden zijn gelijk aan die van “Water For Injections in bulk”, doch deze vloeistof mag ook middels een dubbele RO plus EDI of ultrafiltratie geproduceerd worden. Met nadruk wordt gesteld dat de ervaring is dat de vloeistof die aan de monografie “Highly Purified Water” moet voldoen, een filtratiestap in de vorm van een hittedesinfecteerbare ultrafiltratie dient te ondergaan, alvorens deze te gebruiken is als steriele substitutievloeistof. De laatste dient te voldoen aan de monografie “Solutions for haemofiltration and haemodiafiltration” (zie ook tabel 2).

◆ *Toxicologische beschouwing*

In mei 2002 is op verzoek van deze commissie door het RIVM een advies uitgebracht over de maximaal toegestane hoeveelheid ionen in water dat gebruikt wordt voor de dialysetoepassingen (zie Appendix 4). Uitgangspunten hierbij waren:

- Toxische stoffen, bijvoorbeeld lood, cadmium, antimoon, dienen in principe afwezig te zijn.
- Micronutriënten, bijvoorbeeld koper, magnesium, zink, dienen aanwezig te zijn in concentraties die de normale concentratie in bloed/serum/plasma niet te boven gaan, en mogen eventueel in lagere concentraties aanwezig zijn indien het gevaar op deficiënties (bijna) nihil is, omdat bv. via de voeding voor snelle en adequate aanvulling kan worden gezorgd.

De selectie van ionen uit tabel 3 en de grenswaarden in deze tabel zijn op dit advies gebaseerd.

◆ *Benzeen*

Naar aanleiding van het aantreffen van benzeen in gezuiverd water na in gebruikneming van een aantal nieuwe RO-installaties, afkomstig uit de lijn waarmee de RO-membranen gefixeerd zijn, is door het RIVM nagegaan in hoeverre de aangetroffen concentraties schadelijk zouden kunnen zijn voor de patiënt (Appendix 5). Hieruit bleek dat zelfs de hoogst gevonden concentraties vele malen lager waren dan de maximaal toelaatbare dagelijkse inname, en dus geen toxicologische betekenis hadden. Ook de norm in leidingwater ligt ver beneden de maximaal toelaatbare dagelijkse inname. Als richtlijn voor substitutievloeistof heeft de commissie besloten voor benzeenderivaten de norm voor leidingwater te hanteren (1 µg/l). Dit houdt in dat het spuien van een RO-installatie direct na ingebruikneming of na het vernieuwen van een RO-membraan niet of beperkt noodzakelijk is, totdat deze norm bereikt is. Geadviseerd wordt benzeen niet routinematig te bepalen, maar alleen bij een nieuw aangelegde RO-installatie, of bij werkzaamheden aan de RO-membraan.

Voor pesticiden en andere organische stoffen is de grens die de drinkwaterbedrijven aanhouden zeer streng en de kans op intoxicatie daardoor gering. Bovendien passeert een groot deel van deze stoffen de RO-membraan niet.

◆ *Geleidbaarheid*

Om verschillende redenen is er in deze richtlijn geen absolute eis voor geleidbaarheid opgenomen. Ten eerste worden de afzonderlijke ionen gemeten en getoetst aan de normen in tabel 3. Ten tweede kan een groot deel van de geleidbaarheid bepaald worden door opgelost CO₂ en niet door opgeloste ionen. Aangezien CO₂ in geringe hoeveelheid onschadelijk is voor patiënten, lijkt een absolute eis voor geleidbaarheid geen zinvolle maat voor kwaliteitsbewaking. Tenslotte is het met de huidige online apparatuur niet altijd mogelijk het extra gezuiverde water te onderzoeken, omdat dit direct met zuur en bicarbonaat gemengd wordt (zie ook paragraaf 7d).

Hoewel dus geen absolute norm voor geleidbaarheid wordt aangegeven in de onderhavige richtlijn, is geleidbaarheid wel geschikt als middel voor procesbewaking. De commissie adviseert elk centrum voor zijn waterbehandelingsinstallatie de precieze geleidbaarheid vast te stellen, op het moment dat het water aan alle andere eisen in deze richtlijn voldoet. Vervolgens kan deze individuele geleidbaarheid gebruikt worden als signaleringsparameter voor veranderingen in de kwaliteit van het water. Adviezen voor het vastleggen van de centrumspecifieke geleidbaarheid en de alarmlimieten worden hieronder beschreven.

7h. Uitvoering van de eisen voor (an)organische stoffen.

◆ *Validatiefase van de waterbehandelingsinstallatie*

In hoofdstuk 6 wordt besproken op welke wijze de initiële validatie (operationele qualificatie) van de waterbehandelingsinstallatie dient plaats te vinden. Zeer belangrijk bij de controle op de integriteit van de installatie is een continue bewaking van de geleidbaarheid.

Aangezien de geleidbaarheid beïnvloed wordt door variabele factoren zoals de opgeloste hoeveelheid CO₂, de temperatuur en de pH van het water, beveelt de commissie aan het eerste jaar van het gebruik van een installatie te benutten om vast te stellen binnen welke grenzen de geleidbaarheid zich beweegt. Daartoe wordt op $t = 0$ een monsterafname verricht, welke moet voldoen aan de eisen zoals gesteld in tabel 3. Vervolgens wordt gedurende 1 maand dagelijks de geleidbaarheid geregistreerd. Hieruit wordt het gemiddelde en de SD vastgesteld. Vervolgens wordt wekelijks de geleidbaarheid geregistreerd. Gezien de variabiliteit van de geleidbaarheid is het hierbij van belang dat de registratie op verschillende tijdstippen van de dag plaatsvindt. Op basis van deze gegevens kunnen waarschuwings- en alarmlimieten worden vastgesteld (bijvoorbeeld resp. 2x en 3x de SD). Bij overschrijding van 3x de SD is er sprake van "alarm" en moet onderzocht worden of een defect in de waterbehandelingsinstallatie is opgetreden. Indien geen verklaring gevonden wordt, moet opnieuw monsterafname voor bepaling van (an)organische stoffen volgens tabel 3 plaatsvinden. Indien de uitslagen hiervan nog steeds aan de gestelde eisen voldoen, kan een nieuwe alarmlimiet voor geleidbaarheid worden vastgesteld. Alle metingen van een langere periode, bijvoorbeeld het laatste jaar, worden gebruikt bij het vaststellen van een nieuwe alarmlimiet. De alarmlimiet kan pas veranderd worden als de (an)organische stoffen uit tabel 3 gemeten zijn en het resultaat goed is bevonden.

◆ *Controlefase*

Continue chemische controle van het water dient plaats te vinden middels continue meting van de geleidbaarheid, waarbij dus duidelijke alarm- en actieniveau's dienen te worden vastgelegd, zoals hierboven beschreven. Daarna dient de frequentie van anorganische analyse te worden vastgesteld op basis van de gevonden resultaten, doch minstens eenmaal per jaar. Het verdient aanbeveling om de bepaling van de anorganische stoffen te laten uitvoeren door een drinkwaterbedrijf of een laboratorium dat gecertificeerd is voor analyse van watermonsters.

8. Microbiologie en endotoxinen: eisen en uitvoering

8a. Achtergrond microbiologische kweken

Normaal gesproken is het doel van medisch microbiologisch onderzoek de aanwezigheid van humaan (medisch) pathogene micro-organismen (~kiemen) aan te tonen dan wel uit te sluiten. Bij het kweken van watermonsters bij de bereiding van dialysevloeistoffen gaat het primair om het controleren van de waterbehandeling. Doel is dan ook in eerste instantie de aanwezigheid van typische waterbacteriën aan te tonen. Kweken van humaan materiaal geschiedt gewoonlijk in voedingsrijke kweekmedia (bijvoorbeeld Tryptone Soya Agar, TSA) gedurende 2-3 dagen en bij een temperatuur van 35-37°C. Om waterbacteriën te kweken dient men gebruik te maken van een voedingsarm kweekmedium (bijvoorbeeld Reasoner's 2A, R2A, of Trypton Glucose Extract Agar, TGEA). Dit medium moet, om alle mogelijke micro-organismen de kans geven uit te groeien, langer en bij een lagere temperatuur geïncubeerd worden.

Schimmels zijn in het algemeen alleen aanwezig in gecontamineerd water, omdat schimmels bacteriën als voedingsbodem gebruiken. Schimmels groeien goed op bovengenoemde voedingsbodems. Vindt men een schimmel zonder de aanwezigheid van bacteriën, dan is er meestal sprake van contaminatie.

8b. Achtergrond endotoxinen

Zoals de naam al zegt, zijn bacteriële endotoxinen (ofwel pyrogenen) afbraakproducten van micro-organismen die na parenterale toediening bij patiënten een koortsreactie kunnen opwekken. Endotoxinen afkomstig van gramnegatieve micro-organismen zijn de meest voorkomende oorzaak van koortsreacties en deze endotoxinen zijn ook het meest potent. Om deze reden is de maximale belasting van een patiënt met bacteriële endotoxinen afkomstig van gramnegatieve micro-organismen gelimiteerd. Endotoxinen zijn in het algemeen lipopolysacchariden. Hoewel er enkele pyrogenen bestaan met een afwijkende structuur, kan in het algemeen worden gesteld dat afwezigheid van lipopolysacchariden ook de afwezigheid van pyrogenen betekent. De in de farmacopee beschreven test op de aanwezigheid van bacteriële endotoxinen wordt gebruikt om endotoxinen afkomstig van gramnegatieve micro-organismen aan te tonen of te kwantificeren. Er bestaan meerdere technieken voor de bepaling van endotoxinen. Elk van deze methoden is in principe bruikbaar (paragraaf 8g).

De maximale hoeveelheid waaraan een patiënt via de intraveneuze route mag worden blootgesteld bedraagt 5,0 IU endotoxinen per kg lichaamsgewicht per uur. Voor een gemiddelde patiënt van 70 kg bedraagt dat derhalve 350 IU/uur. Deze grenswaarde geldt per parenteraal product en dient op basis van de maximale hoeveelheid die per 24 uur wordt toegediend te worden omgerekend naar een maximale concentratie. Voor een product waarvan de maximale intraveneuze dosering bijvoorbeeld 1000 ml per uur bedraagt, bedraagt de maximale concentratie endotoxinen derhalve $350/1000 = 0,35$ IU/ml, en bij een dosering van 10.000 ml per uur 0.035 IU/ml.

In de vorige versie van deze richtlijn werd voor endotoxinen een norm van 0.03 IE/ml gegeven. Deze waarde ligt echter vlakbij de ondergrens van de meetmogelijkheden en is daardoor niet reproduceerbaar. De commissie heeft er dan ook voor gekozen een norm van 0.05 IE/ml aan te houden, die ook in de Europese Pharmacopee zal worden opgenomen als eis voor "Highly Purified Water".

Tabel 5. Bepalingstechnieken voor micro-organismen en endotoxinen

Aan te tonen	Kweekmedium / methode	Kweekduur	Temperatuur
Micro-organismen	R2A of TGEA	5-7 dagen	17-23°C
Endotoxinen	LAL-methode	n.v.t.	n.v.t.

8c. Eisen kiemgetallen en endotoxinen

◆ Hemodialyse

Het aantal kiemen en endotoxinen zoals geformuleerd in “Water for diluting haemodialysis concentrations” uit de Europese Farmacopee staat weergegeven in tabel 6.

Tabel 6. Microbiologische eisen en eisen voor endotoxinen bij hemodialyse

	Micro-organismen kve/ml	Endotoxinen IU/ml
Leidingwater	gemiddeld 100*	geen eis geformuleerd
Gezuiverd water	<100	<0,25
Dialysevloeistof	<100	<0,25

*conform Drinkwaterbesluit

Bovenstaande eisen zijn bruikbaar voor hemodialyse met low-fluxnieren. De laatste jaren wordt er vaker gebruik gemaakt van high-flux kunstnierenmembranen, die als voordeel hebben dat de klaring van middelmolekulen groter is. Deze membraanveranderingen, en ook wijzigingen in het geometrische ontwerp van de membraan, hebben geresulteerd in een toename van transport van dialysevloeistof naar het bloed (“backfiltration”). Door dit fenomeen is het extra belangrijk om microbiologische zuiverheid van de dialysevloeistof te handhaven, waarbij vaak de term “ultrapure dialysis fluid” wordt gebruikt. Er zijn echter geen gerandomiseerde studies die het gebruik van extra gezuiverde dialysevloeistof vergelijken met gezuiverde dialysevloeistof. Wel zijn er diverse studies die een associatie tonen van extra gezuiverde dialysevloeistof met afname van diverse inflammatieparameters, maar in deze studies kan het effect van het extra gezuiverde water niet onderscheiden worden van het effect van het gebruik van high-flux membranen en/of hemodiafiltratie (Canaud 2011). Daarom suggereert de commissie dat het gebruik van extra gezuiverd water is aan te bevelen in combinatie met hemodialyse met high-flux kunstnieren, omdat hiermee het inflammatiesyndroom bij dialysepatiënten zou kunnen worden voorkomen (Ronco 1990, Schiffli 2011, European Best Practice Guidelines). Ten slotte helpt een zo laag mogelijk kiemgetal in het RO-water de vorming van biofilm voorkomen.

◆ On-line HDF

De eisen zijn weergegeven in tabel 7.

Tabel 7. Microbiologische eisen en eisen voor endotoxinen bij online hemo(dia)filtratie

	Micro-organismen kve/ml	Endotoxinen IU/ml
Leidingwater	gemiddeld 100*	geen eis geformuleerd
Gezuiverd water	<100	<0,25
Extra gezuiverd water	<0,1	<0,05**
Extra gezuiverde dialysevloeistof	<0,1	<0,05**
Steriele Substitutievloeistof***	<0,000001***	<0,05**

*conform Drinkwaterbesluit

**concept eis Europese Farmacopee

***alleen te kweken indien Extra Gezuiverde Dialysevloeistof niet bemonsterd kan worden, zie tekst paragraaf 8f

De norm voor het aantal micro-organismen in RO-water (gezuiverd water) is bij online HDF gelijk aan die bij hemodialyse. In de praktijk zal bij gebruik van een waterbereidingsinstallatie die geschikt is voor online HDF het aantal micro-organismen nihil of zeer gering zijn. De commissie doet geen uitspraak over het precieze aantal micro-organismen dat bij online HDF in RO-water mag voorkomen. Elk centrum wordt geadviseerd zelf alarmgrenzen te formuleren, aan de hand van gevonden kiemgetallen. Als leidraad kan men hanteren dat het RO-water moet voldoen aan 10% van de alarmwaarde voor hemodialyse (dus 10% van 100 kve/ml = 10 kve/ml). Hierna verzamelt men gegevens over de gevonden kiemgetallen, en formuleert per centrum vervolgens “waarschuwingen” en “alarmgrenzen”.

8d. Biofilm

Ook al voldoen alle kweekmonsters aan de microbiologische eisen, dan geeft dit geen garantie voor de afwezigheid van biofilm. Biofilm bestaat uit micro-organismen samen met organische en anorganische bestanddelen die door de micro-organismen zelf geproduceerd worden. Het ontstaat in het algemeen zeer snel op gladde oppervlakken die met water in aanraking komen. Biofilm kan moeilijk door middel van kweekmonsters aangetoond worden, maar is wel verantwoordelijk voor blijvende of intermitterende microbiologische verontreiniging. Alleen met frequente desinfectie van het gehele leidingnet, kan de vorming van biofilm beperkt worden. Derhalve wordt afgeraden de techniek van online HDF uit te voeren met een bestaande installatie die niet regelmatig gedesinfecteerd is.

8e. Uitvoering van periodieke desinfectie

◆ *Desinfectie van RO's en ringleiding*

In de praktijk is het zelden nodig de RO's zelf te desinfecteren, alleen na onderhoud is dit gebruikelijk. Regelmatig desinfecteren van RO-membranen verkort namelijk de levensduur van een RO aanzienlijk.

Aangetoond is dat beperking van het aantal bacteriën in de leidingen door middel van periodieke desinfectie, de aangroei van biofilm vertraagt. Van belang hierbij is telkens weer de methode van desinfectie te valideren: als er een besmetting gevonden is, moet na desinfectie gecontroleerd worden of de besmetting voorbij is. Bij een nieuwe installatie is het van belang direct vanaf ingebruikname frequent te desinfecteren. Er zijn geen gegevens bekend over een minimale frequentie van desinfectie van de ringleiding, maar gedacht kan worden aan een frequentie tussen 1x per dag en 1x per week.

◆ *Desinfectie van dialysemachines*

De machines dienen gedesinfecteerd te worden direct na elke dialysebehandeling. Tevens dient desinfectie plaats te vinden voor een dialysebehandeling indien de machine langer dan 24 uur niet gebruikt is. Sommige fabrikanten geven aan dat de desinfectiefrequentie lager kan zijn, en hebben dit ook gevalideerd. Wij raden aan om in eerste instantie d.m.v. kweken zelf te bevestigen dat dit afdoende is.

8f. Uitvoering van microbiologische kweken

Voor het gemak van de gebruiker is in Appendix 6 een voorbeeld van een werkvoorschrift voor microbiologische controle weergegeven.

Monsters dienen binnen 24 uur na afname op kweek te zijn gezet. Later inzetten kan alleen indien ze in de tussentijd gekoeld zijn bewaard. Als monsters niet onmiddellijk na afname naar het laboratorium gebracht kunnen worden, moeten ze gekoeld worden bewaard en vervoerd.

◆ *Afnamepunten en afnamevolume:*

Het aantal en de keuze van de afnamepunten is afhankelijk van het ontwerp van de waterbehandelingsinstallatie. Op strategische punten in het systeem dienen monsters te worden genomen: ten minste direct na de RO-installatie en/of EDI en/of ultrafilter, bij de

dialysemachines en aan het einde van het ringleidingnet. Ook wordt aangeraden om voor en na een UV-lamp te bemonsteren. De werking van UV kan zo worden gecontroleerd.

Tijdens de validatiefase dienen alle tappunten regelmatig aan bod te komen bij de bemonstering. Geadviseerd wordt de monsterafname te laten plaatshebben tijdens de dialysebehandeling, om zoveel mogelijk de werkelijke blootstelling aan te tonen. Bij online HDF zijn ook monsters nodig van de extra gezuiverde dialysevloeistof. De precieze plaats van afname hiervan zal afhangen van het type dialysemachine.

Hoewel kweken van hemodialysemachines zelden positief zijn, en sommige fabrikanten aangeven dat het niet nodig zou zijn machines te bemonsteren, is de commissie van mening dat het controleren van machines belangrijk blijft: ook veilige machines kunnen defect raken, waarbij de desinfectie wellicht onvoldoende effectief is en dus kolonisatie met bacteriën kan optreden. Juist omdat de kans op defecten klein is, is de frequentie van controles van dialysemachines verlaagd in de huidige richtlijn.

Het kweken van de substitutievloeistof is een controversieel punt: de eis voor substitutievloeistof is "steriliteit", gedefinieerd als $< 10^{-6}$ kve/ml per dialysesessie, omdat substitutievloeistof een intraveneus toe te dienen geneesmiddel is (zie monografie "Solutions for haemofiltration and for haemodiafiltration" uit de Europese Farmacopee). Dit kan slechts worden bewezen door het kweken van 1000 liter substitutievloeistof. De commissie is van mening dat voldoende waarborg voor steriliteit verkregen wordt door aan te tonen dat de extra gezuiverde dialysevloeistof steeds $< 0,1$ kve/ml bevat, terwijl deze aansluitend gefiltreerd wordt door een filter met 6-7 log reductie van micro-organismen en CE keurmerk. Om aan te tonen dat het aantal micro-organismen in een monster dialysevloeistof $< 0,1$ kve/ml (ofwel 10 kve/100 ml) is, dient men een volume van minstens 100 ml, liefst meer, te kweken. Bij een kleiner volume kan men deze normwaarde niet betrouwbaar aantonen.

Er zijn momenteel echter ook dialysemachines voor online HDF met een geïntegreerd waterfiltratiesysteem, waarbij het niet mogelijk is om extra gezuiverde dialysevloeistof te kweken. In die gevallen dient wel de substitutievloeistof microbiologisch gecontroleerd te worden. Zoals hierboven aangegeven, dient deze vloeistof formeel $< 10^{-6}$ kve/ml te bevatten. Omdat het kweken van 1000 liter water praktisch een onhaalbare procedure is, stelt de commissie voor om in die gevallen 100 ml substitutievloeistof te kweken, waarbij bewezen kan worden dat het water $< 0,1$ kve/ml bevat (zie ook tabel 7). Essentieel hierbij is dat het aanbevolen preventief onderhoud goed wordt uitgevoerd. De fabrikant dient dan te garanderen dat er een steriel eindproduct geleverd wordt.

◆ *Monsterfrequentie*

Validatiefase hemodialyse

Geadviseerd wordt om voor het in gebruik nemen van een nieuwe waterbehandelingsinstallatie voor hemodialyse de microbiologische kwaliteit (bacteriegroei, endotoxinen) van de dialysevloeistof wekelijks te controleren (tabel 8). Als na 1 maand blijkt dat er geen verontreiniging aanwezig is, kan met hemodialyse worden gestart.

Dialysemachines kunnen gebruikt worden als bij eenmalige microbiologische controle is gebleken dat de uitslagen aan de norm voldoen. Bij verhuizing van een waterbehandelingsinstallatie geldt dat de validatie opnieuw dient te geschieden, omdat door transport en aansluiten vanzelfsprekend verontreiniging kan ontstaan. Als de installatie eerder nooit afwijkende uitslagen gaf, is het mogelijk de validatiefase te bekorten in geval van logistieke noodzaak. Wij adviseren om over minimaal twee goede kweekuitslagen van twee verschillende tijdstippen te beschikken, alvorens de installatie vrij te geven voor hemodialyse.

Controlefase hemodialyse

Na de validatiefase kan men bij hemodialyse volstaan met driemaandelijke monsterafname van gezuiverd water uit diverse punten van de installatie en ringleiding, en driemaandelijke afname van dialysevloeistof uit elke dialysemachine. Via een matrix kan men zorgen dat alle tappunten regelmatig bemonsterd worden. Het einde van de ringleiding moet altijd maandelijks gekweekt worden (tabel 8). De hogere kweekfrequentie van het einde van de ringleiding is gebaseerd op het feit dat een eventuele bacteriële contaminatie hier het meest

waarschijnlijk kan worden aangetoond, het eind van de ringleiding is in het algemeen het meest “gevoelige” gedeelte van het leidingsysteem.

Validatiefase online HDF

Als men gestart is met hemodialyse, en men wil ook online-HDF behandeling uitvoeren, wordt geadviseerd de extra gezuiverde dialysevloeistof wekelijks te kweken. Als bij een nieuwe waterbehandelingsinstallatie na 3 maanden blijkt dat er geen verontreiniging aanwezig is, kan met online-HDF worden gestart (tabel 9).

Controlefase online HDF

Na de validatiefase wordt geadviseerd het gezuiverde water maandelijks te controleren, met een extra wekelijkse controle van het einde van de ringleiding (tabel 9) en eventueel andere punten die als kritisch uit de validatie naar voren zijn gekomen. Ook hier dienen alle tappunten regelmatig aan bod te komen.

Geadviseerd wordt om extra gezuiverde dialysevloeistof of substitutievloeistof slechts 1x per 3 maanden te kweken in de controlefase. Dit komt overeen met de kweekfrequentie van dialysevloeistof bij hemodialyse. Voor deze gelijke kweekfrequentie is gekozen omdat in de praktijk blijkt dat de extra gezuiverde dialysevloeistof zelden positieve uitslagen geeft (Penne 2009). Men zou de kweekfrequentie van de dialysemachine ook parallel kunnen laten lopen aan het wisselen van de ultrafilters, waarbij de kweek steeds wordt afgenomen aan het einde van de filterleeftijd. Dit levert optimale controle op van de kwaliteit van de substitutievloeistof. Bij aangetoonde bacteriële contaminatie dient de oorzaak hiervan achterhaald te worden. De frequentie van kweken moet in dit geval worden verhoogd tot het niveau van de initiële validatie.

Controle na onderhoud

Na iedere ingreep waarbij de installatie open is geweest bestaat de kans op contaminatie en instabiliteit van het systeem. Bij voorkeur dient desinfectie van de ringleiding plaats te vinden. Het is verstandig om na een ingreep direct monsters af te nemen van gezuiverd water voor kweek en endotoxinen en mocht de RO membraan, EDI of ultrafilter zijn vervangen ook monsters voor chemische analyse. De huidige ervaringen zijn inmiddels zodanig dat direct na een ingreep de hemodialyse kan worden hervat en als de eerste resultaten goed zijn weer kan worden overgeschakeld naar online-HDF. Het is verstandig om gedurende een maand na de ingreep het gezuiverde water wekelijks te bemonsteren om aan te tonen dat de installatie stabiel is. Daarna kan de oude monsterfrequentie weer worden aangehouden.

Indien na onderhoud van de dialysemachine deze is gereinigd (bv. met perazijnzuur), zijn geen extra afnames noodzakelijk, omdat deze procedure alle micro-organismen en endotoxinen verwijdert.

Tabel 8. Advies monsterfrequentie microbiologisch onderzoek bij hemodialyse

	Validatiefase gedurende 1 maand		Controlefase	
	<i>Microbiol. bepalingen</i>	<i>Endotoxinen bepalingen</i>	<i>Microbiol. bepalingen</i>	<i>Endotoxinen bepalingen</i>
Waterinstallatie (begin ringleiding en diverse tap- punten ring)*	1x per week	1x per week	1x per 3 maanden	1x per 3 maanden
Eindpunt ringleiding	1x per week	1x per week	1x per maand	1x per 3 maanden
Dialysevloeistof	1x per week	1x per week	1x per 3 maanden	1x per 3 maanden

*gebruikelijk is om via een matrixsysteem te bemonsteren, zodat alle tappunten ooit bemonsterd worden

Tabel 9. Advies monsterfrequentie microbiologisch onderzoek bij online HDF en HF

	Validatiefase gedurende 3 maanden		Controlefase	
	Microbiol. bepalingen	Endotoxinen bepalingen	Microbiol. bepalingen	Endotoxinen bepalingen
Waterinstallatie (begin ringleiding en diverse tap- punten ring)*	1x per week	1x per week	1x per maand	1x per maand
Eindpunt ringleiding	1x per week	1x per week	1x per week	1x per maand
Extra gezuiverde dialysevloeistof	1x per week	1x per week	1x per 3 maanden	1x per 3 maanden

*gebruikelijk is om via een matrixsysteem te bemonsteren, zodat alle tappunten ooit bemonsterd worden

◆ *Wijze van afname*

Gebruik 'prikstukken' en werk met (evt. steriele) handschoenen en mondkapjes om contaminatie van het watermonster door personeel te voorkomen. De prikstukken, koppelstukken en kranen worden voor aanprikken gedesinfecteerd met alcohol 70%. Daarna moet er eerst 1 liter water doorlopen, alvorens een monster afgenomen wordt. Afname in kweekflesje of via een filtermethode.

◆ *Methode*

Belangrijk is te weten hoeveel micro-organismen men in de kweek verwacht. Afhankelijk van dit aantal gebruikte men de spatelmethode of de filtermethode.

- Spatelmethode: spatel 0.2 ml op een plaat indien men tussen de 5 en 5000 kve/ml verwacht. In de praktijk wordt voor HD meestal 10 ml afgenomen met het vacuümsysteem, waarvan een gedeelte wordt uitgespateld.

- Filtermethode: filterer minimaal 100 ml indien < 5 kve/ml wordt verwacht. Stel het volume vast op basis van eerdere metingen. Bij een klein aantal verwachte micro-organismen dient men een groter volume te onderzoeken. De gebruikte filters moeten net zo goed zijn als een filter van 0.22 µm, de grootte van de kleinste bacterie. In de praktijk worden echter meestal filters gebruikt met een poriegrootte van 0.45 µm, omdat voor het gebruik van een 0.22 µm filter een hoge druk nodig is, hetgeen praktisch niet uitvoerbaar is. De commissie vindt het verantwoord deze filters te gebruiken omdat bacteriën meestal in groepjes bij elkaar zitten en daarom door een dergelijk filter toch tegengehouden worden. Bij onderzoek op steriliteit en voor de bereiding van steriele media worden ook 0,45 µm filters gebruikt; bij de aseptische bereiding van steriele geneesmiddelen wordt echter gebruik gemaakt van 0,2 µm filters.

◆ *Kweekmedium*

In navolging van de Europese Farmacopee, adviseert de commissie het gebruik van het Reasoner's 2A (R2A) medium als kweekbodem voor water. De samenstelling van R2A is beschreven in de Europese Farmacopee.

Trypton Glucose Extract Agar (TGEA) is een vergelijkbaar medium, waarbij het aflezen iets gemakkelijker is; de telling levert voor waterbacteriën vergelijkbare gegevens op.

◆ *Gisten en schimmels*

Gisten en schimmels groeien voor het overgrote deel op R2A en TGEA medium. Het is dus niet nodig om daarvoor een apart kweekmedium te gebruiken.

◆ *Incubatietijd en -temperatuur*

De aanbevolen incubatietijd en -temperatuur is 5-7 dagen bij 17-23 °C. Zeven dagen is het meest praktisch, omdat de kweek dan altijd op een werkdag kan worden afgelezen. Wel

wordt aangeraden de kweek al na 2 à 3 dagen voorlopig af te lezen om een ernstige verontreiniging van het water zo snel mogelijk op het spoor te komen.

Er zijn alternatieve microbiologische analysemethoden beschikbaar die eerder (na 2-3 dagen) een resultaat kunnen geven. Deze dienen te worden gevalideerd tegen de officiële farmacopee methode.

◆ *Actie bij afwijkende testuitslagen*

Uitslagen die buiten de geëiste norm vallen kunnen het gevolg zijn van het feit dat de installatie niet meer aan de gestelde kwalificaties voldoet, het systeem verontreinigd is of dat het aan de installatie aangeboden leidingwater is verontreinigd. Een andere mogelijkheid is dat de monsterafname of de verwerking van het monster niet juist is uitgevoerd en zodoende een vals positief resultaat geeft.

Bij een afwijkend testresultaat dient men onderscheid te maken tussen hemodialyse en online HDF. Bij hemodialyse dient de afwijkende uitslag gemeld te worden aan de verantwoordelijke nefroloog, bij online HDF aan de verantwoordelijke apotheker. Er dient vervolgens een analyse gemaakt te worden van de omvang en van de mogelijke oorzaak van het probleem. Tevens dient een beslissing te worden genomen of het nog verantwoord is om de hemodialysebehandelingen en de online HDF te continueren. Er dient vervolgens een actie te volgen om het probleem op te lossen (bijvoorbeeld bij positieve kweken of endotoxenuitslag van de waterinstallatie of ringleiding deze extra desinfecteren of spuien, bij positieve kweken of endotoxenuitslag van de machine deze chemisch desinfecteren). Daarna volgt er een controle van de nieuwe situatie. Het is belangrijk om bij afwijkende testuitslagen niet te snel te concluderen dat deze op contaminatie berusten.

Het verdient aanbeveling een werkinstructie te formuleren van het beleid bij afwijkende testuitslagen (zie voorbeeld in Appendix 7).

◆ *Systeem voor "vrijgeven van de waterinstallatie voor online-HDF"*

Men kan dagelijks actief controleren of alle uitslagen binnen de norm vallen. Een alternatief is om een sluitend systeem te ontwerpen waarbij de afwijkende uitslagen altijd gemeld worden. Kenmerkend voor een dergelijk systeem is dat er een vaste verantwoordelijke is bij het laboratorium en bij de nefrologieafdeling, en dat dit systeem ook voorziet in afwezigheid of ziekte van verantwoordelijke personen.

◆ *Alternatieve microbiologische analysemethoden*

De Farmacopee laat alternatieve microbiologische analysemethoden toe mits deze zijn gevalideerd tegen de officiële farmacopee methode.

◆ *Trendanalyse*

De microbiologische resultaten dienen periodiek te worden geanalyseerd. Een trendanalyse is hierbij van belang om tijdig microbiologische contaminaties op te sporen alsmede de effectiviteit van eventuele veranderingen van desinfectieschema's te beoordelen. Het verdient aanbeveling de microbiologische resultaten te bespreken in een multidisciplinair overleg (watercommissie), zodat bij afwijkingen een snel en adequaat beleid kan worden ingezet.

8g. Uitvoering van onderzoek op endotoxinen

◆ *Wijze van afname*

Monsters dienen te worden afgenomen met behulp van (evt. steriele) handschoenen in kiemvrije, pyrogeenarme buisjes. Transport op ijs is niet noodzakelijk.

◆ *Afnamepunten en afnamevolume*

Zie paragraaf 8f: Afnamepunten en afnamevolume.

Voor de bepaling is slechts één ml nodig, dus afname van enkele ml in speciale pyrogeenvrije buisjes is afdoende.

◆ *Monsterfrequentie*

Zie tabellen 8 en 9.

◆ *Bepalingsmethode*

Er bestaan drie methoden voor de bepaling van endotoxinen:

1. Gel-stollingsmethode: de stollingsmethode is gebaseerd op stolling van amoebocytelysaat van de hoefijzerkrab (*Limulus polyphemus*). Dit lysaat heeft de eigenschap om in aanwezigheid van bacteriële endotoxinen te gaan stollen (*Limulus Amoebocyt Lysate (LAL)* reactie). De test wordt meestal gebruikt als grensreactie, dat wil zeggen dat beneden een bepaalde concentratie endotoxinen geen stolling optreedt, maar boven die concentratie wel. De gevoeligheid van het lysaat kan variëren van charge tot charge en wordt bij de test vermeld.

2. Turbidimetrische methode

3. Chromogeen substraatmethode.

De turbidimetrische en de chromogeenmethode zijn gebaseerd op het meten van blokkade c.q. absorptie van licht als gevolg van een fysische verandering in de testoplossing, welke een evenredigheid vertoont met de concentratie bacteriële endotoxinen. In het eerste geval treedt er versluiering van de oplossing op en in het tweede geval verkleuring. Deze methoden zijn geschikt om de concentratie bacteriële endotoxinen binnen een bepaald concentratiebereik daadwerkelijk te kwantificeren, mits men de beschikking heeft over een spectrofotometer. De chromogeensubstraatmethode is in het algemeen gevoeliger dan de turbidimetrische methode.

De keuze van de methode dient door het laboratorium te worden gemaakt in samenspraak met het dialysecentrum en is afhankelijk van de dialysemethode en de daarbij behorende eisen. Vast dient te staan dat de methode gevoelig genoeg is om de eisen passend bij de betreffende waterkwaliteit te kunnen halen.

9. Thuishemodialyse

◆ *Algemeen*

In de AAMI-2010 en NEN-2011 worden eisen voor thuishemodialyse beschreven. De eisen voor dialysevloeistof komen overeen met de eisen die gelden voor dialysevloeistof geproduceerd op een dialyseafdeling van een ziekenhuis of centrum. Wel zal de waterbehandelingsinstallatie eenvoudiger uitgevoerd kunnen worden, gezien de beperkte capaciteit die nodig is. Fabrikanten van thuishemodialyseapparaten moeten kunnen aantonen dat zij aan de gestelde eisen voor (an)organische stoffen, microbiologie en endotoxinen kunnen voldoen. In beide normen worden aanbevelingen gegeven voor de diameter van leidingen, voor waterdruk en voor de temperatuur van het inkomende water. Gezien de hoge kwaliteit van het drinkwater in Nederland zijn specifieke aanpassingen voor thuishemodialyse niet noodzakelijk.

Over de configuratie van een waterbehandelingsinstallatie in de thuissituatie worden de volgende adviezen gegeven:

- er dient een terugstroombeveiliging aanwezig te zijn om terugstroom naar het tapnet te voorkomen;
- een grofvuilfilter is altijd noodzakelijk;
- een waterontharder kan nodig zijn, afhankelijk van de hardheid van het water, omdat de levensduur van de RO-membraan hierdoor toeneemt;
- het gebruik van een koolfilter is afhankelijk van de kans op chloreren van het waternet; als geen koolfilter wordt geplaatst zijn goede afspraken met de lokale drinkwatermaatschappij nodig voor een waarschuwingssysteem indien er toch gechloreerd wordt;
- belangrijk is te zorgen voor frequente doorstroming en verversing van het water in de RO-unit, om bacteriegroei tegen te gaan; dit kan door de software-instellingen in de RO-unit geregeld worden, en is vooral kritisch als in een periode geen dialyses plaatsvinden, bv. bij vakantie of ziekenhuisopname; te overwegen valt bij thuishemodialyse een extra ultrafilter voor dialysevloeistof te gebruiken; op deze wijze wordt de microbiële zuiverheid extra gewaarborgd; dit kan echter niet gebruikt worden als structurele compensatie voor verontreinigd RO water;
- desinfectie van de RO-unit moet plaatsvinden door middel van hittedesinfectie of chemische desinfectie, bv. met waterstofperazijnzuur, volgens het voorschrift van de fabrikant.
- indien waterbehandeling plaatsvindt op een andere wijze dan met een mobiele RO, dient de nefroloog zich ervan te vergewissen dat de waterkwaliteit voldoet aan de norm voor hemodialyse.
- vanwege het optreden van backfiltratie raadt de commissie het gebruik van highflux-nieren in combinatie met een mobiele RO af (zie ook paragraaf 8c).

◆ *Verantwoordelijkheden*

Afhankelijk van gemaakte afspraken zal het meestal zo zijn dat het centrum dat verantwoordelijk is voor de waterbehandeling ook verantwoordelijk is voor de microbiologische controles en de controles op (an)organische stoffen. Net als bij centrumhemodialyse moet er een multidisciplinair team zijn dat de waterkwaliteit bewaakt. Hierbij heeft het de voorkeur een (ziekenhuis)apotheker met ervaring op het gebied van waterbehandeling voor hemodialyse in dit overleg te betrekken (zie ook hoofdstuk 12).

◆ *Contact met het drinkwaterbedrijf*

Dit is bij thuishemodialyse gecompliceerder dan bij centrumdialyse, omdat het organiserend centrum met zeer veel drinkwaterbedrijven te maken kan hebben. Toch moet aan bovengenoemde afspraken vastgehouden worden. Dit vergt een extra organisatie van de

administratieve afhandeling, omdat bij elke mutatie in het bestand van thuishemodialysepatiënten het drinkwaterbedrijf hiervan op de hoogte gesteld moet worden. Een goede contactpersoon of -afdeling is hier dus extra belangrijk (zie ook hoofdstuk 11).

◆ *Initiële validatie van de waterbehandelingsinstallatie*

Ook voor thuishemodialyse geldt dat de fabrikant moet kunnen garanderen dat de waterinstallatie voldoet aan microbiologische en chemische kwaliteitseisen beschreven in deze richtlijn.

De fabrikant is verantwoordelijk dat de geleverde apparatuur aan de gestelde eisen kan voldoen, het dialysecentrum is verantwoordelijk voor de validatie van de installatie.

◆ *Het bepalen van de "individuele geleidbaarheid"*

Zoals boven beschreven is de procedure voor de individuele thuishemodialysepatiënt tijdrovend en gecompliceerd. Daarom adviseert de commissie de gangbare norm te hanteren, volgens welke geldt dat de geleidbaarheid van gezuiverd water maximaal 10% mag bedragen van de geleidbaarheid van het inkomende water. De geleidbaarheid dient dus bij thuishemodialyse bij elke dialyse geregistreerd te worden.

Alvorens met deze installatie gedialyseerd gaat worden, bij vervanging van de installatie en ten minste eenmaal per jaar dient bepaling van (an)organische stoffen plaats te vinden. De NEN-norm geeft aan dat er chemische analyse nodig is eenmaal per jaar voor elke afzonderlijke afdeling; dit betekent dat dit ook voor elk thuishemodialyse-adres geldt. Uit het oogpunt van kostenbeheersing kan hiertoe naar ons idee volstaan worden met de volgende stoffen: aluminium, koper en lood. Als onderbouwing voor beperking van deze lijst ten opzichte van centrumhemodialyse kan gelden dat een defecte RO-membraan niet selectief is in het doorlaten van ionen, en waarschijnlijk zelfs met één enkele bepaling opgespoord kan worden.

◆ *Microbiologisch onderzoek van water voor thuishemodialyse*

De frequentie van bemonstering en de wijze van afname zijn identiek aan de methoden bij centrumhemodialyse. Monsters moeten afgenomen worden van gezuiverd water en van dialysevloeistof. Essentieel is dat het transport zo kort mogelijk duurt, en in elk geval gekoeld plaatsvindt. Overwogen kan worden de monsters door de patiënt te laten meenemen (bv. in een koeltas) tegelijk met de medische controle, de monsters mee te nemen tijdens de bevoorrading met dialysematerialen, of de monsters door een externe organisatie te laten transporteren en verwerken. In de praktijk blijkt dat vaak contaminatie van de monsters optreedt, waarschijnlijk tijdens afname, gezien het feit dat regelmatig huidbacteriën in gezuiverd water en dialysevloeistof gevonden worden. De thuishemodialysepatiënt moet dan ook een grondige instructie krijgen over een aseptische manier van afnemen.

In eerste instantie moet maandelijks gekweekt worden. Indien de kweek van dialysevloeistof gedurende langere tijd minder dan 100 kve/ml toont, kan volstaan worden met 1 kweek per 3 maanden, conform het voorschrift bij centrumhemodialyse.

◆ *Endotoxinen*

Afname dient te geschieden als beschreven bij centrumhemodialyse.

Afnamepunten: gezuiverd water en dialysevloeistof.

Monsterfrequentie: 4 maal per jaar.

Eisen: $\leq 0,25$ IU/ml.

10. Waterbehandeling voor hemodialyse op de intensive care

Afhankelijk van de plaatselijke situatie wordt water voor hemodialyse op een intensive care, medium care of andere niet-dialyseafdelingen ofwel verkregen uit een ringleiding (bv. een verlenging van de ringleiding van de dialyseafdeling), ofwel na bereiding via een mobiele RO-unit. Ook voor waterbehandeling bij acute dialyse staat in AAMI-2010 en NEN-2011 beschreven dat de eisen aan (an)organische stoffen, microbiologie en endotoxinen identiek zijn aan de eisen bij een centrale waterinstallatie op een dialyseafdeling. Het gaat hierbij dus om registratie van de geleidbaarheid, afname van (een beperkte lijst van) anorganische stoffen zoals genoemd bij thuishemodialyse, en afname van endotoxinen en microbiologische kweekmonsters.

In geval van een mobiele RO dient speciale aandacht gegeven te worden aan de microbiologische controle, omdat in de praktijk blijkt dat door weinig intensief gebruik mobiele RO's vaak sterk microbiologisch verontreinigd zijn. Ook het frequente aan- en loskoppelen en verplaatsing van mobiele RO's geeft verhoogde kans op verontreiniging.

In eerdergenoemde normen wordt geadviseerd:

- desinfectie van de mobiele RO minstens eenmaal per maand;
- doorspoelen van het systeem ten minste eenmaal per dag gedurende 15 minuten.

Verder realiseer men zich dat de slangen van het drinkwatersysteem naar de RO-unit, en van de RO-unit naar de dialysemachine lang stilstaand water kunnen bevatten, en dat flink doorspoelen noodzakelijk is alvorens deze slangen op de dialysemachine aan te sluiten. Indien de kweken dan nog verontreinigd blijven, kan men overwegen het systeem droog te bewaren door het na gebruik droog te blazen met perslucht.

Ook bij hemodialyse op een intensive care kan het verstandig zijn een extra ultrafilter voor dialysevloeistof te gebruiken. Op deze wijze wordt de microbiële zuiverheid makkelijker gewaarborgd. Ook hier geldt dat het ultrafilter geen structurele oplossing moet zijn voor verontreinigd RO water.

Een mobiele RO-unit is niet geschikt voor online HDF vanwege de minder intensieve zuivering van (an)organische stoffen, een gewoonlijk groter aantal micro-organismen en de onmogelijkheid dit systeem afdoende te valideren. Vanwege het optreden van backfiltratie wordt ook het gebruik van highflux-nieren in combinatie met een mobiele RO afgeraden.

11. Afspraken met het drinkwaterbedrijf

Bij het in gebruik nemen van een dialyseafdeling dient het drinkwaterbedrijf in de betreffende regio hiervan in kennis gesteld te worden. De reden hiervoor is dat een verandering van de watersamenstelling invloed kan hebben op de gezondheid van de patiënt, en/of schade kan berokkenen aan de waterbehandelingsinstallatie. Zonder direct contact tussen het dialysecentrum en het drinkwaterbedrijf wordt het dialysecentrum pas gewaarschuwd indien bepaalde normen van het Drinkwaterbesluit zijn overschreden, en dan officieel via de schijven Inspectie voor Milieuhygiëne, Inspectie voor de Gezondheidszorg en de GG/GD. Het kwaad is dan vaak al geschied.

In het Drinkwaterbesluit worden aan drinkwaterbedrijven geen specifieke adviezen gegeven hoe om te gaan met dialysecentra; er wordt alleen gesproken over “kwetsbare afnemers” in het algemeen. In het contact met het drinkwaterbedrijf is het allereerst van belang te weten of het leidingwater regelmatig gechloreerd wordt. Op het moment van verschijnen van dit protocol wordt er in Nederland vrijwel nooit gechloreerd. De drinkwaterbedrijven behandelen het water met ozon of ultraviolet licht. Wel heeft het drinkwaterbedrijf de mogelijkheid om incidenteel te chloreren bij ernstige verontreiniging of grote defecten in het leidingnet. Vindt een chloorbehandeling plaats, dan wordt dit zodanig gedaan dat de gebruiker geen hoge concentratie chloor aan zijn tappunt krijgt.

Alarmering

Geadviseerd wordt het drinkwaterbedrijf te verzoeken het dialysecentrum direct te waarschuwen in de volgende situaties:

- te verwachten onderbreking in de watertoelevering;
- bij grove bacteriële verontreiniging (> 1000 bacteriën/ml uit de Coli-groep); normaliter mag de gemiddelde verontreiniging niet > 100 kve/ml zijn;
- bij chloreren van het leidingwater, waarbij van belang is te weten bij welk pompstation dit chloreren optreedt, met welke concentratie gechloreerd wordt, of verwacht wordt dat de concentratie chloor bij het tappunt > 0.1 mg/l (dit is schadelijk voor de meeste RO-membranen) zal zijn, en de verwachte duur van het chloreren;
- bij overschrijding van de hoeveelheid aluminium van ≥ 30 $\mu\text{g/l}$; deze waarde staat omschreven in het Waterleidingbesluit met de expliciete verwijzing naar de gevaren bij “nierdialyse”;
- bij overschrijding van de norm van andere bestanddelen van het leidingwater waarbij volgens het Waterleidingbesluit de “toezichthouder” (Inspectie voor Milieuhygiëne) gewaarschuwd moet worden.

Contacten

Aan te raden is een specifieke contactpersoon bij het dialysecentrum aan te wijzen, bv. de nefroloog die voorzitter is van de watercommissie. Bij diens afwezigheid dient een andere persoon concreet genoemd te worden. In het algemeen blijkt dat het per drinkwaterbedrijf sterk verschilt welke afdeling toeziet op dergelijke afspraken. Het dialysecentrum kan te maken hebben met bv. de afdeling klantenservice, het laboratorium, de afdeling verkoop, etc. Om die reden is het verstandig ten minste eenmaal per jaar de gemaakte afspraken en contactpersonen te verifiëren bij het drinkwaterbedrijf en schriftelijk te bevestigen. Voor het gemak is een voorbeeld van een dergelijke schriftelijke bevestiging toegevoegd als appendix bij deze richtlijn, die naar behoefte vanzelfsprekend kan worden aangepast (zie Appendix 8).

12. Verantwoordelijkheden

Vastleggen processchema's en overleg

Bij de bereiding van water en substitutievloeistof voor online technieken en voor de bewaking van dit proces dienen in ieder geval de nefroloog, ziekenhuisapotheker, dialyseverpleegkundige, technische dienst, en arts-microbioloog en/of ziekenhuishygiënist te worden betrokken. Verantwoordelijkheden bij bereiding en/of bewaking dienen te worden vastgelegd in verschillende processen waarbij per processtap de taken en verantwoordelijkheden dienen te worden beschreven. Hierbij dient aandacht te worden besteed aan vervanging van sleutelfiguren bij afwezigheid: ook dan moet er een adequaat vangnet zijn voor afwijkende uitslagen.

Op geregelde tijden dienen de relevante gegevens betreffende bereiding en bewaking van water en substitutievloeistof te worden besproken in een multidisciplinair overleg, waarbij verslaglegging dient plaats te vinden.

Internist-nefroloog – hoofd van de dialyseafdeling

De internist-nefroloog is eindverantwoordelijk voor de gehele medische behandeling, in dit verband hemodialyse of online HDF. Hij/zij is derhalve verantwoordelijk voor:

1. het in het leven roepen en leidinggeven aan een multidisciplinaire commissie of werkgroep die een bewakingssysteem opzet, waarmee de kwaliteit van diverse vormen van gezuiverd water, dialysevloeistof en substitutievloeistof wordt gewaarborgd;
2. dagelijks toezicht op de uitvoering van benodigde controles, de verkregen resultaten en de benodigde interventies;
3. onderhouden van contact met het drinkwaterbedrijf.

Verder zijn er **bij hemodialyse** een aantal taken waarvoor de nefroloog de eindverantwoordelijkheid draagt, maar deze taken mag uitbesteden aan derden naar keuze:

1. het plannen van monsterafnames voor chemische en microbiologische controles;
2. controle geleidbaarheidsmeting;
3. monsterafname diverse vloeistoffen voor chemische en microbiologische controles;
4. toezien op vervanging ultrafilters;
5. periodiek onderhoud waterbehandelingsinstallatie.

Ziekenhuisapotheker

De ziekenhuisapotheker is alleen betrokken bij de waterbehandeling in zoverre het gaat om behandeling met online HDF. De ziekenhuisapotheker is wettelijk gezien verantwoordelijk voor de kwaliteit van de steriele substitutievloeistof en alle daarbij behorende controles (chemisch en microbiologisch) inclusief monsterafname. Hierdoor is hij/zij ook verantwoordelijk voor het onderhoud van de waterbehandelingsinstallatie inclusief (frequentie) vervanging filters. De apotheker is dus ook (mede)verantwoordelijk voor het uitvoerend personeel en de opleiding hiervan voor deze specifieke zaken. Juist omdat de internist-nefroloog ook voor een aantal zaken verantwoordelijk is, is een goede afstemming en vastlegging van deze verantwoordelijkheden belangrijk.

In concrete zin is **bij online HDF** de ziekenhuisapotheker verantwoordelijk voor:

- 1) de kwaliteit van het gezuiverd water wat dient als grondstof voor de productie van dialyse- of substitutievloeistof aan de hand van eisen gesteld in de farmacopee, in de zin van
 - a. juistheid van bemonstering en uitvoering van chemische analyses, microbiologische kweken en de test op endotoxinen, voor zover de laatste twee bepalingen onder zijn toezicht uitgevoerd worden;
 - b. interpretatie van de resultaten van bovenstaande tests en rapportage aan het hoofd van de dialyseafdeling en nefroloog;
- 2) de kwaliteit van de online geproduceerde substitutievloeistof, in de zin van

- a. juistheid van bemonstering en uitvoering van de microbiologische kweken en endotoxinen;
- b. interpretatie van de resultaten van bovenstaande tests en rapportage aan het hoofd van de dialyseafdeling en nefroloog.

Gezien de wettelijke verantwoordelijkheid van de ziekenhuisapotheker beslist deze op grond van de resultaten van watermonsters en monsters van substitutievloeistof of uitvoering van online HDF kan plaatsvinden of niet. Deze beslissing is bindend.

Dialysetechnicus

De dialysetechnicus heeft de zorg voor de technische staat en veiligheid van de waterbehandelingsinstallatie. Hij/zij is derhalve medeverantwoordelijk voor:

1. controle geleidbaarheidsmeting;
2. monsterafname diverse vloeistoffen voor chemische en microbiologische controles;
3. vervanging van ultrafilters;
4. periodiek onderhoud waterbehandelingsinstallatie.

Arts-microbioloog

De arts-microbioloog adviseert de apotheker en de internist-nefroloog over de microbiële contaminatie van het leidingwater (grondstof), de dialysevloeistof en de online substitutievloeistof (geneesmiddel). De arts-microbioloog is verantwoordelijk voor een juiste uitvoering van microbiologische kweken, voor zover deze onder diens toezicht worden uitgevoerd.

Ziekenhuishygiënist/adviseur infectiepreventie

De ziekenhuishygiënist en de arts-microbioloog adviseren samen de apotheker over de microbiële contaminatie en adviseren de internist-nefroloog over de te hanteren procedures bij het uitvoeren van de medische behandeling.

Inspectie voor de Gezondheidszorg

De Inspectie voor de Gezondheidszorg heeft inhoudelijk aan deze richtlijn geen bijdrage geleverd. Het opstellen van professionele standaarden en veldnormen behoort tot de verantwoordelijkheid van het veld (cf. Kwaliteitswet Zorginstellingen). Bij de beoordeling van de veiligheid van een waterbehandelingsinstallatie is de Europese Farmacopee voor de Inspectie richtinggevend. Of een waterbehandelingsinstallatie acceptabel is voor de Inspectie zal tevens afhangen van de mate van bewaking en controle van de verschillende zuiveringsstappen.

13. Geraadpleegde literatuur

- Association for the Advancement of Medical Instrumentation (AAMI). Dialysis edition 2010 met hierin deel: watertreatment equipment for hemodialysis applications (RD 62 (2009) en deel : Dialysate for hemodialysis including amendments 1-4 RD 52 (2010), Annex C: Special considerations for home hemodialysis en Annex E: Special considerations for acute hemodialysis.
- Canaud B, Granger-Vallée A. Should ultrapure dialysate be part of standard therapy in hemodialysis? *Seminars in Dialysis* 2011; 24: 426-427.
- Drinkwaterbesluit. Besluit van 23 mei 2011; <http://wetten.overheid.nl/BWBR0030111>
- Drinkwaterwet. Besluit van 8 juli 2009; <http://wetten.overheid.nl/BWBR0026338>
- European Best Practice Guidelines. Section IV. Dialysis fluid purity. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17 Suppl7: 45-62.
- Europese Farmacopee, <http://online.pheur.org/entry.htm>
- Geneesmiddelenwet, versie geldig vanaf 8 febr 2007, <http://wetten.overheid.nl/BWBR0021505>
- ISPE Baseline Pharmaceutical Engineering Guide, Volume 4, Water and Steam Systems, First edition, December 2011, www.ispe.org
- Jensen E. Ozone: The Alternative for Clean Dialysis Water. *Dialysis & Transplantation*. 1998; 27: 706-712.
- Lindley E, Canaud B. New European guidelines for microbiological quality of dialysis fluid: A review. *Nephrology News & Issues*, June 2002, www.nephronline.com
- Lonnemann G. When good water goes bad: how it happens, clinical consequences and possible solutions. *Blood Purif* 2004; 22: 124-129.
- Ledebro I. Ultrapure dialysis fluid – how pure is it and do we need it?. *Nephrol Dial Transplant* 2007 Jan; 22: 20-23.
- NEN-ISO 23500, Guidance for the preparation and quality management of fluids for hemodialysis and related therapies, ISA 23500: 2011, IDT.
- Note for Guidance on quality of Pharmaceutical water, EMEA website: www.ema.europa.eu
- Penne EL, Visser L, van den Dorpel MA, et al. Microbiological quality and quality control of purified water and ultrapure dialysis fluids for online hemodiafiltration in routine clinical practice. *Kidney Int* 2009; 76: 665-672.
- Ronco C. Problems related to backfiltration in hemodialysis. *Nefrologia* 1990; 10 (Suppl 3); 33-43.
- Schiff H. High-flux dialyzers, backfiltration, and dialysis fluid quality. *Seminars in Dialysis* 2011; 24: 1-4.
- Smeets E, Kooman J, van der Sande F et al. Prevention of biofilm formation in dialysis water treatment systems. *Kidney Int* 2003; 63: 1573-1576.
- Veilig werken bij hemodialyse. Richtlijn van de Werkgroep Infectiepreventie. Januari 2007, revisie: Januari 2012, www.wip.nl
- Wet op de medische hulpmiddelen, versie geldig vanaf 15 januari 1970, <http://wetten.overheid.nl/BWBR0002697>