

Appendices bij richtlijn waterbehandeling voor hemodialyse en on-line hemo(dia)filtratie

	pagina
Appendix 1. Samenvatting validatie bepaling chroomgehalte in dialysevloeistoffen	2
Appendix 2. Advies inzake anorganische stoffen in water ter bereiding van hemodiafiltratievloeistof (RIVM)	3
Appendix 3. Advies inzake verontreinigingen met gechloreerde koolwaterstoffen en benzeenderivaten in water ter bereiding van hemodiafiltratievloeistof (RIVM)	15
Appendix 4. Validatie van een waterbehandelingsinstallatie	21
Appendix 5. Strategie van bestrijding van microbiologische bestanddelen	23
Appendix 6. Voorbeeldbrief voor waterleidingbedrijf	27

APPENDIX 1.

Samenvatting validatie bepaling chroomgehalte in dialysevloeistoffen

De complexe analyse van zware metalen in water en dialysevloeistoffen wordt vaak uitbesteed aan laboratoria van waterleidingbedrijven.

De Ziekenhuisapotheek van het Medisch Centrum Alkmaar (MCA) besteedt de analyse van metalen in vloeistoffen voor dialyse uit aan het Waterlaboratorium in Haarlem. Dit laboratorium hanteert hiervoor een analysemethode waarbij gebruik gemaakt wordt van ICP/MS (Inductively Coupled Plasma-Mass Spectrometry). Met ICP-MS worden door ionisatie metaalionen gegenereerd die op massa worden gescheiden en gedetecteerd in de massaspectrometer. Met deze techniek kunnen elementen met een massa van 7 tot 250 bepaald worden in een concentratiegebied van enkele parts per trillion tot 10-100 ppm. De concentratie van de metalen kan bepaald worden door kalibratie met ijkoplossingen.

Een groot voordeel van ICP-MS ten opzichte van atomaire absorptiespectrometrie (AAS) is dat met ICP-MS alle metalen in een oplossing tegelijk bepaald kunnen worden, terwijl met AAS steeds elk afzonderlijk element gemeten moet worden.

Het MCA heeft aan het Waterlaboratorium monsters aangeboden van het zelf geproduceerde extra gezuiverde water en van de steriele substitutievloeistof, die uit dit water gemaakt wordt. Voor beide vloeistoffen gelden volgens de Kwaliteitsrichtlijn dezelfde eisen voor het gehalte aan zware metalen. Terwijl het chroomgehalte in het extra gezuiverde water ruim binnen de norm van 1,4 µg/l bleef, rapporteerde het Waterlaboratorium voor het chroomgehalte in de steriele substitutievloeistof waarden die opliepen tot 15 – 20 µg/l. Uit het vervolgonderzoek kwam uiteindelijk naar voren dat deze hoge chroomconcentratie het gevolg was van de matrix van de steriele substitutievloeistof. Met name chloride en de organische stoffen lactaat en glucose kunnen tijdens het ionisatieproces deeltjes genereren met een massa die overeenkomt met de massa van een van de chroomisotopen. Hierdoor wordt een te hoog gehalte aan chroom waargenomen. Dit bleek uit onderzoek aan monsters steriele substitutievloeistof waaraan een bekende hoeveelheid chroom was toegevoegd en dat is uitgevoerd bij het RIZA (Rijksinstituut voor Integraal Zoetwaterbeheer en Afvalwaterbehandeling) te Lelystad. Dit onderzoek is uitgevoerd met een ICP-MS systeem *met hoge resolutie*. Met dit apparaat werd ook voor de steriele substitutievloeistof een chroomgehalte gevonden dat binnen de norm van de Kwaliteitsrichtlijn ligt.

Een ICP-MS met hoge resolutie is een zeer kostbaar apparaat, waarvan er wereldwijd – naar verluid – maar 250 exemplaren vervaardigd zijn. Het RIZA stelt dit apparaat niet beschikbaar voor routinematige controles van dialysevloeistoffen. De controle op de kwaliteitseisen voor zware metalen die volgens de Kwaliteitsrichtlijn gelden voor dialysevloeistoffen is derhalve nauwelijks uitvoerbaar.

20-12-2006

Dr. A.P. de Jong, apotheker

Ziekenhuisapotheek Medisch Centrum Alkmaar

APPENDIX 2

ADVIES INZAKE ANORGANISCHE STOFFEN IN WATER TER BEREIDING VAN HEMODIAFILTRATIEVLOEISTOF

Advies aangevraagd door:	Dr. D. de Kaste (RIVM/LGO)
Datum:	18-05-2002
Advies uitgebracht door:	Dr. A.J. Baars, Dr. ir. M.N. Pieters (RIVM/SIR)
Versie:	4
Datum:	14-03-2003
Project:	V/670700/01/AC

Onderwerp

Ionen van aluminium, antimoon, cadmium, chloor, chroom, fluoride, koper, lood, magnesium, mangaan, nitraat, seleen en zink in water ter bereiding van vloeistof ten behoeven van hemodiafiltratie (HDF; een combinatie van hemodialyse en hemofiltratie) van nierpatiënten.

N.B. De adviesaanvraag vermeldt “*chloor (als Cl₂)*”. In het advies zijn zowel gegevens voor het anion (Cl⁻) als gegevens voor moleculair chloor (Cl₂) verwerkt.

Probleemstelling

HDF-water voor de bereiding van HDF-vloeistof wordt geproduceerd uit leidingwater (drinkwater) wat voldoet aan de eisen van het waterleidingbesluit (WLB). Het leidingwater wordt gezuiverd middels omgekeerde osmose en evt. elektrodemineralisatie.

Bij de on-line HDF techniek wordt bij een patiënt per behandeling van 4 uur 80 liter HDF-vloeistof geïnfundeed en onttrokken (maximaal 20 L/uur). Daarnaast wordt het bloed van de patiënt gedialyseerd tegen in totaal ca. 120 L HDF-vloeistof (dialysesnelheid bedraagt ca. 30 L/uur). Dit gebeurt in de regel 3× per week.

De totale hoeveelheid lichaamswater (incl. bloed) van een volwassene bedraagt 40 L, waarvan 25 L intracellulair en 15 L extracellulair. Het bloedvolume van een volwassene bedraagt 5 L, waarvan 2 L intracellulair (in bloedcellen) en 3 L extracellulair (plasma).

Via een HDF-behandeling wordt de patiënt dus belast met bovengenoemde ionen. De patiënt heeft geen functionerende nieren.

Vraag

Wat is de maximaal toelaatbare belasting met bovengenoemde ionen, en is dat vervolgens uit te drukken in een grenswaarde bij welke concentratie deze ionen maximaal in HDF water mogen voorkomen.

1. INLEIDING EN ACHTERGROND

Bij hemodiafiltratie (HDF) wordt bloed van de patiënt gezuiverd van gecumuleerde afvalstoffen d.m.v. dialyse en wordt tevens lichaamswater met afvalstoffen aan de patiënt onttrokken en vervangen door HDF-vloeistof. Dit proces vervangt de normale uitscheiding van afvalstoffen door de nieren. Uiteraard dient de HDF-vloeistof voor wat betreft de normale en qua macro- en micronutriënten noodzakelijke fysiologische samenstelling van bloed en lichaamswater zoveel mogelijk daaraan gelijkwaardig te zijn.

HDF-vloeistof wordt i.h.a. bereid door een geconcentreerde oplossing van zouten etc. te mengen met leidingwater (drinkwater) dat middels destillatie, omgekeerde osmose en/of ionenuitwisseling gezuiverd is, en waarmee een oplossing verkregen wordt die qua samenstelling zoveel mogelijk overeenkomt met bloedplasma c.q. lichaamswater.

Drinkwater (leidingwater) is dus het uitgangsmateriaal voor de productie van gezuiverd water (hierna HDF-water te noemen) ten behoeve van het aanmaken van de HDF-vloeistof. In tabel 1 zijn de bestaande eisen/grenswaarden voor drinkwater samengevat.

Tabel 1. Kwaliteitseisen drinkwater

Stof (in µg/L)	WLB	EU	WHO
Aluminium	200	200	-
Ammonium (als N)	160	-	-
Antimoon	10 ¹⁾	5	5
Cadmium	5 ¹⁾	5	3
Chloor	-	-	-
Chloride	150.000	250.000	5.000.000
Chroom	50 ¹⁾	50	50
Fluoride	1.100	1.500	1.500
Koper	100 / 2.000 ²⁾	2.000	2.000
Lood	50 ¹⁾	10	10
Magnesium	50.000	-	-
Mangaan	-	50	500
Nitraat	50.000	50.000	50.000
Seleen	10	10	10
Zink	100	-	5.000

WLB Waterleidingbesluit Nederland (1984).

EU Grenswaarden voor drinkwater van de Europese Unie.

WHO Richtwaarden voor drinkwater van de World Health Organization.

¹⁾ Categorie I in WLB, d.w.z. toxische parameter.

²⁾ Af pompstation 100 µg/L, na 16 uur stilstand in koperen leiding 2.000 µg/L.

Ref.: Stoffen en Normen – overzicht van belangrijke stoffen en normen in het milieubeleid, Dir.-Gen. Milieubeheer, Ministerie VROM; Samson, Alphen a/d Rijn, 1999.

In tabel 2 zijn de kwaliteitseisen weergegeven waaraan volgens diverse instanties het water dat gebruikt wordt voor de verdunning van *hemodialysevloeistof* moet voldoen (hiervoor zijn namelijk kwaliteitseisen geformuleerd; voor HDF-water zijn soortgelijke eisen niet vastgelegd). Volledigheidshalve zijn in deze tabel ook de grenswaarden van het waterleidingbesluit opgenomen.

In principe is het HDF-proces een proces waarbij laagmoleculaire (afval)stoffen vanuit bloed en lichaamswater enerzijds via een semi-permeabele membraan diffunderen naar de dialysevloeistof en anderzijds verwijderd worden via onttrekking van lichaamswater en infusie van HDF-vloeistof. Mede afhankelijk van de technische uitvoering van het proces

wordt daarmee tijdens de dialyse na enige tijd een evenwicht bereikt tussen bloed en dialysevloeistof, terwijl de infusie met HDF-vloeistof maximaal leidt tot een vervanging van het extracellulaire lichaamswater (15 L) door 15 L HDF-vloeistof. Een en ander resulteert in een zekere belasting van de patiënt met de onderhavige schadelijke stoffen.

De HDF-vloeistof, en dus het HDF-water dat gebruikt wordt om de HDF-vloeistof te bereiden, dient derhalve zoveel mogelijk vrij te zijn van schadelijke (gezondheidsbedreigende c.q. toxische) stoffen. Globaal kunnen dan ook twee eisen worden geformuleerd:

- Schadelijke/toxische stoffen (bijvoorbeeld Cd, Pb, Sb) dienen in principe afwezig te zijn, dat wil zeggen dat de concentratie ervan niet schadelijk mag zijn voor de gezondheidstoestand van de patiënt.
- Micronutriënten (bijvoorbeeld Cu, Mg, Zn) dienen aanwezig te zijn in concentraties die de normale concentratie in bloed/serum/plasma/lichaamswater niet te boven gaan, en mogen eventueel in lagere concentraties aanwezig zijn indien via de voeding voor adequate aanvulling wordt gezorgd.

Tabel 2. Kwaliteitseisen voor water gebruikt voor verdunning van hemodialysevloeistof (alsmede de grenswaarden van het waterleidingbesluit, de normaalwaarden in bloed, en de toelaatbare dagelijkse inname)

Stof (alle parameters in µg/L)	Drinkwater WLB	Hemodialyse- water Eur. Ph.	Hemodialyse- water AAMI	Normaalwaarde in bloed/plasma	TDI ⁵⁾ (µg/kg lg/dag)
Aluminium	200	10	10	<1 – 10	1,0
Ammonium	160	200	-	ca. 1×10^3	1700
Antimoon	10	-	-	0 – 1	0,86
Cadmium	5	<100 ¹⁾	1	0,4 – 1,0 ²⁾	0,5
Chloor	-	100	500	-	100
Chloride	150.000	50.000	-	$3,44 - 3,79 \times 10^6$	-
Chroom	50	<100 ¹⁾	14	0,1 – 2,9	5,0
Fluoride	1.100	200	200	10 – 15 ³⁾	70
Koper	100 / 2000	<100 ¹⁾	100	$0,8 - 1,3 \times 10^3$	140
Lood	50	<100 ¹⁾	5	50 ⁴⁾	3,6
Magnesium	50.000	2.000	4.000	$17,0 - 24,3 \times 10^3$	-
Mangaan	50 ⁶⁾	-	-	20 – 80	140
Nitraat	50.000	2.000	2.000	$1,5 - 2,0 \times 10^3$	3400
Seleen	10	-	9	63 – 111	5
Zink	100	100	100	ca. 1×10^3	500

WLB Waterleidingbesluit Nederland (1984).

Eur. Ph. Grenswaarden van de Europese Pharmacopee “Water for diluting concentrated haemodialysis solutions”.

AAMI Grenswaarden van de Association for the Advancement of Medical Instrumentation “Chemical standards for water for hemodialysis”.

¹⁾ De som van de zware metalen mag niet meer dan 100 µg/L bedragen.

²⁾ Geldt voor niet-rokers, voor rokers is de normaalwaarde 1,4-4 µg/L.

³⁾ In gebieden met relatief hoge fluoride-gehalten in het drinkwater aanzienlijk meer: tot 250 µg/L.

⁴⁾ Streefwaarde.

⁵⁾ TDI: tolerable daily intake (de maximale hoeveelheid van een stof die dagelijks gedurende het gehele leven oraal kan worden ingenomen zonder schadelijke gevolgen voor de gezondheid; de TDI wordt uitgedrukt in µg per kg lichaamsgewicht per dag). TDI aluminium volgens FAO/WHO 1989; TDI chloor volgens EPA/IRIS 1994; alle overige TDI's: RIVM, 1991, 1993, 2001.

⁶⁾ Waarde conform Europese richtlijn; inmiddels opgenomen in het Waterleidingsbesluit 2001.

- Geen waarde in de literatuur gevonden.

2. ADVIES

De primaire overweging is dat schadelijke stoffen in principe afwezig dienen te zijn en dat de concentratie van micronutriënten de normale concentraties in bloed/lichaamswater niet te boven mogen gaan. Volledige afwezigheid van schadelijke stoffen is echter technisch onmogelijk. Bovendien vindt via allerlei bronnen toch blootstelling aan deze stoffen plaats, wat ertoe leidt dat ze bij iedere mens in bloed en lichaamswater (en soms ook, afhankelijk van de stof, in andere weefsels en organen) aanwezig zijn. Bij gezonde mensen leiden de in het lichaam aanwezige hoeveelheden ervan niet tot aantasting van de gezondheidstoestand; men spreekt dan ook van 'normaalwaarden' (veelal in bloed, serum en/of plasma, omdat die bepaling relatief weinig belastend is). Daarmee is niet gezegd dat hogere concentraties wél schadelijk zijn voor de gezondheid: voor sommige stoffen geldt dat wel, voor andere niet, afhankelijk van de intrinsieke toxiciteit van de betreffende stof.

De secundaire overweging die aan het advies ten grondslag ligt is derhalve dat de eventuele aanwezigheid van dergelijke schadelijke stoffen in HDF-water toelaatbaar geacht kan worden, mits de HDF-behandeling niet leidt tot een vanuit gezondheidskundige overwegingen ontoelaatbare toename van de lichaamsbelasting van de patiënt met deze stoffen.

Dit leidt tot twee consequenties:

- Ten behoeve van het dialyseproces mogen de concentraties aan schadelijke stoffen in HDF-water niet groter zijn dan de 'normale' concentraties van deze stoffen in bloed/serum/plasma. Immers, bij dialyse ontstaat evenwicht tussen bloed en HDF-vloeistof, en bij gelijke concentraties schadelijke stof in bloed en in HDF-water zal de lichaamsbelasting van de patiënt niet toenemen.
- Ten behoeve van het infusieproces mogen de concentraties aan schadelijke stoffen in HDF-water evenmin leiden tot een toename van de lichaamsbelasting van de patiënt met deze stoffen. Aangezien bij het infusie-/onttrekkingsproces het extracellulaire water (voor een volwassene 15 L) maximaal volledig wordt vervangen door HDF-vloeistof, mag 15 L HDF-water niet meer schadelijke stof bevatten dan de vanuit toxicologische overwegingen toelaatbare dagelijkse hoeveelheid van de betreffende stof ¹⁾.

Impliciet is hierbij uitgegaan van het gegeven dat een eventuele distributie van deze stoffen vanuit bloed c.q. lichaamswater naar andere weefsels en organen i.h.a. relatief traag verloopt in verhouding met de snelheid/tijdsduur van de HDF-behandeling. In eerste benadering behoeft daarom geen rekening te worden gehouden met het aspect van een mogelijke accumulatie in die andere weefsels en organen.

In het advies worden waar mogelijk beide bovengenoemde consequenties in beschouwing genomen. Van de voor elk van de onderhavige schadelijke stoffen resulterende twee grenswaarden geldt dan uiteraard de laagste.

Het advies betreffende de veilige (niet gezondheidsschadelijke) maximale concentraties van de betreffende ionen in water dat gebruikt wordt voor de bereiding van HDF-vloeistof kan dan worden samengevat zoals weergegeven in tabel 3. In de volgende paragraaf worden de overwegingen per ion die tot dit advies geleid hebben, kort samengevat en waar mogelijk of wenselijk vergeleken met de kwaliteitseisen ten aanzien van deze stoffen zoals die aan hemodialysevloeistof zijn gesteld.

In de berekeningen is het lichaamsgewicht van een volwassene op 70 kg gesteld; de toelaatbare lichaamsbelasting is – na eventuele correctie voor de biologische beschikbaarheid (i.c. absorptie na orale toediening) – op 2× de TDI gesteld, aangezien een HDF behandeling hoogstens 3× per week plaats vindt en dus niet dagelijks tot additionele blootstelling leidt.

¹⁾ Daarvoor wordt de TDI gebruikt: de 'tolerable daily intake' ofwel de maximale hoeveelheid van een stof die dagelijks gedurende het gehele leven oraal kan worden ingenomen zonder schadelijke gevolgen voor de gezondheid. De TDI wordt uitgedrukt in µg (of mg) per kg lichaamsgewicht per dag.

Chemische vorm

In dit advies worden alle gehalten van de betreffende ionen uitgedrukt in mg/L of µg/L. Tenzij anders aangegeven is altijd sprake van totaalgehalten, ongeacht de chemische bindingsvorm. De concentraties zijn derhalve steeds uitgedrukt op basis van de atomaire vorm (aluminium, antimoon, cadmium, chloride, chroom, fluoride, koper, lood, magnesium, zink), dan wel de ionvorm (NH₄, NO₃); chloor is uitgedrukt op basis van moleculair chloor (Cl₂).

Tabel 3. Advies m.b.t. maximaal toelaatbare concentraties in water t.b.v. de verdunning van hemodiafiltratie-vloeistof (HDF-water)

Stof (alle parameters in µg/L)	Advies HDF-water
Aluminium	5
Ammonium (NH ₃ /NH ₄ ⁺ ; als N)	160
Antimoon	1,0
Cadmium	0,1
Chloor (Cl ₂)	100
Chloride (Cl ⁻)	50.000
Chroom	1,4
Fluoride	200
Koper	100
Lood	5
Magnesium	2.000
Mangaan	50
Nitraat	2.000
Seleen	10
Zink	100

3. GEGEVENS EN OVERWEGINGEN PER ION

3.1. Kationen

Aluminium (Al)

Na parenterale toediening wordt Al volledig door de nieren uitgescheiden. Bij patiënten met nierinsufficiëntie zal dus accumulatie kunnen optreden, met als mogelijke risico's encephalopathie, vitamine D-resistente osteomalacia en microcytische anaemie.

Normaalwaarden in bloed: <1 tot ca. 10 µg/L. TDI: 1,0 µg/kg lg/dag.

De Eur. Ph. en de AAMI stellen voor hemodialysewater een grenswaarde van 10 µg/L. Voor dialyse is dit afdoende. Voor HDF echter mag infusie ten hoogste leiden tot een lichaamsbelasting van $70 \times 0,5 \times 1 \times 2 = 70 \mu\text{g}$ (aannemende een biologische beschikbaarheid van 50%). Voor 15 L HDF-water resulteert dit in $70/15 \approx 5 \mu\text{g/L}$ (afgerond).

Conclusie: Als veilige concentratie voor Al in HDF-water wordt een grenswaarde van 5 µg/L geadviseerd.

Ref.: EHC 1997.

Antimoon (Sb)

Chronische Sb-vergiftiging kenmerkt zich door dyspnoea, gewichts- en haarverlies, huidrupties, geelzucht, albuminurie, hart- en leverschade, hyperplasie van de milt, glomerulaire nefritis, toename van het aantal erythrocyten en daling van het aantal leukocyten.

Geabsorbeerd Sb wordt deels gebonden aan erythrocyten, deels gedistribueerd naar andere organen, m.n. lever, bijniere, milt en schildklier. Driewaardig Sb wordt geleidelijk met de feces uitgescheiden, vijfwaardig Sb voornamelijk via de nieren. In de lever wordt vijfwaardig Sb gereduceerd tot driewaardig Sb.

Normaalwaarde in bloed: 0 – 1 µg/L. TDI: 0,86 µg/kg lg/dag.

Voor dialyse mag de concentratie in HDF-water niet groter zijn dan 1 µg/L (bovengrens normaalwaarde in bloed).

Voor het infusieproces mag de behandeling ten hoogste leiden tot een lichaamsbelasting van $70 \times 0,5 \times 0,86 \times 2 = 60$ µg (aannemende een biologische beschikbaarheid van 50%); voor 15 L HDF-water resulteert dit in $60/15 = 4$ µg/L.

Conclusie: Als veilige concentratie voor Sb in HDF-water wordt een grenswaarde van 1 µg/L geadviseerd.

Ref.: HSDB 2002.

Cadmium (Cd)

Het meest gevoelige effect van langdurige blootstelling aan Cd is niertoxiciteit (irreversibele tubulaire nefropathie, leidend tot nierinsufficiëntie). Dit effect is echter voor patiënten met niet (of slecht) functionerende nieren niet relevant. NOAEL's ²⁾ en LOAEL's ³⁾ voor andere chronische effecten (osteomalacia/osteoporosis, hypertensie, testistoxiciteit) variëren van 0,1 – 1 mg/kg lg/dag in proefdierexperimenten (rat/muis). Hieruit kan, met toepassing van een onzekerheidsfactor van 100 voor inter- en intraspeciesvariatie, een maximaal toelaatbare dagelijkse dosis voor mensen worden geschat van 1 µg/kg lg/dag.

Cd accumuleert in het lichaam en wordt (zij het traag) uitgescheiden via nieren en gal.

Het overgrote deel (>98%) van de "normale" blootstelling is afkomstig uit voedsel en water. De absorptie uit die matrices bedraagt ca. 2%, zodat genoemde maximaal toelaatbare dosis overeenkomt met een interne dosis van 0,02 µg/kg lg/dag, oftewel 1,4 µg pppd (per persoon per dag). Gelet op de reeds bestaande achtergrondblootstelling (via voedsel en water) en de beperkte uitscheidingscapaciteit van nierpatiënten kan worden gesteld dat de 'maximaal toelaatbare interne dosis' voor deze patiënten ten hoogste 1 µg pppd mag bedragen.

Normaalwaarde in bloed: 0,4 – 1 (niet-rokers) en 1,4 – 4 (rokers) µg/L.

Voor dialyse mag de concentratie in HDF-water niet groter zijn dan 1 µg/L (bovengrens normaalwaarde in bloed).

Voor het infusieproces mag de behandeling ten hoogste leiden tot een lichaamsbelasting van $1 \times 2 = 2$ µg; voor 15 L HDF-water resulteert dit in $2/15 \approx 0,13$ µg/L (afgerond).

Conclusie: Als veilige concentratie voor Cd in HDF-water wordt een grenswaarde (afgerond) van 0,1 µg/L geadviseerd.

Ref.: EHC 1992, RIVM 2001.

Chroom (Cr)

Voor Cr is de redoxtoestand een belangrijke bepalende factor voor de toxiciteit. De dominante vorm, het driewaardige Cr-ion (Cr[III]), is veel minder toxisch dan het zeswaardige ion (Cr[VI]).

Cr[III] is essentieel voor de humane fysiologie: de dagelijkse behoefte van een volwassene wordt geschat op 0,5 tot 2 µg/dag (geabsorbeerde hoeveelheid). Cr[VI] is kankerverwekkend, maar er zijn sterke aanwijzingen in de literatuur dat deze carcinogeniteit zich alleen manifesteert na langdurige inhalatoire blootstelling (RIVM 2001). Maagirritatie en lever- en niertoxiciteit behoren tot de belangrijkste niet-carcinogene toxische effecten die gezien worden na blootstelling aan Cr; daarnaast wordt irritatie van de luchtwegen waargenomen na inhalatoire blootstelling.

²⁾ NOAEL: 'no observed adverse effect level', de hoogste dosis van de betreffende stof die in (semi)chronische proefdierexperimenten nog juist geen aanleiding geeft tot effecten schadelijk voor de gezondheid.

³⁾ LOAEL: 'lowest observed adverse effect level', de laagste dosis van de betreffende stof die in (semi)chronische proefdierexperimenten nog juist aanleiding geeft tot effecten schadelijk voor de gezondheid

Cr wordt na orale blootstelling voor maximaal 3% en na inhalatoire blootstelling naar schatting voor 5-30% geabsorbeerd. De uitscheiding geschiedt voornamelijk via de urine.

Normaalwaarde in bloed: 0,1 - 2,9 µg/L. TDI: 5 µg/kg lg/dag.

Voor dialyse mag de concentratie in HDF-water niet groter zijn dan 3 µg/L (afgeronde bovengrens normaalwaarde in bloed).

Voor het infusieproces mag de behandeling ten hoogste leiden tot een lichaamsbelasting van $70 \times 5 \times 0,03 \times 2 = 21$ µg (biologische beschikbaarheid is 3%); voor 15 L HDF-water resulteert dit in $21/15 = 1,4$ µg/L.

Conclusie: Als veilige concentratie voor Cr in HDF-water wordt een grenswaarde van 1,4 µg/L geadviseerd.

Ref.: EHC 1988, ATSDR 2000, RIVM 2001.

Koper (Cu)

Evenals Cr is ook Cu een essentieel element; de dagelijkse behoefte van een volwassene wordt geschat op 1-5 mg/dag. Cu wordt goed geabsorbeerd en voornamelijk via de gal uitgescheiden. Na chronische orale toediening aan proefdieren was vermindering van het lichaamsgewicht het enige waargenomen toxische effect; na inhalatoire blootstelling werden tevens immunologische effecten gezien.

Normaalwaarde in bloed: 0,8 - 1,3 mg/L. TDI: 140 µg/kg lg/dag.

Voor dialyse mag de concentratie in HDF-water niet groter zijn dan 1300 µg/L (bovengrens normaalwaarde in bloed).

Voor het infusieproces mag de behandeling ten hoogste leiden tot een lichaamsbelasting van $70 \times 140 \times 0,75 \times 2 = 14700$ µg (aannemende een biologische beschikbaarheid van 75%); voor 15 L HDF-water resulteert dit in $14700/15 \approx 1000$ µg/L (afgerond).

Conclusie: Het waterleidingbesluit stelt voor Cu een eis van maximaal 100 µg/L (af pompstation). Er zijn geen argumenten om voor HDF-water deze grenswaarde naar boven bij te stellen. Derhalve wordt voor Cu in HDF-water een grenswaarde van 100 µg/L geadviseerd.

Ref.: EHC 1998.

Lood (Pb)

Het meest gevoelige effect van een loodintoxicatie is een vermindering van de neurologisch functioneren; jonge kinderen zijn hiervoor extra gevoelig. Deze effecten treden reeds op bij loodconcentraties in het bloed van 110-150 µg/L.

Na orale blootstelling wordt Pb door volwassenen slechts voor ca. 10% geabsorbeerd, bij kinderen kan dit echter oplopen tot ca. 50% absorptie. Ook bij inhalatoire blootstelling kan de absorptie omstreeks 50% bedragen. Pb accumuleert in het lichaam, de (traag verlopende) uitscheiding geschiedt via zowel urine als gal.

De TDI is vastgesteld op basis van de overweging dat de loodconcentratie in bloed (met name in kinderen) niet boven 50 µg/L mag stijgen, wat resulteerde in een TDI van 3,6 µg/kg lg/dag.

Teneinde neurologische schade bij m.n. kinderen te voorkomen dient de 'normaalwaarde' in het bloed dus bij voorkeur niet hoger te zijn dan 50 µg/L.

Voor dialyse mag de concentratie in HDF-water niet groter zijn dan 50 µg/L (wenselijk geachte bovengrens normaalwaarde in bloed).

Voor het infusieproces mag de behandeling ten hoogste leiden tot een lichaamsbelasting van $70 \times 3,6 \times 0,5 \times 2 = 250$ µg (aannemende – worst case kinderen – een biologische beschikbaarheid van 50%); voor 15 L HDF-water resulteert dit in $250/15 \approx 17$ µg/L (afgerond).

Conclusie: Gelet op de al bestaande relatief grote achtergrondblootstelling via voeding en drinkwater, en met name bij kinderen ook door pica-gedrag, wordt voor Pb in HDF-water geadviseerd om de grenswaarde van 5 µg/L zoals aanbevolen door de AAMI voor dialysewater te adopteren.

Ref.: RIVM 2001.

Magnesium (Mg)

Mg is een essentieel element. De absorptie na orale blootstelling is i.h.a. slecht. Evenals voor Zn geldt dat de intestinale absorptie middels negatieve terugkoppeling wordt gereguleerd, zodat de opname beperkt wordt tot hetgeen voor het normale fysiologisch functioneren noodzakelijk is. Uitscheiding gebeurt voornamelijk met de urine.

Na orale blootstelling is Mg niet toxisch, behalve voor patiënten met een gestoorde nierfunctie, waar misselijkheid, braken en hypotensie kunnen optreden, bij hoge blootstellingen gevolgd door verlamming van de ademhalingsspieren.

Normaalwaarde in bloed: 0,7 - 1 mmol/L, oftewel 17,0 - 24,3 mg/L. Aangenomen mag worden dat de concentratie in lichaamswater hieraan ongeveer gelijk zal zijn. Voor zover bekend is voor Mg geen TDI afgeleid.

Conclusie: Aangezien Mg in voldoende mate aanwezig is in normale voeding, en gelet op de niet functionerende renale uitscheiding in patiënten, zijn er geen redenen om de patiënt zwaarder te belasten dan technisch gezien onvermijdelijk is. Derhalve wordt geadviseerd om de grenswaarde van de Eur. Ph. van 2.000 µg/L te adopteren.

Ref.: Hayes 2001, Diagnostisch kompas 1999.

Mangaan (Mn)

Mn is een essentiële micronutriënt. In de literatuur varieert de aanbevolen dagelijkse inname van 2 - 7 mg per persoon per dag (hetgeen overeenkomt met 0,03-0,11 mg/kg lg/dag). De orale absorptie van Mn bedraagt ongeveer 3-5%.

De uitscheiding staat uiteraard onder homeostatische controle en geschiedt voornamelijk via de gal; een klein gedeelte wordt via de urine, zweet en melk uitgescheiden.

De normaalwaarde in bloed bedraagt 20 - 80 µg/L. De literatuur vermeldt als enige toxicologische grenswaarde de RfD (reference dose, vergelijkbaar met TDI) van de US-EPA van 0,14 mg/kg lg/dag. Inname op het niveau van de TDI leidt derhalve tot een opname in de grootte-orde van $0,05 \times 140 = 7$ µg/kg lg/dag.

Het waterleidingbesluit noemt (als organoleptisch/esthetische parameter) een maximaal gehalte van 50 µg/L.

Voor dialyse mag de concentratie in HDF-water niet groter zijn dan 80 µg/L (bovengrens normaalwaarde in bloed). Voor het infusieproces mag de behandeling ten hoogste leiden tot een lichaamsbelasting van $70 \times 0,05 \times 140 \times 2 = 980$ µg (aannemende een biologische beschikbaarheid van 5%). Voor 15 L HDF-water resulteert dit in $980/15 = 65$ µg/L.

Conclusie: als veilige concentratie voor Mn in HDF water is er geen reden om af te wijken van de kwaliteitseis in het Waterleidingbesluit 2001, ergo maximaal 50 µg/L.

Ref.: EPA/IRIS 1996.

Seleen (Se)

Se is een essentieel element, de dagelijkse behoefte van volwassenen wordt geschat op 55 µg per dag (0,8 µg/kg lg/dag).

Na orale inname wordt Se goed geabsorbeerd (80 - >95%) en snel verdeeld over de verschillende weefsels en organen van het lichaam. De uitscheiding geschiedt via urine en faeces, alsmede via zweet en uitademingslucht. Bij acute vergiftiging wordt i.h.a. vermoeidheid, irritatie en nausea gezien, bij een chronische vergiftiging daarnaast ook een knoflookgeur in de uitademingslucht, haaruitval, witte banden in de nagels, en tremoren.

Normaalwaarde in serum: 63 – 111 µg/L (0,8 – 1,4 µmol/L). TDI: 5 µg/kg lg/dag.

Voor de Se-concentratie in hemodialysewater heeft de AAMI de bovengrens gesteld op 9 µg/L.

De maximale waarde voor Se in drinkwater in Nederland is vastgesteld op 10 µg/L.

Voor dialyse mag de concentratie in HDF-water niet groter zijn dan 100 µg/L (gemiddelde normaalwaarde in serum).

Voor het infusieproces mag de behandeling ten hoogste leiden tot een lichaamsbelasting van $70 \times 5 \times 1 \times 2 = 700$ µg (aannemende een biologische beschikbaarheid van 100%); voor HDF-water resulteert dit in $700/15 = 45$ µg/L (afgerond).

Conclusie: Het waterleidingbesluit stelt voor Se een eis van maximaal 10 µg/L. Er zijn geen argumenten om voor HDF-water deze grenswaarde naar boven bij te stellen. Derhalve wordt voor Se in HDF-water een grenswaarde van 10 µg/L geadviseerd.

Ref.: RIVM 1998.

Zink (Zn)

Ook Zn is een essentieel element; de dagelijkse behoefte voor volwassenen wordt geschat op 15-22 mg/dag. De mate van absorptie varieert sterk, namelijk van 8 tot 80%; de uitscheiding vindt voornamelijk plaats via de gal en in mindere mate via de urine. De toxiciteit manifesteert zich voornamelijk in de vorm van hematologische effecten, waaronder anemie.

Normaalwaarde in bloed (plasma): ca. 1 mg/L. TDI: 500 µg/kg lg/dag.

Voor dialyse mag de concentratie in HDF-water niet groter zijn dan 1000 µg/L (normaalwaarde in bloed).

Voor het infusieproces mag de behandeling ten hoogste leiden tot een lichaamsbelasting van $70 \times 500 \times 0,8 \times 2 = 56000 \mu\text{g}$ (aannemende een biologische beschikbaarheid van 80%); voor 15 L HDF-water resulteert dit in $56000/15 \approx 3700 \mu\text{g/L}$ (afgerond).

Conclusie: Aangezien Zn in voldoende mate aanwezig is in normale voeding zijn er geen argumenten om de grenswaarde van 100 µg/L zoals geformuleerd door het WLB, de Eur. Ph. en de AAMI te wijzigen.

Ref.: EHC 2001.

3.2. Anionen

Ammonium (NH₃/NH₄⁺)

Bij inademing is NH₃ irriterend voor de luchtwegen, hogere concentraties veroorzaken luchtwegschade. Orale blootstelling kan leiden tot gastro-intestinale irritatie en schade. In konijnen werd tevens vergroting van de bijniere waargenomen; in cavia's en ratten werden bij hoge doseringen ook neurologische effecten gezien.

Naast mogelijke blootstellingen via voeding en ademhaling wordt NH₃ ook endogeen geproduceerd in het metabolisme van stikstofhoudende voedingsmiddelen (eiwitten). NH₃ wordt goed geabsorbeerd en vnl. met de urine uitgescheiden.

Normaalwaarde in bloed: ca. 1 mg/L. TDI: 1700 µg/kg lg/dag.

Voor dialyse mag de concentratie in HDF-water niet groter zijn dan 1000 µg/L (normaalwaarde in bloed).

Voor het infusieproces mag de behandeling ten hoogste leiden tot een lichaamsbelasting van $70 \times 1700 \times 1 \times 2 = 238000 \mu\text{g}$ (aannemende een orale biologische beschikbaarheid van 100%); voor 15 L HDF-water resulteert dit in $238000/15 \approx 16000 \mu\text{g/L}$ (afgerond).

Conclusie: Gelet op de bestaande achtergrondblootstelling via voeding en drinkwater, alsmede de endogene productie, wordt voor NH₃/NH₄⁺ in HDF-water geadviseerd om de grenswaarde van 160 µg/L (uitgedrukt als N) zoals vastgelegd in het WLB te adopteren (deze waarde verschilt nauwelijks van de grenswaarde van 200 µg/L voor NH₃ zoals aanbevolen door de Eur. Ph.).

Ref.: EHC 1986.

Chloor/chloride

In het verleden werd chloor (Cl₂) gebruikt voor de ontsmetting van drinkwater, deze toepassing is echter beëindigd (hede ten dage wordt voor dit doel veelal hypochloriet gebruikt). Het merendeel van het Nederlandse drinkwater is afkomstig van grondwater en wordt bij de zuivering en distributie niet gedesinfecteerd, dus ook niet gechloord. Chloor komt daardoor op de meeste plaatsen in het drinkwater in het geheel niet voor.

Normaalwaarde van Cl⁻ in bloed: 96 - 107 mmol/L oftewel 3440 - 3790 mg/L. Onder normale omstandigheden is in bloed en/of lichaamswater geen vrij Cl₂ aanwezig (Cl₂ wordt in het organisme snel verwerkt en onschadelijk gemaakt). TDI voor Cl₂: 100 µg/kg lg/dag. Voor zover bekend is voor Cl⁻ geen TDI afgeleid.

In zuiver water wordt uit het moleculaire chloor (Cl_2) zoutzuur (HCl) en onderchlorigzuur (HOCl) gevormd. De momentane dissociatie van zoutzuur leidt tot een pH-daling, waardoor de dissociatie van onderchlorigzuur wordt afgeremd. De laatste dissocieert bij toenemende pH tot het hypochloriet-ion (OCl^-).

Ten aanzien van Cl_2 mag een infusie-behandeling ten hoogste leiden tot een lichaamsbelasting van $70 \times 100 \times 1 \times 2 = 14000 \mu\text{g}$ (aannemende een orale biologische beschikbaarheid van 100%); voor 15 L HDF-water resulteert dit in $14000/15 = 930 \mu\text{g/L}$ (afgerond).

Conclusies:

1. Cl^- . Gelet op het gegeven dat in bloed en andere lichaamsvloeistoffen Cl^- een normaal tegenion is, waarvan de juiste concentratie in de HDF-vloeistof aanwezig is, wordt geadviseerd voor de concentratie van Cl^- in HDF-water de grenswaarde van de Eur. Ph. van $50.000 \mu\text{g/L}$ te adopteren.
2. Cl_2 . Voor zover al aanwezig, wordt Cl_2 in het organisme snel verwerkt en onschadelijk gemaakt; de kwaliteitseis van de Eur. Ph. van $100 \mu\text{g/L}$ voor dialysewater biedt dus ook voor HDF-water voldoende bescherming.

Ref.: EHC 1982, EPA/IRIS 1994, Diagnostisch kompas 1999, Hayes 2001.

Fluoride

Hoge doseringen F leiden tot botschade (fluorose). F wordt goed geabsorbeerd (30-50%) en voornamelijk via de urine (en in mindere mate met feces en zweet) uitgescheiden.

Normaalwaarde in bloed bedraagt $10 - 15 \mu\text{g/L}$, doch kan aanzienlijk hoger zijn (tot ca. $250 \mu\text{g/L}$) als het drinkwater relatief veel F bevat. TDI: $70 \mu\text{g/kg lg/dag}$.

Voor dialyse mag de concentratie in HDF-water niet groter zijn dan $250 \mu\text{g/L}$ (bovengrens normaalwaarde in bloed).

Voor het infusieproces mag de behandeling ten hoogste leiden tot een lichaamsbelasting van $70 \times 70 \times 0,5 \times 2 = 4900 \mu\text{g}$ (aannemende een orale biologische beschikbaarheid van 50%); voor 15 L HDF-water resulteert dit in $4900/15 \approx 325 \mu\text{g/L}$ (afgerond).

Conclusie: Er zijn geen (toxicologische) argumenten om de grenswaarde van $200 \mu\text{g/L}$ in dialysewater zoals geformuleerd door de Eur. Ph. en de AAMI te wijzigen. Derhalve wordt voor F in HDF-water geadviseerd om de grenswaarde van $200 \mu\text{g/L}$ zoals aanbevolen door de Eur. Ph. en de AAMI voor dialysewater te adopteren.

Ref.: EHC 1984.

Nitraat

Toxische effecten van nitraat treden voornamelijk op ten gevolge van de endogene omzetting tot nitriet en de door nitriet veroorzaakte methaemoglobinaemie. Tevens is nitriet hoogstwaarschijnlijk betrokken bij de endogene vorming van carcinogene nitrosamines.

Naast mogelijke blootstellingen via de voeding wordt nitraat ook endogeen geproduceerd. Nitraat wordt goed en snel geabsorbeerd en vnl. met de urine uitgescheiden; daarnaast is er een substantiële excretie via speeksel.

Normaalwaarde in bloed(plasma): $1,5 - 2 \text{ mg/L}$. TDI: $3400 \mu\text{g/kg lg/dag}$.

Voor dialyse mag de concentratie in HDF-water niet groter zijn dan $2000 \mu\text{g/L}$ (bovengrens normaalwaarde in bloed).

Voor het infusieproces mag de behandeling ten hoogste leiden tot een lichaamsbelasting van $70 \times 3400 \times 1 \times 2 = 476000 \mu\text{g}$ (aannemende een orale biologische beschikbaarheid van 100%); voor 15 L HDF-water resulteert dit in $476000/15 \approx 32000 \mu\text{g/L}$ (afgerond).

Conclusie: Gelet op het gegeven dat nitraat ruimschoots in de voeding aanwezig is, en gelet op de niet functionerende renale uitscheiding in patiënten, wordt geadviseerd om de nitraatbelasting via HDF-vloeistof zoveel mogelijk te beperken en derhalve voor HDF-water de grenswaarde van de Eur. Ph. en de AAMI van $2.000 \mu\text{g/L}$ te adopteren.

Ref.: FAO/WHO 1996, RIVM 1998.

4. REFERENTIES

AAMI 1999:

Association for the Advancement of Medical Instrumentation "Chemical standards for water for hemodialysis". In: Atlas of diseases of the kidney, vol. 5, section 1: Dialysis and treatment of endstage renal diseases (WL Henrich and WM Bennett, eds.), Blackwell Sciences, Philadelphia (PA), USA, 1999.

Internet: <http://www.kidneyatlas.org>.

ATSDR 2000:

Toxicological profile for chromium. Agency for Toxic Substances and Disease Registry, Atlanta (GA), USA.

Diagnostisch kompas 1999:

Diagnostisch Kompas, College voor Zorgverzekeringen, Amstelveen, The Netherlands.

EHC 1982:

Environmental Health Criteria 21 – Chlorine and hydrogen chloride. World Health Organization, Geneva, Switzerland.

EHC 1984:

Environmental Health Criteria 36 – Fluorine and fluorides. World Health Organization, Geneva, Switzerland.

EHC 1986:

Environmental Health Criteria 54 – Ammonia. World Health Organization, Geneva, Switzerland.

EHC 1988:

Environmental Health Criteria 61 – Chromium. World Health Organization, Geneva, Switzerland.

EHC 1992:

Environmental Health Criteria 134 – Cadmium. World Health Organization, Geneva, Switzerland.

EHC 1997:

Environmental Health Criteria 194 – Aluminium. World Health Organization, Geneva, Switzerland.

EHC 1998:

Environmental Health Criteria 200 – Copper. World Health Organization, Geneva, Switzerland.

EHC 2001:

Environmental Health Criteria 221 – Zinc. World Health Organization, Geneva, Switzerland.

EPA/IRIS 1994/1996:

US Environmental Protection Agency, Integrated Risk Information System: Chlorine (1994).

US Environmental Protection Agency, Integrated Risk Information System: Manganese (1996).

Internet: <http://www.epa.gov/iris/subst/index.html>.

Eur. Ph. 1997:

European Pharmacopoeia Monograph 1167:1997 (corrected 2000) "Water for diluting concentrated haemodialysis solutions".

FAO/WHO 1989:

Aluminium. In: Evaluation of certain food additives and contaminants. Thirty-third report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives. WHO Technical Report Series no. 776, World Health Organization, Geneva, Switzerland.

FAO/WHO 1996:

Monograph on nitrate. FAO/WHO Joint Expert Committee on Food Additives and Contaminants – WHO Food Additives Series 36; World Health Organization, Geneva, Switzerland.

Hayes 2001:

Principles and Methods of Toxicology, 4th ed., A.W. Hayes (ed.); Taylor & Francis, Philadelphia (PA), USA.

HSDB 2002:

Hazardous Substances Databank, Antimony compounds. Internet: <http://toxnet.nlm.nih.org/>.

RIVM 1991:

Vermeire TG, Apeldoorn ME van, Fouw JC de, Janssen PJCM (1991): Voorstel voor de humaan-toxicologische onderbouwing van C-toetsingswaarden. National Institute of Public Health and the Environment, Bilthoven, The Netherlands; RIVM-report no. 725201005.

RIVM 1993:

Vermeire TG: Voorstel voor de humaan-toxicologische onderbouwing van C-(toetsings)waarden - Addendum op RIVM rapport nr. 725201005. National Institute of Public Health and the Environment, Bilthoven, The Netherlands; RIVM report no. 715801001.

RIVM 1998:

Kortboyer JM, Boink ABTJ, Schothorst RC, Cleven RFMJ, Meulenbelt J, 1998: Healthy volunteer study investigating the feasibility of an oral bioavailability study of nitrate from vegetables. National Institute of Public Health and the Environment, Bilthoven, The Netherlands; RIVM report no. 235802012.

RIVM 2001:

Baars AJ, Theelen RMC, Janssen PJCM, Hesse JM, Apeldoorn ME van, Meijerink MCM, Verdam L, Zeilmaker MJ: Re-evaluation of human-toxicological Maximum Permissible Risk levels. National Institute of Public Health and the Environment, Bilthoven, The Netherlands; RIVM report no. 711701025.

RIVM 1998:

Janssen PJCM, Apeldoorn ME van, Engelen JGM van, Schielen PCJI, Wouters MFA: Maximum Permissible Risk levels for human intake of soil contaminants – fourth series of compounds. National Institute of Public Health and the Environment, Bilthoven, The Netherlands; RIVM report no. 711701004.

5. ADDENDUM

Volledigheidshalve worden in tabel 4 de kwaliteitseisen samengevat voor drinkwater resp. water dat gebruikt wordt voor de verdunning van hemodialysevloeistof conform WLB (2001), Eur. Ph. en AAMI met betrekking tot een aantal andere ionen dan die waarop de adviesaanvraag betrekking heeft.

Tabel 4. Kwaliteitseisen voor water gebruikt voor verdunning van hemodialysevloeistof (alsmede de normen van het waterleidingbesluit) voor enkele overige ionen

Stof (alle parameters in µg/L)	Drinkwater WLB	Hemodialyse-water Eur. Ph.	Hemodialyse-water AAMI
Arseen	10	-	5
Barium	500 ¹⁾)	-	100
Calcium	150.000 ¹⁾)	2.000	2.000
Chloramine	-	-	100
Kwik	1	1	0,2
Kalium	12.000 ¹⁾)	2.000	8.000
Seleen	10	-	9
Zilver	10 ¹⁾)	-	5
Natrium	120.000	50.000	70.000
Sulfaat	150.000	50.000	100.000
IJzer	200	10 ²⁾)	-

WLB Waterleidingbesluit Nederland 2001.

Eur. Ph. Grenswaarden van de Europese Pharmacopee "Water for diluting concentrated haemodialysis solutions".

AAMI Grenswaarden van de Association for the Advancement of Medical Instrumentation "Chemical standards for water for hemodialysis".

¹⁾ Waarde van het Waterleidingbesluit 1984, in het Waterleidingbesluit 2001 is deze kwaliteitseis vervallen.

²⁾ Geen eis van de Eur. Ph., doch een aanbeveling (Biomedical Engineering Association of Ireland (<http://www.beai.org/watertreatment.html>)).

APPENDIX 3

ADVIES INZAKE VERONTREINIGINGEN MET GECHLOREERDE KOOLWATERSTOFFEN EN BENZEENDERIVATEN IN WATER TER BEREIDING VAN HEMODIAFILTRATIEVLOEISTOF

Advies aangevraagd door:	Dr. D. de Kaste (RIVM/LGO)
Datum:	18-05-2002
Advies uitgebracht door:	Dr. A.J. Baars, Dr. ir. M.N. Pieters (RIVM/SIR)
Versie	3
Datum:	27-09-2002
Project:	V/670800/01/AB

Ten geleide

Dit is het definitieve advies ter vervanging van de voorlopige adviezen uitgebracht op 22 mei en 28 augustus 2002.

INLEIDING

Onderwerp

Verontreinigingen met gechloreerde koolwaterstoffen en benzeenderivaten in water ter bereiding van vloeistof ten behoeven van hemodiafiltratie (HDF; een combinatie van hemodialyse en hemofiltratie) van nierpatiënten.

Probleemstelling

HDF-water voor de bereiding van HDF-vloeistof wordt geproduceerd uit leidingwater (drinkwater) dat voldoet aan de eisen van het waterleidingbesluit (WLB). Het leidingwater wordt gezuiverd middels omgekeerde osmose (OO – 'reversed osmosis) en evt. elektrodemineralisatie.

Na het plaatsen van nieuwe OO-installaties in het Geertruidenziekenhuis te Deventer en het Catharinaziekenhuis te Eindhoven zijn monsters van het daarmee gezuiverde HDF-water genomen en geanalyseerd op de aanwezigheid van een aantal laagmoleculaire chloorkoolwaterstoffen en benzeenderivaten; de analyses zijn verricht door het Sterlab gecertificeerde laboratorium van de Waterleidingmaatschappij Overijssel te Zwolle.

Enkele van de genoemde verontreinigingen zijn in meetbare hoeveelheden in het HDF-water bereid met de nieuwe installaties aangetroffen; de hoogst gevonden concentraties zijn, samen met de detectielimieten, samengevat in tabel 1. De concentraties van de dimethyl- en de trimethylbenzenen zijn omwille van de overzichtelijkheid samengevoegd.

Achtergrond

Bij de on-line HDF techniek wordt bij een patiënt per behandeling van 4 uur 80 liter HDF-vloeistof geïnfundeerd en onttrokken (maximaal 20 L/uur). Daarnaast wordt het bloed van de patiënt gedialyseerd tegen in totaal ca. 120 L HDF-vloeistof (dialysesnelheid bedraagt ca. 30 L/uur). Dit gebeurt in de regel 3x per week.

De totale hoeveelheid lichaamswater (incl. bloed) van een volwassene bedraagt 40 L, waarvan 25 L intracellulair en 15 L extracellulair. Het bloedvolume van een volwassene bedraagt 5 L, waarvan 2 L intracellulair (in bloedcellen) en 3 L extracellulair (plasma).

Via een HDF-behandeling kan de patiënt dus belast worden met bovengenoemde verontreinigingen. De patiënt heeft geen functionerende nieren.

Vraagstelling

In hoeverre zijn de aangetroffen concentraties schadelijk voor patiënten die met HDF-vloeistof, bereid met dit HDF-water, worden behandeld.

Tabel 1. Aangetroffen verontreinigingen in HDF-water

Verontreiniging	Detectielimiet (µg/L)	Hoogste concentratie (µg/L)
1,2-dichloorethaan	0,1	0,66
trichloormethaan (chloroform)	0,05	0,50
benzeen	0,01	0,04
methylbenzeen (tolueen)	0,01	1,1
1,2- + 1,3- + 1,4-dimethylenzeen (xylenen)	0,01	0,22
1,2,3- + 1,2,4-trimethylbenzeen	0,01	0,04
ethylbenzeen	0,01	0,03
3- + 4-ethylmethylbenzeen	0,01	0,02
fenyletheen (styreen)	0,01	0,01
chloorbenzeen	0,01	1,0
cyclohexaan	0,01	0,11

N.B. Bij één der analyses is ook op anorganische stoffen geanalyseerd; zink werd aangetroffen in een concentratie van 2 µg/L. Aangezien voor zink een limietwaarde is geadviseerd van 100 µg/L (zie RIVM advies inzake anorganische stoffen in water ter verdunning van hemodialysevloeistof d.d. 06-09-2002), blijft dit verder buiten beschouwing.

ADVIES

Inleiding

Tijdens een hemodiafiltratie (HDF) behandeling wordt bloed van de patiënt gezuiverd van gecumuleerde afvalstoffen d.m.v. dialyse en wordt tevens lichaamswater met afvalstoffen aan de patiënt onttrokken en vervangen door HDF-vloeistof. Dit proces vervangt de normale uitscheiding van afvalstoffen door de nieren. Uiteraard dient de HDF-vloeistof voor wat betreft de normale en qua macro- en micronutriënten noodzakelijke fysiologische samenstelling van bloed en lichaamswater zoveel mogelijk daaraan gelijkwaardig te zijn.

HDF-vloeistof wordt i.h.a. bereid door een geconcentreerde oplossing van zouten etc. te mengen met leidingwater (drinkwater) dat middels destillatie, omgekeerde osmose en/of ionenuitwisseling gezuiverd is, en waarmee een oplossing verkregen wordt die qua samenstelling zoveel mogelijk overeenkomt met bloedplasma c.q. lichaamswater.

In principe is het HDF-proces een proces waarbij laagmoleculaire (afval)stoffen vanuit bloed en lichaamswater enerzijds via een semi-permeabele membraan diffunderen naar de dialysevloeistof en anderzijds verwijderd worden via onttrekking van lichaamswater en infusie van HDF-vloeistof. Mede afhankelijk van de technische uitvoering van het proces wordt daarmee tijdens de dialyse na enige tijd een evenwicht bereikt tussen bloed en dialysevloeistof, terwijl de infusie met HDF-vloeistof maximaal leidt tot een vervanging van het extracellulaire lichaamswater (15 L) door 15 L HDF-vloeistof. Een en ander resulteert in een zekere belasting van de patiënt met eventueel in de HDF-vloeistof aanwezige verontreinigingen.

De HDF-vloeistof, en dus het HDF-water dat gebruikt wordt om de HDF-vloeistof te bereiden, dient derhalve zoveel mogelijk vrij te zijn van schadelijke (gezondheidsbedreigende c.q. toxische) verontreinigingen. Dat leidt tot de volgende eis:

Schadelijke/toxische stoffen dienen in principe afwezig te zijn, dat wil zeggen dat de concentratie ervan niet schadelijk mag zijn voor de gezondheidstoestand van de patiënt.

Volledige afwezigheid van verontreinigingen is echter technisch onmogelijk. Bovendien vindt via allerlei bronnen toch blootstelling aan deze stoffen plaats. Bij gezonde mensen leiden dergelijke lage blootstellingen niet tot aantasting van de gezondheidstoestand, mede omdat ze – met name door de lever – relatief snel worden gemetaboliseerd waarna de biotransformatieproducten worden uitgescheiden.

Risicoschatting

Om de toxicologische relevantie van blootstelling tijdens een HDF-behandeling te beoordelen moet, bij gebrek aan nadere toxicokinetische gegevens, noodzakelijkerwijs worden uitgegaan van de gezondheidskundige (toxicologische) grenswaarde van de betreffende stoffen. Deze grenswaarden [toelaatbare dagelijkse inname voor toxische effecten anders dan carcinogeniteit: TDI ⁴⁾, c.q. additioneel levenslang kankerrisico: CR ⁵⁾] zijn vastgesteld op basis van, en bedoeld voor orale blootstellingen. Tabel 2 vat deze gezondheidskundige orale grenswaarden samen en geeft tevens - voor zover bekend - de 'normale' achtergrondblootstelling van de in HDF-water aangetroffen verontreinigingen.

Om deze orale grenswaarden te kunnen vergelijken met blootstellingen via een HDF-behandeling moet echter rekening worden gehouden met de verschillen tussen beide vormen van blootstelling. Bij een orale blootstelling wordt de 'interne' dosis bepaald door de mate en de snelheid van absorptie en de aard en snelheid van de distributie van de stof in kwestie. Bij een HDF-behandeling is er tijdens het dialyseproces direct contact tussen de HDF-vloeistof en het bloed van de patiënt, en wordt tevens lichaamswater aan de patiënt onttrokken en wordt in plaats daarvan HDF-vloeistof geïnfundeed.

Tussen deze twee vormen van blootstelling kunnen dus verschillen optreden voor wat betreft de biologische beschikbaarheid van de onderhavige stoffen.

Tabel 2. Gezondheidskundige grenswaarden (oraal) en achtergrondblootstelling van de in HDF-water aangetroffen verontreinigingen

Verontreiniging	Gezondheidskundige grenswaarde (µg/kg lg/dag)	Achtergrondblootstelling (µg/kg lg/dag)
1,2-dichloorethaan	14 (CR)	1
trichloormethaan (chloroform)	30 (TDI)	2 - 3
benzeen	3,3 (pCR)	2,5 – 6,5
methylbenzeen (tolueen)	223 (TDI)	10
dimethylbenzenen (xylenen)	150 (TDI)	30
trimethylbenzenen	100 *	n.b.
ethylbenzeen	100 (TDI)	1
ethylmethylbenzenen	100 *	n.b.
fenyletheen (styreen)	120 (TDI)	0,5
chloorbenzeen	200 (TDI)	<0,9
cyclohexaan	2000 *	n.b.

TDI: tolerable daily intake (maximaal toelaatbare inname) – de hoeveelheid die, wanneer dagelijks ingenomen gedurende het gehele leven, geacht wordt niet tot effecten te leiden die nadelig zijn voor de gezondheid

⁴⁾ De toelaatbare dagelijkse inname (tolerable daily intake - TDI) is de maximale hoeveelheid van een stof die dagelijks gedurende het gehele leven kan worden ingenomen zonder schadelijke gevolgen voor de gezondheid.

⁵⁾ Het carcinogene risico (CR) zoals hier gedefinieerd is die hoeveelheid van een genotoxische kanker-verwekkende stof die bij dagelijkse inname gedurende het gehele leven aanleiding geeft tot het optreden van 1 additioneel geval van kanker bij 10.000 blootgestelde individuen (het z.g. 1:10⁴ levenslange additionele kankerrisico).

Beide grenswaarden worden uitgedrukt in mg of µg per kg lichaamsgewicht per dag.

CR: carcinogeen risico - de hoeveelheid die, wanneer dagelijks ingenomen gedurende het gehele leven, geacht wordt te leiden tot één additioneel geval van kanker per 10.000 blootgestelden (het z.g. $1:10^4$ additionele levenslange kankerrisico)

p: de grenswaarde is voorlopig omdat ze is afgeleid via route-to-route extrapolatie (in het geval van benzeen is de orale grenswaarde afgeleid uit inhalatoire gegevens).

n.b. niet bekend.

* Voor de ethylmethylbenzenen, de trimethylbenzenen en voor cyclohexaan zijn in de literatuur geen gezondheidskundige grenswaarden gevonden. Wel zijn voor de twee laatstgenoemde stoffen z.g. MAC-waarden bekend, d.w.z. de inhalatoire blootstelling die in arbeidsomstandigheden (8 uur per dag, 5 dagen per week, gedurende 40 jaar) aanvaardbaar wordt geacht. Voor trimethylbenzenen (alle isomeren) bedraagt deze 100 mg/m^3 , voor cyclohexaan 875 mg/m^3 . Wanneer dit via z.g. route-to-route extrapolatie (een zeer riskante operatie !) wordt omgerekend naar orale blootstelling leidt dit tot waarden die in de grootte-orde van milligrammen per kg lichaamsgewicht per dag liggen. Voor de ethylmethylbenzenen en de trimethylbenzenen lijkt het derhalve, gelet op de grenswaarden van de andere alkylbenzeenderivaten, veiliger om aan te sluiten bij de grenswaarden van die andere alkylbenzenen, en uit te gaan van een waarde van ca. $100 \text{ } \mu\text{g/kg lg/dag}$ (overeenkomend met die voor ethylbenzeen).

Voor cyclohexaan is de TDI van de alifatische koolwaterstoffen met koolstofgetallen 5-8 gebruikt.

Blootstelling

De TDI verondersteld per definitie orale blootstelling aan een hoeveelheid stof gedurende één dag (24 uur). Een HDF-behandeling vraagt i.h.a. maximaal vier uur.

Absorptie

Bij een HDF-behandeling kan worden gesteld dat de absorptie, relatief ten opzichte van de tijdsduur van de behandeling, snel en volledig is. De stoffen diffunderen immers direct naar het bloed c.q. worden direct in het lichaam geïnfundeed. Met andere woorden, de biologische beschikbaarheid bij HDF is 100%.

Tijdens orale blootstelling (per definitie de basis van de TDI/CR) wordt voor de betrokken stoffen en ten behoeve van dit advies een biologische beschikbaarheid aangenomen van 50%. Dat kan gezien worden als een worst-case benadering, omdat deze stoffen (tabel 1) tamelijk lipofiel zijn, zodat ze i.h.a. goed geabsorbeerd zullen worden. Van enkele van de betrokken stoffen is ook bekend dat ze na orale blootstelling snel en nagenoeg volledig (>75%) worden geabsorbeerd, voor de meeste stoffen ontbreken evenwel deze gegevens.

Distributie

In eerste instantie wordt uitgegaan van een toxicokinetisch verdelingsvolume van 15 L, zijnde het volume van het extracellulaire lichaamswater (incl. bloedplasma) van een volwassene. Gelet op de fysisch-chemische eigenschappen van de betrokken stoffen kan dit wellicht een te sterke vereenvoudiging van de werkelijkheid zijn. Immers, zowel bij orale blootstelling (24 uur) alsook bij blootstelling gedurende een HDF-behandeling (4 uur) zullen, zodra een relevante concentratie in bloed/lichaamswater bereikt is, de processen van distributie, biotransformatie en eliminatie een aanvang nemen. Echter, bij (orale) blootstelling gedurende 24 uur zal de totale door het lichaam opgenomen hoeveelheid stof hoogstens groter (namelijk via distributie/biotransformatie/eliminatie, zelfs bij 50% biologische beschikbaarheid), maar nooit kleiner kunnen zijn dan bij blootstelling via een HDF-behandeling gedurende max. 4 uur. Bovendien, hoewel bij de vaststelling van een TDI uitgegaan wordt van een blootstelling gedurende één dag (24 uur), zal de daadwerkelijke blootstelling i.h.a. van kortere duur zijn, aangezien de onderhavige stoffen veelal geassocieerd zijn met verontreinigingen in de voeding, en voedingsmiddelen slechts gedurende beperkte periodes verdeeld over de dag worden geconsumeerd.

Kwantificering

In deze risicoschatting mag dus worden aangenomen dat de werkelijke blootstellingsduur in beide scenario's in dezelfde orde van grootte ligt, zodat uitsluitend rekening hoeft te

worden gehouden met het absorptieaspect van de biologische beschikbaarheid. Derhalve is de hierboven geschetste vergelijking gerechtvaardigd.

Tijdens het infusie-/onttrekkingsproces wordt het extracellulaire water (voor een volwassene 15 L) maximaal volledig vervangen door HDF-vloeistof. Vijftien liter HDF-water mag dus niet meer schadelijke stof bevatten dan de vanuit toxicologische overwegingen toelaatbare dagelijkse hoeveelheid van de betreffende stof.

In de berekeningen ten behoeve van de risicoschattingen is het lichaamsgewicht van een volwassene op 70 kg gesteld; de toelaatbare lichaamsbelasting is – na correctie voor de biologische beschikbaarheid (i.c. absorptie na orale toediening) met een factor 0,5 – op 2× de TDI gesteld, aangezien een HDF behandeling hoogstens 3× per week plaats vindt en dus niet dagelijks tot additionele blootstelling leidt.

Voor elk van de onderhavige verontreinigingen kan deze maximaal toelaatbare concentratie in HDF-water dan als volgt berekend worden:

$70/15$ (lichaamsgewicht/volume extracellulair lichaamswater) \times TDI \times 0,5 (biologische beschikbaarheid) \times 2 (correctiefactor voor driemaal blootstelling per week) = $4,67 \times$ TDI.

Deze risicoschattingen resulteren in grenswaarden voor de betreffende verontreinigingen in HDF-water zoals samengevat in tabel 3.

Tabel 3. Maximaal toelaatbare concentraties van enkele verontreinigingen met chloor-koolwaterstoffen en benzeenderivaten in HDF-water op basis van vergelijking met de gezondheidskundige grenswaarden voor deze verontreinigingen

Verontreiniging	Hoogst aangetroffen concentratie in HDF-water ($\mu\text{g/L}$) ¹⁾	Maximaal toelaatbare concentraties in HDF-water op basis van gezondheidskundige grenswaarden ($\mu\text{g/L}$) ²⁾	Veiligheidsmarge ³⁾
1,2-dichloorethaan	0,66	65	98
trichloormethaan (chloroform)	0,50	140	280
benzeen	0,04	15	375
methylbenzeen (tolueen)	1,1	1041	946
dimethylbenzenen (xylenen)	0,22	700	3.181
trimethylbenzenen	0,04	467	11.675
ethylbenzeen	0,03	467	15.567
ethylmethylbenzenen	0,02	467	23.350
fenyletheen (styreen)	0,01	560	56.000
chloorbenzeen	1,0	933	933
cyclohexaan	0,11	9330	84.845

¹⁾ Gelijk aan tabel 1.

²⁾ Berekend als: [lichaamsgewicht / volume extracellulair lichaamswater] \times [gezondheidskundige grenswaarde] \times [biologische beschikbaarheid] \times [correctiefactor 2 voor driemaal blootstelling per week], waarin het lichaamsgewicht op 70 kg is gesteld, het volume van het extracellulaire lichaamswater (incl. bloed) op 15 L, en de biologische beschikbaarheid op 0,5 (50%).

³⁾ De veiligheidsmarge (margin of safety – MOS) is het quotiënt van de maximaal toelaatbare concentratie op basis van gezondheidskundige grenswaarden en de in het HDF-water bereid met de nieuwe installaties daadwerkelijk aangetroffen concentraties (voor bijvoorbeeld de xylenen dus 700/0,22).

CONCLUSIES

Op basis van de vergelijkingen weergegeven in tabel 3 kan worden geconcludeerd dat de veiligheidsmarges in de geschetste benadering variëren van nagenoeg 100 (voor 1,2-dichloorethaan) tot ruim 80.000 (voor cyclohexaan), hetgeen ruimschoots voldoende geacht

mag worden, ook indien rekening wordt gehouden met de relatief grote onzekerheden in de risicoschatting.

De in de praktijk gevonden concentraties in het HDF-water uit nieuwe installaties hebben dus geen toxicologische betekenis.

Daar kan nog aan worden toegevoegd dat deze stoffen niet blijvend in het bloed aanwezig zullen zijn: ze worden in de lever (die naar mag worden aangenomen bij patiënten met nierinsufficiëntie i.h.a. nog redelijk goed functioneert) omgezet in meer wateroplosbare metabolieten die doorgaans minder toxisch zijn dan de moederverbindingen. Die metabolieten moeten dan wel worden uitgescheiden, maar er zijn voor deze stoffen naast de nieren ook metabole wegen via conjugatie en uitscheiding via de gal beschikbaar. Bovendien worden ze bij voldoende wateroplosbaarheid uiteraard via de HDF-behandeling uit het lichaam verwijderd.

REFERENTIES

Analyse-uitslagen van het Laboratorium van de Waterleidingmaatschappij Overijssel te Zwolle van de labnummers 287837 (07-09-1999), 288885 en 289099 t/m 289102 (14-09-1999), 325789 (01-05-2000), 331920 en 333012 (06-06-2000), 475180 en 476014 t/m 476016 (15-01-2002 en 22-01-2002), 478052 en 478053 (22-01-2002), en 483142 en 483143 (11-02-2002).

A.J. Baars, R.M.C. Theelen, P.J.C.M. Janssen, J.M. Hesse, M.E. van Apeldoorn, M.C.M. Meijerink, L. Verdam & M.J. Zeilmaker: Re-evaluation of human-toxicological Maximum Permissible Risk levels. Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu, Bilthoven; RIVM rapport no. 711701025, maart 2001.

<u>Auteur:</u>	<u>A.J. Baars</u>
<u>Toetsing eerste versie:</u>	<u>P.J.C.M. Janssen (22-05-2002)</u>
<u>Toetsing tweede versie:</u>	<u>M.N. Pieters (27-08-2002)</u>
<u>Datum:</u>	<u>27-09-2002</u>

APPENDIX 4

Validatie van een waterbehandelingsinstallatie.

Voor een waterbehandelingsinstallatie in gebruik mag worden genomen dienen achtereenvolgens de volgende stappen te worden genomen:

- Design qualificatie (DQ)
- Installatie qualificatie (IQ)
- Operationele qualificatie (OQ)
- Performance qualificatie (PQ)

DQ

Alvorens een waterinstallatie wordt aangeschaft dient beschreven te worden aan welke eisen deze dient te voldoen. Hierbij dient onder meer te worden gedacht aan productiecapaciteit, wijze van waterzuivering, mogelijkheid en techniek van periodieke desinfectie en of de desinfectiewijze gevalideerd is c.q. valideerbaar is. In deze fase dienen alle verantwoordelijken reeds te worden betrokken.

Een DQ bestaat uit de volgende onderdelen:

- titel
- opstellen en autorisatie; er moet vastliggen wie de DQ heeft opgesteld en wie autoriseert
- specificaties; lijst van specificaties waaraan het apparaat moet voldoen
- veiligheid en milieu; i.o.m. ARBO worden veiligheids- en milieu-eisen gesteld

IQ

Het doel van een IQ is het verzekeren dat een apparaat wordt geïnstalleerd conform de in de DQ gestelde specificaties. Een IQ is ook op bestaande apparatuur van toepassing, van bestaande apparatuur worden ook de specificaties vastgelegd. Dit is zinvol om vast te kunnen stellen of een apparaat nog voldoet aan de geldende richtlijnen.

Een IQ bestaat uit de volgende onderdelen:

- titel
- opstellen en autorisatie; er moet vastliggen wie de IQ heeft opgesteld en wie autoriseert
- specificaties; lijst van specificaties waaraan het apparaat na installatie moet voldoen
- werking; de werking wordt beschreven
- veiligheid en milieu; i.o.m. ARBO worden veiligheids- en milieu eisen gesteld
- onderhoud; onderhoudschema wordt vastgelegd, logboek wordt gedefinieerd
- documentatie; beschreven wordt welke documentatie direct beschikbaar moet zijn en waar overige documenten zijn te vinden.

Het IQ rapport bevat:

- een samenvatting van de resultaten
- discussie over de resultaten
- conclusie
- bijlagen (b.v. meetgegevens)

OQ

Het doel van de OQ is het verzekeren dat bij ingebruikname een apparaat functioneert conform de gestelde specificaties. Een OQ is ook op bestaande apparatuur van toepassing, van bestaande apparatuur worden ook de specificaties vastgelegd. Dit is zinvol om vast te kunnen stellen of een apparaat nog voldoet aan de geldende richtlijnen.

Een OQ bestaat uit de volgende onderdelen:

- titel
- opstellen en autorisatie; er moet vastliggen wie de OQ heeft opgesteld en wie autoriseert

- specificaties; lijst van operationele specificaties waaraan het apparaat moet voldoen, b.v. het apparaat moet per uur 1000 l water met een geleidbaarheid van <0,1 microsiemens produceren
- onderhoud; de schoonmaak/desinfectie procedure wordt vastgelegd
- documentatie; beschreven wordt welke documentatie direct beschikbaar moet zijn en waar overige documenten zijn te vinden.

Het OQ rapport bevat:

- een samenvatting van de resultaten
- discussie over de resultaten
- conclusie
- bijlagen (b.v. meetgegevens)

PQ

Het doel van de PQ is het vaststellen dat een apparaat tijdens routinematig gebruik functioneert conform de gestelde specificaties. Een PQ is ook op bestaande apparatuur van toepassing, van bestaande apparatuur worden ook de prestaties vastgelegd. Dit is zinvol om vast te kunnen stellen of een apparaat nog voldoet aan de geldende richtlijnen.

Een PQ bestaat uit de volgende onderdelen:

- titel
- opstellen en autorisatie; er moet vastliggen wie de PQ heeft opgesteld en wie autoriseert
- specificaties; lijst van operationele specificaties waaraan het apparaat moet voldoen, b.v. het apparaat moet per uur 1000 l water met een geleidbaarheid van <0,1 microsiemens produceren
- onderhoud; de schoonmaak/desinfectie procedure wordt vastgelegd
- documentatie; beschreven wordt welke documentatie direct beschikbaar moet zijn en waar overige documenten zijn te vinden.

Het PQ rapport bevat:

- een samenvatting van de resultaten
- discussie over de resultaten
- conclusie
- bijlagen (b.v. meetgegevens)

Een PQ bestaat uit twee fasen, tijdens een initiële fase wordt met een hoge frequentie de prestaties van het apparaat geevalueerd en vastgelegd, hierna wordt vastgelegd hoe frequent in de vervolgfase de prestaties dienen te worden vastgelegd.

APPENDIX 5

Strategie van bestrijding microbiologische bestanddelen

"Microbiologists have traditionally focused on free-floating bacteria growing in laboratory cultures; yet they have recently come to realise that in the natural world most bacteria aggregate as biofilms, form in which they behave very differently. As a result, biofilms are now one of the hottest topics in microbiology." (Potera 1996)

Meer dan 99% van alle micro-organismen leven in gemeenschappen. Onderzoek naar de aanwezigheid van micro-organismen vindt traditie getrouw meestal alleen maar plaats door het aantonen van de vrij zwevende organismen. *Veel micro-organismen leven echter in een leefgemeenschap, vastgehecht op vaste oppervlakken (biofilm). De aanwezigheid van biofilm in een waterbehandelingssysteem kan grote gevolgen.*

Micro-organisms will grow on surfaces in the water system and have a slime layer around themselves. Depending upon the availability of nutrients, this slime layer will be more or less thick. Besides the slime layer (or slime capsule), many organisms have special structures to adhere to surfaces. Micro-organisms will keep together and form clusters. Singly occurring micro-organisms are seldom seen. (Nystrand)

Biofilm

De laag micro-organismen samen met de organische en anorganische bestanddelen en het slijm wat door de organismen zelf wordt geproduceerd wordt is biofilm. Een rijpe, volledig functionerende biofilm is een leefgemeenschap van veel verschillende micro-organismen op vaste oppervlakken. Deze leefgemeenschap van micro-organismen is in staat zich zelf in behoeften te voorzien. Biofilm wordt aangetroffen op alle oppervlakken. Het maakt daarbij niet uit of het een steen in een sloot is of het oppervlak van de tanden, algen op een steen en tandplak op de tanden zijn algemene bekende voorbeelden van biofilm.

Wanneer een oppervlak met water in aanraking komt zullen door verschillende fysische processen organische en anorganische bestanddelen uit het water op die oppervlakken neerslaan. Neerslaan van de waterbestanddelen start direct nadat een oppervlak met water wordt bevochtigd. Er ontstaat via die weg op elk vast oppervlak een laagje materiaal dat uit een scala van verschillende stoffen is opgebouwd. Dit laagje materiaal neutraliseert de vaak vrij hoge oppervlaktespanningen. Stoffen die aanvankelijk door de hoge oppervlaktespanning niet in staat zijn om aan dat oppervlak te hechten worden nu wel op het oppervlak gehecht. Door wisselwerking van de vrij bewegende deeltjes in de vloeistoffase van water en de fysische krachten die daarbij optreden zullen de meeste bestanddelen uit het omringende water aan vaste oppervlakken hechten. De affiniteit van deeltjes om aan oppervlakken te hechten vindt onder meer plaats door VanderWaals krachten.

Is een vast oppervlak eenmaal bedekt met bestanddelen uit het water dan zullen ook de in het water aanwezige micro-organismen aan de vaste oppervlakken hechten. Planktonische (vrij zwevende) micro-organismen worden ook door de fysische krachten door de vaste oppervlakken aangetrokken.

Micro-organismen zijn in staat om op vrijwel alle vaste oppervlakken te hechten. Er wordt om het celmembraan van veel micro-organismen een slijm laag gevormd welke glycocalix wordt genoemd. In deze slijm substantie zijn draadvormige structuren aanwezig welke bijdragen in de hechting aan vaste oppervlakken. Deze draadvormige structuren, welke pili worden genoemd, dragen ook bij in het transport van voedingsstoffen en stofwisselingsproducten. De glycocalix is opgebouwd uit bruggen van polysacchariden waartussen veel water aanwezig is. Delen van de extracellulaire polymeren welke door de micro-organismen worden geproduceerd zijn elektrisch geladen. Deze polysacchariden functioneren daarbij als ionenwisselaar met de omgeving, waardoor een verhoogde concentratie aan voedingsstoffen optreedt, hetgeen bijdraagt aan instandhouding van de habitat van micro-organismen. De 'geconcentreerde' stoffen worden door diffusie in de slijm laag tot in de cellen getransporteerd. Micro-organismen zijn zo in staat om via ionenwisseling de benodigde

voedingstoffen uit de omgeving absorberen en concentreren. Afvalproducten uit de stofwisseling worden op zijn beurt via die zelfde weg weer aan het omringende water afgegeven. De pili kunnen daarbij in cellen van andere micro-organismen binnendringen. Via die weg zijn bepaalde organismen in staat om voor de groei benodigde stoffen zoals nucleïnezuren die niet door hen zelf worden aangemaakt van andersoortige individuen te betrekken.

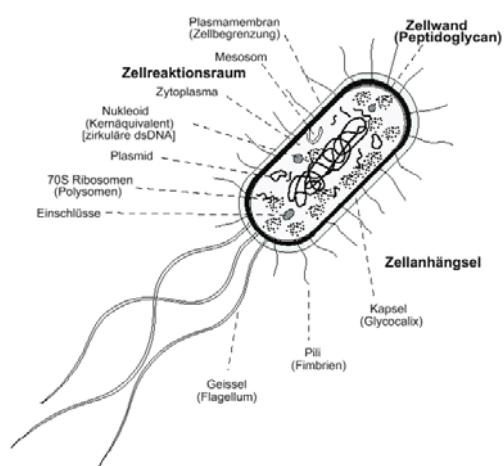
Wanneer door de eerste pionier cellen voldoende voedingstoffen in de gevormde biomassa zijn verzameld zullen die eerste micro-organismen gaan vermenigvuldigen. Een belangrijke eigenschap daarbij is het vergroten van het oppervlak waarop ionenwisseling van stoffen uit de omgeving kan plaatsvinden. *Pseudomonas aeruginosa*, welke voor de mens als secundaire ziekteverwekker wordt beschouwd is in water een algemene pionier bacterie. Het is zelfs in staat om binnen 30 seconden op spiegelglad gepolijste oppervlakken te hechten.

Nadat het vaste oppervlak voldoende houvast geeft en er voldoende voedingstoffen uit de omgeving betrokken kan worden zullen de organismen uitgroeien tot een kolonie. Het grootste deel (75-95%) van het volume van een biofilm bestaat uit een matrix van los georganiseerde polysacchariden welke met water is gevuld. De verbindingsbruggen met elkaar en het vaste oppervlak zijn dermate inert voor chemicaliën dat verwijderen van deze bruggen slechts moeite mogelijk is. Het is vrijwel onmogelijk om een eenmaal vast gehechte delen van micro-organismen van een oppervlak te via chemische weg te verwijderen.

Zijn pionier cellen op een oppervlak eenmaal uitgegroeid zijn tot kolonies dan zullen in de slijm laag ook andere micro-organismen opgenomen worden. Die micro-organismen zullen daar op hun beurt gaan vestigen en vermenigvuldigen. Op die manier ontstaat er na verloop van tijd een laag biomassa waarin meerdere soorten organismen aanwezig zijn. Er ontstaat op die manier een habitat van verschillende micro-organismen die elkaar van voedingstoffen voorziet. Voor de mens primaire ziekteverwekkers zoals *Legionella pneumophila* zijn alleen in staat om in een gemeenschap andere micro-organismen te leven. Zij zijn bijvoorbeeld niet zelf in staat om bepaalde nucleïnezuren aan te maken, die worden van de andere micro-organismen uit een biofilm betrokken.

Blijven er voldoende voedingsstoffen ter beschikking en blijven de fysische omstandigheden stabiel, dan zal de biofilm gestaag uitgroeien. Er ontstaat daarbij tegen vaste oppervlakken eerst een laag met een dikte van 5 tot 10 micrometer. Uit die laag tegen het oppervlak zullen de micro-organismen vervolgens verder uitgroeien tot paddestoelvormige clusters waartussen waterkanalen bevinden. Het contactoppervlak met het omringende water neemt daardoor fors toe. Dus ook de mogelijkheid om stoffen uit het omringende water te betrekken. Concentreren van waterbestanddelen uit het omringende water wordt daardoor sterk vergroot. Is een biofilm eenmaal uitgegroeid tot dit stadium dan zullen er clusters micro-organismen afgestoten worden en als plankton aan het omringende water worden afgestaan. Veel waterbacteriën zijn in staat om zich via een zweepdraadjes, de flagellen, voort te bewegen. De verplaatsing wordt onder anderen waargenomen in de laagvorming. Na verloop van tijd zullen in de laag direct grenzend aan de vaste oppervlakken meer de anaërobe soorten aanwezig zijn, terwijl de lagen die in contact met het omringende water meer van het aërobe type zijn.

Van tijd tot tijd zullen door minimale veranderingen in de watersamenstelling, zoals door pH wisselingen en door geringe verandering in samenstelling van de aanwezige bestanddelen, gelijktijdig grote hoeveelheden micro-organismen uit de biofilm naar het omringend water vrij



STRUKTUREN DER
BAKTERIENZELLE, Klinische
Mikrobiologie: Grundlagen
Bakteriologie: T. Burkart.

komen. Er kunnen door plotseling vrijkomen van grote hoeveelheden biomassa forse problemen ontstaan. Een RO membraan kan op die manier binnen enkele schade oplopen waardoor deze voor verder gebruik ongeschikt is. Er is in een dergelijke situatie vrij snel geen water meer ter beschikking voor de dialysebehandelingen. Het is echter niet uit te sluiten dat de dialysepatiënt bloot wordt gesteld aan veel verschillende verontreinigingen.

To minimise biofilm formation, a minimum flow rate of 3 ft/sec is recommended in the distal portion of the loop under conditions of peak demand. (AAMI RD51)

Voorkomen van biofilm vorming

Flowsnelheid

Flow in leidingen kan worden aangewend om aanhechten van bacteriën te beperken. Verplaatsing van vloeistof langs een oppervlak is altijd laagsgewijs. Door de wrijving zal er langs een vast oppervlak altijd een stilstaande laag watermoleculen aanwezig zijn. Een gladgepolijst ogend roestvast staal oppervlak, mechanisch en elektrolytisch gepolijst heeft voor micro-organismen nog altijd een hobbelige structuur waarbij in de “dalen” meerdere micro-organismen op elkaar gestapeld aanwezig kunnen zijn. Zelfs op een oppervlak waarlangs altijd een turbulente stroming langs stroomt is nog altijd groei mogelijk. De dikte van de biofilm kan door een hoge flowsnelheid wel beperkt blijven tot een laagdikte van 5 á 10 micrometer. Is er geen flow langs een oppervlak dan is de biofilm in staat om uit te groeien tot >200 micrometer.

Nat oppervlak

Biofilm groeit op een vast oppervlak. Een van de speerpunten om biofilm te beperken zal dan ook moeten bestaan om het oppervlak van de watervoerende delen te beperken. Het binnenoppervlak van een tapnet voor gezuiverd water is voor een afdeling met ca 15 dialyseplaatsen kan dan wel oplopen tot ca 5 m³. (Circulatiepomp, circulatietank, UV buis enzovoort meegerekend.) Het oppervlak van de gezamenlijke RO membranen om voldoende water te kunnen leveren voor die 15 dialyseplaatsen is minimaal 4 maal zo groot. De flowsnelheid door en langs het RO membraan is door het grote oppervlak slechts enkele centimeters per uur, dus voor veel micro-organismen geen belemmering om permanent op het RO membraan en de steunlagen van de membranen te gaan vestigen. Op gezette tijden terug spoelen van de membranen geeft dan wel een hogere flow langs de membranen, doch zal echter niet veel invloed hebben op de aanwezige micro-organismen. Ook moet aandacht geschonken worden aan installatiedelen die met lucht in aanraking komen zoals in een tank. Op de delen waar geen water langs komt zal groei ontstaan, en de micro-organismen zullen via condens in het water terechtkomen. Op de overgang tussen lucht en water is groei van biofilm meestal groter dan in volledig ondergedompelde delen.



© MSU-CBE C. Wend & C. Abernathy
Microbial biofilms on surfaces cost the nation billions of dollars yearly in equipment damage, product contamination, energy losses and medical infections. Center for Biofilm Engineering Montana State University-Bozeman.

Frequente desinfectie is naast het onderhouden van flow een maatregel om de vorming van biofilm te beperken.

Desinfectie distributienet en RO membraan

Een goede kwaliteit van het water in het distributienet en frequente chemische of thermische desinfectie van de distributieleidingen kan de vorming van biofilm aldaar verminderen, ook gezien het feit dat deze installatiedelen aan lange contacttijden kunnen worden blootgesteld. Een probleem is echter het voorkomen van biofilmvorming op de omgekeerde osmosemembraan.

Omgekeerde-osmose techniek vormt de spil voor waterzuivering van water voor aanmaak van dialysevloeistof. Desinfectie van het RO membraan zelf krijgt echter ondanks het veel grotere oppervlak dan het leidingwerk doorgaans veel minder aandacht. Voor desinfectie van RO membranen kunnen meestal alleen chemische middelen worden ingezet en dan ook nog alleen in lage concentraties waarbij contacttijden van meerdere uren noodzakelijk zijn. RO membranen zijn meestal niet bestand tegen hoge concentraties en lange contacttijden. Biofilm is echter beter te verwijderen met een hoge concentratie desinfectiemiddel met een korte contacttijd. Bij de desinfectieprocedures van de membranen worden doorgaans zeer korte contacttijden toegestaan, dus de biofilm die zeker op een RO membraan aanwezig is zal continu het gezuiverde water blijven besmetten. De afbeelding geeft een voorbeeld van een sterk vervuild RO membraan. Een dergelijke vervuiling is ook gevonden op een RO membraan welke in gebruik is geweest voor waterzuivering voor aanmaak van dialysevloeistof.

Aantal kve/ml

Wanneer er geen of een gering aantal kve/ml in een monster uit een waterzuiveringssysteem wordt aangetroffen is het niet uit te sluiten dat er ergens in het systeem voor het monsterpunt biofilm bevat. In het beginstadium van biofilm met een geringe laagdikte zullen er slechts een gering aantal organismen aan het omringende water worden afgestaan. Immers meer dan 99% organismen is als biofilm georganiseerd. In een monster worden alleen vrij zwevende organismen aangetoond.

Het aantal kve/ml in het waterzuiveringssysteem zegt derhalve weinig over de aanwezigheid van biofilm zelf. Met de uitslag van het bacteriologisch laboratorium kan alleen globaal een indruk worden gegeven van de kwaliteit van het gezuiverde water. Met getallen wordt vaak direct gerekend. Gezien het groeiverloop van micro-organismen exponentieel verloopt is het verschil tussen 10 en 100 slechts één exponent.

Roelf Smit

Dialysetechnicus Albert Schweitzer ziekenhuis Dordrecht.

APPENDIX 6

Voorbeeldbrief voor waterleidingbedrijf

Geachte heer, mevrouw,

Als gebruikers van het water dat u levert nemen wij, wellicht ten overvloede, contact met u op. Bij de hemodialysebehandeling (in de volksmond ook wel "nierdialyse" genoemd) wordt leidingwater extra onthard en gezuiverd door een zogenaamde "reverse-osmose-installatie". Dit water wordt vervolgens in een dialysemachine gebruikt om het bloed van een nierpatiënt van afvalstoffen te ontdoen.

Ons centrum behandelt ongeveer patiënten op de locatie ... gemiddeld 3x per week 4 uur met hemodialyse.

In de richtlijn van de Nederlandse Federatie voor Nefrologie, de beroepsgroep voor artsen werkzaam in dialysecentra, wordt geadviseerd dat bij in gebruik nemen van nieuwe dialysecentra (*of bij starten van thuishemodialyse*) het waterleidingbedrijf in de betreffende regio hiervan in kennis wordt gesteld. In deze richtlijn wordt een aantal situaties omschreven, waarbij het gewenst is dat ons centrum/ ziekenhuis..., afdeling/ persoon....hierbij gewaarschuwd wordt. Onze bereikbaarheid is onderaan beschreven.

Deze situaties zijn:

- als uit uw controles blijkt dat de concentratie aluminium in het leidingwater > 30 µg/L is (bij deze concentratie waarschuwt u ook de Inspectie Milieuhygiëne);
- chloren van het leidingwater op ons adres (chlor beschadigt de reverse-osmose-membraan, en geeft intoxicatie van de patiënt);
- te verwachten onderbreking in de watertoelevering op ons adres
- als uit uw controles blijkt dat op ons adres bacteriële verontreiniging plaatsheeft (aantal bacteriën > 1000 kve/mL);
- bij overschrijding van de norm van andere bestanddelen van het leidingwater waarbij volgens het Waterleidingbesluit de "toezichthouder" (Inspectie voor Milieuhygiëne) gewaarschuwd moet worden.

Graag zouden we van u vernemen wie of welke afdeling bij u de contactperso(n)en is (zijn) voor de kwaliteit van het leidingwater op ons adres, en voor overleg over bovengenoemde situaties, indien deze zich zouden voordoen.

Bij onrechtmatigheden van het water waarschuwen:

Naam afdeling of persoon:.....

Telefoonnummer:.....

Hartelijk dank voor uw medewerking,

Met vriendelijke groet,

Afzender
Internist-nefroloog
Telefoonnummer