

Waterbehandeling voor hemodialyse en on-line hemo(dia)filtratie

Kwaliteitsrichtlijn 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 bestond deze commissie uit:

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

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

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

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

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

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

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

Dr. D. J. Touw, ziekenhuisapotheker – klinisch farmacoloog, mede namens de Nederlandse Vereniging van Ziekenhuisapothekers

Mw. Dr. T.A.M. Trienekens, arts-microbioloog

De commissie is dank verschuldigd aan Dr. Ir. J. A. Luijten, Directeur Waterleidinglaboratorium Zuid, Breda, voor zijn onmisbare uitleg over de samenstelling van leidingwater, de gangbare controle daarop en zijn deelname aan de discussie over de eisen aan (an)organische stoffen. Hij heeft een bijdrage geleverd aan de oorspronkelijke versie van deze richtlijn (september 2003).

Tevens is de commissie dank verschuldigd aan Mw. Dr. D.E.M.M. Vendrig, destijds werkzaam bij de Inspectie voor de Gezondheidszorg, die betrokken was bij het opstellen van de eerste versie van deze richtlijn.

Dr. A. de Jong, apotheker, heeft onderzoek verricht naar de bepaling van chroom in dialysevloeistof, en is de auteur van de appendix over dit onderwerp.

Versie 16 februari 2010. Wijziging t.o.v. vorige versie is **gemarkeerd**

Eventueel commentaar op deze richtlijn kunt u richten aan: NFN-watercommissie, t.a.v. b.v.jaarsveld@dianet.nl

INHOUDSOPGAVE	PAG
1. Inleiding	5
2. Nomenclatuur en beschrijving van het zuiveringsproces	6
2a. Hemodialyse Figuur 1. Schema ter verduidelijking van nomenclatuur bij hemodialyse Tabel 1. Nomenclatuur vloeistoffen bij hemodialyse	6
2b. On-line hemo(dia)filtratie Figuur 2. Schema's ter verduidelijking van nomenclatuur bij on-line 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 on-line HDF	7
3. Ontwerp van de waterbehandelingsinstallatie Figuur 3. Opbouw waterinstallatie	9
4. (An)organische stoffen: eisen en uitvoering	13
4a. Eisen leidingwater	13
4b. Eisen gezuiverd water Tabel 3. Eisen betreffende (an)organische stoffen voor hemodialyse en on-line HDF	13
4c. Eisen dialysevloeistof Tabel 4. Biochemische eisen voor dialysevloeistof	14
4d. Eisen extra gezuiverd water	15
4e. Eisen extra gezuiverde dialysevloeistof	15
4f. Eisen steriele substitutievloeistof	15
4g. Toelichting op de eisen	15
4h. Uitvoering van de eisen voor (an)organische stoffen	17

5. Microbiologie en endotoxinen: eisen en uitvoering	18
5a. Achtergrond microbiologische kweken	18
5b. Achtergrond endotoxinebepaling Tabel 5. Bepalingstechnieken voor micro-organismen en endotoxinen	18
5c. Eisen kiemgetallen en endotoxinen Tabel 6. Microbiologische eisen en eisen voor endotoxinen bij hemodialyse Tabel 7. Microbiologische eisen en eisen voor endotoxinen bij on-line HDF	19
5d. Biofilm	20
5e. Periodieke desinfectie	20
5f. Procedure microbiologische kweken Tabel 8. Advies monsterfrequentie microbiologisch onderzoek bij hemodialyse Tabel 9. Advies monsterfrequentie microbiologisch onderzoek bij hemodialyse en on-line HDF	21
5g. Procedure onderzoek endotoxinen	23
6. Thuishemodialyse	25
7. Waterbehandeling voor hemodialyse op de Intensive Care	27
8. Afspraken met het waterleidingbedrijf	28
9. Verantwoordelijkheden	29
10. Geraadpleegde literatuur	31

Appendices: zie apart document

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

1. Inleiding

Sinds het verschijnen van de DGN-richtlijn "Water voor dialyse" (1996) heeft een tweetal ontwikkelingen de noodzaak voor revisie van deze richtlijn actueel gemaakt. Allereerst het toenemend gebruik van beter doorlaatbare, o.a. high-flux, dialysefilters waarbij "backfiltration" in het filter meer optreedt dan bij de (oudere) minder doorlaatbare filters. Ten tweede het beschikbaar komen van dialyseapparatuur die zogenaamde on-line hemo(dia)filtratie kan uitvoeren en uit het water bestemd voor bereiding van dialysevloeistof ook intraveneus toe te dienen substitutievloeistof kan produceren. Daarnaast voorziet de richtlijn uit 1996 niet in adviezen voor de kwaliteit van water bestemd voor hemodialyse in de thuissituatie. Daarom werd in 2003 een nieuwe richtlijn opgesteld met inbreng vanuit diverse disciplines.

Herziening van de richtlijn vond plaats eind 2006 naar aanleiding van commentaar van gebruikers van de richtlijn. Vanuit de groep nefrologen, dialysetechnici, apothekers en artsen-microbiologen werden op- en aanmerkingen verwerkt. Voorts werd de indeling gewijzigd, en de lay-out van het protocol aangepast ter verduidelijking. Het protocol is thans beschikbaar op de website van de Nederlandse Federatie voor Nefrologie, ook voor niet-leden van de NFN.

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).

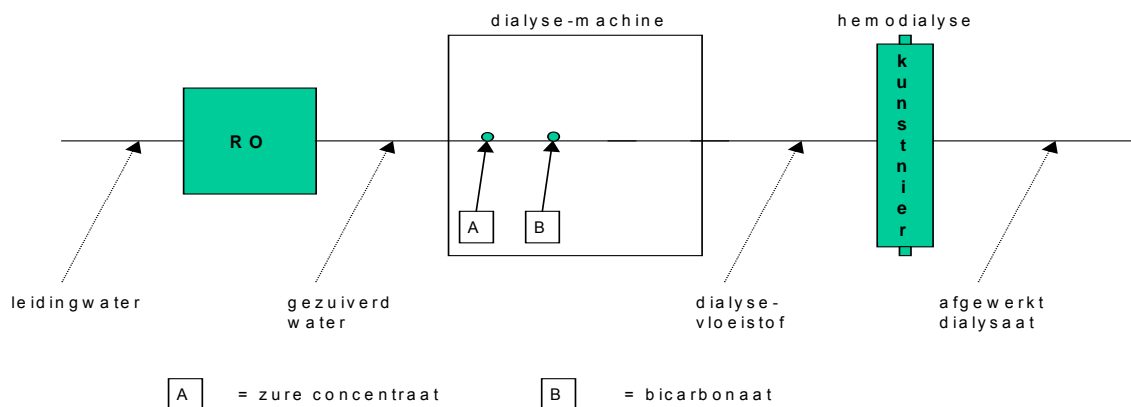
De bedoeling van deze richtlijn is te definiëren aan welke eisen het water dat gebruikt wordt voor de bereiding van dialysevloeistof moet voldoen in verschillende omstandigheden. Ook wordt beschreven aan welke eisen de uiteindelijke dialysevloeistof en substitutievloeistof moeten voldoen. De eisen voor centrumhemodialyse en centrum on-line hemo(dia)filtratie gelden ook voor decentrale locaties zoals de intensive care en de thuissituatie. Verder zal worden ingegaan op de waterbehandelingsinstallatie waarmee deze kwaliteit bereikt kan worden en de methode waarmee de kwaliteit van het water gewaarborgd wordt.

Er is geen gerandomiseerd onderzoek beschikbaar dat de gevolgen voor de hemodialysepatiënt beschrijft voor verschillende vormen van waterbehandeling. In de literatuur is vooral casuïstiek beschikbaar betreffende verontreiniging en intoxicaties en diverse overzichtsartikelen over waterbehandeling voor hemodialyse. Derhalve is de inhoud van deze richtlijn grotendeels gebaseerd op "expert opinions" vanuit diverse disciplines.

2. Nomenclatuur en beschrijving van het productieproces

2a. Hemodialyse

Figuur 1. Schema ter verduidelijking van nomenclatuur bij hemodialyse



Tabel 1. Nomenclatuur vloeistoffen bij hemodialyse

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

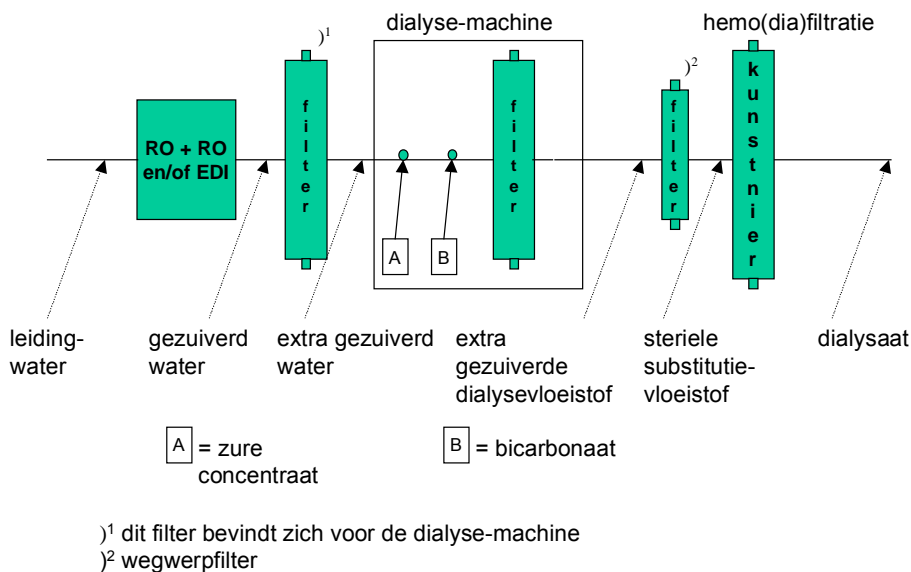
In deze richtlijn wordt de term “dialysevloeistof” gehanteerd voor de vloeistof die door de kunstnier zal gaan, terwijl de term “dialysaat” wordt gereserveerd voor de afgewerkte vloeistof na passage van de kunstnier. Hoewel dit afwijkt van de gangbare praktijk in Nederland is hiervoor bewust gekozen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

2b. On-line hemo(dia)filtratie

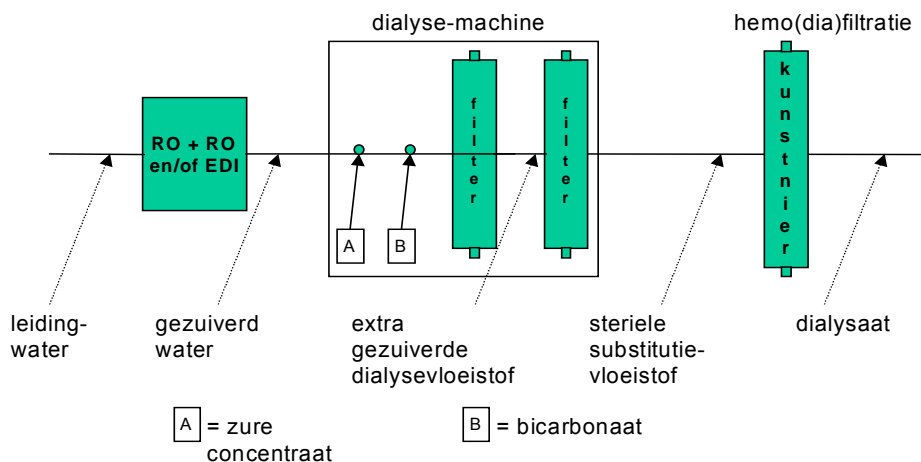
Omdat er verschillende systemen in gebruik zijn voor de toepassing van on-line hemo(dia)filtratie wordt hieronder een overzicht gegeven van de verschillende apparatuur. Bij niet-vermelde apparatuur wordt de nomenclatuur volgens onderstaande schema's gehanteerd.

Figuur 2. Schema's ter verduidelijking van nomenclatuur bij on-line hemo(dia)filtratie

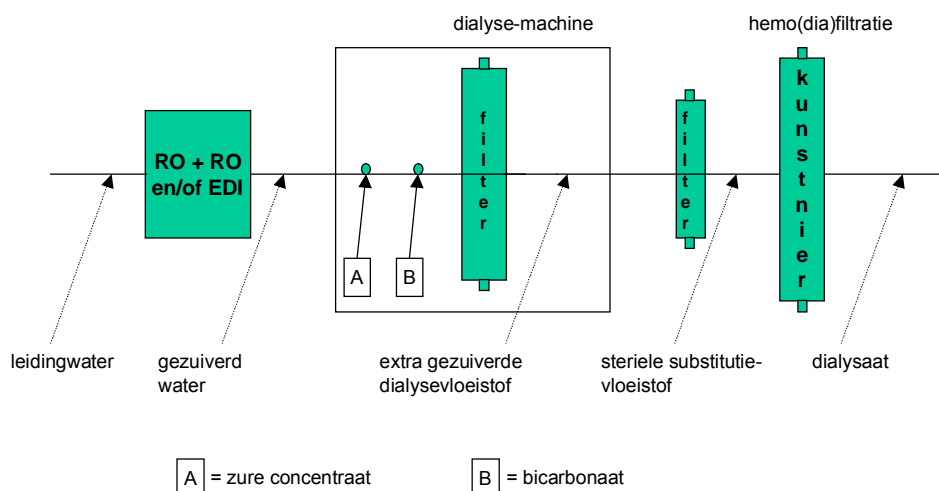
Figuur 2a. 3-filter systeem met wegwerffilter



Figuur 2b. 2-filter systeem zonder wegwerffilter



Figuur 2c. 2-filter systeem met wegwerffilter



Tabel 2. Nomenclatuur vloeistoffen bij on-line hemo(dia)filtratie

Naam	Synoniemen	Eisen beschreven in	Te gebruiken voor
Leidingwater		Waterleidingbesluit	Productie van gezuiverd water
Gezuiverd water*	RO-water	“Water for diluting concentrated haemodialysis solutions”. EF <1167>	Bereiding van extra gezuiverd water
Extra gezuiverd water	Ultra-puur water	“Highly purified water”. EF <1927>	Bereiding van extra gezuiverde dialysevloeistof en steriele substitutievloeistof
Extra gezuiverde dialysevloeistof	Ultrapure dialysevloeistof	Zie punt 4e	Bereiding van steriele substitutievloeistof
Steriele substitutievloeistof	Infusievloeistof	“Solutions for haemofiltration and haemodiafiltration”. EF <0861>	I.v. toediening bij on-line hemo(dia)filtratie

*Indien gezuiverd water bereid wordt door middel van een dubbel RO-systeem of een RO met een elektrodeïonisor, 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 sé aan de norm voor extra gezuiverd water hoeft te voldoen, noch in geval van hemodialyse, noch in geval van on-line HDF.

3. Ontwerp van de waterbehandelingsinstallatie

◆ *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 waterleidingbedrijf het water chloort 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 gechloord wordt. In gebieden waar het leidingwater slechts zelden wordt gechloord, geniet tijdelijke plaatsing van een koolfilter ten tijde van chloren de voorkeur.

◆ *Ontharders*

De ontharder verwijdert calcium en magnesium uit het water door middel van harsen die deze ionen uitwisselen tegen natrium. 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 integriteit van de ontharder dient getest te worden middels een continue hardheidsmeting.

◆ *R.O. installatie*

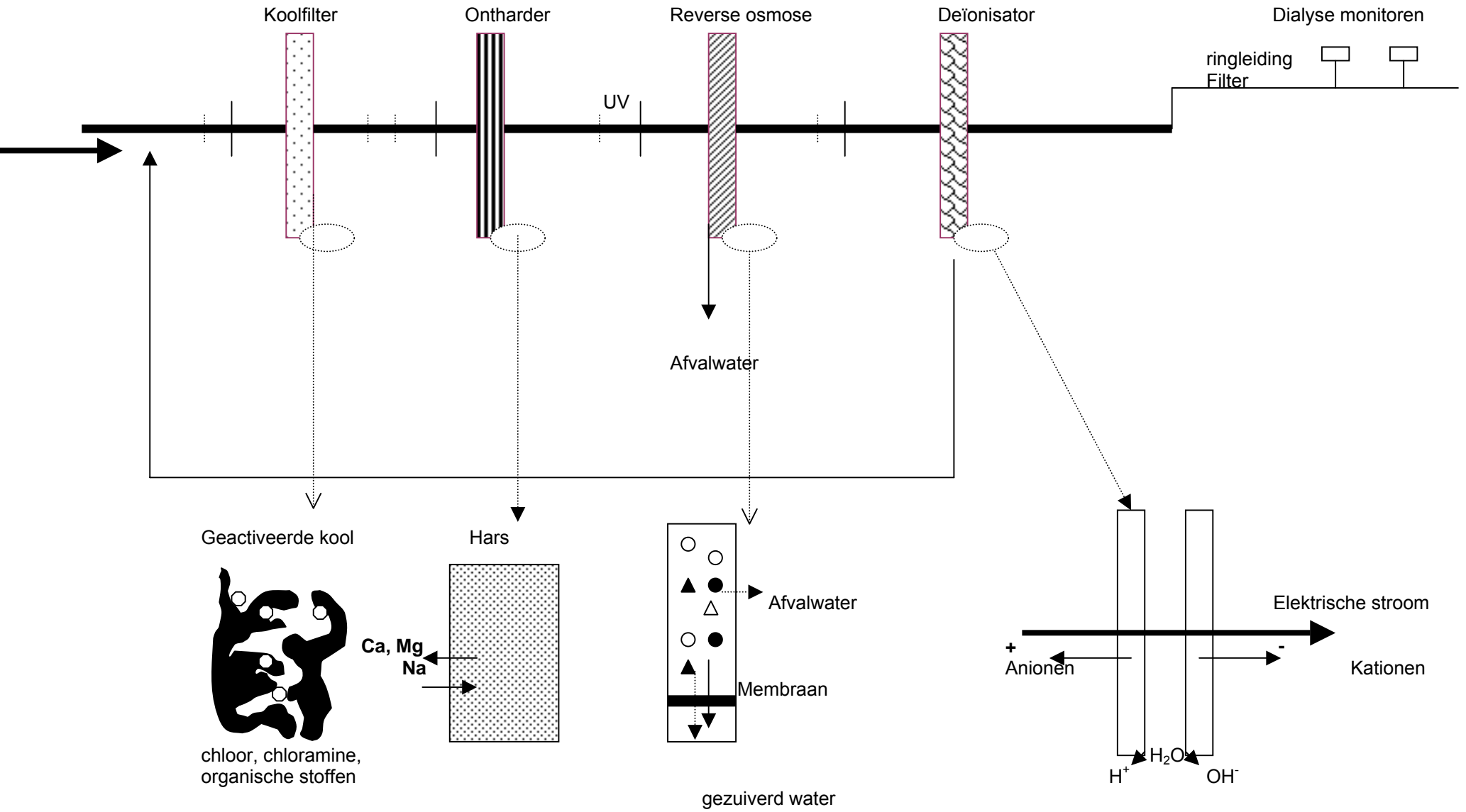
Na de ontharders wordt het water verder gezuiverd in een reverse osmose installatie. Bij deze techniek wordt het ontharde water onder druk (ongeveer 20 bar) door een semi-permeabele membraan geperst. Stoffen met een molecuulgewicht boven de 100 tot 300 Dalton passeren de RO-membraan niet en worden afgevoerd (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.

◆ *Deïonisator*

De meest geavanceerde vorm van demineralisatie is de elektrische deïonisator (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 werkt. 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 door verwijdering van opgelost CO_2 uit het aangevoerde water.

Water dat via elektrodeïonisatie wordt verkregen heeft een geleidbaarheid die doorgaans lager is dan $0,05 \mu\text{S}/\text{cm}$.

Figuur 3. Opbouw waterinstallatie



◆ *Ozondesinfectie*

Voor desinfectie van het leidingwerk tussen de waterbehandeling tot aan de aansluitingen van de dialysemachines kan ozon worden toegepast. De benodigde ozon wordt in een ozoncel vanuit water door middel van elektrolyse bereid. Er dient daarbij rekening gehouden te worden met het feit dat ozon niet aan de dialysemachines mag worden aangeboden.

Wanneer de desinfectiebehandeling met ozon klaar is, kan ozon uit het water worden verwijderd door toepassen van UV bestraling. Voor destructie van ozon wordt UV licht met een andere golflengte toegepast dan voor de beperking van groei van micro-organismen. Het is noodzakelijk controles uit te voeren om na een desinfectiebehandeling te controleren of er geen ozon meer in het productwater aanwezig is.

Er moeten maatregelen worden getroffen om te voorkomen dat de ozonconcentratie in werkruimtes niet boven de maximaal toelaatbare waarde uitkomt. Daarvoor zullen met enige regelmaat metingen uitgevoerd moeten worden.

◆ *UV lampen*

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

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.

Een andere toepassing van bestraling met UV is destructie van ozon (zie hierboven en paragraaf 5e). UV licht met een golflengte van 185 nm breekt ozon af. Dit type 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. Men kan echter ook redeneren dat de UV lamp voor de ontharder geplaatst moet worden, zodat minder bacteriën de ontharder binnenkomen en uitgroeien. 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.

◆ *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 dialysemonitor, om zo min mogelijk stilstaand water te hebben. Ook kan men ervoor kiezen de monitoren tegelijk met de ringleiding te desinfecteren, maar dit vereist veel watercapaciteit, tenzij men monitoren groepsgewijs desinfecteert, hetgeen weer meer tijd vergt. Materialen die veilig zijn gebleken zijn rilloos gelast roestvrij staal, polyvinylidendifluoride (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 derhalve dat voor de meest optimale flow in het distributienet momenteel geen goed onderbouwde richtlijn te geven is.

◆ *Periodieke 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 (zie ook paragraaf 5e).

◆ *Extra eisen voor uitvoering on-line hemodiafiltratie*

Alhoewel hemodiafiltratie formeel de infusie van een intraveneuze oplossing is en on-line HDF installaties uit dien hoofde gebruik zouden moeten maken van `Water for Injections in bulk` (bereid middels stoomdestillatie) heeft de commissie 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 on-line hemo(dia)filtratie-apparatuur steriliteit van de substitutievloeistof gewaarborgd indien het aan de dialysemodule aangeboden water een bacteriële contaminatie heeft van < 100 kve/ml. Uit de literatuur is echter 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 monografie: EF <1927>). Een ander systeem dat aantoonbaar aan de eisen voldoet is echter ook toegestaan. Alhoewel vergelijkende studies tussen verschillende waterinstallaties in de literatuur ontbreken, blijken uit landelijke en internationale ervaringen deze eisen niet gehaald te kunnen worden met een enkele RO.

Belangrijk bij het uitvoeren van on-line hemodiafiltratie 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 2, figuur 2).

4. (An)organische stoffen: eisen en uitvoering

4a. Eisen leidingwater

De meeste dialysecentra betrekken het water waaruit zij dialysevloeistof bereiden vanuit de leidingwaterdistributie. De Nederlandse waterleidingbedrijven zijn gehouden aan het Waterleidingbesluit d.d. 9 januari 2001 [Staatsblad van het Koninkrijk der Nederlanden 2001; 31: 1-53] waarin maximale concentraties voor diverse anorganische en organische stoffen zijn vastgelegd. Een samenvatting van deze eisen is weergegeven in tabel 3. Het waterleidingbedrijf is verantwoordelijk voor de kwaliteit van het leidingwater tot aan het ziekenhuis of dialysecentrum. De nefroloog is verantwoordelijk voor de bewerking van het water op de dialyseafdeling. In geval van on-line HDF is de apotheker verantwoordelijk voor dit laatste, alsmede voor de bereiding van substitutievloeistof.

De waterleidingbedrijven 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 8). Het is verstandig om bij ingebruikname van de waterbehandelingsinstallatie eenmalig vast te stellen dat het voedingswater voldoet aan de eisen voor leidingwater.

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 Waterleidingbesluit.

4b. 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 dit 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 4g, zijn de eisen door de commissie aangepast (tabel 3). Geadviseerd wordt deze stoffen ten minste eenmaal per jaar in RO-water te bepalen. De bepaling van zware metalen die in de Europese Farmacopee wordt gehanteerd moet als verouderd beschouwd worden. Geadviseerd wordt de ionen afzonderlijk te bepalen.

Indien gezuiverd water bereid wordt door middel van een dubbel RO-systeem of een RO met een elektrodeïonisator, 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 on-line HDF.

Aanvulling oktober 2009:

De waterkwaliteitscommissie adviseert om één keer per jaar een meting te (laten) verrichten van de volgende stoffen in het gezuiverde water: Aluminium, Antimoon, Cadmium, Chroom, Fluoride, Koper, Lood, Nitraat en Zink, 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 leidingwaterbedrijven.

Tabel 3. Eisen betreffende (an)organische stoffen voor hemodialyse en on-line HDF
- meetfrequentie eenmaal per jaar

	Leidingwater* μg/l	Gezuiverd water* Dialysevloeistof Extra gezuiverd water Extra gezuiverde dialysevloeistof Steriele substitutievloeistof μg/l
Aluminium (Al)	<200	<5
Antimoon (Sb)	<5	<1
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)	<25	<5
Nitraat (NO ₃ ⁻)	<50000	<2000
Zink (Zn)	<3000	<100
Halogeenkoolwaterstoffen	<1 [†]	<1 [†]
Benzeenderivaten	<1 ^{††}	<1 ^{††}

* Geadviseerd wordt de metingen bij ingebruikname eenmalig te verrichten in leidingwater. 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, b.v. door het gebruik van nieuwe materialen in dialyseapparatuur, dient ook dialysevloeistof en eventueel substitutievloeistof te worden onderzocht. Voor wat betreft de bepaling van chroom in dialysevloeistof wordt verwezen naar [appendix 1](#): indien in RO water geen verhoogde hoeveelheid chroom aanwezig is, is het niet nodig dit in dialysevloeistof te bepalen, omdat dit praktisch onuitvoerbaar is.

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

*** Chloor kan alleen ter plaatse gemeten worden. Indien er betrouwbare afspraken zijn met het waterleidingbedrijf waarin is vastgelegd dat het waterleidingbedrijf vooraf meldt wanneer gechloord gaat worden, is bepaling van chloor niet noodzakelijk.

[†] Deze waarde geldt in het Waterleidingbesluit 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 koelfilter geplaatst te worden.

^{††} Zie tekst paragraaf "4g. Toelichting"

4c. 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 dialysaat per machine te controleren.

Voor de keuze van de exacte samenstelling van dialysaat voor een individu wordt verwezen naar de richtlijn "Dialysaat samenstelling" van de Commissie Kwaliteitsbewaking van de NFN.

4d. 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 geschakelde dubbele RO-installatie of een RO-installatie gevolgd door een elektrodeïonisator. De eisen voor (an)organische stoffen staan vermeld in tabel 3. Omdat bij de bereiding van de hiernavolgende stap bij on-line hemo(dia)filtratie, namelijk de productie van extra gezuiverde dialysevloeistof, de extra filtratie van het gezuiverde water en de toevoeging van zuur en bicarbonaat direct na elkaar plaatsvinden, is het niet altijd mogelijk om deze tussenstap van extra gezuiverd water te onderzoeken. In dat geval onderzoeken men alleen de extra gezuiverde dialysevloeistof.

4e. 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 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.

4f. Eisen steriele substitutievloeistof

Deze vloeistof moet eveneens voldoen aan de eisen genoemd in tabellen 3 en 4. Hierbij wordt geen onderscheid gemaakt tussen het gebruik voor pre- of postdilutie, i.e. toediening van substitutievloeistof voor of na de kunstnier.

4g. 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.

In de Europese Farmacopee wordt niet gesproken over on-line hemo(dia)filtratie, wel over gebruiksklare oplossingen voor hemo(dia)filtratie. De Farmacopee maakt wel melding van

water dat gebruikt wordt voor de bereiding van dialysevloeistoffen uit concentraat, maar de Farmacopee kent geen water dat gebruikt mag worden voor de bereiding van hemo(dia)filtratievloeistof uit concentraat. Om die reden heeft de Inspectie voor de Gezondheidszorg gesteld dat voor de vloeistof te gebruiken voor de productie van infusievloeistof de kwaliteitseisen zoals gesteld aan "Water for injections in bulk" (EF <0169>) gevolgd moeten worden. In deze monografie wordt vermeld dat dit water bereid moet zijn door destillatie. Met deze methode bestaat nog geen uitgebreide ervaring bij dialysetoepassingen. Derhalve stelt de commissie voor de monografie voor "Highly purified water" (EF <1927>) te volgen voor de "on-line" 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 RO geproduceerd worden. Met nadruk wordt gesteld dat de vloeistof die aan de monografie "Highly purified water" voldoet, nog een extra filtratiestap 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 2](#)). 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.

Dit advies ondersteunt de selectie van ionen uit tabel 3. 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 3](#)). 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 waterleidingbedrijven 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 wordt een groot deel van de geleidbaarheid bepaald 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 on-line apparatuur niet altijd

mogelijk het extra gezuiverde water te onderzoeken, omdat dit direct met zuur en bicarbonaat gemengd wordt (zie ook paragraaf 4d).

Hoewel dus geen absolute norm voor geleidbaarheid wordt aangegeven in de onderhavige richtlijn, is de geleidbaarheid 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.

4h. Uitvoering van de eisen voor (an)organische stoffen.

Initiële validatie van de waterbehandelingsinstallatie

In appendix 4 wordt besproken op welke wijze de validatie 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.

◆ *Procedure bepalen individuele geleidbaarheid*

Aangezien de geleidbaarheid beïnvloed wordt door variabele factoren zoals het opgelost 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 begeeft. 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.

◆ *Validatie en controle*

Met valideren van de waterbehandelingsinstallatie wordt bedoeld het door middel van frequent meten nagaan of de gewenste resultaten behaald worden en reproduceerbaar zijn. Voor de lengte van de validatiefase en de frequentie van bemonstering wordt verwezen naar Paragraaf 5f.

Voor starten van hemodialyse en on-line hemo(dia)filtratie dient de chemische kwaliteit van het water te worden gecontroleerd zoals in dit protocol beschreven (tabel 3). Continue chemische controle van het water dient plaats te vinden middels continue meting van de geleidbaarheid, waarbij 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 te stoffen laten uitvoeren door een waterleidingbedrijf of een laboratorium dat geaccrediteerd is voor analyse van watermonsters.

5. Microbiologie en endotoxinen: eisen en uitvoering

5a. 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.

5b. 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 drie technieken voor de bepaling van endotoxinen. Elk van deze methoden is in principe bruikbaar (paragraaf 5g).

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.

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.

5c. 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 Waterleidingbesluit

Bovenstaande eisen zijn bruikbaar voor hemodialyse met low-fluxnieren. Bij hemodialyse met high-fluxnieren wordt wel aangeraden lagere grenzen te hanteren gezien de mogelijkheid van zogenaamde “backfiltratie”; hiermee zou het inflammatiesyndroom bij dialysepatiënten wellicht kunnen worden voorkomen (European Best Practice Guidelines). Anderzijds is niet bewezen dat bij gebruik van hoogdoorlaatbare filters er meer passage is van (fragmenten van) endotoxinen, zoals b.v. middels monocytenactivatie gemeten is. Wel helpt een zo laag mogelijk kiemgetal in het RO-water de vorming van biofilm voorkomen.

◆ On-line hemo(dia)filtratie

De eisen zijn weergegeven in tabel 7.

Tabel 7. Microbiologische eisen en eisen voor endotoxinen bij on-line 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	<0.025**
Extra gezuiverde dialysevloeistof	<0.1	<0.025**

*conform Waterleidingbesluit

**door de commissie vastgesteld

De norm voor het aantal micro-organismen in RO-water is bij on-line HDF gelijk aan die bij hemodialyse. In de praktijk zal bij gebruik van een waterbereidingsinstallatie die geschikt is voor on-line HDF het aantal micro-organismen nihil of zeer gering zijn. De commissie doet geen uitspraak over het precieze aantal micro-organismen dat bij on-line 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”.

5d. 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 on-line hemo(dia)filtratie uit te voeren met een bestaande installatie die niet regelmatig gedesinfecteerd is. Voor een uitgebreide beschrijving van de ontstaanswijze en de bestrijding van biofilm wordt verwezen naar [appendix 5](#).

5e. Periodieke desinfectie

Aangetoond is dat beperking van het aantal bacteriën in de leidingen door middel van periodieke desinfectie, de aangroei van biofilm vertraagt. In de praktijk zijn twee soorten periodieke desinfectie toepasbaar: thermische en chemische desinfectie. 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, maar gedacht kan worden aan een frequentie tussen 1x per dag en 1x per week.

◆ *Thermische desinfectie*

Hierbij wordt het systeem gedurende een bepaalde periode tot boven de 75°C verhit. De 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. Er zijn tevens systemen in de handel waarbij het leidingnet gedurende de gehele periode dat er niet gedialyseerd wordt, wordt verhit. Het leidingnet moet dan zeker hittebestendig zijn (dus geen PVC).

◆ *Chemische desinfectie*

Hierbij wordt gebruikt 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 ozon. Voor periodieke chemische desinfectie lijkt ozon het meest geschikt. Aangezien tot heden geen vergelijkende gegevens tussen de genoemde reinigingsvormen voorhanden zijn, kan er geen voorkeur voor een bepaalde methode worden uitgesproken. Bij periodieke desinfectie moet wel gemakkelijk te bepalen zijn of de desinfectieprocedure is afgerond, alvorens een nieuwe dialysesessie gestart kan worden. Bij hittedesinfectie is middels temperatuurmetering en bij ozondesinfectie middels een ozonmeter goed te bepalen of het systeem vrijgegeven kan worden voor de dialysebehandelingen (zie ook Hoofdstuk 3).

◆ *Desinfectie van dialysemonitoren*

De monitoren dienen gedesinfecteerd te worden direct na elke dialysebehandeling. Tevens dient desinfectie plaats te vinden voor een dialysebehandeling indien de monitor langer dan 24 uur niet gebruikt is. Er zijn systemen van hittedesinfectie beschikbaar waarbij de dialysemonitoren tegelijkertijd met de ringleiding worden gedesinfecteerd. Hierbij wordt ook de aansluitslang tussen de ringleiding en de dialysemonitor mee gedesinfecteerd, alsmede het “dode einde” binnenin de dialysemonitor. Anderzijds zijn er veelbelovende systemen waarbij bovengenoemde aansluitslang als het ware wordt opgenomen in de ringleiding en zodoende mee gedesinfecteerd wordt.

5f. Procedures microbiologische kweken

◆ *Afnamepunten:*

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: tenminste direct na de RO-installatie en/of EDI, aan het einde van het ringleidingnet en bij de dialysemonitor. 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 on-line hemo(dia)filtratie zijn extra monsters nodig van de extra gezuiverde dialysevloeistof. De precieze plaats van afname zal afhangen van het type monitor. De monsterafname dient bij voorkeur te geschieden vlak voor een eventuele verwisseling van de ultrafilters.

Het kweken van de substitutievloeistof is een controversieel punt: de eis voor substitutievloeistof is “steriliteit”, gedefinieerd als $< 10^{-6}$ kve/ml, omdat het 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 100-1000 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 die reden is het kweken van substitutievloeistof uit tabel 9 weggelaten.

◆ *Monsterfrequentie*

Validatiefase. Geadviseerd wordt om voor het starten van hemodialyse de microbiologische kwaliteit (bacteriegroei, endotoxinen) van de dialysevloeistof wekelijks te controleren (tabel 8). Voor het starten van on-line HDF wordt geadviseerd de extra gezuiverde dialysevloeistof wekelijks te controleren (tabel 9).

Na de validatiefase kan men bij hemodialyse volstaan met driemaandelijke monsterafnames van gezuiverd water uit diverse punten van de installatie en ringleiding, en driemaandelijke afnames van dialysevloeistof uit elke dialysemonitor. Het einde van de ringleiding moet altijd maandelijks gekweekt worden (tabel 8). Bij HDF on-line wordt geadviseerd maandelijks te controleren, en wekelijkse controle van het einde van de ringleiding (tabel 9). De hogere kweekfrequentie van het einde van de ringleiding is gebaseerd op het feit dat een eventuele infectie hier het meest waarschijnlijk kan worden aangetoond, het eind van de ringleiding is in het algemeen het meest “gevoelige” gedeelte van het leidingsysteem.

Bij aangetoonde verontreiniging dient de oorzaak hiervan achterhaald te worden. De frequentie van kweken moet in dit geval worden verhoogd tot het niveau van de initiële validatie.

Na elke ingreep waarbij het ringleidingsysteem open is geweest dient bij voorkeur desinfectie van de ringleiding plaats te vinden. Indien dit niet mogelijk is, dient in elk geval

monsterafname te geschieden, en de uitslag van endotoxinen afgewacht te worden, alvorens het systeem weer in gebruik te nemen. Zomogelijk wacht men ook de eerste dagen van een kweekmonster af. Voor on-line HDF geldt dat de definitieve kweekuitslag bekend moet zijn alvorens HDF te hervatten.

Indien na onderhoud van de dialysemachine deze is gereinigd (b.v. 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)	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

Tabel 9. Advies monsterfrequentie microbiologisch onderzoek bij on-line HDF

	Validatiefase gedurende 3 maanden		Controlefase*	
	<i>Microbiol. bepalingen</i>	<i>Endotoxinen bepalingen</i>	<i>Microbiol. bepalingen</i>	<i>Endotoxinen bepalingen</i>
Waterinstallatie (begin ringleiding)	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 maand	1x per maand

* Minimale controlefrequentie; geadviseerd wordt de frequentie na de validatiefase geleidelijk af te bouwen.

◆ *Wijze van afname*

Gebruik 'prikstukken' en werk met 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 gebruike men de spatelmethode of de filtermethode.

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

- Filtermethode: filtreer 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 met 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. 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. R2A bevat: yeast extract 0,5g, proteose pepton 0,5g, casamino acids 0,5g, glucose 0,5g, soluble starch 0,5g, N-pyruvaat 0,3g, Na₂HPO₄ 0,3g, MgSO₄ 0,05g, agar 15g, water tot 1000ml.

Trypton Glucose Extract Agar (TGEA) is een vergelijkbaar medium, waarbij het aflezen iets gemakkelijker is; de telling levert voor waterbacteriën vergelijkbare gegevens op. TGEA bevat: agar 15g, glucose 1,0g, trypton 5g, beef-extract 3g, water tot 1000 ml.

♦ *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 grote verontreiniging van het water zo snel mogelijk op het spoor te komen.

♦ *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 dit meteen gemeld te worden aan de verantwoordelijk nefroloog en aan de 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 dialysebehandelingen te continueren. Er dient vervolgens een actie te volgen om het probleem op te lossen (bijvoorbeeld bij positieve kweken of endotoxinenuitslag van de waterinstallatie of ringleiding deze extra desinfecteren of spuien, bij positieve kweken of endotoxinenuitslag 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.

5g. Procedures bepaling endotoxinen

♦ *Wijze van afname*

Monsters dienen te worden afgenomen met behulp van niet-steriele handschoenen in kiemvrije, pyrogeenarme buisjes. Indien de monsters dezelfde werkdag in behandeling worden genomen is transport op ijs niet noodzakelijk.

♦ *Afnamepunten*

Zie hoofdstuk 5f: Afnamepunten.

♦ *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 amoebocytenlysaat van de hoefijzer krab (*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 onder een bepaalde concentratie endotoxinen treedt geen stolling op 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 chromogeen substraatmethode 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. Vast dient te staan dat de methode gevoelig genoeg is om de eisen passend bij de betreffende waterkwaliteit te kunnen halen.

6. Thuishemodialyse

◆ *Algemeen*

De commissie stelt zich op het standpunt dat aan water voor thuishemodialyse dezelfde eisen gesteld moeten worden als aan water voor centrumhemodialyse. Wel zal de waterbehandelingsinstallatie eenvoudiger uitgevoerd kunnen worden, gezien de beperkte capaciteit die nodig is. Een grofvuilfilter is altijd noodzakelijk, een koolfilter alleen als er in de regio regelmatig gechloord wordt. Een ontharder is strikt genomen niet nodig omdat de RO-unit ook calcium en magnesium verwijdert. In regio's met hard water kan het wel zinvol zijn toch een ontharder voor de RO-unit te plaatsen omdat de levensduur van de RO-membraan hierdoor toeneemt. Belangrijk is te zorgen voor frequente doorstroming en verversing van het water in de RO-unit, om bacteriegroei tegen te gaan. Dit kan door software-instellingen georganiseerd worden, en is vooral kritisch als in een periode geen dialyses plaatsvinden, b.v. 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, b.v. met waterstofperazijnzuur, volgens het voorschrift van de fabrikant.

◆ *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.

◆ *Contact met het waterleidingbedrijf*

Dit is bij thuishemodialyse gecompliceerder dan bij centrumdialyse, omdat het organiserend centrum met zeer veel waterleidingbedrijven 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 waterleidingbedrijf hiervan op de hoogte gesteld moet worden. Een goede contactpersoon of –afdeling is hier dus extra belangrijk.

◆ *Initiële validatie van de waterbehandelingsinstallatie*

Ook voor thuishemodialyse en dialyse op de Intensive Care geldt dat de fabrikant moet kunnen garanderen dat de RO-unit voldoet aan microbiologische en chemische kwaliteitseisen beschreven in deze richtlijn.

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. Uit het oogpunt van kostenbeheersing kan hiertoe 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 (b.v. 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: ≤ 0.25 IU/ml.

7. 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 (b.v. een verlenging van de ringleiding van de dialyseafdeling), ofwel na bereiding via een mobiele RO-unit.

In beide gevallen moet de dialysevloeistof aan de normen voldoen die gelden voor hemodialyse in het algemeen. 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. Men kan hierin verbetering aanbrengen door de software van de RO-unit zodanig in te stellen dat de RO-unit automatisch elke paar uur zijn water doorspoelt en ververs. Ook zal de RO-unit bij weinig gebruik regelmatig d.m.v. waterstofperazijnzuur gedesinfecteerd moeten worden. Recent zijn overigens RO-units beschikbaar gekomen die d.m.v. hitte gedesinfecteerd kunnen worden. Verder realiseer men zich dat de slangen van het waterleidingsysteem naar de RO-unit, en van de RO-unit naar de dialysemonitor lang stilstaand water kunnen bevatten, en dat flink doorspoelen noodzakelijk is alvorens deze slangen op de dialysemonitor 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 on-line HDF vanwege de minder intensieve zuivering van (an)organische stoffen, een gewoonlijk groter aantal micro-organismen en de onmogelijkheid dit systeem afdoende te valideren.

8. Afspraken met het waterleidingbedrijf

Bij het in gebruik nemen van een dialyseafdeling dient het waterleidingbedrijf 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 waterleidingbedrijf wordt het dialysecentrum pas gewaarschuwd indien bepaalde normen van het Waterleidingbesluit 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 contact met het waterleidingbedrijf is het allereerst van belang te weten of het leidingwater regelmatig gechloord wordt. Op het moment van verschijnen van dit protocol wordt er in de regio Rijnmond continu, en in de rest van Nederland vrijwel nooit gechloord.

Alarmering

Geadviseerd wordt het waterleidingbedrijf 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 chloren van het leidingwater, waarbij van belang is te weten bij welk pompstation dit chloren optreedt, met welke concentratie gechloord 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 chloren;
- 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, b.v. 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 waterleidingbedrijf sterk verschilt welke afdeling toeziet op dergelijke afspraken. Het dialysecentrum kan te maken hebben met b.v. de afdeling klantenservice, het laboratorium, de afdeling verkoop, etc. Om die reden is het verstandig tenminste eenmaal per jaar de gemaakte afspraken te verifiëren bij het waterleidingbedrijf 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 6](#)).

9. Verantwoordelijkheden

Vastleggen processchema's en overleg

Bij de bereiding van water en substitutievloeistof voor on-line 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 hemo(dia)filtratie. Hij/zij is derhalve verantwoordelijk voor:

1. het in het leven roepen en leidinggeven aan een multidisciplinaire commissie of werkgroep die een bewakingsstelsel 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 waterleidingbedrijf.

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 on-line hemodiafiltratie. 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 on-line hemo(dia)filtratie** de ziekenhuisapotheker derhalve 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 2 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 on-line 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 on-line hemo(dia)filtratie kan plaatsvinden of niet. Deze beslissing is bindend.

Dialyse-technicus

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 on-line 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.

10. Geraadpleegde literatuur

- Waterleidingbesluit. Besluit van 9 januari 2001 tot wijziging van het Waterleidingbesluit in verband met de richtlijn betreffende de kwaliteit van voor menselijke consumptie bestemd water. Staatsblad van het Koninkrijk der Nederlanden, Jaargang 2001.
- Europese Farmacopee, 5^e editie, 2005 (plus amendementen).
- Infectiepreventie bij hemodialyse. Richtlijn van de Werkgroep Infectie Preventie. No 33, april 1997, ISBN 90-73292-57-3.
- Lindley E, Canaud B. New European guidelines for microbiological quality of dialysis fluid: A review. Nephrology News & Issues, June 2002. www.nephronline.com
- Jensen E. Onzone: The Alternative for Clean Dialysis Water. Dialysis & Transplantation. 1998; 27: 706-712.
- ISPE Baseline Pharmaceutical Engineering Guide, Volume 4, Water and Steam Systems, First edition, Januari 2001. (www.ispe.org)
- Association for the Advancement of Medical Instrumentation (AAMI). Dialysate for hemodialysis. ANSI/AAMI RD52:2004. Augustus 2004.
- European Best Practice Guidelines. Section IV. Dialysis fluid purity. Nephrol Dial Transplant 2002; 17 Suppl7:45-62.
- 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.
- Note for Guidance on quality of Pharmaceutical water (EMA website)
- Wet op de geneesmiddelenvoorziening (versie geldig vanaf 01-03-2006) – www.overheid.nl