

Appendices bij richtlijn waterbehandeling voor hemodialyse en online hemo(dia)filtratie

Appendix 1. Aansluiting op drinkwater	2
Appendix 2. Bouw van een nieuwe waterbehandelingsinstallatie.....	3
Appendix 3. Opbouw waterbehandelingsinstallatie	4
Appendix 4. PRI onderwerpen Water voor Dialyse en HDF-online	6
Appendix 5. Voorbeeld werkinstructie centrale waterinstallatie.....	9
Appendix 6. Advies inzake anorganische stoffen in water ter bereiding van hemodialysevloeistof	18
Appendix 7. Advies inzake verontreinigingen met gechloreerde koolwaterstoffen en benzeenderivaten in water ter bereiding van hemodiafiltratievloeistof.....	31
Appendix 8. Voorbeeld werkinstructie bij afwijkende kiemgetal- en pyrogeenbepaling tappunten.....	37
Appendix 9. Voorbeeldbrief voor waterleidingbedrijf	38

Appendix 1. Aansluiting op drinkwater

Overeenkomstig het Bouwbesluit, het Drinkwaterbesluit en de aansluitvoorwaarden van de drinkwaterbedrijven in Nederland moeten drinkwaterinstallaties voldoen aan NEN 1006 "Algemene voorschriften voor leidingwaterinstallaties". Deze norm wordt uitgegeven door het Nederlands Normalisatie-instituut (NEN). De norm is om een aantal redenen algemeen gehouden, onder andere met het oog op de verschillende omstandigheden waaronder de drinkwaterbedrijven het drinkwater leveren en de verschillen in samenstelling daarvan. Om tot een goede harmonisatie in de uitvoering van drinkwaterinstallaties te komen, wordt in de Waterwerkbladen een nadere uitwerking gegeven van wat in de norm in algemene zin wordt gesteld. In de Waterwerkbladen zijn zowel bepalingen als richtlijnen opgenomen. Daarnaast zijn voor bepaalde situaties tevens aanwijzingen gegeven voor de uitvoering. Het in de Werkbladen gestelde moet worden beschouwd als standaardvoorwaarden waaraan een drinkwaterinstallatie moet voldoen om in overeenstemming te zijn met NEN 1006.

De NEN 1006 is in 2015 in zijn geheel herzien en in het najaar van 2015 gepubliceerd. Als gevolg daarvan zijn ook alle Waterwerkbladen herzien. Op de website [InfoDWI](#) zijn de zogenaamde waterwerkbladen (WB) terug te vinden met daarin de praktische uitwerking van de NEN1006.

In relatie tot waterinstallaties voor hemodialyse is met name Werkblad 3.8 "Aansluiting en beveiliging van (gevaarlijke) toestellen" van toepassing.

Reden waarom een dergelijke installatie als gevaarlijk worden gezien zijn oa:

- Door de aanwezigheid van drukverhogingspompen bestaat het risico dat vloeistof vanuit de installatie het drinkwaterleidingnet in kan worden geperst
- Door de aanwezigheid van gevaarlijke (onwenselijke) stoffen in de installatie bijvoorbeeld ontharderzout, reject water en desinfectiemiddelen welke het drinkwaternet zouden kunnen verontreinigen

Anderzijds is het ook denkbaar dat een dergelijke installatie onbedoeld verontreinigd kan raken indien deze op onjuiste wijze op het rioleringsstelsel wordt aangesloten. Rioolwater zou in de installatie terecht kunnen komen.

Breectank of keerklep

Het water in een dialyse waterinstallatie valt in een bepaalde vloeistofklasse (risico 1 tot 5) en afhankelijk van deze klasse en het type installatie (drukverhoging) dient een geschikte terugstroombeveiliging (keerklep, breectank) geïnstalleerd te zijn. Voor waterinstallaties wordt meestal gekozen voor een breectank. Deze tank wordt via een vulsysteem vanuit de wateraanvoer op niveau gehouden. Vanuit deze tank wordt het water via een drukverhogingspomp naar de installatie geperst. De afvoer dient zodanig te worden aangelegd dat de tank bij het eventueel over vult raken gaat overlopen naar de afvoer, zonder dat er water vanuit de tank in de vulleiding kan worden geperst. Voor dialysetoepassing dient deze tank voorzien te zijn van een be-ontluchtingsfilter om te voorkomen dat er onregelmatigheden in de tank terecht zouden kunnen komen. Een voordeel van een breectank tov een keerklep is dat de tank tevens als buffer dient en zo variaties in aanbod en afname opvangt.

Afvoer leidingen:

Afvoeren van installatie onderdelen dienen volgens voorschrift te worden aangelegd. Belangrijk is dat de afvoer bestaat uit een vrije uitloop zodat er een voldoende grote luchtspleet is tussen het riool en de uitloop. Deze constructie dient om bij een eventuele overdruk in het riool te voorkomen dat rioolwater in de installatie terecht komt.

Appendix 2. Bouw van een nieuwe waterbehandelingsinstallatie

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

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

DQ

Het traject vangt aan met een programma van eisen waarin beschreven is waar de installatie aan moet voldoen. Aspecten welke terugkomen in een programma van eisen zijn oa: gewenste waterkwaliteit, capaciteit, desinfectie, technische uitvoering, aantal ringleidingen, gewenste redundantie, gebruikte materialen, gebruik van noodstroom en eventueel perslucht. Het is verstandig het programma van eisen de “Design Qualification” op te stellen op basis van een basale PRI (prospectieve risico inventarisatie).

IQ

Aan de hand van de DQ wordt de installatie aanbesteed en gebouwd. Bij de technische oplevering verifieert de opdrachtgever of de installatie is geleverd als gespecificeerd en worden de bevindingen vastgelegd in een “Installation Qualification” document.

OQ

De volgende stap is het controleren of de installatie zowel functioneel als kwalitatief zijn specificaties haalt. Een document waarin deze specificaties staan alsmede de eerste meetresultaten is de “Operational Qualification”. Het is aan de opdrachtgever om te beslissen of hij de OQ zelf doet of onderdeel laat uitmaken van de aanbesteding. De opdrachtgever geeft aan op welke punten moet worden bemonsterd, hoe vaak en welke parameters worden geanalyseerd.

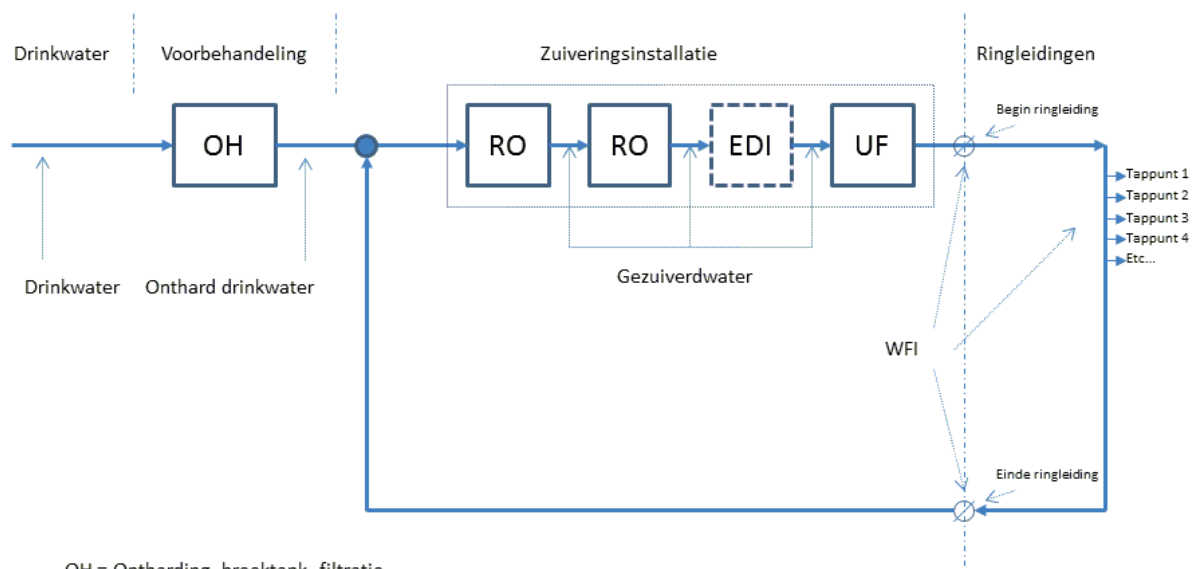
PQ

Als laatste moet worden aangetoond dat de installatie ook langere tijd blijft voldoen aan de specificaties: de “Performance Qualification”. Dat kan alleen door over langere tijd regelmatig te bemonsteren. Dit geschiedt na ingebruikname van de installatie en kan worden gebruikt als dossier om aan te tonen dat de installatie stabiel is en geschikt is om water van de gewenste kwaliteit te blijven leveren.

Appendix 3. Opbouw waterbehandelingsinstallatie

Onderstaand een schema van een uitgebreide zuiveringsinstallatie voor WFI bestaande uit twee reverse osmose systemen gevolgd door elektro demineralisatie. Elektro demineralisatie is optioneel en kan overwogen worden in geval dat men problemen verwacht in de (an)organische samenstelling van het WFI water. De ringleidingen zijn voorzien van een thermische desinfectie welke meestal zal bestaan uit de combinatie van een ultrafilter met een heetwatertank. Soms kan de ringleiding worden gereinigd via de thermische reiniging van het laatste osmose systeem. Vaak komt de retour van de ringleiding terug bij de eerste RO, maar dit is leverancier afhankelijk. Osmose en EDI systemen kunnen van een thermische reiniging worden voorzien, wat de microbiologische stabiliteit aanzienlijk verbeterd. In een dergelijke situatie zal het tussenproduct tussen RO en EDI systemen vaak ook aan de eis van WFI voldoen.

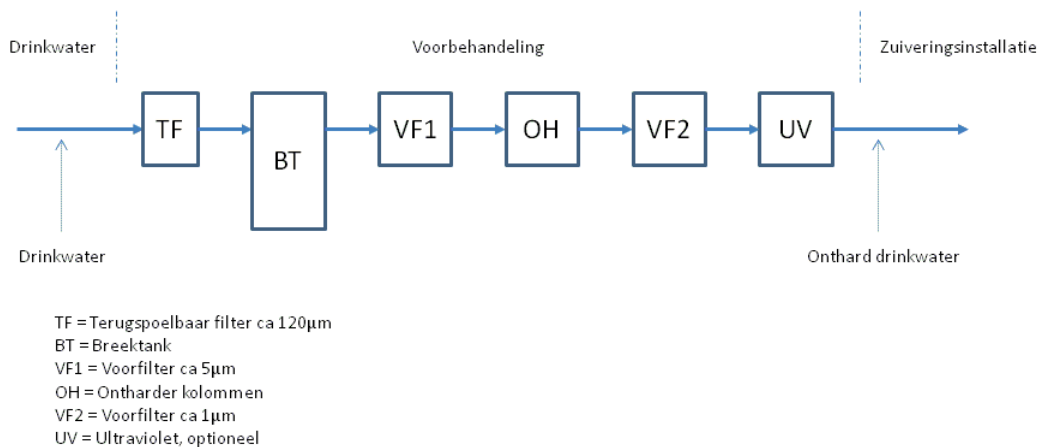
Een installatie voor gezuiverd water ziet er vergelijkbaar uit, maar zal in principe over een enkele RO beschikken en geen EDI hebben.



- OH = Ontharding, brektank, filtratie
- RO = RO systeem
- EDI = EDI systeem (optioneel)
- UF = Ultrafiltratie, thermisch gereinigd
- Ringleiding = Circulerende leiding, thermisch gereinigd
- Tappunt = Korte aftakking met koppeling, of loop tot aan machine

Bovenstaand schema kan in de praktijk op diverse wijzen gerealiseerd worden. Soms worden dubbel RO systemen op één frame geplaatst met een enkele besturing, in andere situaties worden RO en EDI systemen op een eigen frame geplaatst met ieder een eigen besturing. Qua waterkwaliteit maakt dit geen verschil, maar functioneel wel in het geval van werkzaamheden of defecten.

De voorbehandeling kan op diverse wijze worden uitgevoerd maar onderstaand schema is een gebruikelijke opzet. Vaak wordt aangevangen met een terugspoelbaar filter (TF) welke automatisch na een bepaalde hoeveelheid water zichzelf schoon spoelt, dit vermijdt vervuiling van de breektank en de kaarsfilters (VF1). De kaarsfilters (VF1) worden soms zo uitgevoerd dat er koolstoffilters in geplaatst kunnen worden indien het drinkwater bedrijf chloor zou gebruiken. Ontharders worden zo uitgevoerd dat bij het regenereren van één kolom de ontharding niet onderbroken wordt. Voorfilter (VF2) dient vooral om te voorkomen dat onregelmatigheden uit de ontharder kolom in de osmose systemen terecht zouden kunnen komen. Soms wordt ultraviolet gebruikt om bacteriën te doden zodat de RO systemen daar niet mee belast worden, bij thermisch gereinigde RO systemen lijkt dit overbodig. Voorfilters dienen van drukmeters te zijn voorzien om de drukval over het filter te bepalen, deze druk val is een maat voor de vervuiling van het filter.



De breetank (BT) wordt soms vanuit twee aanvoerpunten gevoed. Bijvoorbeeld een directe drinkwater aansluiting en een tweede onthardwater aansluiting afkomstig uit een rein watertank van het ziekenhuis zelf. Soms hebben ziekenhuizen meerdere hoofddrinkwater aansluitingen van het drinkwaterbedrijf, om bij calamiteiten aan één hoofdleiding toch het ziekenhuis van water te kunnen voorzien. Bij behandelde waters van een facilitair bedrijf dient men zich op de hoogte te stellen of het water enige vorm van behandeling, verzachting of anti legionella ondergaat. Bij het gebruik van meerdere drinkwateraansluitingen dient men er voor te zorgen dat eventuele noodleidingen geen stilstaand water bevatten.

Appendix 4. PRI onderwerpen Water voor Dialyse en HDF-online

Voorafgaand aan het ontwerpen van een waterinstallatie dient men een programma van eisen op te stellen waarin reeds is rekening gehouden met een PRI (prospectieve risico analyse). De uitvoering van een waterinstallatie is bepalend voor de veiligheid en continuïteit van een dialysecentrum op de lange termijn.

Zaken welke een rol spelen:

- Betreft het een relatief kleine kliniek voor dagdialyse
- Betreft het een bovenregionaal dialysecentrum met een 24/7 continuïteit en nachtdialyse
- Zijn er makkelijke uitwijkmogelijkheden voor patiënten bij werkzaamheden of calamiteiten
- De patiënten categorie, zelfstandig, medium of high care
- Personele bezetting in relatie tot patiënten, kan een calamiteit veilig worden opgevangen
- Heeft men de wens om HDF online therapie aan te bieden

Bovenstaande aspecten zullen in belangrijke mate bepalen welke functionele, kwalitatieve (WFI) en continuïteitseisen men zal stellen aan een waterinstallatie. Voor een kleine kliniek voor dagdialyse van relatief zelfstandige patiënten ligt de situatie anders dan voor een bovenregionaal dialysecentrum met overwegend medium en high care patiënten en een 24/7 beschikbaarheid.

Functionele aspecten die een rol gaan spelen zijn:

- Dient dialysecentrum op een noodstroomvoorziening te zijn aangesloten, in principe wel (NEN1010)
- Dient installatie deels redundant te zijn uitgevoerd zodat defecten of werkzaamheden de bedrijfsvoering niet direct beïnvloeden
- Is een nacht ringleiding gewenst voor nachtdialyse of 24/7 beschikbaarheid

Met redundant wordt niet bedoeld het geheel dubbel uitvoeren van een installatie. Redundant kan betekenen:

- Autonoom werkende RO, EDI en UF systemen, zodat één systeem volledig uitgeschakeld kan worden
- Dubbel uitgevoerde vitale onderdelen
- Handmatig te schakelen onderdelen, indien een centrale besturing uitvalt
- Meerdere waterinname punten
- Etc.

Uit bovenstaande zal een concept ontwerp komen welke men kan onderzoeken op faalwijzen. Vervolgens kan men onderzoeken of deze faalwijzen te ondervangen zijn of geaccepteerd kunnen worden.

Mogelijke faalwijzen functioneren Waterinstallatie:

- Stroomstoring, ondervangen met een noodaggregaat (gebruikelijk)
- Geen perslucht (bij perslucht bediende installaties)
- Geen drinkwater
- Defect ontharder of breektank
- Defect RO's, EDI of ultrafilters
- Defect pompen, kleppen, besturingselektronica
- Calamiteit in RO-ruimte
 - Brand
 - Lekkage van buitenaf

- Sabotage (bewust of ondeskundig handelen)

Stroomstoring

Het is gebruikelijk het gehele dialysecentrum conform de NEN1010 aan te sluiten op een noodstroom aggregaat. Bij uitzondering kan men daar op basis van een risicoanalyse van afwijken.

Noodaggregaten dienen uiterlijk jaarlijks “door het donker” te worden getest. Met een dergelijke test wordt bedoeld dat een echte uitval wordt doorgevoerd en de systemen maximaal worden getest.

Geen perslucht

Sommige installaties gebruiken perslucht om kleppen te bedienen, perslucht wordt vaak betrokken uit een centraal medische of technische perslucht. Een reserve persluchtfles direct bij de installatie kan voldoende overbrugging bieden.

Geen drinkwater

Vaak wordt gebruik gemaakt van de reinwater tanks of kelders van het ziekenhuis. Soms worden grote ziekenhuizen vanuit meerdere zijden door een drinkwaterbedrijf gevoed. In het kader van een ziekenhuis calamiteitenplan, zijn er vaak afspraken om bijvoorbeeld binnen 4 uur het ziekenhuis middels tankwagens van drinkwater te voorzien.

De externe en interne communicatie voor het melden van drinkwater problemen naar de dialyseafdeling dient goed te zijn geregeld. De dialyse afdeling dient bekend te zijn als vitale gebruiker.

Defecte techniek

Bij een hoge noodzakelijke beschikbaarheid van de installatie is het aan te bevelen vitale installatie delen redundant uit te voeren. Bijvoorbeeld een dubbel RO installatie welke volledig autonoom op één RO kan werken. Andere maatregelen kunnen zijn het dubbel uitvoeren van vitale onderdelen, handmatig te schakelen onderdelen, maar ook het op voorraad houden van vitale onderdelen, hetzij door de gebruiker zelf, hetzij door de leverancier in het kader van een service contract.

Calamiteiten in RO ruimte

Aangezien RO ruimten buiten het directe zicht van gebruikers liggen, is dit een punt van zorg. De ruimte voorzien van water en rookmelders is een pre. Het dagelijks of uiterlijk wekelijks bijhouden van een logboek door technici voorkomt langdurig onopgemerkte gebreken en afwijkingen.

Sabotage

Zowel de RO ruimte, maar ook de ruimte waar het centrale concentraat staat opgesteld, zijn een punt van aandacht. Zowel een waterinstallatie als een concentraat systeem zijn zeer vitale onderdelen. Werkzaamheden aan deze beide systemen mogen alleen worden uitgevoerd door daartoe bevoegde en bekwame (inspraak apotheker) vakmensen. De toegang tot de ruimten dient deugdelijk te zijn beveiligd bijvoorbeeld met een elektronisch slot. Een vergelijk met ruimten waar medicatie opgeslagen ligt is op zijn plaats.

Bedreigingen waterkwaliteit

De waterkwaliteit op het niveau van een dialyse apparaat kent de volgende bedreigingen:

- Bacteriële verontreiniging
- (an)organische verontreiniging
- Dialysaat samenstelling

Bacteriële verontreiniging

Bacteriële verontreiniging kan diverse oorzaken hebben en is mede afhankelijk van het type waterinstallatie. De belangrijkste risico's zijn:

- Het niet desinfecteren van dialyse machines, vooral indien men geen WFI installatie gebruikt
- Defecte of zelfs verwijderde ultrafilters van dialyse machines (**absoluut niet toegestaan!**, ook ivm CE keur)
- Niet uitgevoerde desinfectie programma's van ringleidingen, ultrafilters of RO systemen
- Achteruitgang van RO of ultrafiltersystemen
- Ernstig verontreinigd drinkwater

Deze risico's worden grotendeels ondervangen door het juist toepassen van de NFN richtlijn.

Chemische verontreiniging water voor dialyse

(an)organische verontreiniging kan diverse oorzaken hebben en het risico is mede afhankelijk van het type waterinstallatie. De belangrijkste risico's zijn:

- Het niet bewaken van de geleidbaarheid van de ringleiding en individuele installatie onderdelen als RO en EDI systemen
- Defecte RO-membranen of EDI, vooral bij enkelvoudige RO systemen
- Ernstige contaminatie leidingwater (ook intern drinkwaternet), vooral bij enkelvoudige RO systemen
- Verkeerd uitgevoerde werkzaamheden en sabotage (desinfectie en conserveringsmiddelen)
- Water komt met te hoge temperatuur in dialyse machine

Deze risico's worden grotendeels ondervangen door het juist toepassen van de NFN richtlijn.

Dialysaat samenstelling

Afwijkingen in dialysaat samenstelling kunnen ongemerkt optreden en zullen niet snel worden herkend, omdat de geleidbaarheid van het dialyseapparaat slechts een grove indicator is voor de werkelijke chemische samenstelling. De belangrijkste risico's zijn:

- Verkeerd (centraal) concentraat aangesloten
- Verkeerde concentratie (mengverhouding) concentraat
- Kalibratie of instellingsfout (technisch / gebruiker) van het dialyse apparaat
- Verkeerde concentraat gebruikt (gebruiker)
- Sabotage van het centraal concentraat systeem (bulk)
- Defect in het dialyseapparaat

Deze risico's worden grotendeels ondervangen door het juist toepassen van de NFN richtlijn.

Appendix 5. Voorbeeld werkinstructie centrale waterinstallatie

Algemeen:

Betreft vrijgave en zorgvuldigheidsvoorschriften voor werkzaamheden aan de centrale dialyse waterinstallatie. De installatie maakt WFI kwaliteit water voor hemodialyse, middels drie seriegeschakelde thermische gereinigde RO systemen. De installatie levert water aan een dag en een nachtring systeem, welke zijn voorzien van ultrafiltratie. De ringleidingen worden dagelijks en de RO systemen wekelijks thermisch gereinigd. Op deze ringleidingen zijn dialyse machines aangesloten.

Belangrijk:

Men dient alert te zijn op het gebruik van desinfectie en conserveringsmiddelen omdat deze in de patiënt terecht zouden kunnen komen. Ook kunnen deze stoffen abusievelijk worden gebufferd in de systemen zelf en later alsnog vrijkomen.

Persoonlijke veiligheid:

Bij het chemisch reinigen worden grote hoeveelheden desinfectiemiddel gebruikt welke een risico vormen (ogen, longen, onwel worden) voor de uitvoerende. De veiligheidsinstructies van deze middelen dienen te worden gerespecteerd. Men dient daarom de ruimte goed te ventileren, beschermingsmiddelen te gebruiken en niet alleen te werken.

Doel:

Aangezien de meeste werkzaamheden tijdens dialyse worden uitgevoerd, dienen een aantal zaken goed te worden geregeld:

- Coördinatie tussen verantwoordelijke en uitvoerende partijen
- Voorschriften voor technici om op zorgvuldige wijze werkzaamheden uit te voeren
- Criteria voor apothekers om installatie vrij te geven na werkzaamheden

In dit document bedoelen we met desinfectie, een chemische desinfectie en met sanitisatie een reguliere reiniging met heetwater.

Vrijgave bij technische werkzaamheden:

De installatie kan in drie fasen verdeeld worden, gezien vanuit de drinkwater aansluiting:

- **[A]** Drinkwateraansluitingen, voorbehandeling, eindproduct is onthardwater
- **[B]** Primaire zuivering middels RO systemen, eindproduct is WFI
- **[C]** Circulerend distributienet met ultrafiltratie, eindproduct is nagenoeg steriel WFI

Bij werkzaamheden zijn de volgende risico's te herkennen:

- Functionele risico's (juiste werking)
- Gebruik van onsteriele onderdelen, contaminatie door werkzaamheden
- Gebruik van chemische middelen, zoals desinfectie en conserveringsmiddelen

Het risico vd werkzaamheden is afhankelijk van de locatie waar de werkzaamheden plaats hebben en de aard vd werkzaamheden. Vrijgave zal daarom per installatie deel A/B/C worden beschreven, oplopend in risico.

Locatie	Activiteit	Risico	Instructie ¹⁾	Melden ²⁾	Vrijgave ³⁾
A	– Bijvullen ontharderzout	Onzuiver	A.1	Nee	Nee
	– Vervangen voorfilters				
	– Reparaties	Onzuiver	A.2	Nee	Nee
	– Chemisch reinigen	Chemisch	A.3	Ja	A.3.V
	– Drinkwateraansluitingen	Functioneel Chemisch	A.4	Ja	A.4.V
B	– Reparaties	Contaminatie	B.1	Nee	Nee
	– Vervangen RO membramen	Chemisch Contaminatie	B.2	Ja	B.2.V
	– Chemisch reinigen	Chemisch	B.3	Ja	B.3.V
C	– Reparaties	Contaminatie	C.1	Nee	Nee
	– Vervangen ultrafilters	Chemisch Contaminatie	C.2	Ja	C.2.V
	– Chemisch reinigen	Chemisch	C.3	Ja	C.3.V

Opmerkingen:

1. Instructie: Technische werkinstructie
2. Melden: Vooraf bij de apotheker activiteiten aanmelden en technische procedure fiatteren
3. Vrijgave: Vrijgave procedure via apotheker

Belangrijk bij ingrijpende werkzaamheden is, dat vooraf de technische instructie en vrijgave wordt afgestemd tussen technici en apotheker. Na afloop vd werkzaamheden dient dmv formulier “Vrijgaveformulier waterinstallatie na werkzaamheden” de installatie te worden vrijgegeven.

Technische werkinstructies:

De beschreven instructies hebben als doel de werkzaamheden veilig en efficiënt uit te voeren. Zij dienen echter niet ter vervanging van gedetailleerde technische instructies van de fabrikant van de installatie.

Belangrijk is dat bij gebruik van desinfectie middelen een voldoende hoge concentratie desinfectans wordt gekozen, maar niet zo hoog, dat deze schadelijk is voor de RO membramen en ultrafilters. De juiste (maximaal) concentratie dient bekend te zijn bij de leverancier. Normaal gesproken wordt als desinfectie middel het biologisch afbreekbare waterstofperoxide gebruikt.

Voorschrift bijzondere verrichtingen		
Model	Instructie	Toelichting
A	<i>Voorbehandeling</i>	
A.1	<i>Werkzaamheden: Ontharderzout bijvullen, voorfilters vervangen</i>	
	<i>Dialyse: Werkzaamheden worden tijdens dialyse uitgevoerd</i> <i>Frequentie: Wekelijks, incidenteel</i> <i>Voorwaarden: Geen</i>	
	– Er mogen geen vreemde zaken in de zoutvaten terecht komen – De voorfilters mogen geen	Zolang geen chemische of conserveringsmiddelen zijn gebruikt, zijn er geen risico's anders dan functionele.

	<ul style="list-style-type: none"> – conserveringsmiddel bevatten – Voorfilters inspecteren vóór plaatsing – controleren op beschadigen 	Afgebroken borgnokken van filters kunnen pompen van RO systemen beschadigen.
A.2	<i>Werkzaamheden: Reparaties (kleppen, sensoren en pompen, etc..)</i>	
	<p><i>Dialyse: Werkzaamheden worden tijdens dialyse uitgevoerd</i> <i>Frequentie: Incidenteel, duur ca 1~4 uur</i> <i>Voorwaarden:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> – In principe voorbehandeling offline nemen – Installatie via bypass op noodaansluiting aansluiten dmv een slang 	
	<ul style="list-style-type: none"> – Indien dialyse afdeling volledig bezet zou zijn, capaciteit verifiëren – Bypass slang plaatsen tussen noodaansluiting en RO 1 – Voorbehandeling offline nemen – Reparatie uitvoeren & unit testen – Unit online zetten – Bypass wegnemen 	<p>Zolang geen chemische of conserveringsmiddelen zijn gebruikt, zijn er geen risico's anders dan functionele.</p> <p>Indien een bypass geplaatst moet worden ontstaan er mogelijk capaciteitsproblemen, waardoor de afname moet worden beperkt:</p> <ul style="list-style-type: none"> – RO 1 uitschakelen (scheelt weinig) – Nachtring uitschakelen (scheelt weinig) – Dialyse flow beperken – HDF-Online staken
A.3.V	<i>Werkzaamheden: Chemisch desinfecteren voorbehandeling (breektank, ontharder, etc...)</i>	
	<p><i>Dialyse: Werkzaamheden worden tijdens dialyse uitgevoerd</i> <i>Frequentie: Incidenteel, duur ca 4 uur</i> <i>Voorwaarden:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> – Werkzaamheden afstemmen met apotheker & dialyseleiding – Voorbehandeling offline nemen – Installatie via bypass op noodaansluiting aansluiten dmv een slang 	
	<ul style="list-style-type: none"> – Indien dialyse afdeling volledig bezet zou zijn, capaciteit verifiëren – Bypass slang plaatsen tussen noodaansluiting en RO 1 – Voorbehandeling offline nemen – Desinfectie procedure uitvoeren – Voorbehandeling uitspoelen – Afwezigheid desinfectans controleren dmv lakmoesproef – Vrijgave afstemmen met de apotheker – Voorbehandeling online nemen – Bypass verwijderen 	<p>Belangrijk! De beschreven procedure is voor chemische desinfectie tijdens dialyse, waarbij er op toe dient te worden gezien dat geen desinfectans in de ringleidingen terecht kan komen.</p> <p>Dit laatste wordt voorkomen door de voorbehandeling offline te nemen en de RO systemen, via een daartoe bestemde slang, direct aan te sluiten op de noodaansluiting (onthardwater) aansluiting. De waterbehandeling is daarmee volledig ontkoppeld van de voorbehandeling.</p>
A.4.V	<i>Werkzaamheden: Ingrijpende werkzaamheden aan de drinkwatervoorziening</i>	
	<p><i>Dialyse: Werkzaamheden worden tijdens dialyse uitgevoerd</i> <i>Frequentie: Incidenteel, duur afhankelijk van werkzaamheden mogelijk zelfs dagen</i> <i>Voorwaarden:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> – Werkzaamheden afstemmen met apotheker, dialyseleiding, facilitair bedrijf en 	

	betrokken dialyse technici - Er dient een plan te zijn vanuit het facilitair bedrijf of uitvoerder	
	Er zijn hier diverse scenario's mogelijk die per geval bekeken moeten worden. Waar op gelet dient te worden: - Het dient bekend te zijn of en welk desinfectie middel er gebruikt is. Chloor kan de RO membranen beschadigen, waterstofperoxide niet. - Voordat de installatie op een andere (tijdelijke) of 'gerepareerde' bron wordt aangesloten, dient deze te zijn gespuid en te zijn onderzocht op microbiologie en afwezigheid van desinfectans - Let op de benodigde capaciteit tijdens overschakelmomenten of tijdelijk werken op alleen de reeds aanwezig nood aansluiting. - De capaciteit vd nood aansluiting is iets te laag om de installatie voluit te laten produceren, maar dit geeft normaal geen problemen.	<p>Belangrijk! Normaalgesproken worden dergelijke werkzaamheden door het facilitair bedrijf gecoördineerd.</p> <p>Omdat de dialyse installatie direct op de hoofd drinkwaterleiding aangesloten is, heeft de installatie geen hinder van onderbrekingen van interne werkzaamheden.</p> <p>Het ziekenhuis is ter hoogte vd personeelsparkeergarage aangesloten op de transportleiding vh drinkwaterbedrijf. Vandaar ligt de aansluiting in een U - constructie vanaf de hoofdaansluiting, via bouwdeel H om bouwdeel A heen en via de zuidzijde naar de technische ruimte van bouwdeel H, waar de drinkwaterinstallaties staan (incl. reinwatertanks). Op deze leiding zitten ook de brandafsluiters vh ziekenhuis.</p> <p>Aan de zuidzijde, ligt onderbouwdeel C een leiding tussen de waterinstallatie vd dialyse en deze hoofdleiding.</p> <p>De genoemde brandafsluiters kunnen -in geval van nood- gebruikt worden om met tankwagens het gehele ziekenhuis van drinkwater te voorzien.</p>
B	<i>RO Systemen</i>	
B.1	<i>Werkzaamheden: Reparaties (kleppen, sensoren en pompen, etc...)</i>	
	Dialyse: Werkzaamheden worden tijdens dialyse uitgevoerd Frequentie: Incidenteel, duur ca 1~4 uur Voordwaarden: - Er worden werkzaamheden verricht aan één RO systeem tegelijk. - De bewuste RO wordt offline genomen en ingeblokt	
	- Verifieer specificatie vd onderdelen - Verifieer of evt. conserveringsmiddel reeds is uitgespoeld - RO systeem offline nemen - Permeaat uitgang RO met handafsluiter blokkeren - Onderdelen vervangen - RO uitspoelen - Controleer algehele werking & geleidbaarheid	<p>Belangrijk! Zolang geen chemische of conserveringsmiddelen zijn gebruikt, blijft het risico beperkt tot het 'contamineren' van de RO. Dit heeft geen consequenties, mits de unit voor gebruik gesanitiseerd wordt.</p>

	<ul style="list-style-type: none"> – Unit sanitiseren – Permeaat uitgang RO met handafsluiter vrijgeven – RO systeem online nemen 	
B.2.V	<i>Werkzaamheden: Vervangen RO membranen, structurele ingrepen</i>	
	<p><i>Dialyse: Werkzaamheden worden tijdens dialyse uitgevoerd</i> <i>Frequentie: 1x per ca 5-7 jaar en incidenteel, duur ruim ca 4 uur exclusief thermische reiniging.</i> <i>Voordwaarden:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> – Let op: het risico profiel van de werkzaamheden aan de laatste RO is beduidend hoger dan aan het eerste systeem! – Er worden werkzaamheden verricht aan één RO systeem tegelijk – Werkzaamheden afstemmen met apotheker & dialyseleiding – De bewuste RO wordt offline genomen en ingeblokt 	
	<ul style="list-style-type: none"> – Verifieer specificatie vd onderdelen – Verifieer of conserveringsmiddel reeds is uitgespoeld – RO systeem offline nemen en uitschakelen – Permeaat uitgang RO met handafsluiter blokkeren – Membranen vervangen – RO uitspoelen – Controleer algehele werking & geleidbaarheid – Geleidbaarheid mag niet langer dalen – Controleer afwezigheid conserveringsmiddel dmv lakmoesstrookjes – Unit sanitiseren – Vrijgave afstemmen met de apotheker – Permeaat uitgang RO met handafsluiter vrijgeven – RO systeem online nemen – Binnen afzienbare tijd (an)organisch monster met vluchtige stoffen afnemen 	<p>Belangrijk! Bij het vervangen van RO membranen dient er rekening mee te worden gehouden dat de membranen af-fabriek, een conserveringsmiddel bevatten. In overleg met de leverancier dienen deze vooraf, of tijdens de werkzaamheden te worden uitgespoeld.</p> <p>Indien de membranen tijdens de werkzaamheden worden uitgespoeld is het risicoprofiel gelijk aan model B.3 (chemische desinfectie van een RO).</p>
B.3.V	<i>Werkzaamheden: Chemisch desinfecteren RO systemen</i>	
	<p><i>Dialyse: Werkzaamheden worden tijdens dialyse uitgevoerd</i> <i>Frequentie: Incidenteel, duur ca 4 uur</i> <i>Voorwaarden:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> – Er worden alleen werkzaamheden verricht aan één RO systeem tegelijk – Werkzaamheden afstemmen met apotheker & dialyseleiding – De bewuste RO wordt offline genomen en ingeblokt 	
	<ul style="list-style-type: none"> – Verifieer concentratie desinfectiemiddel – RO systeem offline nemen 	<p>Belangrijk! De beschreven procedure is voor chemische desinfectie tijdens dialyse, waarbij er op toe</p>

	<ul style="list-style-type: none"> – Permeaat uitgang RO met handafsluiter blokkeren – Systeem desinfecteren – RO uitspoelen – Geleidbaarheid mag niet langer dalen – Controleer afwezigheid conserveringsmiddel dmv lakmoesstrookjes – Unit Sanitiseren – Vrijgave afstemmen met de apotheker – Permeaat uitgang RO met handafsluiter vrijgeven – RO systeem online nemen 	<p>dient te worden gezien dat geen desinfectans in de ringleidingen terecht kan komen. Dit laatste wordt voorkomen door de RO offline te nemen, als 2^e maatregel dienen de handafsluiters van de permeaat uitgang van de RO te worden dicht gezet, voorafgaand aan de werkzaamheden. Er is dan een dubbele blokkade (3-wegklep + handafsluiter).</p>
C	<i>Ultrafilters en ringleidingen</i>	
C.1	<i>Werkzaamheden: Reparaties (kleppen, sensoren en pompen, etc.)</i>	
	<p><i>Dialyse: Werkzaamheden worden tijdens dialyse uitgevoerd. Wel toezien op het gebruik van de juiste ringleiding</i> <i>Frequentie: Incidenteel, duur ca 4 uur</i> <i>Voorwaarden:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> – Er worden alleen werkzaamheden verricht aan één UF systeem tegelijk – Werkzaamheden afstemmen met dialyseleiding. Dialyse afdeling dient dialyse apparatuur aan te sluiten op de juiste ringleiding – De bewuste UF wordt uitgeschakeld 	
	<ul style="list-style-type: none"> – Verifieer specificatie vd onderdelen – Verifieer dat op juiste ring gedialyseerd wordt – Blokkeer de sanitatie van de ring die gebruikt wordt voor dialyse – Onderdelen vervangen & unit testen – Unit sanitiseren – Unit vrijgeven voor gebruik 	<p>Opmerkingen: Zolang geen chemische middelen of conserveringsmiddelen zijn gebruikt, blijft het risico beperkt tot een geringe 'contaminatie' van de ringleiding. Dit heeft geen consequenties mits de unit voor gebruik gesanitiseerd wordt.</p>
C.2.V	<i>Werkzaamheden: Vervangen Ultrafilters dag/nachtringleiding</i>	
	<p><i>Dialyse: Werkzaamheden worden tijdens dialyse uitgevoerd. Wel toezien op het gebruik van de juiste ringleiding</i> <i>Frequentie: Incidenteel, duur ca 1 uur, exclusief uitspoelen conservering</i> <i>Voorwaarden:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> – Er worden alleen werkzaamheden verricht aan één UF systeem tegelijk – Werkzaamheden afstemmen met dialyseleiding, ivm het gebruiken vd juiste ringleiding – Tijdens de werkzaamheden mogen dialysemachine niet van ring worden gewisseld – Werkzaamheden afstemmen met de apotheker – De bewuste UF wordt offline genomen en uitgeschakeld 	
	<ul style="list-style-type: none"> – Verifieer specificatie vd onderdelen – Laat conserveringsmiddel uitspoelen via de eigen gevalideerde installatie – Controleer dat gedialyseerd wordt op de juiste ringleiding 	<p>Belangrijk! Bij het vervangen van ultrafilters dient er rekening mee te worden gehouden dat de filters een conserveringsmiddel bevatten. In overleg met de leverancier dienen deze bij</p>

	<ul style="list-style-type: none"> – Blokkeer de sanitisatie van de ring welke gebruikt wordt voor dialyse – Koppel alle dialyse machines af welke op de ring/UF aangesloten zijn – Schakel de unit uit – Vervang de ultrafilters – Controleer algehele werking & geleidbaarheid – Spoel conserveringsmiddel uit tot <math>5\mu\text{S}/\text{cm}</math>. – Voer chemische desinfectie uit met een concentratie van ca 0.2% P3 Oxonia Active (perazijnzuur met Waterstof peroxide) en laat dit ca 30min circuleren. De geleidbaarheid kan kortstondig oplopen tot ca 135$\mu\text{S}/\text{cm}$. – Spoel desinfectiemiddel uit met tenminste 1000l/h, creëer extra afname – Geleidbaarheid mag niet langer dalen – Controleer de afwezigheid van conservering en desinfectiemiddel op de eindpunten vd ringleiding met een lakmoesstrook – Spoel alle tappunten (incl. alle dialyse machine aansluitingen) na, door minimaal 1l door te laten lopen – Unit sanitiseren – Vrijgave afstemmen met de apotheker – Stel sanitisatie instellingen weer in op de originele waarde – Controleer dat gedialyseerd wordt op de juiste ringleiding – Binnen afzienbare tijd (an)organisch monster met vluchtige stoffen afnemen 	<p>voorkeur vooraf, of anders tijdens de werkzaamheden (liever niet), te worden uitgespoeld. Indien de filters tijdens de werkzaamheden moeten worden uitgespoeld, is het risicoprofiel gelijk aan model C.3 en dienen ook de als 'optie' vernoemde activiteiten te worden uitgevoerd.</p>
C.3	<p><i>Werkzaamheden: Chemisch desinfecteren dag/nacht ringleiding</i></p>	
	<p><i>Dialyse: Werkzaamheden worden bij voorkeur buiten de geplande dialyse uitgevoerd</i> <i>Frequentie: Incidenteel, duur ca 6-8 uur, na werkzaamheden aan de ringleidingen</i> <i>Voordwaarden:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> – Er worden alleen werkzaamheden verricht aan één ringleiding tegelijk – Werkzaamheden afstemmen met dialyseleiding, ivm het gebruiken vd juiste ringleiding – Tijdens de werkzaamheden mogen dialysemachine niet van ring worden gewisseld – Werkzaamheden afstemmen met de apotheker 	
C.3	<ul style="list-style-type: none"> – Controleer dat gedialyseerd wordt op de juiste ringleiding – Blokkeer de sanitisatie van de ring welke gebruikt wordt voor dialyse – Koppel alle dialyse machines af welke op de ring aangesloten zijn 	<p>Belangrijk! Omdat tijdens de desinfectie de ringleiding wordt voorzien van een hoge concentratie desinfectie middel en de kans bestaat dat de verpleging abusievelijk een dialyse machine zou aansluiten op de ringleiding waarop de werkzaamheden plaats hebben, heeft het</p>

<ul style="list-style-type: none"> – Desinfecteer de unit met de ringleidingen – Spoel het systeem incl. ringleidingen uit – Controleer algehele werking & geleidbaarheid – Geleidbaarheid mag niet langer dalen – Controleer de afwezigheid van conservering en desinfectiemiddel op de eindpunten vd ringleiding met een lakmoesstrook – Spoel alle tappunten (incl. alle dialyse machine aansluitingen) na, door minimaal 1l door te laten lopen – Controleer per kamer op minimaal 1 tappunt, op afwezigheid van conservering en desinfectiemiddel met een lakmoesstrook – Unit sanitiseren – Vrijgave afstemmen met de apotheker – Stel sanitisatie instellingen weer in op de originele waarde – Sluit dialyse machines weer aan op de juiste ringleiding 	<p>de voorkeur deze werkzaamheden buiten dialyse tijden uit te voeren.</p> <p>Het ea dient uitdrukkelijk te worden gecommuniceerd! Indien de werkzaamheden toch tijdens dialysetijden worden uitgevoerd, dienen technici expliciet te controleren dat de dialyse apparatuur op de juiste ring is aangesloten en dat de verpleging de machines niet mogen verplaatsen.</p> <p>Acute dialyses dienen op de hartbewaking of intensive care plaats te hebben.</p> <p>Bij werkzaamheden tijdens dialyse, dient er op toe te worden gezien dat van de ring die gebruikt wordt voor dialyse, de sanitisatie eenmalig is geblokkeerd. Een extra maatregel zou kunnen zijn om tijdens de werkzaamheden geen online dialyse uit te voeren.</p> <p>Indien abusievelijk toch machines aangesloten waren op de ring die gedesinfecteerd werd (ook al waren ze niet ingeschakeld) dienen deze machines te worden gespoeld of gedesinfecteerd, om mogelijk desinfectans uit de aanvoerslangen te spoelen.</p>
--	--

Vrijgave criteria na technische werkzaamheden:

De chemische desinfectie procedures A.3, B.3 en C.3 gaan uit van desinfectie van één deelsysteem, dit kan wenselijk zijn ivm de bedrijfsvoering, omdat het centrum dan niet behoeft te worden gesloten.

Bij het staken van de dialyse zal een noodprocedure moeten worden ingesteld omdat acute patiënten dienen te worden gedialyseerd middels een mobiele RO op de intensive care of hartbewaking.

Vrijgave	Vrijgave criteria apotheker
A.3.V	<i>Chemisch reinigen voorbehandeling</i>
	<ul style="list-style-type: none"> – Apotheker verifieert of technici juiste procedure hebben gevolgd – Apotheker verifieert of afwezigheid desinfectans gecontroleerd is – Bij juiste procedure en afwezigheid desinfectans, mag voorbehandeling online – Er zijn geen beperkingen voor dialyse – Na controle (er wordt niet op uitslagen gewacht) <ul style="list-style-type: none"> ○ Kweek + endotoxinen van voorbehandeling tussen stappen
A.4.V	<i>Ingrijpende werkzaamheden drinkwatervoorziening</i>

	<ul style="list-style-type: none"> – Uitvoerders dienen vooraf een plan van aanpak aan de apotheker te overleggen – Apotheker verifieert of technici juiste procedure hebben gevolgd – Er zijn geen beperkingen voor dialyse – Na controle (er wordt niet op uitslagen gewacht) <ul style="list-style-type: none"> ○ Kweek + endotoxinen van betroffen (drinkwater) aansluiting
B.2.V	<i>Vervangen RO membranen</i>
	<ul style="list-style-type: none"> – Apotheker verifieert of technici juiste procedure hebben gevolgd – Apotheker verifieert geleidbaarheid RO – Bij juiste procedure & waarden mag RO online – Er zijn geen beperkingen voor dialyse – Na controle (er wordt niet op uitslagen gewacht) <ul style="list-style-type: none"> ○ (an)organische bepaling¹⁾ ○ Kweek + endotoxinen bepaling van RO systeem <p>1) Omdat de RO membranen vervangen zijn, verdient het aanbeveling de (an)organische en vluchtige stoffen te verifiëren.</p>
B.3.V	<i>Chemisch reinigen RO systeem</i>
	<ul style="list-style-type: none"> – Apotheker verifieert of technici juiste procedure hebben gevolgd – Apotheker verifieert geleidbaarheid RO – Bij juiste procedure & waarden mag RO online – Er zijn geen beperkingen voor de dialyse – Na controle (er wordt niet op uitslagen gewacht) <ul style="list-style-type: none"> ○ Kweek + endotoxinen bepaling van RO systeem
C.2.V	<i>Vervangen Ultrafilters</i>
	<ul style="list-style-type: none"> – Apotheker verifieert of technici juiste procedure hebben gevolgd – Apotheker verifieert geleidbaarheid ringleiding – Bij juiste procedure & waarden zijn er geen beperkingen voor dialyse – Na controle¹⁾ (er wordt niet op uitslagen gewacht) <ul style="list-style-type: none"> ○ Kweek + endotoxinen bepaling van ringleiding <p>1) Het is niet aannemelijk dat het ultrafilter de watersamenstelling aantast, desondanks verdient het aanbeveling de (an)organische en vluchtige stoffen te verifiëren.</p>
C.3.V	<i>Chemisch reinigen ultrafilters en ringleidingen, of chemische reiniging volledige installatie</i>
	<ul style="list-style-type: none"> – Apotheker verifieert of technici juiste procedure hebben gevolgd – Apotheker verifieert geleidbaarheid – Bij juiste procedure & waarden zijn er geen beperkingen voor de dialyse – Na controle (er wordt niet op uitslagen gewacht) <ul style="list-style-type: none"> ○ Kweek + endotoxinen bepaling van ringleiding

Appendix 6. Advies inzake anorganische stoffen in water ter bereiding van hemodialysevloeistof

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 behoeve 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 online 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 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 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 semipermeabele 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 hemodialyse vloeistof (alsmede de grenswaarden van het waterleidingbesluit, de normaalwaarden in bloed, en de toelaatbare dagelijkse inname)

Stof (alle parameters in µg/L)	Drinkwater WLB	Hemodialysewater Eur. Ph.	Hemodialysewater 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 fluoridegehalten 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 Waterleidingbesluit 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.

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).

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.

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 encefalopathie, vitamine D-resistente osteomalacie en microcytaire anemie.

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, glomerulonefritis, 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 $70 \times 0,5 \times 0,86 \times 2 = 60 \mu\text{g}$ (aannemende een biologische beschikbaarheid van 50%); voor 15 L HDF-water resulteert dit in $60/15 = 4 \mu\text{g/L}$.

Conclusie: Als veilige concentratie voor Sb in HDF-water wordt een grenswaarde van $1 \mu\text{g/L}$ 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 (osteomalacie/osteoporose, hypertensie, testistoxiciteit) variëren van $0,1 - 1 \text{ mg/kg lg/dag}$ 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 $1 \mu\text{g/kg lg/dag}$.

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 $0,02 \mu\text{g/kg lg/dag}$, oftewel $1,4 \mu\text{g pppd}$ (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 $1 \mu\text{g pppd}$ mag bedragen.

Normaalwaarde in bloed: $0,4 - 1$ (niet-rokers) en $1,4 - 4$ (rokers) $\mu\text{g/L}$.

Voor dialyse mag de concentratie in HDF-water niet groter zijn dan $1 \mu\text{g/L}$ (bovengrens normaalwaarde in bloed).

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

Conclusie: Als veilige concentratie voor Cd in HDF-water wordt een grenswaarde (afgerond) van $0,1 \mu\text{g/L}$ 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 $2 \mu\text{g/dag}$ (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.

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: $0,1 - 2,9 \mu\text{g/L}$. TDI: $5 \mu\text{g/kg lg/dag}$.

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.

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 $70 \times 5 \times 0,03 \times 2 = 21 \mu\text{g}$ (biologische beschikbaarheid is 3%); voor 15 L HDF-water resulteert dit in $21/15 = 1,4 \mu\text{g/L}$.

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 $70 \times 140 \times 0,75 \times 2 = 14700 \mu\text{g}$ (aannemende een biologische beschikbaarheid van 75%); voor 15 L HDF-water resulteert dit in $14700/15 \approx 1000 \mu\text{g/L}$ (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 het 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 bij 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 $70 \times 3,6 \times 0,5 \times 2 = 250 \mu\text{g}$ (aannemende – worst case kinderen – een biologische beschikbaarheid van 50%); voor 15 L HDF-water resulteert dit in $250/15 \approx 17 \mu\text{g/L}$ (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 ademhalingspiëren.

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 worden 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 $70 \times 500 \times 0,8 \times 2 = 56000$ µg (aannemende een biologische beschikbaarheid van 80%); voor 15 L HDF-water resulteert dit in $56000/15 \approx 3700$ µg/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 $70 \times 1700 \times 1 \times 2 = 238000$ µg (aannemende een orale biologische beschikbaarheid van 100%); voor 15 L HDF-water resulteert dit in $238000/15 \approx 16000$ µg/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 (tegenwoordig 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 Cl_2 : $100 \mu\text{g}/\text{kg lg}/\text{dag}$. 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 $14000/15 = 930 \mu\text{g}/\text{L}$ (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 $50.000 \mu\text{g}/\text{L}$ 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 $100 \mu\text{g}/\text{L}$ 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 $10 - 15 \mu\text{g}/\text{L}$, doch kan aanzienlijk hoger zijn (tot ca. $250 \mu\text{g}/\text{L}$) als het drinkwater relatief veel F bevat. TDI: $70 \mu\text{g}/\text{kg lg}/\text{dag}$.

Voor dialyse mag de concentratie in HDF-water niet groter zijn dan $250 \mu\text{g}/\text{L}$ (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 $4900/15 \approx 325 \mu\text{g}/\text{L}$ (afgerond).

Conclusie: Er zijn geen (toxicologische) argumenten om de grenswaarde van $200 \mu\text{g}/\text{L}$ 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 $200 \mu\text{g}/\text{L}$ 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 methemoglobinemie. 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): $1,5 - 2 \text{ mg}/\text{L}$. TDI: $3400 \mu\text{g}/\text{kg lg}/\text{dag}$.

Voor dialyse mag de concentratie in HDF-water niet groter zijn dan $2000 \mu\text{g}/\text{L}$ (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 $476000/15 \approx 32000 \mu\text{g}/\text{L}$ (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 $2.000 \mu\text{g}/\text{L}$ 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 hemodialyse vloeistof (alsmede de normen van het waterleidingbesluit) voor enkele overige ionen

Stof (alle parameters in µg/L)	Drinkwater WLB	Hemodialysewater Eur. Ph.	Hemodialysewater 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 7. 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

INLEIDING

Onderwerp

Verontreinigingen met gechloreerde koolwaterstoffen en benzeenderivaten in water ter bereiding van vloeistof ten behoeve 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 online 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 semipermeabele 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 gezondheidkundige (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 gezondheidkundige 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 geïnfundeerd.

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

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

Verontreiniging	Gezondheidkundige 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 veronderstelt 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 behoeft te worden gehouden met het absorptie-aspect 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.

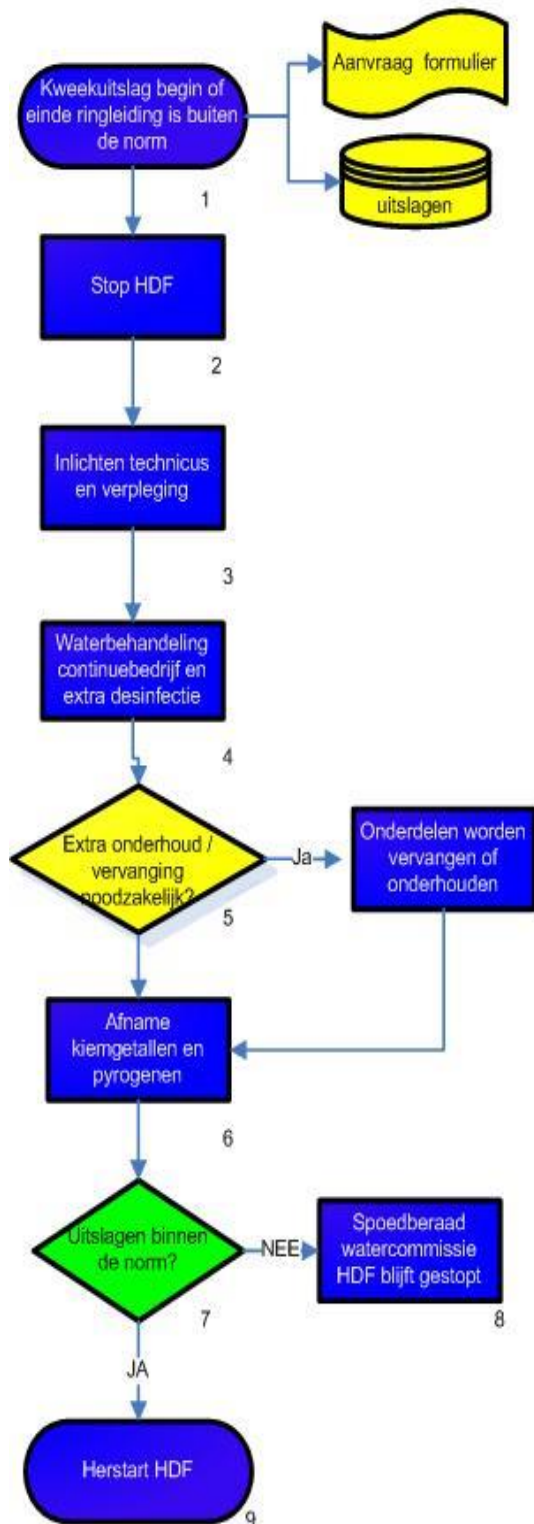
REFERENTIES

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.

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

Appendix 8. Voorbeeld werkinstructie bij afwijkende kiemgetal- en pyrogeenbepaling tappunten



1. Apotheker

Informeert de nefroloog direct telefonisch over de afwijkende uitslagen.

Norm na 3 dagen kweek: ≤ 4 kve/100 ml (≤ 0.04 kve/ml)

Norm na 7 dagen kweek: ≤ 10 kve/100 ml (≤ 0.1 kve/ml)

Norm na 7 dagen endotoxinen: ≤ 0.05 IU/ml

2. Nefroloog

Geeft bij afwijkende uitslagen opdracht tot het uitvoeren van corrigerend beleid aan. De nefroloog kan dit doorgeven aan:

- ZACO of verpleegkundige oudste van dienst.
- Unithoofd (zorgt vanaf dit moment voor registratie in het waterlogboek gedurende het gehele traject)

Zij dragen er zorg voor dat alle HDF-machines DIRECT worden overgeschakeld op HD en een bordje krijgen "Geen HDF" en zij informeren alle belanghebbenden middels:

- Diamant mail
- Notitie whiteboards op zaal
- Vermelding in het verpleegkundige ochtend en middag overleg

3. De unithoofd of ZACO

Licht de technicus in.

4. De dialysetechnicus

Zet de waterbehandeling t.n.o op "continue bedrijf" volgens de handleiding en zet de waterbehandeling op extra desinfectie als dit niet al eerder in die week is gedaan na de kweekafnames.

5. De dialysetechnicus

Gaat na of er extra onderhoud of vervanging van bv. membranen of filters noodzakelijk is.

6. ZACO/ dialyseverpleegkundige

Op de eerstvolgende maandag (of na eventueel onderhoud) worden er opnieuw watermonsters van kiemgetallen en pyrogenen van de cruciale tappunten afgenomen vlg WI afname watermonsters tappunten waterbereiding t.b.v kiemgetal- en pyrogeenbepaling. Indien de eerst volgende maandag buiten het vaste afnameschema valt, dient het apotheeklaboratorium te worden ingelicht.

7. Zijn de uitslagen binnen de norm?

8. Unithoofd

Plant een spoedoverleg indien de uitslagen nog buiten de norm zijn, met de waterkwaliteitscie binnen 24 uur; hierin wordt bepaald welke interventies verder genomen moeten worden. HDF online blijft gestopt.

Indien de uitslagen binnen de norm zijn kan er weer gestart worden met HDF online behandeling.

9. Nefroloog

Geeft de opdracht de HDF online behandeling te herstarten

ZaCo/ dialyseverpleegkundige:

Verwijderen de bordjes "Geen HDF"

Appendix 9. 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);
- chloreren van het leidingwater op ons adres (chlorine 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