

Veileder for tilvirkning og håndtering av hemodialysevæske

Heftets tittel: Norsk veileder for tilvirkning og håndtering av hemodialysevæske

Utgitt: september/2014

Bestillingsnummer: IS-2214

Utgitt av: Helsedirektoratet
Kontakt: Avdeling sykehustjenester
Postadresse: Pb. 7000 St Olavs plass, 0130 Oslo
Besøksadresse: Universitetsgata 2, Oslo

Tlf.: 810 20 050
Faks: 24 16 30 01
www.helsedirektoratet.no

Forfattere: Overlege Maria Hultstrøm, St Olavs hospital
Jørgen Holmboe, Helsedirektoratet
Bjørn Kristian Berge, Helsedirektoratet

Utgitt i samarbeid med: Statens legemiddelverk

Forord

Det norske nyremedisinske miljøet har i lang tid vært opptatt av mangel på et nasjonalt regelverk når det gjelder fremstilling og bruk av dialysevæske. Dette er aksentuert gjennom den økende bruk av hemodiafiltrasjon, der det i praksis fremstilles og infunderes store væskevolum til den enkelte pasienten.

Det er stor oppmerksomhet om betydningen av dialysevannets kvalitet, spesielt med hensyn til mulige skadelige effekter etter lengre tids eksponering.

Gjennom en langvarig kontakt mellom det nyremedisinske miljøet og helsemyndighetene foreligger det nå en veileder for fremstilling og håndtering av hemodialysevæske. Arbeidet har vært forankret i Helsedirektoratet, avdeling sykehustjenester og avdeling medisinsk utstyr og legemidler. Det har vært løpende kontakt med Statens legemiddelverk og Rikshospitalet, avdeling for sykehushygiene.

Overlege Maria Hultstrøm, St Olavs hospital har vært engasjert som prosjektleder. Helsedirektoratet retter en stor takk til henne for gjennomføring av et krevende prosjekt med mange interessenter.

Utkast til veileder har vært til høring i de aktuelle helseforetakene. Innspill i høringsrunden er for en stor del tatt inn i den endelige veilederen.

Innhold

| | |
|--|-----------|
| Forord | 3 |
| Innledning | 5 |
| 1 Rettslige rammer | 6 |
| 1.1 Legemiddellovgivning | 6 |
| 1.2 Regelverk for medisinsk utstyr | 6 |
| 2 Terminologi, synonymer, engelsk terminologi, forkortninger | 7 |
| 3 Oversikt vannrenseanlegg | 8 |
| 3.1 Forbehandling | 8 |
| 3.2 Revers osmose og distribusjonssløyfe | 8 |
| 4 Aktuelle forskrifter og standarder | 10 |
| 4.1 Ansvar og dokumentasjon | 10 |
| 4.2 Validering | 11 |
| 4.3 Produksjon | 11 |
| 4.4 Produktene | 12 |
| 5 Drift og vedlikehold av produksjonsanlegg | 13 |
| 5.1 Mikrobiologiske prøver | 13 |
| 5.2 Kjemiske prøver | 13 |
| 6 Overvåkning og kvalitet på produsert dialysevann | 14 |
| 6.1 Kjemiske stoffer | 14 |
| 6.2 Mikrobiologi | 15 |
| 7 Tilvirkning av dialysevæske og substitusjonsvæske | 17 |
| 7.1 Mikrobiologiske prøver, praktiske aspekter | 19 |
| 7.1.1 Prøver av dialysevann | 19 |
| 7.1.2 Prøver av dialysevæske | 20 |
| 7.1.3 Prøver av substitusjonsvæske | 20 |
| 7.2 Dialyse på sykehus, utenfor dialyseenheten | 20 |
| 7.3 Hjemme-HD | 21 |
| 7.3.1 Utstyr til hjemme-HD | 22 |
| 7.3.2 Overvåkning av kvalitet på dialysevann og dialysevæske ved hjemme-HD | 22 |
| 8 Vedlegg | 24 |

Innledning

Vann produseres i dialyseavdelingers vannrenseanlegg for å tilvirke hemodialysevæske og hemofiltrasjonsvæske (substitusjonsvæske). Internasjonale standarder (ISO-standarder) er utgitt for å fremme bygging av formålstjenlige produksjonsanlegg/dialyseavdelinger og for å sikre produksjon av dialysevann, dialysevæske og substitusjonsvæske av tilfredsstillende kvalitet. For å beskytte hemodialysepasienter fra bivirkninger/skadelige effekter som følge av kjemiske og mikrobiologiske forurensinger er det et ønske å utgi en praktisk veileder på norsk.

Det finnes krav til inngående vann (drikkevannsforskriften) og til sluttproduktet, dialysevæske henholdsvis substitusjonsvæske (ISO-standarder). Tilvirkningsprosessen overvåkes via on-line- (kontinuerlig konduktivitetsmåling) og off-line (mikrobiologiske og kjemiske)-prøver. Største utfordring og risiko er kolonisering av mikroorganismer og dannelse av biofilm i vannrenseanlegg og distribusjonssløyfe. Den risikoen motvirkes gjennom regelmessig desinfeksjon og at vannet sirkulerer. En proaktiv strategi bremser dannelse av biofilm og øker livslengden til vannrenseanlegg og distribusjonssløyfe.

I Norge anses dialysevæske og substitusjonsvæske som legemiddel. Forholdet til norsk legemiddellovgivning beskrives derfor i et eget delkapittel.

Dette er en praktisk veileder for dialyse- og teknisk personell involvert i tilvirkning og håndtering av dialysevann, hemodialyse- og hemofiltrasjonsvæske. Den skal ikke erstatte krav i internasjonale standarder som det vises til. Standardene revideres kontinuerlig og leseren må forsikre seg om at kravene og standardene det vises til i dette dokument er de seneste / nå aktuelle.

1 Rettslige rammer

1.1 Legemiddellovgivning

Hemodialysevæsker og substitusjonsvæsker er å anse som legemidler blant annet på bakgrunn av metabolsk effekt ved at de påvirker elektrolytt- og syre/basebalansen i blodet. Ferdige tilberedte hemodialysevæsker er tilgjengelige som markedsførte legemidler. Følgelig gjelder legemiddellovgivningen for dialysevæsker enten de kjøpes ferdige eller tilvirkes på stedet. Det gjelder både krav til preparatene (dialysevæskene), dialysevann og selve produksjonen. I praksis benyttes medisinsk utstyr ved produksjon av dialysevæskene (blanding av dialysevann og konsentrat), og også dialysekonsentratene omsettes og markedsføres som medisinsk utstyr.

1.2 Regelverk for medisinsk utstyr

I denne veilederen er det primært dialysemaskinen med nødvendig tilbehør samt dialysekonsentrat som er å anse som medisinsk utstyr. Medisinsk utstyr skal oppfylle kravene i lov og forskrift om medisinsk utstyr, og være CE-merket som et synlig tegn på at de grunnleggende krav til slike produkter (gitt i forskriftens vedlegg ØMU I) er oppfylt. Når utstyret oppfyller kravene i en nasjonal standard som igjen gjennomfører en harmonisert internasjonal eller europeisk standard, antas de grunnleggende krav som den standarden omfatter å være tilfredsstilt. Det er frivillig å følge standarder, men dersom en produsent velger å ikke følge en standard må han gjennom andre metoder bevise at hans produkt er i samsvar med de grunnleggende krav.

Forskrift om medisinsk utstyr gjennomfører de europeiske direktivene for medisinsk utstyr i norsk rett. Utstyr som er CE-merket i et EU/EØS-land kan fritt selges i øvrige EU/EØS-land, inkludert Norge, uten noen form for nasjonal godkjenning. Bruk og vedlikehold av dialysemaskiner vil også være omfattet av forskrift om bruk og vedlikehold av elektromedisinsk utstyr.

2 Terminologi, synonymer, engelsk terminologi, forkortninger

Inngående vann: vann fra kommunalt vannledningsnett, drikkevann. *Feed water, source water.*

Dialysevann: rensset vann, RO-vann, permeat. *Dialysis water, product water.*

Dialysevæske: dialysevann med tilsatt bikarbonat og syrekonsentrat. *Dialysis fluid.*

Ultraren dialysevæske: Dialysevann med tilsatt bikarbonat og syrekonsentrat som ved å filtreres gjennom et ultrafilter i dialysemaskinen blir ultraren. *Ultrapure dialysis fluid.*

Substitusjonsvæske: væske som brukes som intravenøs erstatningsløsning ved hemofiltrasjon og hemodiafiltrasjon. Ultraren dialysevæske som filtreres gjennom ytterligere et ultrafilter i dialysemaskinen. *Substitution fluid, replacement solution.*

HD: hemodialyse

HF: hemofiltrasjon

HDF: hemodiafiltrasjon

CFU: colony forming units

EU: endotoxin units. I Europa brukes også IU (International Unit of endotoxin), 1 EU = 1 IU.

RO: revers osmose

3 Oversikt vannrenseanlegg

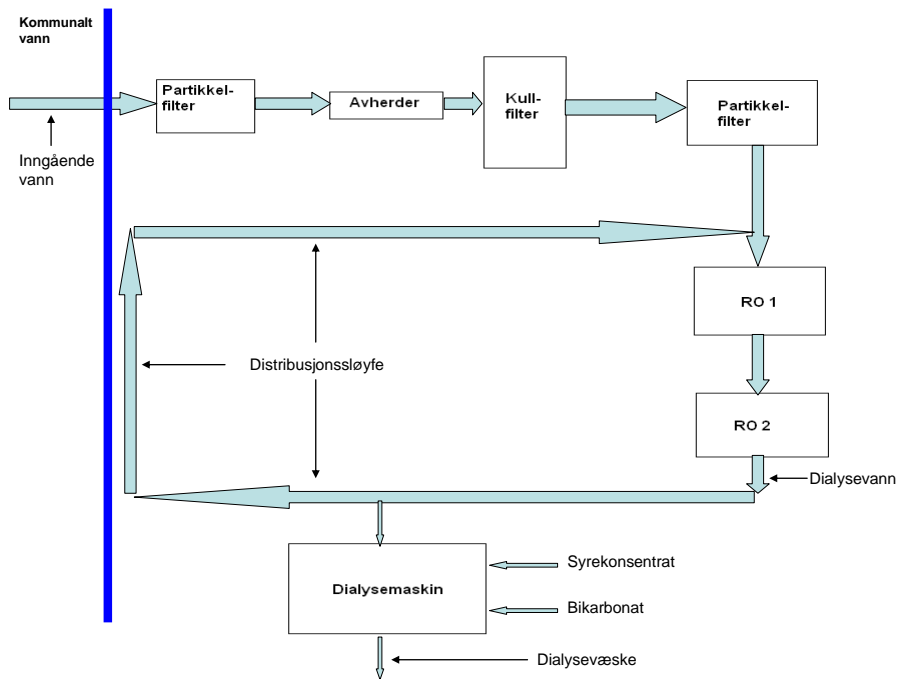


Fig 1. Eksempel på vanlig type av vannrenseanlegg (med dialysemaskin tilkoblet). Blå linje markerer veggen mellom Dialyseavdelingen og samfunnet utenfor.

3.1 Forbehandling

Inngående vann, drikkevann, inneholder varierende mengder av salter, klor, humus og partikler. Som regel forbehandles inngående vann før det går gjennom RO-systemet (revers osmose). I forbehandlingen kan følgende inngå:

| | |
|-----------------|--|
| Avherder | erstatte Ca og Mg med Na |
| Ionebytter | binder kationer og avsalter |
| Humusfilter | fjerner humus |
| Partikkelfilter | fjerner partikler |
| Kullfilter | binder klor, kloramin og små organiske stoffer |

3.2 Revers osmose og distribusjonssløyfe

I RO-systemet trykkes vannet gjennom en semipermeabel membran (RO 1) som fjerner ioner, bakterier, organiske stoffer og pyrogener/endotoxiner i større eller mindre grad. Kvaliteten på det produserte vannet forbedres ved bruk av en ekstra RO-membran (RO 2). Det er nødvendig med bakteriehemmende tiltak i produksjonsanlegget etter RO-membranen for å redusere risikoen for bakteriell kontaminasjon. Risikoen for dette er størst i de delene av

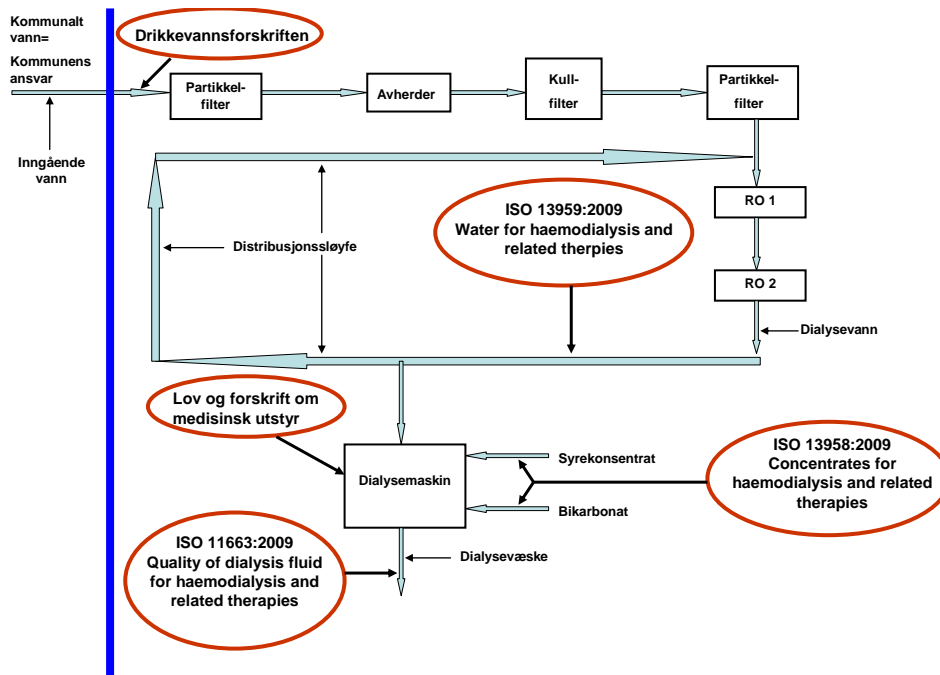
anlegget/distribusjonsdelen der vannet stagnerer. Distribusjonssløyfen bør derfor være utformet slik at vannet sirkulerer uhindret, sveisepunkter mellom to rør må være så glatte som mulig. Nærvær av mikrober bidrar til utvikling av biofilm i distribusjonssløyfen. Biofilm er vanskelig å fjerne. Mikroorganismer som lever i biofilmen frisetter bakteriefragment (endotoxiner, muramylpeptider og polysakkarider). Hensikten med å implementere et desinfeksjonsprogram i vannrenseanlegg og distribusjonssløyfe er å forebygge dannelse av biofilm heller enn å eliminere biofilm.

Mikrobiell vekst starter alltid på overflater. Mikroorganismene har gode strategier for å holde seg fast på overflater. Det har derfor allerede begynt å dannes biofilm da antall mikroorganismer i vannet begynner å øke. Vanligste desinfeksjonsmetode er termisk. Vannrenseanlegg og distribusjonssløyfe blir da oppvarmet til ca 90 grader. Effektiviteten til desinfeksjonen avhenger av både temperatur og tid. Fabrikanten skal anbefale temperatur og eksponeringstid. Desinfeksjonen overvåkes ved hjelp av termometer på det mest distale punktet på sløyfen (det punkt der vannet kommer tilbake til RO-systemet).

Ved automatisk desinfeksjonssystem bør det være et varslingsystem som signalerer at desinfeksjon startes/pågår. Ved integrert varmedesinfeksjon desinfiseres både vannrenseanlegget, distribusjonssløyfen og de dialysemaskiner som er koblet til distribusjonssløyfen. Fordelen er at da blir også tilknytningsslangen fra distribusjonssløyfen til dialysemaskinen desinfisert. Hvis man i stedet benytter kjemisk eller ozon-desinfeksjon, må man teste for restmengder av desinfeksjonsmiddel før man tar anlegget i bruk igjen. Deler som er i kontakt med dialysevann (distribusjonssløyfen bl a) skal ikke avgi kjemiske stoffer til dialysevannet som påvirker den kjemiske vannkvaliteten (eksempelvis aluminium, kopper, bly og sink).

4 Aktuelle forskrifter og standarder

Fig 2: Topografisk fremstilling av regelverket



Veiledning for hele forløpet fra inngående vann til ferdig dialysevæske/substitusjonsvæske:
ISO 23500:2011 *Guidance for the preparation and quality management of fluids for haemodialysis and related therapies*

For inngående vann: Drikkevannsforskriften

For vannrensaneanlegg: ISO 26722:2009 *Water treatment equipment for haemodialysis applications and related therapies*

For produsert dialysevann: ISO 13959:2009 *Water for haemodialysis and related therapies*

For syre-og bikarbonatkonsentrat: Forskrift om medisinsk utstyr. ISO 13958:2009 *Concentrates for haemodialysis and related therapies*

For dialysevæske og substitusjonsvæske: ISO 11663:2009 *Quality of dialysis fluid for haemodialysis and related therapies*

ISO-standardene kan kjøpes via www.standard.no.

4.1 Ansvar og dokumentasjon

Helseforetaket skal utpeke en ansvarlig for produksjon av dialysevann, dialysevæske og

substitusjonsvæske (jf. Specialisthelsetjenesteloven § 3-9). Arbeidsoppgaven kan delegeres til kompetent personell. Delegasjon bør være personlig og foreligge skriftlig. Det skal utarbeides rutiner som sikrer kommunikasjon mellom den ansvarlige for området og annet personell som får delegert ansvar for kontroll og vedlikehold av teknisk utstyr og produksjon av dialysevann.

Vannverkseier har ansvar for at levert vann (kommunalt vann) oppfyller kravene i drikkevannsforskriften. Det anbefales å skrive avtale med vannleverandør for å sikre at

- inngående vann holder rett kvalitet (drikkevannsforskriften)
- leverandøren gir beskjed ved eventuelle endringer (ekstraklorering f eks).
- dialyseenheten får kopi av svar på regelmessige vannanalyser (kjemiske og mikrobiologiske prøver)
- vannleverandøren har prøvetakingspunkt ved sykehuset/dialysestasjonen

Svar på mikrobiologiske og kjemiske prøver skal loggføres. Iverksatte tiltak på bakgrunn av prøvesvar skal dokumenteres. Hvis prøver tas sjeldnere enn angitt i ISO-standarden skal dokumentasjon finnes som viser at en risikokartlegging er lagt til grunn for beslutningen og at rutinen er forsvarlig, dvs baserer seg på trendanalyse av tidligere prøvesvar. Det skal finnes en tiltaksplan for å følge opp prøvesvar som overstiger aksjonsgrense hhv maksgrense. Det forventes at dialyseavdelingene har et kvalitetssystem som er i overensstemmelse med ISO 23500. Dette systemet kan være innordnet i avdelingens/virksomhetens internkontrollsystem. På grunn av dialysevæskens status som legemiddel stilles det krav om sporbarhet mellom pasient, dialysemaskin og benyttede konsentrater (batch-nummer).

4.2 Validering

Validering: bekreftelse ved å fremskaffe objektive bevis på at kravene for en bestemt tilsiktet bruk eller anvendelse er oppfylt. (ISO 9000:2005)

Kritiske trinn i produksjonen skal valideres. Ved tilvirkning av dialysevæske er det vannrenseanlegg, både stasjonært og mobilt, som bør valideres. Informasjon om vannrenseanlegget skal innhentes fra leverandøren. Den informasjonen skal tas hensyn til ved risikovurdering.

Det skal ligge en risikovurdering til grunn for omfanget av valideringen.

En skriftlig protokoll som spesifiserer hvordan validering skal utføres bør utarbeides.

Protokoll bør spesifisere kritiske trinn og inkludere hvilke tester som skal utføres, antall av hver test og akseptkriterier. Protokollen gjennomgås av ansvarlig personell og godkjennes av avdelingens leder før den praktiske testingen starter.

Rapport som henviser til valideringsprotokollen oppsummerer resultatene, kommenterer eventuelle avvik, og trekker de nødvendige konklusjoner inklusiv anbefalinger om nødvendige endringer for å korrigere mangler eller feil. Rapporten gjennomgås av ansvarlig personell og godkjennes av avdelingsleder før systemet settes i regulær drift.

4.3 Produksjon

Generelt kreves det tilvirkertilatelse fra Legemiddelverket for å tilvirke legemidler, jf. legemiddeloven § 12. Legemiddeloven gjør imidlertid unntak for preparater som tilberedes i helsetjenesten umiddelbart før bruk. Dette forutsetter at det er relativt enkle prosesser som gjøres ved tilvirkningen, og som unntaket presiserer, at det ikke produseres for lager / senere

bruk. Statens legemiddelverk har konkludert med at fremstilling av dialysevæsker fra konsentrat i dialysemaskiner som er underlagt regelverk for medisinsk utstyr, ikke krever tilvirkertillatelse. Dette innebærer at det er helse Lovgivingen, for eksempel legemiddelhåndteringsforskriften, som regulerer slik fremstilling med Helsetilsynet som tilsynsmyndighet.

4.4 Produktene

Kvalitetskrav til legemidler fremgår av Forskrift om legemidlers kvalitet, standarder mv. Alle legemidler, også de dialysevæsker som fremstilles i helsetjenesten, skal overholde krav som stilles i den gjeldende farmakopé: p.t. 7. utgave av Den europeiske farmakopé (Ph. Eur.). Farmakopéen stiller krav til vann til bruk i dialysevæsker og løsninger for hemodialyse/hemodiafiltrasjon. I tillegg stilles det krav til sterilitet og innhold av pyrogener som gjelder for alle infusjonsvæsker. I praksis benyttes ofte ISO-standarder som referanse for kvalitetskrav til dialysevann. I vedlegg 1 er disse kravene i farmakopéen og ISO sammenstilt. Kravene er i stor grad sammenfallende og spesielt for sentrale krav som skal ivareta pasientens sikkerhet, som for eksempel krav til pyrogener og aluminium.

Gjennomgående har farmakopéen strengere krav enn ISO der det er forskjeller, mens ISO er alene om å stille krav til en rekke tungmetaller. Det kan i praksis legges til grunn at bruk av vann som overholder ISO-kravet til dialysevann, og CE-merket dialysekonsentrat vil overholde legemiddellovgivningens krav til dialysevæske. Dette fremgår også av ISO-kravet til konsentrater: Det fremgår her at alle råvarer skal tilfredsstillende farmakopékrav med unntak av natrium, kalium, kalsium, magnesium og pH dersom det gjøres tiltak som sikrer at *sluttproduktet* er innenfor fastsatte krav.

Krav til sterilitet vil bli ivaretatt ved å følge leverandørens veiledning om rett bruk av utstyret, og da spesielt skifte og kontroll av sterilfiltre.

5 Drift og vedlikehold av produksjonsanlegg

Det er nødvendig å ta prøver for å kontrollere både at produksjonsanlegget er i orden og at sluttproduktet, dialysevannet, er i samsvar med kraven.

Det bør finnes en egen plan for vedlikehold og monitorering av produksjonsanlegg og distribusjonssløyfe som baseres på instruksjoner fra leverandør av produksjonsanlegget, erfaringer fra valideringsfasen og senere bruk av systemene.

Det bør også finnes en egen plan for prøvetaking, monitorering av inngående vann (kan være i form av kopi av svar på prøve tatt av vannleverandøren på et punkt ved sykehuset / dialysestasjonen) og produsert dialysevann. Planen skal beskrive hvor (prøvetakingspunkter) og hvor hyppig prøvene skal tas.

5.1 Mikrobiologiske prøver

ISO-standarden oppgir ingen spesifikk anbefaling vedrørende hvor hyppig mikrobiologiske prøver skal tas. Det anbefales månedlig prøve (dialysevann) og etter vedlikeholdsarbeid på produksjonsanlegget. Prøver på inngående vann kan tas mer sjelden (kan være i form av kopi av svar på prøve tatt av vannleverandøren på et punkt ved sykehuset / dialysestasjonen).

Valgt desinfeksjonsstrategi (forebyggende proaktiv eller reaktiv) kan ha betydning. Hyppigere desinfeksjon medfører mindre risiko for mikrobiell tilvekst. Hvis distribusjonssløyfen desinfiseres daglig, blir prøvetakingen mer en måte å verifisere effektiviteten til desinfeksjonsstrategien. Prøvefrekvensen kan da reduseres mot 1-2 ganger årlig. NB! En slik prøvefrekvens forutsetter at man kontinuerlig sikrer seg om at desinfeksjonen utføres i henhold til plan.

5.2 Kjemiske prøver

En kontroll på at forbehandlingen av vannet (avherder og kullfilter) fungerer tilfredsstillende bør utføres. Til dette brukes stix for å måle hardhet henholdsvis klor i vannet etter forbehandling, før RO-membran. Helst bør klor-testen utføres daglig, men hvis trenddata viser at nivået i inngående vann er stabilt lavt (under 0,5 mg/l) og kloramin ikke er tilsatt holder det med 1 gang/uke. Klorkonsentrasjonen skal være <0,1 mg/l.

Kjemisk analyse som tas av dialysevann er også en kontroll på at produksjonsanlegget fungerer tilfredsstillende. Hvilke prøver som bør tas og hvor hyppig framkommer av teksten nedenfor (kap 6.1.).

Testing for kjemisk kontaminering inkluderer kontinuerlig konduktivitetsmåling av dialysevann. Konduktivitet brukes som et mål på mengden oppløste salter i vannet. Konduktiviteten påvirkes også av pH, temperatur og løste gasser. Saltinnholdet varierer betraktelig fra vannkilde til vannkilde. I Norge ligger konduktiviteten på dialysevann på < 5 $\mu\text{S}/\text{cm}$ (som regel ca 1-3 $\mu\text{S}/\text{cm}$), larmgrense settes lokalt (f eks 15-20 $\mu\text{S}/\text{cm}$). Trendanalyse bør lages og legges til grunn for alarmgrensen.

6 Overvåkning og kvalitet på produsert dialysevann

6.1 Kjemiske stoffer

Konsentrasjon av kjemiske stoffer i dialysevann skal ikke være over angitte nivåer i ISO 13959:2009: *Water for haemodialysis and related therapies*. Hvis rutineprøve viser høyere nivå skal tiltak iverksettes omgående.

ISO-standarden har angitt maksgrense for kjemiske stoffer i dialysevann. Disse stoffene er inndelte i tre grupper:

I den første gruppen (fluor, aluminium, kloraminer, sulfat, nitrat, kopper, sink og bly) er det stoffer der det er påvist en toksisk effekt på dialysepasienter.

Den andre gruppen (kalsium, magnesium, kalium og natrium) er fysiologiske stoffer som, hvis de er i for høy konsentrasjon, kan skade dialysepasienten.

Den tredje gruppen (barium, selen, krom, sølv, kadmiem, kvikksølv og arsen) er stoffer for hvilke det ikke er vist skade/bivirkning hos dialysepasient. Grense for selen og krom er satt til "no-transfer" nivået (=ingen overgang fra dialysevann til blod). For de andre stoffene er grensen satt til 10 % av grenseverdiene i USA:s Safe Drinking Water Act. Begrunnelsen er: 1. det volum dialysevann en pasient kommer i kontakt med er langt større enn det volum vann en person drikker, 2. proteinbinding av disse stoffer kan forekomme, 3. en dialysepasient har nedsatt evne til renal ekskresjon av stoffene.

Antimon, Beryllium og Thallium ble lagt til for ordens skyld (i USA), etter at det ble satt maksgrense i USA:s Safe Drinking Water Act.

I klinisk praksis bør prøvene i tabell 1 kontrolleres regelmessig, initialt hver 3. måned (dekker også inn sesongvariasjon) og etter vedlikeholdsarbeid på produksjonsanlegget. Etter at lokal trend er etablert kan prøvfrekvensen reduseres men ikke mer enn til 1 gang/år. (Maksgrense i Norsk Drikkevannsforskrift til sammenligning)

| Kjemisk stoff | Maks dialysevann (ISO 13959), mg/l | Maks inngående vann (Drikkevannsforskriften), mg/l |
|---------------|------------------------------------|--|
| Aluminium | 0,01 | 0,2 |
| Kalsium | 2 (0,05 mmol/l) | Ikke krav |
| Total klor | 0,1 | 200 |
| Kopper | 0,1 | 0,1 |
| Fluor | 0,2 | 1,5 |
| Magnesium | 4 (0,15 mmol/l) | Ikke krav |
| Nitrat | 2 | 10 |
| Kalium | 8 (0,2 mmol/l) | Ikke krav |
| Natrium | 70 (3,0 mmol/l) | 200 |

Tabell 1.

Stoffene i tabell 2 kan utelates fra regelmessig prøvetaking hvis man kan vise at nivået i inngående vann sjelden overstiger grensen for dialysevann. Begrunnelsen er at grenseverdien

for drikkevann er kun 2-5 ganger over grenseverdien for dialysevann. Ved RO-behandling av vannet vil det produserte vannet inneholde for høye nivåer av stoffene kun hvis inngangsvannet har relativt høye nivåer av de aktuelle stoffene.

| Kjemisk stoff | Maks dialysevann (ISO 13959), mg/l | Maks inngående vann (Drikkevannsforskriften), µg/l (mg/l) |
|---------------|------------------------------------|---|
| Arsen | 0,005 | 10 (0,01) |
| Kadmium | 0,001 | 5,0 (0,005) |
| Krom | 0,014 | 50 (0,05) |
| Bly | 0,005 | 10 (0,01) |
| Kvikksølv | 0,0002 | 0,5 (0,0005) |
| Sulfat | 100 | 100 mg/l |

Tabell 2.

I tabell 3 angis de stoffer som ikke har noen definert grense i Drikkevannsforskriften. De stoffene forventes ikke å forekomme i inngående vann i konsentrasjon som gir grunn til bekymring og hvis de forekommer, i så liten konsentrasjon at de vil fjernes/redueres effektivt av RO-behandlingen. Prøvetaking er kun indisert hvis det er kjent forekomst av høye nivåer hos den lokale vannleverandøren (f.eks. sink i vannledningsrør). Selen og antimon er ekskludert pga lavere grense for drikkevann enn for dialysevann.

| Kjemisk stoff | Maks dialysevann (ISO 13959), mg/l |
|---------------|------------------------------------|
| Barium | 0,1 |
| Beryllium | 0,0004 |
| Sølv | 0,005 |
| Thallium | 0,002 |
| Sink | 0,1 |

Tabell 3.

6.2 Mikrobiologi

Mikrobiologiske nivåer i dialysevann skal ikke være over angitte grenser i ISO 13959;2009: *Water for haemodialysis and related therapies*. Der angis at dialysevann skal ha mindre enn 100 CFU/ml (colony-forming unit) og endotoxin konsentrasjon under 0,25 EU/ml (endotoxin units). Hvis rutineprøve viser et nivå på 50 % av grenseverdien (=aksjonsgrense) eller mer skal korrigerende tiltak iverksettes umiddelbart.

I mikrobiologiske analyser av vann angis av og til ”kimtall”, det er det totale antall bakterier og sopp (mugg og gjær) som påvises i vannet (=levende mikrober, ”total viable microbial count, TVC”)

| Maksimalt tillatte nivåer av mikrober (kimtall) og endotoxiner i dialysevann¹ | | |
|---|-------------------------------|----------------------------------|
| Forurensning | Maksimalt tillatt nivå | Aksjonsgrense² |
| Kimtall, mikrober | < 100 CFU/ml | 50 CFU/ml |
| Endotoxin | < 0,25 EU/ml | 0,125 EU/ml |

Tabell 4.

¹ Kravene det vises til i denne tabellen, skal være i samsvar med seneste versjon av ISO 13959.

² Vanligvis satt til 50 % av maksimalt tillatt nivå. Lavere verdi kan settes

En økning i konsentrasjonen av mikrober og endotoxiner, også under aksjonsgrensen, kan indikere vekst av mikrober i vannrenseanlegg / distribusjonssløyfe og / eller inadekvat desinfeksjonsprogram. Mikrobiell vekst starter alltid på overflater. Mikroorganismene har gode strategier for å holde seg fast på overflater. Det har derfor allerede begynt å dannes biofilm når antall mikroorganismer i vannet begynner å øke. For å overvåke effektiviteten av aktuell desinfeksjonsstrategi kan tabell 5 og 6 brukes.

| Kimtall, mikrober (CFU/ml) | Tolkning |
|-----------------------------------|---|
| <1 | Systemet er i fullt ut i orden |
| 1-5 | Systemet er i orden |
| 6-10 | Overfladisk vekst har startet |
| 11-50 | Overfladisk vekst er etablert |
| >50 | Desinfeksjonsprogrammet er ineffektivt, særlig hvis funn av mugg/gjær |

Tabell 5.

| Endotoxin (EU/ml) | Tolkning |
|--------------------------|--|
| <0.03 | Systemet er i orden |
| 0.03-0.1 | Mikrobiell vekst og rester fra tidligere vekst er til stede |
| 0.1-0.25 | Mikrobiell vekst er etablert og desinfeksjonen er ineffektiv |
| >0.25 | Betydelig mikrobiell vekst |

Tabell 6.

7 Tilvirkning av dialysevæske og substitusjonsvæske

Dialyse- og substitusjonsvæske fremstilles ved å blande dialysevann med bikarbonat- og syrekonsentrat. Kravene til de inngående komponentene er beskrevne i ISO 13959; 2009 *Water for haemodialysis and related therapies* og ISO 13958; 2009 *Concentrates for haemodialysis and related therapies*.

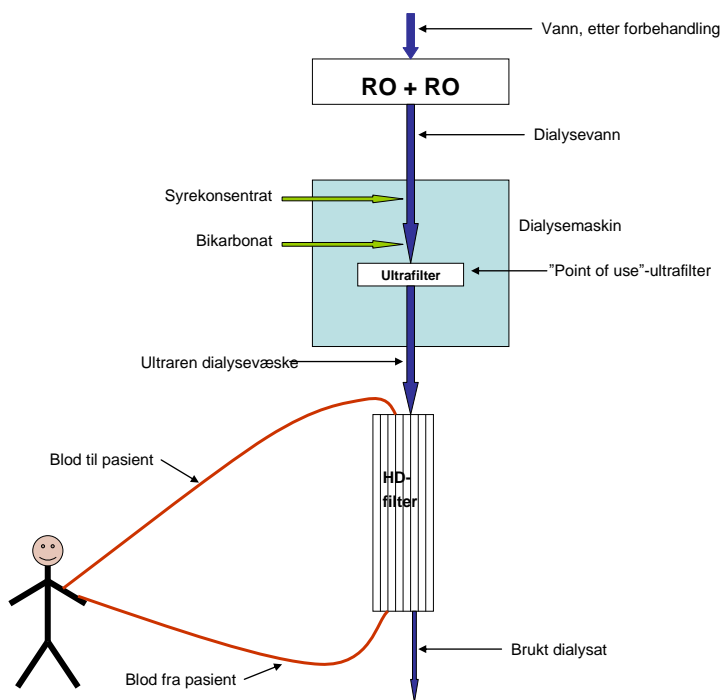


Fig 3. Hemodialyse, prinsipp. Ultraren dialysevæske (*point of use-ultrafilter* i dialysemaskinen).

Standard dialysevæske (<100 CFU/ml, endotoxiner <0,5 EU/ml) ses som et minimumkrav på kvalitet for dialysebehandling.

Ultraren dialysevæske (<0,1 CFU/ml, endotoxiner <0,03 EU/ml) er anbefalt for rutinedialyse. Fremstilles av dialysevæske som filtreres gjennom et ultrafilter (*point of use-ultrafilter*) i dialysemaskinen.

Substitusjonsvæske (steril og pyrogenfri). Fremstilles av ultraren dialysevæske som filtreres gjennom ytterligere et ultrafilter i dialysemaskinen.

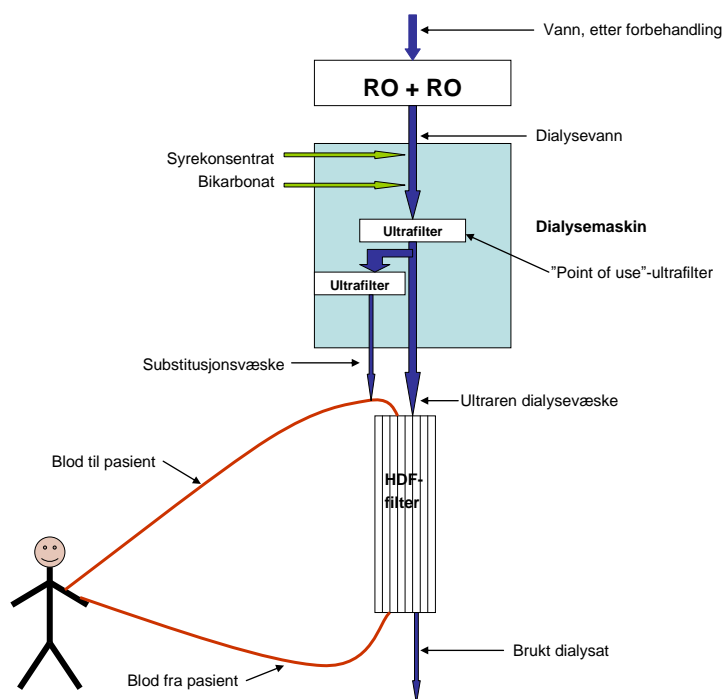


Fig 4. Hemodiafiltrasjon on-line, prinsipp

Bruk av ultraren dialysevæske er assosiert med en rekke kliniske fordeler: lavere nivå av inflammasjonsindikatorer (CRP og IL-6), bedre bevart restfunksjon, næringsstatus og respons på erythropoetinbehandling og mulig redusert risiko for komplikasjon i form av dialyserelatert amyloidose. Det finnes ingen store randomiserte studier av bruk av ultraren dialysevæske men det anbefales å sørge for at dialysevannet og dialysevæsken er så ren som mulig.

Ultraren dialysevæske brukes ved tilvirkning av substitusjonsvæske til hemofiltrasjon og hemodiafiltrasjon. Den brukes også ved dialyse med high-flux-membran. Dialysemembraner, også intakte, er permeable for bakteriefragmenter. Porestørrelse ser ut å være mindre viktig enn tykkelsen og membranens kapasitet til å absorbere bakteriefragment. Low-flux-membraner trenger derfor ikke å være tryggere med tanke på bakteriefragmenter enn high-flux-membraner. For å oppnå kvalitetskravene til ultraren dialysevæske må dialysevæsken filtreres via ultrafilter integrert i dialysemaskinen (*point of use-ultrafilter*).

Ved HDF- og HF-behandling får pasienten store volumer substitusjonsvæske som intravenøs infusjon. Moderne dialysemaskiner muliggjør on-line produksjon av substitusjonsvæske

Substitusjonsvæsken fremstilles ved å filtrere den ferdigblandede ultrarene dialysevæsken gjennom et ekstra ultrafilter i dialysemaskinen (evt ytterligere et ultrafilter på slangesettet) som fjerner eventuelle bakterier og endotoxiner.

Substitusjonsvæsken skal fylle kravene i ISO 11663; 2009 *Quality of dialysis fluid for haemodialysis and related therapies*, ”steril og pyrogenfri”. Samsvar med kravene skal sikres ved riktig bruk av et validert produksjonsanlegg, verifisert i henhold til fabrikantens instruks ved installasjon og bekreftet av brukeren med en regelmessig monitorering og vedlikeholdsplan.

| Maksimalt tillatte nivåer av mikrober (kimtall) og endotoxiner i standard henholdsvis ultraren dialysevæske og substitusjonsvæske¹ | | | | |
|--|-------------------------------|----------------------------------|-------------------------------|---------------------------|
| Forurensning | Standard dialysevæske | | Ultraren dialysevæske | Substitusjonsvæske |
| | Maksimalt tillatt nivå | Aksjonsgrense² | Maksimalt tillatt nivå | Maksimalt nivå |
| Kimtall, mikrober | < 100 CFU/ml | 50 CFU/ml | < 0,1 CFU/ml | Steril |
| Endotoxin | < 0,5 EU/ml | 0,25 EU/ml | < 0,03 EU/ml | Pyrogenfri |

Tabell 7

¹ Kravene det vises til i denne tabellen, skal være i samsvar med seneste versjon av ISO 13959.

² Vanligvis satt til 50 % av maksimalt tillatt nivå. Lavere verdi kan settes

7.1 Mikrobiologiske prøver, praktiske aspekter

Mikrobiologisk testing skal gjøres ved laboratorium som har kompetanse for å påvise mikrober og endotoxiner i aktuelle konsentrasjoner i vann. Tester som brukes for å monitorere mikrobiologisk forurensning, skal være standardiserte og tilpasset for å påvise organismer som finnes i vann.

7.1.1 Prøver av dialysevann

| | |
|------------|--|
| Når? | Ideelt sett på tidspunktet med størst risiko for forekomst av mikrober og endotoxiner dvs rett før neste desinfeksjon av distribusjonssløyfen. Man må dog ta en del praktiske hensyn, normal dialyseudrift, postgang osv. |
| Hvor? | Bestemmes av kompleksiteten til sløyfen. Alltid fra distribusjonssløyfens første og siste uttak, eventuelt også fra ytterligere uttak |
| Hvordan? | Bruk aseptisk teknikk, munnbind og hansker for å unngå kontaminering. Prøven tas direkte fra tappestedet/vannuttaket. Tappestedet desinfiseres først med alkohol som får lufttørke. La vannet renne ut 1-2 minutter før prøve tas i steril, endotoxinfri beholder. Ta det prøvevolum laboratoriet anbefaler (5ml - 1000 ml). |
| Hyppighet? | Baseres på risikokartlegging og trendanalyse av prøvedata fra validerings- og revalideringsfase. Månedlig, sjeldnere mulig hvis trendanalyse viser at det er forsvarlig. |

Valgt desinfeksjonsstrategi (forebyggende proaktiv eller reaktiv) kan ha ulik betydning. Hyppigere desinfeksjon medfører mindre risiko for mikrobiell tilvekst. Hvis distribusjonssløyfen desinfiseres daglig, blir prøvetakingen mer en måte å verifisere effektiviteten av desinfeksjonsstrategien. Prøvefrekvensen kan da reduseres ned mot 1-2 ganger årlig. NB! En slik prøvefrekvens forutsetter at man kontinuerlig sikrer seg om at desinfeksjonen utføres i henhold til plan.

7.1.2 Prøver av dialysevæske

Det er ikke nødvendig å ta prøver av dialysevæske hvis dialysevannet oppfyller kravene i ISO 13959 og dialysemaskinen har et av fabrikanten validert ultrafilter som håndteres i henhold til fabrikantens instruks. Kan dog være nødvendig hvis fabrikant av ultrafilter i bruksanvisningen stiller krav om det.

Hvis dialysemaskinen ikke er utstyrt med ultrafilter, bør prøver tas månedlig.

Hvis prøver av dialysevæsken tas, bør det gjøres roterende slik at hver maskin blir tatt prøve av minst 1 gang/år.

7.1.3 Prøver av substitusjonsvæske

Substitusjonsvæske skal være steril og pyrogenfri (se over).

Mer utfyllende vedrørende prøvetaking, dyrkningsteknikk, analyse av prøvesvar etc finnes i Annex D (Strategies for microbiological control) i ISO 23500:2011.

Den mikrobiologiske kontrollen av substitusjonsvæske bør foretas regelmessig. Dette er spesielt viktig ved nye produksjonsprosesser, ved nytt utstyr eller ved endringer av disse.

7.2 Dialyse på sykehus, utenfor dialyseenheten

Ved akutt dialyse utenfor dialyseenheten brukes mobilt vannrenseanlegg for produksjon av dialysevann. Kravene til dialysevann, dialysekonsentrat og dialysevæske er de samme som ved bruk av sentralt (stasjonært) vannrenseanlegg (ISO 13959:2009, ISO 13958:2009 og ISO 11663:2009). Alvorlig syke pasienter kan være mer utsatt for komplikasjon på grunn av mikrobiologisk forurensning i dialysevæske. Derfor vil det sannsynligvis være en fordel å bruke ultraren dialysevæske også ved dialyse utenfor dialyseenheten. Med et ultrafilter i dialysemaskinen (*point of use-ultrafilter*) kan den kvaliteten oppnås.

Forbehandling av inngående vann for å beskytte og øke levetiden for RO-membranen anbefales i ISO 23500:2011. Kullfilter for å fjerne klor, effekten kontrolleres med klor-stix før behandling hvis det går flere uker mellom hver bruk av anlegget. Avherder hvis hardheten til inngående vann tilsier det (hardhet >10 GPG alt. 170 ppm kalsiumkarbonat alt. 10°dH). Hvis vannets hardhet er under den angitte grensen, kan man i stedet øke frekvensen for avkalking (syrerensning) eller skifte RO-membranen regelmessig.

Monitorering av kjemisk vannkvalitet kan, i tillegg til prøve for kjemisk analyse beskrevet ovenfor (kap 6.1.), inkludere registrering av konduktivitet og prosent rejeksjon. Registrering bør gjøres før hver behandling. Alarmgrense for konduktivitet og prosent rejeksjon settes lokalt.

For å fylle de mikrobiologiske kravene er det nødvendig med regelmessig og frekvent desinfeksjon av utstyret (mobilt vannrenseanlegg og dialysemaskin). Monitorering av mikrobiologisk kvalitet gjøres som beskrevet ovenfor (kap 6.2.)

Utfordringene med mikrobiell kontaminering på mobilt dialyseutstyr er flere. Utstyr for dialyse utenfor dialyseenheten brukes intermitterende og uregelmessig og er gjenstand for frekvent til- og fra-kobling. Det mobile vannrenseanlegget kobles til vannuttak som kanskje ikke vært i bruk på lang tid. For å unngå at vannrenseanlegget med eventuell forbehandling kontamineres med vann som vært stillestående og kanskje inneholder høy konsentrasjon av mikrober anbefales å spyle ut noen liter/1-2 minutt før vannrenseanlegget kobles til.

Tilknytningsslangen som fører vann til dialysemaskinen blir ikke desinfisert hvis ikke dialysemaskinen blir flyttet til dialyseenheten og koblet til distribusjonssløyfen for integrert varmedesinfeksjon (unntak finnes: noen mobile vannrenseanlegg har slangesløyfe helt til dialysemaskinens vanninntak, noen mobile vannrenseanlegg kan kjøre integrert varmedesinfeksjon). Man kan vurdere å skifte ut den aktuelle slangen på regelmessig basis, f.eks. 2-4 ganger årlig. Slangen kan være av ugjennomsiktig materiale for å redusere risikoen for etablering av alger. Hvis gjennomsiktig slange brukes (etablering av alger er et mindre problem enn oppvekst av bakterier og sopp) kan misfarging (=massiv biofilm) oppdages og slangen skiftes. I det tilfelle er det klokt å ha en kort bit av ny, ubrukt slange til sammenligning ved vurdering. Slangen må være godkjent av leverandør av dialysemaskinen. Mikrober vokser godt i kullfilter. Det må derfor skiftes regelmessig, også hvis klor-testen fortsatt er tilfredsstillende. Hvis leverandøren ikke gir annen anbefaling, bør kullfilteret skiftes minst hver 6. måned.

Det mobile vannrenseanlegget skal desinfiseres i henhold til leverandørens anbefaling. Hvis vannrenseanlegget ikke skal brukes på lang tid kan det ”konserveres” med et bakteriostatisk middel, må da merkes tydelig.

Dialysemaskinen skal desinfiseres etter hver behandling etter fabrikantens instruks. Dialysemaskiner som brukes til dialyse utenfor dialyseenheten med vann fra mobilt vannrenseanlegg som ikke er i kontinuerlig drift bør være utstyrt med ultrafilter (*point of use-ultrafilter*) som desinfiseres i dialysemaskinen.

Mer praktisk informasjon og synspunkter vedrørende akutt dialyse utenfor dialyseenheten finnes i annex G (Acute haemodialysis) i ISO 23500:2011.

7.3 Hjemme-HD

Anbefalingene og synspunktene i ISO 23500:2011 omfatter system med separat vannrenseanlegg. Noen av synspunktene er ikke aktuelle for hjemme-HD-system med integrert vannrensing designet og validert til å produsere vann og dialysevæske som fyller kraven i ISO 13959 hhv 11663. Anbefalingene omfatter ikke sorbent-basert system som regenererer dialysevæske.

Ved hjemme-HD er det samme krav til kvalitet på produsert dialysevann og dialysevæske som ved institusjons-HD. Det bør finnes en avtale med vannverket som leverer vann om at de varsler pasienten og ansvarlig dialyseenhet ved evt. endringer i vannkvalitet/uvanlige situasjoner (ekstra klorering f.eks). Gjerne også avtale med kraftleverandør om å varsle pasienten direkte ved planlagt kraftbrudd.

Prøve bør tas regelmessig (forslagsvis årlig) av inngående vann. Vannet bør oppfylle kraven i drikkevannsforskriften. Det kan være tilstrekkelig med kopi på vannleverandørens prøvesvar hvis prøvepunktet er like ved pasientens bolig. Hvis det benyttes egen vannkilde (ikke kommunalt vann) bør inngående vann analyseres minst årlig. Mer frekvent prøvetaking kan være aktuell, særlig hvis vannkilden påvirkes av sesongvariasjon eller kan være utsatt for lekkasje fra septiktank, jordbruks-avfall, -kjemikalier eller lignende.

Inngående vann må være av tilstrekkelig volum, trykk og temperatur (i henhold til vannrenseanleggets krav). Avløpet skal ha tilstrekkelig kapasitet (inkl. ev. septiktank). Unngå tilbake-hevert (*back siphon*), f.eks. ved brutt avløp. Egen strømkurs til dialysemaskin og RO-

anlegg anbefales.

7.3.1 Utstyr til hjemme-HD

Hvor mange delkomponenter som skal inngå i vannrensingen avhenger av kvaliteten på det inngående vannet. Det kan være behov for avherdere for å forhindre forkalking av RO-membranen. Avherdere må regenereres eller skiftes ut regelmessig. Minst ett kullfilter anbefales, også om det er en egen vannkilde som ikke kloreres. Begrunnelsen er at kullfilter kan fjerne også organiske stoffer inklusive løsemiddel, pesticider, industriavfall og stoffer i lekkasje fra underjordiske lagringstanker/septiktanker. Hvis vannkilden er kommunalt vann som inneholder kloramin, 1 mg/liter eller mer, bør man bruke to kullfilter i serie. RO-anleggets produksjonskapasitet er avhengig av temperatur på inngående vann. RO-anlegg bør derfor velges slik at produksjonskapasiteten er tilstrekkelig ved den antatt laveste temperatur på inngående vann.

Distribusjonssystemet som fører dialysevann fra vannreanseanlegg til dialysemaskin skal konstrueres slik at faren for etablering/oppvekst av mikrober minimeres. Deler som kommer i kontakt med dialysevann skal ikke inneholde aluminium, kopper, bly eller sink. RO-anlegget skal desinfiseres i henhold til fabrikantens instruks. Dialysemaskinen skal desinfiseres etter hver behandling etter fabrikantens instruks. Ledningen/slangen som fører dialysevann til dialysemaskinen desinfiseres ikke når vannreanseanlegget desinfiseres (unntak finnes: noen mobile vannreanseanlegg har slangesløyfe helt til dialysemaskinens vanninntak, noen mobile vannreanseanlegg kan kjøre integrert varmedesinfeksjon), man bør derfor vurdere å skifte ut den delen regelmessig. Ugjennomsiktig slange kan velges for å minimere risikoen for etablering av alger. Hvis gjennomsiktig slange brukes (etablering av alger er et mindre problem enn oppvekst av bakterier og sopp) kan misfarging (=massiv biofilm) oppdages og slangen skiftes. I det tilfelle er det klokt å ha en kort bit av ny, ubrukt slange til sammenligning ved vurdering. Slangen må være godkjent av leverandør av dialysemaskinen. Dialysemaskiner som brukes med vann fra mobilt vannreanseanlegg som ikke er i kontinuerlig drift bør være utstyrt med ultrafilter (*point of use-ultrafilter*) som desinfiseres i dialysemaskinen.

7.3.2 Overvåkning av kvalitet på dialysevann og dialysevæske ved hjemme-HD

Kjemisk kvalitet på dialysevann bør kontrolleres minst årlig for å sikre at det fyller kraven i ISO 13959. Mer frekvent prøvetaking kan være nødvendig hvis betydende sesongvariasjon i kvalitet på inngående vann, eller varierende kvalitet på inngående vann fra egen vannkilde. Mikrobiologiske prøver (dyrkning og endotoxin) på dialysevæske skal tas før desinfeksjon av vannreanseanlegg og dialysemaskin. Hvis dialysevæsken fyller kraven i ISO 11663 kan også dialysevannet antas fylle tilsvarende krav. For å unngå kontaminering i forbindelse med prøvetaking skal systemet være utstyrt med hensiktsmessige prøvepunkter.

ISO-standarden angir altså prøver av dialysevæske, ikke dialysevann, ved hjemme-HD. Det kan ses som minste krav. Prøvesvar skal loggføres og iverksatte tiltak med anledning av prøvesvar dokumenteres på ansvarlig dialyseavdeling.

Mer praktisk informasjon og synspunkter vedrørende hjemme-HD finnes i Annex F (hjemme-HD) i ISO 23500:2011.

Referanser:

1. ISO 13959; 2009 Water for haemodialysis and related therapies
2. ISO 11663; 2009 Quality of dialysis fluid for haemodialysis and related therapies
3. ISO 13958; 2009 Concentrates for haemodialysis and related therapies
4. ISO 26722; 2009 Water treatment equipment for haemodialysis and related therapies
5. ISO 23500, 2011 Guidance for the preparation and quality management of fluids for haemodialysis and related therapies
6. Guideline on water treatment facilities, dialysis water and dialysis fluid quality for haemodialysis and related therapies, Clinical Practice Guideline by the UK Renal Association and Association of Renal Technologists
7. Tillverkning och hantering av hemodialysvätskor och hemofiltrationsvätskor inom Sjukvården, Svensk läkemedelsstandard 2013.0
8. Drikkevannsforskriften <http://www.lovdatab.no/cgi-wift/ldles?doc=/sf/sf/sf-200112041372.ht>

8 Vedlegg

Sammenligning av krav i Ph. Eur og ISO standarder for forskjellige væsker til dialyse. Oversikt over monografier og ISO standarder

| Beskrivelse | Ph. Eur. Monograf | ISO standard |
|---|---|--------------|
| Vann til hemodialyse | 01/2009:1167 | ISO 13959 |
| Konsentrater til hemodialyse | 01/2011:0128 | ISO 13958 |
| Sluttprodukter til hemodialyse | 01/2011:0128 (ikke krav til sluttprodukt) | ISO 11663 |
| Sluttprodukter til hemofiltrasjon og hemodiafiltrasjon | 01/2011:0861 | ISO 11663 |
| Vannbehandlingsutstyr for hemodialyse | | ISO 26722 |
| Produksjon og kvalitetsstyring for sluttprodukt til hemodialyse | | ISO 23500 |

Vann til bruk i dialysevæsker

| Test | Ph. Eur 01/2009:1167 | ISO 13959 |
|--------------------------|--------------------------|----------------|
| Utseende | Clear, colourless liquid | |
| pH | Ja | |
| Oksiderbare substanser | Ja | |
| Totalt tilgjengelig klor | Maks 0,1 ppm | 0,1 mg/l |
| Klorid | Maks 50 ppm | |
| Fluorid | Maks 0,2 ppm | 0,2 mg/l |
| Nitrater | Maks 2 ppm | 2 mg/l (som N) |
| Sulfater | Maks 50 ppm | 100 mg/l |
| Aluminium | Maks 10 ug/l | 0,01 mg/l |
| Ammonium | Maks 0,2 ppm | |
| Kalsium | Maks 2 ppm | 2 mg/l |
| Magnesium | Maks 2 ppm | 4 mg/l |
| Kvikksølv | Maks 0,001 ppm | 0,0002 mg/l |
| Kalium | Maks 2 ppm | 8 mg/l |
| Natrium | Maks 50 ppm | 70 mg/l |
| Sink | Maks 0,1 ppm | 0,1 mg/l |
| Tung metaller | Maks 0,1 ppm | 1 |
| Kobber | | 0,1 mg/l |
| Bly | | 0,005 mg/l |
| Antimon | | 0,006 mg/l |
| Arsenikk | | 0,005 mg/l |
| Barium | | 0,1 mg/l |

| | | |
|------------------------------|-----------------------------|-----------------------|
| Beryllium | | 0,0004 mg/l |
| Kadmium | | 0,001 mg/l |
| Krom | | 0,014 mg/l |
| Selen | | 0,09 mg/l |
| Sølv | | 0,005 mg/l |
| Tallium | | 0,002 mg/l |
| Mikrobiologisk kontaminasjon | TAMC: < 10 ² CFU | < 10 ² CFU |
| Endotoksiner | < 0,25 IU/ml | < 0,25 EU/ml |

Konsentrater for Hemodialyse

Ph.Eur stiller ikke spesifikke krav til konsentratene til hemodialyse/hemodiafiltrasjon. Det stilles bare spesifikke krav til sluttprodukt. Det står at den mikrobiologiske kontamineringen skal være så lav som mulig og i enkelt tilfeller kan det være nødvendig å benytte sterile løsninger. Videre står det at beholderne til konsentratene skal være av plast (rigide, halvrigide eller fleksible) eller glass.

Krav til konsentrater i ISO 13958:2009:

| | |
|--|--|
| Fysisk form (Physical state)(4.1.1) | Visuell inspeksjon |
| Konsentrater – løsning (4.1.2.1) Natrium Glukose Alle andre elektrolytter | +/- 2,5 % av oppgitt innhold +/- 5 % av oppgitt innhold +/- 5 % av oppgitt innhold |
| Konsentrater fra fast fase (pulver) (4.1.2.2) | Etter blanding i henhold til tilvirkers instruksjoner, så skal kravene for konsentrater – løsninger (4.1.2.1) oppfylles |
| Vann (brukt til produksjon av konsentrater) (4.1.3) | I henhold til ISO 13959 (vann til dialysevæsker) |
| Mikrobiologisk renhet - hydrogenkarbonat (bicarbonate) (4.1.4.1) | Må gi et sluttprodukt (løsninger for hemodialyse/hemodiafiltrasjon) som holder kravene til ISO 11663 |
| Endotoksiner (4.1.5) | Må gi et sluttprodukt (løsninger for hemodialyse/hemodiafiltrasjon) som holder kravene til ISO 11663 |
| Volum (4.1.6) Batch Non-batch | +/- 2% av oppgitt volum ≥100 % av oppgitt volum |
| Kjemisk grad på råvarer (4.1.7) | Alle råvarer skal tilfredsstillende kravene i relevant farmakope. Unntak gjøres for krav til natrium, kalium, kalsium, magnesium og pH dersom det gjøres tiltak som sikrer at sluttproduktet er innenfor fastsatte krav. |
| Partikler (4.1.8) | Filtreres gjennom 1 µm eller bedre filter. |
| Tilsetninger (spikes) (4.1.9) | Når fortynnet med vann eller konsentrat så skal det gi +/- 5 % av oppgitt verdi. |

| | |
|---|--|
| Etter desinfeksjon (4.3.3): Formaldehyd Ozon Klorin Annet bakteriedrepende middel | < 3 mg/ml < 0,1 mg/ml < 0,1 mg/ml I henhold til anbefalinger fra tilvirker av det bakteriedrepende midlet. |
|---|--|

Løsninger for hemodialyse/hemodiafiltrasjon

Krav i Ph. Eur til løsninger for hemodialyse/hemodiafiltrasjon

| Test | Hemodialyse Ph. Eur 01/2011:0128 | Hemodiafiltrasjon, Hemofiltrasjon Ph.Eur 01/2011:0861 |
|---|-------------------------------------|---|
| Fra konsentrater som inneholder acetat eller laktat | | |
| Natrium | 130 – 145 mmol/l | 125 – 150 mmol/l |
| Kalium | 0 – 3,0 mmol/l | 0 – 4,5 mmol/l |
| Kalsium | 0 – 2,0 mmol/l | 1,0 – 2,5 mmol/l |
| Magnesium | 0 – 1,2 mmol/l | 0,25 – 1,5 mmol/l |
| Acetat eller laktat | 32 – 45 mmol/l | 30 – 60 mmol/l ¹ |
| Klorid | 90 – 120 mmol/l | 90 – 120 mmol/l |
| Glukose | 0 – 12,0 mmol/l | 0 – 25 mmol/l |
| Fra konsentrater som inneholder syre | | |
| Natrium | 80 – 110 mmol/l | Ikke oppgitt |
| Kalium | 0 – 3,0 mmol/l | Ikke oppgitt |
| Kalsium | 0 – 2,0 mmol/l | Ikke oppgitt |
| Magnesium | 0 – 1,2 mmol/l | Ikke oppgitt |
| Eddiksyre | 2,5 – 10 mmol/l | Ikke oppgitt |
| Klorid | 90 – 120 mmol/l | Ikke oppgitt |
| Glukose | 0 – 12,0 mmol/l | Ikke oppgitt |
| Hydrogenkarbonat – tilsettes før bruk | Maks 45 mmol/l | Ikke oppgitt |
| Fra konsentrater uten buffer | | |
| Natrium | 130 – 145 mmol/l | Ikke oppgitt |
| Kalium | 0 – 3,0 mmol/l | Ikke oppgitt |
| Kalsium | 0 – 2,0 mmol/l | Ikke oppgitt |
| Magnesium | 0 – 1,2 mmol/l | Ikke oppgitt |
| Klorid | 130 – 155 mmol/l | Ikke oppgitt |
| Glukose | 0 – 12,0 mmol/l | Ikke oppgitt |
| Alternativ formulering | | |
| Natrium | Ikke oppgitt | 130 – 167 mmol/l |
| Kalium | Ikke oppgitt | 0 – 4,0 mmol/l |
| Hydrogenkarbonat | Ikke oppgitt | 20 – 167 mmol/l |
| Klorid | Ikke oppgitt | 0 – 147 mmol/l |

Tester på løsninger for hemodialyse/hemodiafiltrasjon

| Test | Hemodialyse Ph. Eur 01/2011:0128 | Hemodiafiltrasjon, Hemofiltrasjon Ph.Eur 01/2011:0861 |
|----------------|-------------------------------------|---|
| Identifikasjon | Avhengig av komposisjon | Avhengig av komposisjon |

| Utseende | Ja | Ja |
|----------------------------|--|--|
| pH | Test ikke angitt | Avhengig av komposisjon |
| Aluminium | Maks 0,1 mg/l | Maks 10 ug/l (0,01mg/l) |
| Partikler | Test ikke angitt | Ja (50 ml med metode 2.9.19) |
| (uttrekkbart) volum | Ikke mindre enn oppgitt på etikett | I overensstemmelse med test for parenteral infusjon |
| Sterilitet | Ved påstand om sterilitet | Steril |
| Endotoksiner | Mindre enn 0,5 IU/ml | Mindre enn 0,05 IU/ml |
| Pyrogener | Der hvor det ikke foreligger validert endotoksintest | Der hvor det ikke foreligger validert endotoksintest |
| Natrium | 97,5 – 102,5 % av oppgitt innhold | 97,5 – 102,5 % av oppgitt innhold |
| Kalium | 95,0 – 105,0 % av oppgitt innhold | 95,0 – 105,0 % av oppgitt innhold |
| Kalsium | 95,0 – 105,0 % av oppgitt innhold | 95,0 – 105,0 % av oppgitt innhold |
| Magnesium | 95,0 – 105,0 % av oppgitt innhold | 95,0 – 105,0 % av oppgitt innhold |
| Total klorid | 95,0 – 105,0 % av oppgitt innhold | 95,0 – 105,0 % av oppgitt innhold |
| Acetat | 95,0 – 105,0 % av oppgitt innhold | 95,0 – 105,0 % av oppgitt innhold |
| Laktat | 95,0 – 105,0 % av oppgitt innhold | 95,0 – 105,0 % av oppgitt innhold |
| Natriumhydrogenkarbonat | 95,0 – 105,0 % av oppgitt innhold | 95,0 – 105,0 % av oppgitt innhold |
| Laktat og hydrogenkarbonat | Test ikke angitt | 95,0 – 105,0 % av oppgitt innhold |
| Reduserende sukker | 95,0 – 105,0 % av oppgitt glukose innhold | 95,0 – 105,0 % av oppgitt innhold |

Krav til kjemisk renhet for Hemodialyse/hemodiafiltrasjon i ISO 11663:2009

I ISO 11663:2009 settes det ingen spesifikke krav til kjemisk renhet eller komposisjon. Det kreves at vannet som benyttes tilfredsstillende kravene i ISO 13959, samt at konsentratene som benyttes tilfredsstillende kravene i ISO 13958. Løsningene blandes ved å benytte utstyr laget av materialer som ikke bidrar til kjemisk kontaminering.



HelseDirektoratet

Postadresse: Pb. 7000,
St. Olavs plass, 0130 Oslo

Telefon: +47 810 20 050

Faks: +47 24 16 30 01

E-post: postmottak@helsedir.no

www.helsedirektoratet.no