

Linee Guida su acque e soluzioni per dialisi

Coordinamento Generale Linee Guida SIN: G. Fuiano

Coordinatore: S. Alloatti¹

Estensori: P. Bolasco², C. Canavese³, G. Cappelli⁴, L. Pedrini⁵, F. Pizzarelli⁶, G. Pontoriero⁷

Centri di Nefrologia e Dialisi di ¹Aosta, ²Cagliari-Territorio, ³Novara, ⁴Modena, ⁵Seriate, ⁶Firenze, ⁷Lecco

Revisori: A. Santoro, P. Anastasio, U. Teatini

Guidelines on water and solutions for dialysis. Italian Society of Nephrology

The National Society of Nephrology has promoted the development of specific Italian Guidelines for dialysis fluids. Two previous national inquiries showed a wide variety in the type and frequency of both microbiological and chemical controls concerning dialysis water; reinforcing the need for specific standards and recommendations. An optimal water treatment system should include tap water pre-treatment and a double reverse osmosis process. Every component of the system, including the delivery of the treated water to the dialysis machines, should prevent microbiological contamination of the fluid. Regular chemical and microbiological tests and regular disinfection of the system are necessary.

1. Chemical quality (Table: see text). Treated tap water used to prepare dialysis fluid should be within European Pharmacopoeia limits at the water treatment system inlet and at the reverse osmosis outlet. In addition dialysate, concentrate and infusion fluids must comply with specific Pharmacopoeia limits. The physician in charge of the dialysis unit is advised to institute a multidisciplinary team to evaluate the requirement for added chemical controls in the presence of local hazards.

2. Microbiological quality (Table: see text). High microbiological purity of dialysis fluid - regularly verified - is a fundamental prerequisite for dialysis quality and every dialysis unit should aim as a matter of course to obtain "ultra-pure" dialysate (microbial count <0.1 UFC/mL, endotoxins <0.03 U/mL). On-line dialysate ultrafiltration and regular disinfection of dialysis machines greatly enhance microbiological purity.

On-line dialysate reinfusion requires specific devices used according to corresponding instructions and to more frequent microbiological tests. Dialysis fluids for home dialysis should comply with the same chemical and bacteriological quality. The appendix reports the water treatment system's technical characteristics, sampling and analytical methods, monitoring time-tables, as well as the origin and effects of the main toxic substances. Suggestions and questions concerning these guidelines are welcome to nefrologia@sin-italy.org. (G Ital Nefrol 2005; 22: 246-73)

KEY WORDS: Dialysis fluids, Dialysis water, Water quality, Dialysate, Concentrate, Reinfusate

PAROLE CHIAVE: Soluzioni per dialisi, Acqua per dialisi, Dialisato, Concentrato, Infusato

Standard e raccomandazioni

Per la scelta dei livelli di evidenza delle singole Linee Guida si è tenuto conto delle abituali definizioni:

- Indica una solida evidenza scientifica (trial controllato randomizzato o meta-analisi di trial)
- Si basa su studi clinici ben condotti, ma non randomizzati
- Si basa solo sul parere di esperti, su opinioni e su studi che riportano esperienze cliniche in maniera descrittiva.

Glossario

Nota: le definizioni sotto riportate si riferiscono, in particolare, allo specifico campo di applicazione rappresentato da queste Linee Guida.

Acqua di rete: acqua del rubinetto dell'impianto idrico sito nel locale trattamento acque del Centro Dialisi. L'acqua di rete deve essere potabile, con UFC <100/mL.

Acqua di diluizione: acqua di rete che è stata sottoposta a

vari stadi di trattamento; unendola ai concentrati per emodialisi si forma il dialisato.

Addolcimento: processo di rimozione di cationi (in particolare Ca^{++} e Mg^{++}) presenti nell'acqua di rete.

Biofilm: sottile strato che si può formare all'interno delle tubature del sistema di trattamento dell'acqua, del circuito di distribuzione, dei monitor di dialisi; è costituito da microcolonie batteriche indovate in una matrice extracellulare prodotta dagli stessi batteri che causano il rilascio continuo di germi e pirogeni in circolo.

Bi-osmosi: coppia di osmosi inverse disposte in serie al fine di ridurre ulteriormente la concentrazione di sostanze presenti nell'acqua di rete per mezzo di un doppio passaggio attraverso le membrane osmotiche. Per bi-osmosi non si intende invece una coppia di osmosi disposte in parallelo.

Clorazione: aggiunta di cloro all'acqua di rete circolante negli impianti di trattamento a scopo di disinfezione, ossidazione di sostanze organiche, stabilizzazione del pH. Alcuni acquedotti usano la clorazione nei processi di potabilizzazione.

Cloro legato: cloro legato chimicamente, come per esempio nel caso delle clorammine.

Cloro libero: cloro molecolare disciolto.

Cloro totale: somma di cloro libero + cloro legato.

Concentrati: sali in polvere o in soluzione che uniti all'acqua di diluizione formano il dialisato.

Declorazione: processo di rimozione del cloro e dei suoi composti (presenti nell'acqua di rete o ad essa eventualmente aggiunti); per la rimozione si utilizza carbone attivo granulare che ha anche l'importante capacità di rimuovere un'ampia varietà di sostanze organiche disciolte nell'acqua.

Deionizzazione: processo di depurazione dell'acqua di rete basato sull'uso di resine cationiche e anioniche che rimuovono cationi e anioni presenti nell'acqua in scambio con ioni H^+ e OH^- .

Dialisato: soluzione elettrolitica abitualmente contenente destrosio, utilizzata in emodialisi e metodiche derivate per scambiare soluti; altra dizione equivalente: Liquido di dialisi.

Dialisato ultrapuro: dialisato sottoposto a un'ulteriore procedura di purificazione; un dialisato ultrapuro per essere definito tale deve avere una carica batterica <0.1 UFC/mL e una concentrazione endotossinica <0.03 UI/mL.

Disinfezione: procedura che impiega mezzi chimici o fisici per distruggere la maggior parte dei microrganismi, patogeni e non, in un mezzo liquido, solido o gassoso.

Endotossine: lipopolisaccaridi contenuti nella parete batterica dei germi gram negativi e formati da catene di polisaccaridi uniti al lipide A con legame covalente; sono causa di reazioni acute (febbre, brividi, ipotensione, insufficienza multiorgano) e croniche di tipo infiammatorio.

Infusato: soluzione di sostituzione per emodialisi, emofiltrazione o emodiafiltrazione confezionata in sacca sterile o prodotta con procedure di sterilizzazione on-line. Deve essere batteriologicamente sterile e avere una concentrazione

endotossinica <0.03 UI/mL.

Liquido di dialisi: vedi sotto Dialisato.

Manutenzione correttiva: manutenzione che avviene a seguito della rilevazione di un guasto o di un malfunzionamento.

Manutenzione ordinaria: insieme di operazioni periodiche necessarie per il mantenimento in condizioni ottimali di un'apparecchiatura o di un impianto.

Manutenzione preventiva: manutenzione eseguita ad intervalli predeterminati, in accordo ai criteri previsti dal produttore, necessaria per mantenere in efficienza un'apparecchiatura o un impianto e ridurre la probabilità di guasto o la degradazione del funzionamento.

Microfiltrazione: filtrazione in grado di rimuovere particelle di $0.1-3$ μm di diametro.

Osmosi inversa: processo di trattamento dell'acqua di rete che consente elevati abbattimenti della concentrazione di soluti, tramite la filtrazione dell'acqua a elevate pressioni attraverso membrane semipermeabili.

Sterilizzazione: procedura che impiega mezzi chimici o fisici per distruggere la totalità dei microrganismi viventi e delle spore vitali in un mezzo liquido, solido o gassoso.

UFC: "Unità Formanti Colonie". Un microrganismo capace di replicarsi per formare una colonia distinta e visibile su un terreno di coltura; peraltro, una colonia può essere originata da un gruppo di microrganismi.

UI: "Unità Internazionali". Sigla usata in queste Linee Guida come unità di misura delle endotossine. Alcuni testi utilizzano per le endotossine la sigla EU (Endotoxin Units).

Ultrafiltri: filtri generalmente a capillari, utilizzati per rimuovere dall'acqua di diluizione o dal dialisato tutte le particelle con un peso molecolare ≥ 1000 dalton, quindi anche batteri ed endotossine.

Introduzione

Un paziente in dialisi entra in contatto settimanalmente con un'ingente quantità d'acqua tramite il bagno di dialisi, in media 350 litri. È pertanto essenziale che questa soluzione abbia un'elevata qualità e purezza in termini di corretta composizione elettrolitica, bassa concentrazione o assenza di inquinanti chimici organici e inorganici, bassa concentrazione o assenza di batteri, lieviti, funghi ed endotossine.

Per raggiungere questi obiettivi è necessario tenere conto che le caratteristiche chimiche e microbiologiche dell'acqua di rete variano notevolmente da un'area geografica all'altra, a seconda della loro origine (acque di superficie, acque profonde, acque piovane) e dei processi di potabilizzazione. Variazioni sono anche possibili in ogni singolo punto di approvvigionamento in base a fluttuazioni stagionali e per il fatto che gli acquedotti si avvalgono spesso di più fonti che bilanciano a seconda delle necessità.

Il dialisato è il prodotto finale di un complesso processo a più stadi, ognuno dei quali concorre a determinarne la qualità. Un dialisato adeguato è essenziale per prevenire danni acuti e cronici. I primi ci riportano prevalentemente agli esordi dell'emodialisi quando le reazioni pirogeniche non erano rare e non mancavano incidenti, anche mortali, in presenza di gravi anomalie nella composizione del dialisato. Ancora recentemente, tuttavia, sono stati segnalati in letteratura gravi episodi di intossicazione in corso di emodialisi, talora mortali (1-10).

Più insidiosi invece sono i danni cronici e una ricca letteratura ha messo in evidenza l'influenza della composizione e della purezza del liquido di dialisi sullo stato di cronica microinfiammazione uremica (11-14) e sulle sue numerose possibili complicanze come, ad esempio, la denutrizione (15), l'amiloidosi (16), l'anemia (17), le complicanze cardiovascolari (18), l'osteodistrofia (19).

Le responsabilità e i controlli

Le autorità di ambito (Comuni o gruppi di Comuni) affidano la gestione dell'acquedotto locale a un "Gestore" tecnico specializzato che si avvale di laboratori privati per il controllo dei requisiti di purezza delle acque (20). Le Regioni esercitano il controllo attraverso le ASL, il cui braccio operativo è l'ARPA (Agenzia Regionale per la Protezione Ambientale). Il Gestore è responsabile fino al contatore dell'edificio, dopo il quale il responsabile è "l'Amministratore dello stabile" e quindi, nel caso degli ospedali, il Direttore sanitario. La responsabilità della progettazione e della realizzazione degli impianti è a carico delle ditte costruttrici, oltre che dell'amministrazione ospedaliera committente che firma il collaudo, mentre nell'identificazione delle caratteristiche dell'impianto e nella sua conduzione il nefrologo svolge necessariamente un ruolo di particolare importanza. La complessità dell'argomento e le conoscenze tecniche necessarie sono tali che non è pensabile che il nefrologo possa farsi carico di competenze non proprie. Di fronte a questo stato di cose è opportuna una stretta collaborazione tra autorità di ambito, autorità sanitarie, tecnici del settore, tecnici ospedalieri, igienisti, microbiologi e nefrologi, questi ultimi con funzione di coordinamento e di stimolo. Sempre più diffusa è la soluzione del "service" di dialisi onnicomprensivo, in cui anche il dialisato finale viene richiesto alla ditta committente. Con qualunque soluzione organizzativa, tuttavia, il direttore del Centro non può non ritenersi responsabilmente coinvolto nella qualità dell'acqua che è somministrata ai suoi pazienti.

Le normative a disposizione

La qualità dell'acqua per uso umano è regolamentato dal DL 31 del 2 febbraio 2001 entrato in vigore il 25.12.2003 (20). Esistevano in precedenza circolari mini-

steriali (21-23) e decreti regionali (24, 25), che però regolamentavano solo alcuni parametri, mancando un'organica legislazione in materia. Di particolare importanza è la Farmacopea Europea che ha prodotto standard per l'acqua di diluizione, i concentrati per dialisi, le soluzioni per emofiltrazione, emodiafiltrazione e dialisi peritoneale (26-28). La Farmacopea Italiana aveva già recepito in gran parte tali norme, con taluni distinguo (29, 30). Attualmente sono a disposizione le Linee Guida del Piemonte e della Valle d'Aosta (31), del Ministero Francese della salute (32), della Società Spagnola di Nefrologia (33), dell'EDTA (34), dell'EDTNA/ERCA (35), dell'AAMI (36, 37), dell'Associazione Canadese degli Standard (38), ma mancano a tutt'oggi specifiche Linee Guida italiane.

Perché produrre Linee Guida della SIN?

L'assenza di una normativa nazionale costituisce il presupposto per il presente documento che, facendo riferimento soprattutto alle European Best Practice Guidelines (34), tiene conto della realtà nazionale, precedentemente valutata attraverso 2 indagini indipendenti svolte nei Centri dialisi italiani nei periodi 1999-2001 (39) e 2003-2004 (vedi in questo volume a pagina 241). Entrambe le indagini hanno evidenziato una notevole attenzione al problema da parte della grande maggioranza dei Centri del nostro Paese, ma allo stesso tempo un'ampia dispersione nella tipologia e nelle frequenze dei controlli. Questo conferma l'utilità della stesura del presente documento, che intende fornire un contributo al perseguimento della sicurezza del trattamento dialitico, suggerendo percorsi e procedure validate per ottenere la migliore qualità possibile dell'acqua, senza trascurare la razionalizzazione dell'impiego delle risorse e il contenimento dei costi, pur nel rispetto irrinunciabile della qualità.

Acque e soluzioni per dialisi e Sistema Qualità

Al fine di assicurare una qualità costante e ottimale dell'acqua e delle soluzioni di dialisi, è opportuno applicare procedure operative formalmente definite a garanzia che impianti e apparecchiature di dialisi siano:

- Adeguatamente identificati
- Sottoposti periodicamente a controllo e manutenzione
- Non utilizzati, se non correttamente funzionanti
- Controllati e sottoposti a manutenzione da parte di personale competente e addestrato.

L'ottimale è che il flusso di attività e di controlli definiti da queste procedure sia parte di un Sistema Qualità che coinvolga l'intero Centro Dialisi e sia certificato da un revisore esterno (40).

Presupposti pratici per l'implementazione di un simile sistema sono l'esistenza di un piano di monitoraggio che preveda una puntuale registrazione dei controlli e delle atti-

vità di manutenzione riguardanti apparecchiature e sistema di trattamento dell'acqua, e la disponibilità di manuali operativi facilmente comprensibili e consultabili da ogni operatore.

In particolare, i controlli chimici e microbiologici, i principali parametri operativi degli impianti e gli interventi di manutenzione, dovrebbero essere riportati su appositi registri in modo da garantire e documentare il funzionamento del sistema entro limiti costanti di sicurezza. Le procedure operative di conduzione dell'impianto dovrebbero prevedere anche le azioni correttive da mettere in atto in caso di superamento dei livelli di contaminazione massima prefissati, compresa la chiusura temporanea del Centro Dialisi, per situazioni di particolare rischio per i pazienti.

CAPITOLO I

Realizzazione di un impianto di trattamento

Un impianto di produzione dell'acqua per dialisi deve produrre acqua depurata da batteri, endotossine, inquinanti chimici organici e inorganici (31-38). La qualità del prodotto finale dipende da una complessa catena di strutture e procedure, a partire dalle caratteristiche locali dell'acqua di rete.

• Raccomandazione 1.1

Importanza delle caratteristiche dell'acqua di rete

La progettazione o il rifacimento di un impianto di trattamento dell'acqua deve tenere conto delle caratteristiche chimico-fisiche e batteriologiche dell'acqua di rete e delle sue variazioni nel tempo.

La progettazione deve tenere conto delle peggiori condizioni che si possono verificare (B).

Commento alla Linea Guida 1.1

Le caratteristiche delle acque di rete non solo variano notevolmente da zona a zona, ma possono anche presentare variazioni nel corso del tempo (41-44).

In fase di progettazione di un nuovo impianto è necessario pertanto:

- 1) Contattare le autorità locali dell'acqua per conoscere la tipologia delle sorgenti idriche, le modalità del loro utilizzo, i risultati storici degli esami chimici e batteriologici, le variazioni nel tempo dei parametri
- 2) Consultare il Direttore sanitario dell'ospedale (che è la figura responsabile del percorso dell'acqua di rete all'interno dell'ospedale) oppure le equivalenti figure dirigenziali sanitarie per i Centri Dialisi dislocati nel territorio in sedi extraospedaliere.

- 3) Analizzare la situazione locale dell'acqua di rete eseguendo gli esami di base chimici e batteriologici indicati nelle Tabelle III.1 e IV.1.
- 4) In presenza di situazioni di rischio locali inserire nella valutazione di cui al punto precedente altri parametri tra quelli indicati nella Tabella III.2 (vedi Appendice).

• Raccomandazione 1.2

Caratteristiche del sistema di depurazione

Un sistema ottimale di produzione dell'acqua per dialisi prevede un processo di doppia osmosi inversa (bi-osmosi) dell'acqua pre-trattata.

Tutte le componenti dell'impianto debbono essere escludibili, facilmente sanitizzabili, a basso rischio di contaminazione batterica e di formazione del biofilm. A valle di tutti gli stadi del sistema è necessario inserire punti prelievo facilmente accessibili, identificabili e sterilizzabili (B).

Commento alla Linea Guida 1.2

Gli impianti di trattamento dell'acqua si basano su diverse soluzioni tecniche (32-38, 45-48). La scelta della tipologia dell'impianto di trattamento dipende dalle caratteristiche locali dell'acqua, dalle dimensioni del Centro e dalle risorse economiche disponibili. È necessario valutare l'affidabilità e le prestazioni delle singole componenti, la semplicità di gestione, controllo e sanitizzazione dell'intero impianto.

Una descrizione più dettagliata delle componenti ottimali di un sistema di produzione dell'acqua per dialisi, con relativo monitoraggio dello stato di funzionamento, è riportata in Appendice. Schematicamente il processo di produzione si divide in:

Pre-trattamento: ha lo scopo di preservare l'efficacia delle apparecchiature, in particolare delle membrane dell'osmosi inversa, dai danni provocati da impurità fisico-chimiche e da sostanze, organiche e non, presenti nell'acqua di rete. Un accurato pre-trattamento si riflette quindi positivamente sulla economicità della gestione dell'intero impianto oltre che sulla qualità finale dell'acqua. Normalmente gli stadi di pre-trattamento sono rappresentati da:

- Clorazione
- Filtrazione
- Addolcimento
- Adsorbimento-declorazione
- Microfiltrazione.

In relazione alla qualità dell'acqua di rete può rendersi necessario l'inserimento a monte di altri elementi (filtrazione a quarzite).

Alcune tipologie di impianto non prevedono la clorazione, ma adottano sistemi di disinfezione integrata chi-

mica e fisica – in genere a calore – a frequenza ravvicinata.

Lo stoccaggio dell'acqua di rete nella fase di pre-trattamento è consigliabile soprattutto nelle zone a rischio di siccità.

Trattamento: è il processo principale del sistema che consente la rimozione dall'acqua pre-trattata di ioni e sostanze organiche a livelli tali da rientrare nei limiti previsti dalla Farmacopea: l'osmosi inversa è il sistema più efficace e sicuro. Ottimale è la disponibilità nell'impianto di due unità osmotiche in grado ognuna di produrre acqua trattata sufficiente per tutte le postazioni dialitiche. Un loro funzionamento alternativamente in parallelo rappresenta un elemento di sicurezza per la continuità dell'erogazione dell'acqua trattata in caso di avaria di una delle due unità. Un funzionamento in serie migliora ulteriormente la depurazione ed è particolarmente importante quando si utilizzano dializzatori con membrane high-flux e tecniche dialitiche extracorporee con produzione on-line della soluzione di reinfusione.

• Raccomandazione 1.3

Caratteristiche del sistema di distribuzione

È necessario che la configurazione, la geometria e i materiali del sistema di distribuzione dell'acqua trattata concorrano a ridurre al minimo il rischio di stagnazione del flusso, con conseguente contaminazione batterica e formazione di biofilm, e a impedire l'assorbimento e il rilascio tardivo di disinfettanti e di contaminanti. I materiali utilizzati non devono essere soggetti a deterioramento precoce (B).

Commento alla Linea Guida 1.3

L'anello di distribuzione consente l'approvvigionamento dell'acqua trattata ai monitor. Un'attenta realizzazione di questa componente dell'impianto è fondamentale per determinare la qualità complessiva dell'acqua di dialisi. Il circuito deve essere realizzato in modo da prevenire il più possibile la crescita microbica e la formazione del biofilm (49-52). A tal fine sono indicate le seguenti caratteristiche:

- 1) Una configurazione ad anello chiuso, senza cioè ramificazioni con punti di stagnazione che favoriscono la crescita batterica, con una pendenza tale da evitare la formazione di bolle d'aria e il ristagno di acqua nel sistema.
- 2) Un tragitto il più diretto possibile che eviti brusche curvature.
- 3) L'utilizzo di materiali inerti che non rilascino composti chimici, come alluminio, rame, piombo o zinco, che abbiano bassa rugosità e sezioni opportune a mantenere elevata la velocità di scorrimento con moto turbolento.

La saldatura fra le varie componenti dell'anello dovrebbe

essere del tipo "testa a testa" al fine di evitare la formazione di scalini, intercapedini, cordoni di collante, materiale di guarnitura ecc., sedi di "annidamento" del biofilm.

Un punto particolarmente critico è costituito dal collegamento fra l'anello e i monitor di dialisi: tale segmento è in genere costituito da un tubo flessibile retinato il cui interno rugoso favorisce la colonizzazione batterica e la formazione del biofilm. Per tale segmento è fortemente consigliato l'utilizzo di materiali a bassa rugosità.

Una misura essenziale per prevenire la contaminazione dell'impianto di distribuzione è il ricircolo continuo o periodico dell'acqua anche nelle ore di chiusura del Centro.

I materiali più correntemente utilizzati nella realizzazione dell'anello di distribuzione dell'acqua sono:

- Acciaio inox
- PVDF (Polivinilidene fluoruro)
- PEX (Polietilene reticolato)
- PVC (Polivinilcloruro) sanitario.

L'acciaio AISI 316 e il PVDF sono i materiali più costosi, ma anche gli unici che consentono la disinfezione termica ad elevata temperatura (vapore >120 °C) senza subire alterazioni strutturali. L'acciaio garantisce nel tempo la maggiore stabilità termica al vapore. Il PEX, meno costoso dei precedenti, consente l'utilizzo di acqua calda ma non di vapore, e si caratterizza per la sua duttilità in fase di montaggio, che tuttavia non impedisce il formarsi di scalini a livello delle giunzioni. Alcuni disinfettanti tendono ad essere assorbiti dal PVC e la loro eliminazione col risciacquo risulta più difficoltosa e può essere incompleta. Il deterioramento delle condutture in PVC ne consiglia la periodica sostituzione non oltre i 5-7 anni di utilizzo. Per queste motivazioni l'uso del PVC nei nuovi impianti è sconsigliato.

CAPITOLO II

Condizione di un impianto di trattamento

• Raccomandazione 2.1

Manutenzione e controlli periodici

Per ottenere una qualità costante e ottimale dell'acqua di dialisi, è necessario definire e rispettare precise procedure di manutenzione dell'impianto e un piano di regolari controlli chimici e microbiologici dell'acqua, che preveda le misure correttive da assumere in caso di deviazioni dagli standard raccomandati.

Il Responsabile Medico e il Responsabile Infermieristico del Centro Dialisi dovrebbero partecipare all'elaborazione di queste procedure e certificarne il rispetto (C).

Commento alla Linea Guida 2.1

È raccomandabile che ogni Centro Dialisi abbia un piano di manutenzione formalmente definito in relazione alla tipologia dell'impianto e alle caratteristiche dell'acqua di rete.

Tale piano di manutenzione dovrebbe comprendere:

- L'individuazione dei soggetti responsabili, interni o esterni al Centro, formalmente individuati e adeguatamente addestrati
- Le operazioni da effettuare con modalità e frequenza specificate
- Le misure critiche ai fini della qualità dell'acqua (con relativi limiti di sicurezza e modalità di calibrazione/taratura)
- La registrazione su appositi documenti (schede, registri ecc.) dei controlli tecnici effettuati.

In generale, il processo di manutenzione dovrebbe prevedere:

- a) La *manutenzione ordinaria* con sostituzione programmata dei prodotti di consumo (salamoia, carbone attivo, disinfettanti ecc), e delle parti usurabili (filtri, valvole ecc.)
- b) La *manutenzione preventiva* con regolare, periodico controllo delle parti idriche, meccaniche ed elettroniche
- c) La *manutenzione correttiva*.

Ulteriori dettagli riguardanti le procedure di manutenzione sono riportati in Appendice.

È raccomandabile inoltre che anche i risultati dei periodici controlli chimici e microbiologici (vedi Capitoli III e IV) e delle operazioni di verifica più frequenti dell'impianto (per esempio, durezza post addolcitore, cloro totale dopo dechlorazione, conducibilità dell'acqua depurata ecc.) solitamente effettuate dallo staff tecnico e infermieristico, siano registrate su appositi documenti.

Al Direttore del Centro compete la responsabilità finale di decidere se l'acqua fornita dall'impianto possa essere utilizzata per il trattamento dei pazienti.

Infine, dovrebbero essere previste misure correttive da mettere in atto nell'eventualità che i risultati dei controlli chimici e microbiologici dell'acqua non soddisfino gli standard prefissati. Queste misure correttive dovrebbero prevedere dei livelli di guardia, definiti in base ai controlli storici, più bassi rispetto ai livelli d'inquinamento massimi consentiti.

• Raccomandazione 2.2

Disinfezione

È necessario che l'impianto di trattamento e distribuzione dell'acqua di dialisi sia sottoposto ad un periodico, regolare, efficace e documentato processo di disinfezione.

La frequenza della disinfezione dovrebbe essere almeno mensile (B).

Commento alla Linea Guida 2.2

L'acqua prodotta dall'osmosi inversa ha un'eccellente qualità chimica e microbiologica: il problema è come mantenere questo livello di qualità in modo efficace e costante. Ciò è relativamente facile per la qualità chimica, ma più difficile per quella microbiologica. L'unico sistema per ottenere bassi livelli di contaminazione microbica dell'impianto di trattamento e distribuzione dell'acqua è la disinfezione preventiva, più frequentemente possibile. Per questo motivo le membrane dell'osmosi devono essere sottoposte a un periodico processo di disinfezione e pulizia, per evitare l'inquinamento del loro lato pulito e prevenire incrostazioni e intasamento. Inoltre, il processo di disinfezione dovrebbe coinvolgere l'intero sistema di distribuzione, inclusa la linea di raccordo all'apparecchiatura di dialisi. Se la disinfezione non è effettuata con regolarità, i microrganismi aderiscono alla superficie delle tubature e producono una matrice organica polimerica, il biofilm, che rappresenta una sorgente di continua contaminazione e una barriera molto resistente all'azione degli agenti disinfettanti (49-52).

L'acqua di rete ha, in genere, un livello d'inquinamento microbico accettabile (53) che è, però, peggiorato dall'impianto di pre-trattamento che, per l'ampia superficie dei suoi componenti (filtri, addolcitori, carbone attivo) e i lenti flussi, favorisce la crescita microbica. Le caratteristiche tecniche dell'impianto di depurazione e distribuzione e la strategia di manutenzione e disinfezione dello stesso condizionano in modo determinante la qualità microbiologica dell'acqua di dialisi e la prevenzione del biofilm (49, 50, 54). Quanto maggiore è l'inquinamento dell'acqua di dialisi, tanto più alto è il rischio d'inquinamento del dialisato (55).

Per la disinfezione degli impianti, è possibile usare agenti chimici (disinfettanti a base di cloro, derivati delle aldeidi, acido peracetico, ozono ecc.) e fisici, come il calore (acqua calda e vapore) e i raggi ultravioletti. Tipo d'agente disinfettante, sua concentrazione e durata d'azione dovrebbero essere scelti in base ai materiali e alle caratteristiche tecniche dell'impianto, in accordo con quanto raccomandato dal costruttore.

Nel caso in cui l'uso di disinfettanti chimici sia raccomandato dal costruttore, questi dovrebbe indicare anche i test per la ricerca di disinfettanti residui cui sottoporre l'acqua prima di utilizzarla per la dialisi.

L'efficacia del processo di disinfezione dovrebbe essere regolarmente verificata con test microbiologici adeguati (vedi Capitolo IV) effettuati prima della disinfezione, cioè nelle peggiori condizioni per quanto riguarda la contaminazione microbica. In caso di livelli di contaminazione ripetutamente superiori a quanto raccomandato, il processo di disinfezione dovrebbe essere rivalutato e, se necessario, aggiornato.

La disinfezione dovrebbe essere un'operazione di routine effettuata in accordo con le raccomandazioni del costruttore.

re e i risultati del monitoraggio batteriologico: è, comunque, raccomandabile che osmosi e sistema di distribuzione dell'acqua di dialisi siano disinfettati con cadenza almeno mensile.

Ulteriori dettagli riguardanti le procedure di disinfezione sono riportati in Appendice.

CAPITOLO III

Qualità chimica

• Raccomandazione 3.1

Requisiti di base delle acque

3.1.1

In emodialisi per diluire le soluzioni concentrate si utilizza acqua potabile trattata che rispetti i requisiti della Farmacopea Europea (B).

3.1.2

La purezza chimica dovrebbe essere valutata in almeno due punti: 1) acqua di rete all'ingresso al sistema di depurazione; 2) acqua trattata a valle dell'impianto di osmosi (C).

Commento alla Linea Guida 3.1

È noto da tempo che l'acqua per diluire i sali concentrati, utilizzati nella preparazione delle soluzioni dialitiche, espone al rischio di trasferire al paziente vari contaminanti chimici. Per ovviare a tali rischi sono stati fissati a livello nazionale e internazionale i limiti massimi accettabili per vari contaminanti di documentata o potenziale tossicità (20-38, 56, 57).

In Italia i limiti sono fissati sia dal Ministero della Sanità, mediante la definizione dei valori di parametro da rispettare per l'acqua potabile (20) e direttive specifiche per le soluzioni di dialisi (21-23), sia dalla Farmacopea (26-30).

Nonostante la presenza di normative e Linee Guida, la letteratura scientifica dimostra chiaramente la difficoltà nel rispettare i parametri (42, 54, 58) e come le intossicazioni non rappresentino eventi confinati al passato, ma gravi episodi verificatisi anche recentemente (1-10).

L'utilizzare acqua di potabilità garantita e il rispetto dei limiti della Farmacopea rappresentano quindi il criterio minimo per garantire un'acqua di diluizione di qualità adeguata per un moderno trattamento dialitico.

Al fine di individuare i parametri chimici da controllare, si ritiene utile suddividere le sostanze disciolte nell'acqua in quattro categorie, a seconda della provenienza:

- 1) Di origine naturale
- 2) Di derivazione antropica
- 3) Prodotti utilizzati nel processo di potabilizzazione
- 4) Sottoprodotti formati nel trattamento di potabilizzazione.

Si intendono come sostanze di origine naturale quelle provenienti dall'ambiente per le caratteristiche geologiche di una certa zona e che possono quindi caratterizzare certe falde acquifere; comprendono quindi sia sostanze organiche sia inorganiche naturali. Le sostanze di derivazione antropica provengono invece dall'inquinamento delle falde più o meno profonde e dei corsi d'acqua superficiali da parte dell'attività umana urbana, industriale e agricola, e comprendono quindi fitofarmaci, fertilizzanti, solventi derivati da industrie e aree urbane. Alla terza categoria appartengono i prodotti impiegati nel processo di potabilizzazione quali l'ipoclorito di sodio, il biossido di cloro, l'alluminio usato come chiarificante. La quarta categoria comprende i derivati dei prodotti impiegati per la potabilizzazione dell'acqua; tra questi i Trialometani (THM) quali Cloroformio, Bromoformio, Diclorobromometano, Dibromoclorometano, sottoprodotti della disinfezione con Ipoclorito di Sodio. Il Cloruro di vinile e il Benzo-apirene sono rilasciati rispettivamente dalle tubature in PVC e dalle catramature delle condutture utilizzate in passato nella rete idrica.

La Tabella III.1 propone una sintesi dei parametri da monitorare, che, assumendo come garantita la potabilità dell'acqua fornita dall'acquedotto, si limiti alle raccomandazioni della Farmacopea, allo scopo di fornire quella che dovrebbe essere la base minima comune dei controlli da effettuare direttamente da parte dei nefrologi.

I punti di prelievo per il monitoraggio della qualità delle acque di dialisi indicati nella raccomandazione 3.1.2 e nella Tabella III.1 rappresentano il minimo raccomandato per garantire la qualità dell'acqua prodotta. Punti di prelievo intermedi tra l'ingresso all'impianto e il prodotto finito costituiscono una modalità di valutazione dell'efficacia dei singoli componenti dell'impianto di trattamento. Il campionamento in questi punti supplementari è pertanto indicato nella valutazione dei risultati dell'acqua di diluizione che eccedano i livelli di contaminazione prefissati.

Alcune determinazioni chimiche rappresentano indicatori di funzionalità dell'impianto e necessitano di monitoraggio ravvicinato, a volte giornaliero, in punti specifici indipendenti da quelli programmati per la qualità dell'acqua prodotta.

• Raccomandazione 3.2

Requisiti aggiuntivi delle acque in relazione alla situazione locale

3.2.1

È opportuno che il medico responsabile del Centro attivi un sistema multidisciplinare di controllo periodico della qualità chimica dei liquidi di dialisi.

Qualora esista una potenziale tossicità per i pazienti in dialisi sulla base di specifici problemi locali o della acquisizione di conoscenze scientifiche è competenza del medico responsabile del Centro Dialisi, in accordo con il Responsabile di Settore, definire:

- Contaminanti aggiuntivi

- Livelli di contaminazione più restrittivi
- Periodicità di controlli diversi rispetto a quelli indicati dalla legislazione per l'acqua potabile e dalla Farmacopea Europea (C).

Commento alla Linea Guida 3.2

Il DL 31/2001 (20) stabilisce che l'ASL competente deve controllare, oltre gli esami di routine e di verifica, anche i livelli delle sostanze potenzialmente a rischio in quella specifica area di competenza.

È evidente che in ambito nazionale vi possono essere situazioni alquanto diverse e che è compito del medico responsabile della dialisi assicurarsi che vengano monitorati i parametri di interesse dialitico.

È quindi auspicabile che il nefrologo responsabile del Centro instauri un dialogo sia con l'ASL territorialmente competente per avere indicazione delle caratteristiche dell'acqua di rete, sia con la Regione o Provincia autonoma che annualmente deve comunicare al Ministero della Salute e dell'Ambiente le informazioni relative ai casi di non conformità dell'anno precedente. La realtà a volte complessa di un sistema può richiedere, ai fini di una maggiore acquisizione di informazioni, un dialogo con l'Ente gestore del servizio idrico locale.

Tutto ciò perché a livello locale, a causa di insediamenti industriali e agricoli, per determinati tipi di trattamento effettuati o per particolari esposizioni a sostanze ambientali tossiche, potrebbe essere necessario definire il monitoraggio di particolari parametri analitici con una frequenza variabile in funzione del rischio espositivo. La collaborazione con l'ASL territorialmente competente ed eventualmente con gli erogatori e i gestori della rete idrica è pertanto fondamentale per individuare precocemente i potenziali rischi o essere informati di variazioni apportate nei processi di captazione, purificazione, disinfezione e distribuzione dell'acqua di rete.

La Tabella III.2 (vedi Appendice), integra la Tabella III.1 riportando altri parametri che recepiscono per quel che riguarda l'acqua di rete, le indicazioni più recenti della legislazione italiana, e per quel che riguarda i liquidi di dialisi anche le indicazioni fornite da altre fonti oltre alla Farmacopea.

Nel caso di un impianto di nuova costruzione o di sostanziali modifiche di uno esistente, sia la periodicità che i parametri raccomandati in Tabella III.1 sono da ridefinire in rapporto al processo di validazione dell'impianto stesso da parte del costruttore.

Il programma di monitoraggio include rapporti di consulenza con gli erogatori e i gestori dell'acqua di rete, ed il coinvolgimento di diverse figure professionali del settore tecnico e sanitario dell'Azienda sanitaria di appartenenza, così da definire protocolli comuni di assicurazione e miglioramento di qualità.

• Raccomandazione 3.3

Requisiti di dialisato, concentrati, soluzioni infusionali

3.3.1

Il monitoraggio della qualità del dialisato finale costituisce parte del sistema di controllo di qualità dei liquidi di dialisi (C).

3.3.2

Le soluzioni commerciali di sali concentrati e di soluzioni infusionali per emofiltrazione ed emodiafiltrazione devono essere conformi alla Farmacopea e rispettarne, come minimo, i limiti di contaminazione chimica (B).

3.3.3

La sicurezza del trattamento dialitico richiede che ogni disinfettante sia completamente eliminato in ogni seduta di dialisi (B).

Commento alla Linea Guida 3.3

Lo scopo del sistema di assicurazione e miglioramento qualità dei liquidi di dialisi è quello di ottenere un dialisato esente da contaminanti chimici e microbiologici, biologicamente non tossico e inerte. Accanto all'acqua per diluizione i possibili vettori di inquinanti chimici sono rappresentati dai sali concentrati e dalle soluzioni infusionali. Entrambi questi prodotti commerciali sono regolati dalla Farmacopea Europea (26-28) e la documentazione di conformità è a carico del fornitore.

L'utilizzo di disinfettanti chimici è la metodica più diffusa sia per la disinfezione periodica dell'impianto di produzione di acqua per dialisi sia per quella dei monitor. Le modalità di utilizzo dei diversi prodotti debbono essere in accordo con le procedure di manutenzione definite dai produttori di impianti o di monitor, per evitare la presenza di residui chimici potenzialmente dannosi per il paziente (8-10). La valutazione dell'assenza di residui può essere effettuata con l'utilizzo di strisce reattive di adeguata sensibilità e specifiche per il tipo di disinfettante usato.

• Raccomandazione 3.4

Prelievi e analisi

Le modalità di prelievo per ogni singolo parametro debbono essere codificate in accordo con il laboratorio.

Le metodiche analitiche utilizzate debbono essere conformi alle indicazioni del D. Leg. 31/2001. Le determinazioni debbono essere eseguite in laboratori certificati (B).

TABELLA III.1 - I CONTAMINANTI CHIMICI INDICATI NELLA FARMACOPEA: PARAMETRI, LIMITI, SEDI E FREQUENZA DI MONITORAGGIO ^(*)

Categoria del Contaminante	Parametro	Unità di Misura	Sede di monitoraggio e livello massimo accettabile		
			Acqua di rete (frequenza annuale)	Acqua di diluizione (frequenza semestrale) ^(*)	
			Livello max	Livello max	
1) Origine naturale	<i>Inorganici:</i>	Calcio	mg/L	2	
		Cloruro	mg/L	250	
		Ioni Idrogeno	Unità pH	6.5 ÷ 9.5	4.4 ÷ 7.4
		Fluoruro	mg/L	1.5	0.2
		Magnesio	mg/L		2
		Potassio	mg/L		2
		Sodio	mg/L	200	50
		Solfato	mg/L	250	50
2) Origine antropica	<i>Inorganici:</i>	Mercurio	mg/L	0.001	0.001
		Piombo	mg/L	0.01 (0.025 fino al 25/12/2013)	0.1
		Nitrati (come NO ₃)	mg/L	50	2
		Ammonio	mg/L	0.5	0.2
		<i>Organici:</i>	Composti organo-alogenati totali ^(*)	µg/L	30
3) Prodotti utilizzati per la potabilizzazione	<i>Inorganici:</i>	Alluminio	mg/L	0.2	0.01
		Cloro totale	mg/L	0.2	0.1
4) Sottoprodotti del trattamento di potabilizzazione	<i>Inorganici:</i>	Zinco	mg/L		0.1
		<i>Organici:</i>	Trialometani o THM tot.	µg/L	30

Note:

(¹) Sono elencati soltanto i contaminanti e i relativi valori di riferimento indicati dalla Farmacopea per l'acqua trattata e dalle Circolari Ministeriali. I valori di riferimento per l'acqua di rete sono desunti dal DL 31/2001 (20), ma non sono citati tutti gli altri contaminanti previsti dallo stesso DL 31/2001 per l'acqua di rete, che si assume siano garantiti dagli organi deputati al controllo.

(²) Sulla necessità di una frequenza semestrale anziché annuale di questi controlli non è stato raggiunto un accordo unanime né tra gli estensori di questo documento, né tra i revisori. Pertanto, in presenza di ristrettezze di budget o di difficoltà operative, si fa presente che una parte degli esperti giudica "sufficiente" una frequenza annuale.

(³) La Circolare Ministeriale (23) e il DL 31/2001 (20) dispongono di controllare i seguenti composti organo-alogenati: Diclorometano; 1,1,1-tricloroetano o Metilcloroformio; 1,1,2-tricloroetilene o Trielina; Trialometani: Cloroformio o Triclorometano; Diclorobromometano; Dibromoclorometano; Bromoformio o Tribromometano.

(⁴) Il valore è inteso come somma dei Composti organo-alogenati totali, inclusi i Trialometani.

TABELLA IV.1 - CONTROLLI MICROBIOLOGICI

Esame	Acqua di rete		Acqua trattata (inizio e fine anello di distribuzione)		Dialisato standard		Dialisato ultrapuro	
	Valore di riferim.	Frequenza	Valore di riferim.	Frequenza	Valore di riferim.	Frequenza	Valore di riferim.	Frequenza
Batteri UFC/mL a 22 °C	<100	ogni 6 mesi	<100	mensile	<100		<0.1	
						ogni 4 mesi in ogni monitor		ogni 2 mesi in ogni monitor su cui vengono effettuati trattamenti
Muffe e lieviti/mL	-	-	<10	ogni 6 mesi	<10		0	on-line
Endotossine UI/mL	-	-	<0.25	mensile	<0.25		<0.03	

Note:

- 1) Sia gli estensori del documento, sia i revisori sono divisi sulla reale necessità di un programma così impegnativo. Pertanto, in presenza di ristrettezze di budget o di difficoltà operative, una parte degli esperti ritiene corretto a) evitare la ricerca specifica di muffe e lieviti riservandola a casi particolari o sospetti, b) evitare la determinazione delle endotossine nel dialisato standard in assenza di febbre e brividi.
- 2) Se i valori di riferimento sono superati è opportuno procedere all'identificazione microbiologica.

Commento alla Linea Guida 3.4

Il campionamento dell'acqua per le analisi chimiche deve essere fatto tenendo conto della possibilità di inquinamento del campione per i microinquinanti o della dispersione per i contaminanti volatili. Occorre pertanto utilizzare contenitori concordati con il laboratorio che eseguirà la determinazione e seguire procedure di campionamento protocollate.

I laboratori dell'ARPA sono quelli che normalmente sono deputati al monitoraggio della qualità delle acque destinate al consumo umano e dispongono quindi delle metodiche analitiche richieste. In ogni caso il D. Leg. 31/2001 all'Allegato III fissa sia i metodi di analisi specifici CEN/ISO sia i requisiti per l'analisi dei parametri non inclusi tra i precedenti (20).

I laboratori di analisi devono seguire procedure di controllo analitico della qualità a norma dell'Art. 6 punto 5 del DL 31/2001 (20).

Per alcuni parametri di rilievo più frequente (conducibilità, durezza, cloro) è possibile effettuare un monitoraggio on-line con apparecchiature certificate e sottoposte a periodica validazione e manutenzione, così come è possibile utilizzare strisce reattive di adeguata sensibilità a lettura semi-quantitativa. La determinazione con strisce reattive non

sostituisce per il cloro la determinazione chimica semestrale del laboratorio.

CAPITOLO IV

Qualità microbiologica

• Raccomandazione 4.1

Importanza della purezza microbiologica dei liquidi di dialisi

Un'elevata purezza microbiologica dei liquidi di dialisi rappresenta un requisito fondamentale nella qualità del trattamento dialitico.

La qualità batteriologica dei liquidi di dialisi deve essere oggetto di regolari controlli con metodiche adeguate (B).

Commento alla Linea Guida 4.1

Alcune sostanze biologicamente attive prodotte dai batteri hanno la possibilità di attraversare le membrane dialitiche

in determinate condizioni (59-61). Di qui l'importanza di un'elevata qualità microbiologica del dialisato: in particolare le endotossine e i loro frammenti sono chiamati in causa, in dialisi, come origine di numerosi effetti negativi, dalle reazioni pirogeniche – un tempo frequenti ed oggi pressoché scomparse nelle nostre dialisi – alla cronica microinfiammazione (11-14) possibile causa di numerose complicanze quali, ad esempio, la denutrizione (15), l'amiloidosi (16), l'anemia (17), le complicanze cardiovascolari (18), l'osteodistrofia (19).

La purezza microbiologica del dialisato dipende da numerosi fattori, quali caratteristiche dell'acqua di rete, composizione e geometria dell'impianto, modalità e frequenze dei cicli di disinfezione dell'impianto e dei monitor di dialisi.

La Tabella IV.1 riporta i parametri da controllare, la loro frequenza, i siti di prelievo e rappresenta il punto d'incontro raggiunto dal gruppo di stesura nel conciliare qualità del trattamento, praticità di gestione e costi. La potabilità dell'acqua di rete è il presupposto iniziale del processo di trattamento e deve essere garantita dal gestore dell'acquedotto. Periodici incontri con il gestore sono utili per conoscere le potenziali fonti di inquinamento e ottenere i risultati dei doppi controlli batteriologici sull'acqua di rete stabiliti dal DL 31 del 2 febbraio 2001 (20), controlli che il gestore esegue in "laboratori analisi interni", e le ASL solitamente in laboratori ARPA. Auspicabile è la situazione in cui si riesce a includere il punto d'arrivo dell'acqua nell'edificio ospedaliero tra i siti di regolare controllo da parte del gestore e delle ASL. Anche se l'acquedotto è tenuto a fornire acqua batteriologicamente potabile, si è ritenuto opportuno che lo stesso Centro Dialisi esegua propri controlli dell'acqua di rete nel locale trattamento acque, pur con una frequenza solo semestrale, come ulteriore verifica e per controllare l'idoneità della rete interna di cui è responsabile il Direttore Sanitario.

Poiché un inquinamento batteriologico può derivare non solo dall'acqua trattata, ma anche dai monitor o dai concentrati, sono stati previsti controlli a rotazione ogni 4 mesi su tutti i monitor del parco macchine, prelevando il dialisato finale prima del suo ingresso nel dializzatore.

I valori di riferimento batteriologici ed endotossinici del dialisato (carica batterica <100 UFC/mL, concentrazione endotossinica <0.25 UI/mL) sono riportati dalla Farmacopea (26), ma è evidente che l'evoluzione tecnologica nel settore consente già oggi in molti Centri di ottenere risultati propri del dialisato ultrapuro (carica batterica <0.1 UFC/mL, concentrazione endotossinica <0.03 UI/mL).

Il momento più adatto per eseguire i controlli batteriologici, sia dell'acqua, sia del dialisato, è quello che immediatamente precede un ciclo di disinfezione, al fine di cogliere la situazione più sfavorevole.

In presenza di carica batterica e/o concentrazione endotossinica superiori ai limiti raccomandati, è necessario estendere le indagini batteriologiche a più punti dell'im-

pianto: a) post addolcitore, b) post dechloratore, c) postsmosi a valle delle tubature di collegamento anello di distribuzione-monitor (particolarmente nell'ultimo rubinetto dell'anello).

Durante la fase di validazione di un nuovo impianto e dopo ogni modifica al circuito o alle apparecchiature, i controlli dovrebbero essere più frequenti. In presenza di monitor e di circuiti di distribuzione potenzialmente a rischio di inquinamento l'attenzione dovrebbe essere maggiore.

Una positività batteriologica persistente può essere spia di presenza di biofilm all'interno del sistema di distribuzione, che dovrebbe essere ricercato e se possibile eliminato con disinfettanti e disincrostanti. In alcuni casi, tuttavia, è necessario ricorrere alla sostituzione delle tubature perché il biofilm è più agevole da prevenire (con l'adozione di materiali idonei, adeguati impianti di depurazione, frequenti disinfezioni) che da eliminare.

Per una corretta valutazione della qualità batteriologica dei liquidi di dialisi è opportuno utilizzare modalità di campionamento adeguate (vedi Appendice) e specifiche tecniche microbiologiche con l'impiego di terreni poveri di nutrienti e prolungati tempi di coltura (vedi Appendice).

• Raccomandazione 4.2

Ruolo dei monitor nel determinare la qualità microbiologica del dialisato

Una periodica disinfezione del monitor di dialisi riduce la possibilità di una crescita microbica all'interno dell'apparechiatura.

Ultrafiltri all'interno dei monitor posti sulla linea del dialisato sono di grande importanza per ridurre ulteriormente la concentrazione batterica ed endotossinica (B).

Commento alla Linea Guida 4.2

Il circuito idraulico all'interno dei monitor può essere sede di crescita microbica facilitata dal riscaldamento del dialisato. Le moderne apparecchiature sono progettate per contrastare questo fenomeno con l'evitare aree stagnanti, mantenendo un'elevata velocità di scorrimento all'interno delle tubature, realizzate con materiali a bassa rugosità. Una regolare e periodica disinfezione chimica e/o a caldo delle apparecchiature dopo ogni utilizzo, dopo interventi di manutenzione e periodi di inattività, è cruciale per ottenere un'elevata qualità microbiologica del dialisato. Anche le apparecchiature di scorta devono essere disinfettate periodicamente (almeno ogni 48 ore).

Il passaggio del dialisato attraverso membrane, in genere di polisulfone o poliamide, poste prima dell'ingresso nel dializzatore (62, 63), abbatta la concentrazione batterica ed endotossinica della soluzione dializzante

rispettivamente di 10^9 e 10^2 consentendo di ottenere un dialisato ultrapuro (37). La presenza di questi dispositivi non deve tuttavia indurre il nefrologo a ridurre l'attenzione alle altre componenti del processo di trattamento dell'acqua. La maggioranza degli attuali monitor di dialisi dispone di tali ultrafiltri; alcuni monitor sono dotati di un ultrafiltro all'ingresso dell'acqua trattata nell'apparecchiatura.

Gli scarichi delle apparecchiature del tipo "a pioggia" sono un utile accorgimento per impedire la contaminazione retrograda del dialisato.

• Raccomandazione 4.3

Requisiti batteriologici per la reinfusione on-line

Nei trattamenti extracorporei con reinfusione on-line del dialisato è necessario utilizzare apparecchiature certificate per tale impiego, seguire le istruzioni di utilizzo e di disinfezione ed eseguire specifici controlli batteriologici ed endotossinici al fine di garantire l'infusione in vena di una soluzione sicuramente sterile (B).

Commento alla Linea Guida 4.3

I *medical devices* che posseggono un marchio CE, in base al documento "European Community Directive for Medical Devices" (64) devono essere dichiarati "sicuri" dai produttori. Pertanto, nel caso particolare delle apparecchiature per HF ed HDF on-line, risulta corretto utilizzare tali apparecchiature per gli scopi per cui sono state realizzate, purché si seguano rigorosamente le istruzioni di conduzione del trattamento, disinfezione e manutenzione indicate dal produttore nel manuale d'uso (65, 66).

L'infusato deve avere caratteristiche di liquido sterile (vedi Glossario). Per verificare tale condizione sarebbe necessario eseguire una coltura con filtrazione su 1000 litri di soluzione. Poiché tale procedura è pressoché impossibile da effettuare, si è ritenuta adeguata la scelta dall'AAMI (37) che consiste nel verificare che il dialisato nelle tecniche on-line abbia le caratteristiche di soluzione ultrapura. Il dialisato ultrapuro, infatti, prima di venir reinfuso nel paziente, è sottoposto a una successiva ultrafiltrazione che ne garantisce sterilità ed apirogenicità (67, 68).

La frequenza dei controlli di ogni monitor on-line dovrebbe essere bimestrale dopo una fase di validazione della metodica in cui è prudenziale una frequenza mensile.

In Appendice sono indicate le norme che è necessario seguire per una conduzione ottimale delle metodiche on-line.

• Raccomandazione 4.4

Requisiti batteriologici per la dialisi domiciliare

L'acqua utilizzata per la dialisi domiciliare dovrebbe possedere le stesse caratteristiche di sicurezza batterio-

logica (oltreché chimico-fisica) dell'acqua utilizzata nei Centri Dialisi (B).

Commento alla Linea Guida 4.4

La frequenza dei controlli batteriologici (oltreché chimico-fisici) dovrebbe essere uguale a quella del centro di riferimento, salvo particolari necessità in base alle caratteristiche locali dell'acqua di rete.

Le problematiche relative all'acqua di dialisi possono rappresentare un ostacolo alla diffusione di questa importante metodica, infatti:

- In alcune aree, specie rurali, la qualità dell'acqua di rete non è ottimale o non ha caratteristiche costanti nel tempo
- L'utilizzo delle apparecchiature domiciliari è discontinuo con maggiore possibilità di inquinamento batterico; paziente e partner devono assicurare una regolare disinfezione seguendo protocolli formalmente condivisi
- La configurazione dell'impianto di depurazione deve adattarsi alle condizioni locali dell'acqua di rete.

È opportuno utilizzare unità singole di trattamento dell'acqua costituite da osmosi inversa e dechloratore, importante perché l'entità della clorazione dell'acqua potabile in alcuni comuni non è costante. Quando la durezza dell'acqua di rete lo consente, è preferibile evitare l'uso di addolcitori che aumentano la complessità di gestione dell'impianto e sono spesso fonte di contaminazione batterica. L'utilizzo di deionizzatori a cartucce è sconsigliabile, sia per la loro breve durata, sia per la scarsa efficacia. Le stesse cartucce possono costituire, se non sanificate regolarmente, un *pabulum* per lo sviluppo microbico.

APPENDICE

Appendice Capitolo I

Gli impianti di trattamento dell'acqua dovrebbero essere collocati in locali riscaldati per impedire che l'acqua scenda sotto i 5 °C, con poca luce per evitare lo sviluppo d'alghie nei sistemi di filtrazione, prossimi alla sala dialisi per ridurre la lunghezza dell'impianto di distribuzione, con pareti impermeabili e pavimento dotato di un adeguato sistema di drenaggio per fare fronte a possibili perdite idriche.

Un sistema di trattamento dell'acqua destinata alla dialisi è composto di diverse parti che, in linea generale, sono:

Pre-trattamento: *Clorazione, Filtrazione, Stoccaggio, Ad-*

dolcimento, Dechlorazione, Microfiltrazione

Trattamento: *Osmosi inversa, Deionizzazione*

Distribuzione: *Anello di distribuzione*

Quadro di controllo.

1) Pre-trattamento

1.1 Clorazione

La clorazione dell'acqua di rete, in entrata all'impianto, ha le funzioni di seguito elencate.

1) Disinfettare l'acqua circolante nell'impianto per prevenire la proliferazione microbica negli stadi successivi del trattamento.

2) Ossidare sostanze organiche e inorganiche, frequentemente presenti nell'acqua, aumentandone la stabilità e sottraendo ai microrganismi un substrato di crescita.

3) Stabilizzare il pH dell'acqua tra 5 e 8.5, per migliorare il funzionamento del dechloratore e dell'osmosi inversa: un pH >8.5, in presenza di cloramine, rende meno "adsorbitivo" il carbone del dechloratore ed accelera il decadimento funzionale delle membrane dell'osmosi.

Il trattamento di clorazione dell'acqua in entrata è comunemente realizzato mediante una pompa dosatrice. Il tipo di pompa più diffuso è quello a dosaggio proporzionale che immette in circolo una quantità dosata di sodio ipoclorito, sotto il controllo di un contatore ad impulsi proporzionali al flusso d'acqua che attraversa la pompa.

La concentrazione ottimale di cloro è 0.5-1 ppm. Una clorazione insufficiente aumenta il rischio di contaminazione batterica, una eccessiva può formare composti organo-alogenati, cancerogeni, da precursori presenti nell'acqua di rete. Per garantire una corretta clorazione dell'acqua è necessario monitorare il funzionamento della pompa, controllando con regolarità la concentrazione di cloro dell'acqua all'uscita del cloratore, il livello della tanica contenente l'ipoclorito e il funzionamento della pompa di infusione (v. Appendice, Capitolo II, Tab. II.1).

1.2 Filtrazione con filtri a quarzite

La filtrazione dell'acqua in entrata all'impianto ha la funzione di eliminare:

- 1) Le impurità fisiche presenti nell'acqua di rete
- 2) I sedimenti dovuti a sali di ferro e manganese
- 3) Gli intorbidamenti dell'acqua temporanei o stagionali causati da trascinalamenti di sostanze depositate nelle tubazioni
- 4) Le sostanze minerali e organiche precipitate a seguito dell'azione d'ossidazione svolta dall'ipoclorito nel processo di clorazione.

Il trattamento di filtrazione, denominato "filtrazione a sedimentazione" dall'AAMI (37), può essere realizzato con filtri a diverso contenuto minerale, impiegati da soli o in combinazione, in base alla tipologia dell'acqua da trattare. I minerali sono disposti in letti a granulosità controllata, a strati di porosità decrescente. L'acqua percola attraverso il materiale poroso del filtro e le particelle in sospensione sono trattenute in base alle loro dimensioni.

Ad esempio, filtri in quarzo e antracite, chimicamente inerti e disponibili in selezionate granulometrie, sono utilizzati per filtrazioni raffinate o per l'eliminazione del ferro e manganese precedentemente ossidati. La rimozione di tali ele-

menti dall'acqua può essere anche ottenuta con ossidazione catalitica utilizzando filtri a biossido di manganese.

I filtri sono rigenerati, nelle fasi di non uso, con un ciclo di controlavaggio avviato da un temporizzatore automatico.

Due manometri controllano la pressione di entrata e di uscita dell'acqua dal filtro. Una caduta importante di pressione (>1 atm) lungo il filtro indica una sostanziale perdita di porosità del filtro e la necessità di effettuare un ciclo di controlavaggio.

I filtri devono possedere un bypass da usare in caso di malfunzionamento.

L'efficienza dei filtri deve essere verificata con regolarità monitorando, oltre alla caduta di pressione, anche il corretto funzionamento del timer del sistema di controlavaggio (v. Tab. II.1).

1.3 Stoccaggio

Un sistema d'accumulo e rilancio dell'acqua di rete è necessario quando non vi sia garanzia sulla continuità della fornitura idrica, in termini di portata e pressione.

Per evitare la contaminazione dell'acqua già trattata, in genere, il serbatoio di stoccaggio è posto a monte degli addolcitori ed è rifornito da acqua di rete appositamente clorata. Ciò garantisce un tempo di contatto ottimale tra acqua e cloro e consente un'efficace azione battericida. Il serbatoio deve essere dimensionato in base all'autonomia necessaria ed al numero di postazioni dialitiche da alimentare, avere forma cilindrica a base concava, facile accesso per la disinfezione interna, valvole di sovraccarico e drenaggio (per garantirne il totale svuotamento), filtri antibatterici in materiale idrofobo per le prese d'aria ed essere costruito con materiale opaco.

Lo stoccaggio dell'acqua aumenta il rischio di contaminazione microbica ed implica maggiore attenzione alla disinfezione ed al monitoraggio batteriologico. La presenza di un serbatoio di stoccaggio, tuttavia, garantisce la prosecuzione delle sedute dialitiche già in atto nell'eventualità sempre possibile di improvvise interruzioni di erogazione dell'acqua municipale.

1.4 Filtrazione con filtri a cartuccia

È posta nelle prime fasi del pre-trattamento e ha lo scopo di bloccare corpuscoli e residui che possono danneggiare i letti filtranti e le testate di comando delle apparecchiature successive.

Questo processo elimina anche le sostanze minerali e organiche precipitate a seguito dell'ossidazione svolta dall'ipoclorito nel processo di clorazione.

I filtri a cartuccia sono contenuti in un bicchiere in polipropilene con testata. La cartuccia è costituita da una trama fittamente reticolata di fibre di polipropilene, con pori dello spessore, in genere, di 5-25 µm. È necessaria la sostituzione della cartuccia dei filtri, con periodicità solitamente mensile.

L'efficienza dei filtri a cartuccia si valuta monitorando la caduta di pressione tra ingresso e uscita. In caso d'intasa-

mento si ha una caduta di pressione (>1 atm) e una diminuzione corrispondente del flusso d'acqua. Una marcata caduta di pressione non associata a una corrispondente riduzione di flusso può essere invece indice di rottura del filtro.

1.5 Addolcimento

L'addolcimento rimuove gli ioni Ca^{++} e Mg^{++} presenti nell'acqua, ma anche cationi polivalenti quali ferro e manganese, per scambio con ioni sodio su letti di resine cationiche in fase sodica. Le resine cationiche di tipo "food-grade" sono preferibili rispetto alle resine industriali perché non presentano pericolosi rilasci di sostanze chimiche tossiche, e sono particolarmente efficaci nell'eliminazione dell'alluminio ionico presente nelle acque di rete.

Sebbene calcio e magnesio siano efficacemente rimossi anche dal processo d'osmosi inversa, l'uso degli addolcitori è necessario per evitare precipitazioni di sali sulle membrane dell'osmosi e garantirne una prolungata efficienza.

Le resine degli addolcitori si esauriscono dopo un ciclo di scambio e devono essere rigenerate per esposizione a una soluzione satura di cloruro di sodio, la salamoia, con un ciclo automatizzato, attivato al di fuori delle normali ore di lavoro dell'impianto. Durante la rigenerazione gli ioni Ca^{++} e Mg^{++} scambiati sono inviati allo scarico.

Per la preparazione della salamoia è opportuno utilizzare sali specifici per questo scopo, sufficientemente puri. Gli addolcitori devono essere opportunamente dimensionati, per evitare che le resine esauriscano la loro capacità durante il trattamento, ed essere in coppia per garantire la continuità del processo. La durata delle resine degli addolcitori può essere ridotta da cloro e clorammine. Per questo motivo, in alcuni impianti gli addolcitori sono posti a valle del dechloratore. In altri impianti, invece, si preferisce porre gli addolcitori prima del dechloratore in modo da ridurre il rischio di contaminazione ed il carico microbico cui sono sottoposte le membrane dell'osmosi.

Per verificare il corretto funzionamento degli addolcitori, bisogna tenere sotto controllo la durezza dell'acqua in uscita dagli stessi, il livello del sale nel contenitore della salamoia e il timer della rigenerazione automatica. La durezza dell'acqua è solitamente espressa in gradi francesi ($^{\circ}\text{F}$) e può essere misurata con metodo semiquantitativo, per titolazione (è consigliabile un controllo giornaliero), o con sistema on-line automatico, in continuo (Testomat 2000 E[®]).

1.6 Dechlorazione

Questa fase del trattamento dell'acqua è particolarmente importante perché la dechlorazione ha la funzione di rimuovere cloro e clorammine, oltre che un'ampia varietà di sostanze organiche disciolte nell'acqua quali composti organo-alogenati, pesticidi e solventi industriali. Anche negli impianti senza clorazione la dechlorazione deve essere prevista. Si noti che in Italia – a differenza che in America – le clorammine non sono più usate come prodotto disinfettante dell'acqua da alcune decine di anni, ma esse si possono comunque formare

a seguito di clorazione di sostanze azotate.

È importante sottolineare che cloro e clorammine sono potenti ossidanti che, a contatto con il sangue, hanno un'azione emolizzante anche fatale. Inoltre il cloro libero a contatto con le membrane in poliamide dell'osmosi inversa ne determina danni irreversibili.

I dechloratori sono taniche contenenti carbone attivo granulare con numero di iodio di almeno 1000, con struttura microporosa e superficie molto ampia che favorisce l'adsorbimento dei composti tossici e inquinanti sopra richiamati.

È opportuno che i dechloratori siano in coppia, installati in serie secondo le norme AAMI (36) e dimensionati al flusso di acqua da trattare. In Italia è invece purtroppo più frequente una configurazione in parallelo. Solo con una configurazione in serie è possibile un controllo settimanale e non giornaliero del cloro residuo a valle del primo dechloratore: in presenza di positività del test per l'esaurimento del primo filtro, il secondo filtro costituisce una barriera di sicurezza.

Il carbone non può essere rigenerato e quindi deve essere periodicamente sostituito, per evitare che composti tossici, non adsorbiti dai carboni esausti e non trattiene in modo efficace dalle membrane dell'osmosi, possano giungere a contatto con i pazienti. La periodica sostituzione è necessaria anche perché il carbone dei dechloratori può costituire una pericolosa fonte d'inquinamento microbiologico in quanto cloro e clorammine, sottratti dall'acqua, non contrastano più la crescita batterica.

Il sistema di dechlorazione deve disporre di due porte per il prelievo di campioni d'acqua: la prima fra il primo e il secondo modulo, la seconda dopo il secondo modulo.

Le norme AAMI (37) stabiliscono per l'acqua di dialisi un livello massimo di 0.5 mg/L per il cloro libero e 0.1 mg/L per le clorammine. La concentrazione di cloro e clorammine dell'acqua di rete può variare di giorno in giorno e la capacità di rimozione del carbone può essere ridotta da sostanze che ne "mascherano" i siti attivi, dal pH elevato e dalla bassa temperatura. Non esiste, inoltre, alcun metodo che consenta di prevedere in modo affidabile l'effetto complessivo di queste variabili. Per questo motivo, è raccomandabile effettuare frequenti test per verificare l'assenza di cloro e/o clorammine, all'uscita del primo modulo del dechloratore.

La misurazione del cloro libero e del cloro totale, cioè la somma del cloro libero e delle clorammine, può essere effettuata usando un test standard DPD (N, N-diethyl-p-phenylenediamine). Esistono inoltre test con strisce reattive che consentono di dosare in modo semiquantitativo il cloro totale, e sistemi automatici on-line che consentono di dosare in continuo il cloro libero e il cloro totale dell'acqua. Da un test standard DPD, si può ottenere, per differenza (cloro totale meno cloro libero), la concentrazione delle clorammine: non esiste, infatti, un test diretto capace di misurare le clorammine.

Il modo più semplice e veloce di procedere è dosare solo il cloro totale. Va tenuto presente, però, che, se si misura il cloro totale da solo, la concentrazione massima consentita è uguale a quella delle clorammine, cioè 0.1 mg/L . In questo caso,

infatti, non c'è la possibilità di distinguere fra cloro libero e cloro legato (clorammine) e prudenzialmente si assume che tutto il cloro misurato sia rappresentato da clorammine.

L'AAMI (37) raccomanda di sostituire il primo modulo del sistema di dechlorazione ogni qualvolta il test per cloro e/o clorammine risulti positivo a livello della prima porta, e spostare il secondo modulo in prima posizione.

La strategia più sicura e raccomandata è tuttavia quella di effettuare la sostituzione del carbone e la rotazione dei moduli del sistema di dechlorazione a cadenza fissa, in genere ogni 6 mesi, anche se il test per il cloro totale è negativo dopo il primo dechloratore.

1.7 Microfiltrazione

Attuata immediatamente a monte dell'osmosi, ha lo scopo di proteggere le membrane e le pompe dell'osmosi da particelle sospese nell'acqua, non trattenute dai precedenti processi di filtrazione, e dal rilascio di piccoli frammenti dagli addolcitori e, soprattutto, dai letti di carbone attivo. È realizzata con filtri a cartuccia con pori di diametro 1-5 µm.

Controllo e manutenzione dei microfiltri sono simili a quelli dei filtri a cartuccia sopra descritti.

2) Trattamento

2.1 Osmosi inversa

L'osmosi inversa è un processo che consente di ottenere abbattimenti della concentrazione dei soluti contenuti nell'acqua (*Tasso di Reiezione*) fino al 99% per le specie ioniche e oltre il 95% per contaminanti non ionici con peso molecolare oltre 150 dalton. Essa è anche un'efficace barriera contro contaminanti microbici, inclusi batteri, virus ed endotossine.

L'osmosi inversa (RO) si ottiene tramite l'applicazione di elevate pressioni idrostatiche che forzano l'acqua attraverso membrane semipermeabili con pori molto fini. L'acqua scorre parallela sulla superficie della membrana e l'elevata pressione transmembrana applicata ne determina la filtrazione di una parte, il permeato, che costituisce, in genere, circa il 50% del flusso d'alimentazione dell'osmosi. L'acqua non filtrata (rigetto) è inviata allo scarico o, in alcuni sistemi, riciclata e rinviata all'osmosi in modo da ridurre il consumo d'acqua.

Le membrane utilizzate possono essere di vario tipo (cellulosiche, poliamidiche) con spessore compreso tra 0.1 e 0.25 µm. Esse sono capaci di selezionare le sostanze fino a 0.0005 µm corrispondente quasi al raggio dei singoli ioni dei sali in soluzione. Il più comune tipo di membrana usata in dialisi è la poliamide: una sottile e densa membrana semipermeabile su una spessa struttura porosa avvolta strettamente, a spirale, attorno a un tubo di raccolta del permeato. La poliamide può essere degradata dall'esposizione ad agenti ossidanti come cloro e clorammine, e ossidata dall'acido peracetico a una concentrazione superiore all'1% o in seguito alla presenza di depositi di ferro. Le membrane dell'osmosi tollerano un pH fra 2 e 11, tuttavia il loro funzionamento è ottimale per pH fra 5 e 8.5. Un pH alcalino, inoltre, facilita l'incrostazione delle

membrane per precipitazione di sali di calcio e magnesio. La temperatura influenza il funzionamento delle membrane dell'osmosi: quanto più bassa è la temperatura dell'acqua, tanto più bassa è la produzione di permeato. Da quanto sopra si desume chiaramente l'importanza del pre-trattamento dell'acqua per garantire un prolungato ed efficiente funzionamento delle membrane.

Ogni impianto dovrebbe essere dotato di due moduli di osmosi, ciascuno capace di produrre in modo autonomo una quantità d'acqua sufficiente a fornire tutte le postazioni dell'impianto. L'utilizzo in serie dei due moduli migliora la qualità dell'acqua: l'acqua bi-osmotizzata ha una composizione chimica, fisica e batteriologica ottimale, nel rispetto della normativa vigente. La bi-osmosi, nonostante un investimento iniziale superiore, opera poi a basso costo ed ha capacità teoriche illimitate di rimozione di contaminanti. Inoltre, in caso d'avaria di uno dei due moduli, è possibile operare in "mono-osmosi", garantendo la continuità dell'erogazione del trattamento dialitico. Il passaggio tra un tipo di funzionamento e l'altro dovrebbe poter essere gestito anche automaticamente dal quadro elettronico di comando.

I moderni sistemi d'osmosi sono dotati di sensori che misurano la concentrazione di soluti dell'acqua depurata in termini di *conducibilità*, consentendo così di tenere sotto controllo continuo la qualità chimica dell'acqua prodotta. La conducibilità non deve generalmente superare i 5 µS/cm. Una deriva in incremento del valore di conducibilità esprime una riduzione dell'efficacia dell'osmosi inversa, solitamente attribuibile a un deterioramento delle membrane. Altri parametri monitorati in continuo, come la portata del permeato e del rigetto e le pressioni operative a livello delle pompe, consentono di tenere sotto controllo l'efficienza delle membrane.

Il processo di osmosi inversa determina il completo abbattimento della contaminazione microbica. Tuttavia anche le membrane dell'osmosi sono soggette a contaminazione, tanto più probabile quanto più elevato è l'inquinamento dell'acqua da depurare. Una periodica disinfezione delle membrane è pertanto necessaria per ridurre il rischio di contaminazione, oltre che per assicurare un appropriato funzionamento dell'osmosi ed evitare un rapido deterioramento delle membrane. Gli agenti detergenti alcalini sono adatti a rimuovere i depositi organici e quelli acidi le incrostazioni minerali. Le strategie di disinfezione possono essere variabili, ma è raccomandabile che l'intero sistema, dall'osmosi alle apparecchiature di dialisi, sia sottoposto a disinfezione con cadenza almeno mensile.

2.2 Deionizzazione

La deionizzazione è un processo di depurazione dell'acqua basato sull'uso di resine cationiche ed anioniche che rimuovono cationi ed anioni presenti nell'acqua in scambio con ioni H⁺ e OH⁻.

Le resine dei deionizzatori non sono in grado di catturare sostanze non-ionizzate, compresi batteri ed endotossine, e

inoltre, rappresentano una fonte di ulteriore inquinamento microbico dell'acqua. Per questo motivo, a valle del deionizzatore deve essere posto un efficace sistema di ultrafiltrazione. Inoltre, per evitare le formazioni di contaminanti cancerogeni (nitrosamine), è indispensabile che la deionizzazione sia preceduta da una fase di dechlorazione con carbone attivo. Le resine dei deionizzatori hanno una capacità limitata e, quando utilizzate oltre il punto di esaurimento, causano un pericoloso rilascio di ioni precedentemente catturati (i primi ad essere rilasciati sono alluminio e fluoro che hanno un debole legame con le resine). Ne consegue la necessità di una frequente e dispendiosa rigenerazione con acidi (HCl) e basi (NaOH) forti, che possono essere tossici per gli operatori.

Per i motivi sopra visti, è sconsigliato l'uso del deionizzatore come sistema principale di depurazione dell'acqua di dialisi.

3) Quadro di controllo

I principali parametri di trattamento e di gestione automatizzata dell'impianto di distribuzione sono controllabili elettronicamente attraverso le funzioni del quadro elettronico di controllo, che dovrebbe presiedere almeno al comando/controllo/coordinamento dell'esercizio di:

- Pompa dosatrice del cloro
- Addolcitori e dechloratori
- Moduli di osmosi inversa
- Sistemi automatici di disinfezione
- Programma attività/pausa del ricircolo.

Inoltre, il quadro elettronico dovrebbe provvedere al monitoraggio della qualità dell'acqua, mediante la misurazione continua della conducibilità. La misura della conducibilità ed i principali segnali d'allarme visivi e sonori dell'impianto dovrebbero essere ripetuti in sala dialisi.

Appendice Capitolo II

1) Manutenzione di un impianto di trattamento dell'acqua per dialisi

La manutenzione dell'impianto deve essere individualizzata per ogni Centro ed eseguita in accordo con quanto raccomandato dal costruttore e reso necessario dal monitoraggio della qualità chimica e batteriologica dell'acqua.

Nella Tabella II.1 sono riportati i principali parametri tecnici dell'impianto da tenere sotto controllo. Va sottolineato che i metodi di controllo descritti in questa Tabella non sono i soli disponibili ed accettabili e la frequenza dei controlli dovrebbe essere definita dal costruttore. La Tabella II.1 non ha, infatti, lo scopo di definire il monitoraggio ottimale, ma di servire da guida per la stesura di un programma di controlli in assenza di specifiche raccomandazioni da parte del costruttore.

Non è possibile definire dei limiti operativi per tutti gli apparecchi citati nella Tabella II.1, perché alcuni sono speci-

fici del sistema. Per questi apparecchi, i limiti operativi devono essere, quindi, stabiliti in base alle indicazioni del costruttore. Tutte le operazioni di controllo effettuate sull'impianto dovrebbero essere riportate su appositi documenti di registrazione che prevedano anche l'identificazione dell'autore del controllo. Questa indicazione è valida anche per quei parametri tecnici monitorati con sistemi di controllo in continuo come, per esempio, la conducibilità.

L'impianto di trattamento dovrebbe essere sottoposto a una periodica manutenzione preventiva che comprenda, indicativamente, i controlli e le operazioni riportati nella Tabella II.2. Nel caso in cui la manutenzione preventiva sia affidata a ditta appaltatrice esterna al Centro Dialisi, come comunemente accade, verifiche e controlli, loro modalità di effettuazione e registrazione, con relativi documenti, dovrebbero essere chiaramente indicati nel contratto di assistenza tecnica.

2) Disinfezione di un impianto di trattamento dell'acqua per dialisi

2.1 Disinfezione chimica

A) ANELLO DI DISTRIBUZIONE. La prima fase consiste nell'aspirazione della soluzione disinfettante. Il disinfettante viene, quindi, fatto ricircolare in tutto l'anello con l'osmosi spenta ed esclusa dal circuito. La seconda fase è costituita dallo stazionamento del disinfettante nell'anello. La sua durata può essere impostata dall'operatore e dipende dal tipo e dalla concentrazione del disinfettante usato. La terza fase consiste nel risciacquo di tutte le parti interessate dalla disinfezione secondo i tempi prescelti. Dopo il risciacquo e prima di restituire l'impianto al normale servizio, è tassativo verificare con un apposito test l'assenza di tracce del disinfettante nel circuito.

B) MEMBRANE DI OSMOSI. La procedura è simile al caso precedente, ma viene attuata ricircolando il disinfettante anche nei moduli di osmosi inversa. Il tipo e la concentrazione del disinfettante tollerato dalle membrane di osmosi non corrispondono a quelli utilizzati nel caso della disinfezione dell'anello, e devono essere attentamente valutati per non danneggiare irreparabilmente le membrane stesse. A tale proposito deve essere ricordato che il sottile film delle membrane di osmosi in poliammide può essere degradato se si usano disinfettanti a base di cloro (ipoclorito, instrunet HD[®], amuchina[®] ecc.), se si usa l'acido peracetico a una concentrazione >1% o in presenza di depositi di ferro sulle membrane (69).

L'uso dei disinfettanti per gli impianti dovrebbe essere validato dal costruttore tramite un processo che preveda le seguenti verifiche.

VERIFICA DI COMPATIBILITÀ. Il prodotto è messo a contatto con i materiali che compongono l'impianto e vengono accertate le compatibilità dei suoi componenti con le sostanze attive del disinfettante e la loro resistenza nel tempo (cicli ripetuti di disinfezione).

VERIFICA D'EFFICACIA. L'impianto è artificialmente inquinato e sottoposto a disinfezione con l'agente testato in modo da verificare, in più punti, il grado di abbattimento della carica microbica.

VERIFICA DI SICUREZZA. Viene controllata l'assenza di residui dell'agente disinfettante al termine del lavaggio obbligatorio dopo ciascun processo di disinfezione.

Per questo motivo è importante seguire correttamente le istruzioni del costruttore riguardanti la disinfezione e, nel caso si intenda utilizzare un agente disinfettante non riportato nel manuale operativo dell'impianto, verificarne compatibilità e modo d'uso con il costruttore. Quando si mette in uso un impianto di trattamento d'acqua per la prima volta o si cambia il regime di disinfezione, per esempio si usa un nuovo agente disinfettante, è importante validare l'efficacia della disinfezione con controlli microbiologici a cadenza ravvicinata.

Le principali caratteristiche di alcuni agenti chimici comu-

nemente usati in dialisi per la sanitizzazione di impianti ed apparecchiature, sono sinteticamente richiamate nella Tabella II.3 (adattata da Garcia et al) (70).

2.2 Disinfezione con acqua calda

Questo sistema consente la disinfezione quotidiana con acqua calda (>80 °C) dell'anello di distribuzione e delle apparecchiature, compresa la linea di raccordo. Il sistema tuttavia richiede che le apparecchiature siano predisposte per la disinfezione a caldo e che l'anello di distribuzione sia costituito da materiale resistente alla temperatura (acciaio inossidabile, PVDF, PEX). Secondo i dati forniti dalla ditta Georg Fischer, la resistenza alla temperatura massima del PVDF è di 134 °C e del PEX è di 95 °C (per brevi periodi 110 °C). Questo tipo di disinfezione non ha residui tossici, tuttavia, per essere efficace deve essere applicata con le modalità e la frequenza raccomandate dal costruttore monitorando la temperatura.

TABELLA II.1 - ESEMPIO DI MONITORAGGIO DELL'IMPIANTO DI TRATTAMENTO DELL'ACQUA DI DIALISI

Apparecchiature	Cosa controllare	Periodicità	Specifiche
Sistemi di clorazione	Concentrazione di cloro totale post-clorazione	Settimanale (se non diversamente indicato dal costruttore)	Cloro 0.5-1 ppm (controllo effettuabile con strisce colorimetriche)
	Stato della pompa di iniezione	Settimanale	Verificare efficienza, automatismo, impulsi (eventuale taratura)
	Livello acqua clorata nel serbatoio di stoccaggio	Settimanale	Monitor con regolazione di livello
Filtri a quarzite	Caduta di pressione nel filtro	Settimanale	Caduta di pressione >1 atm = intasamento (controlavaggio o eventuale sostituzione)
	Timer del controlavaggio	Settimanale	Verificare che il lavaggio avvenga fuori dalle ore di utilizzo delle apparecchiature di dialisi (eventuale regolazione)
Filtri a cartuccia	Caduta di pressione nel filtro	Settimanale	Caduta di pressione >1 atm = intasamento (ev. sostituzione)
Addolcitori	Durezza dell'acqua dopo l'addolcimento	Giornaliero	Durezza dell'acqua <1 °Francese, se non diversamente indicato dal costruttore
	Livello del sale nel contenitore	Settimanale	Rabbocco periodico
	Verifica del ciclo di rigenerazione	Settimanale	Controllo ed eventuale regolazione timer di regolazione cicli
Decloratori	Cloro totale (se decloratori in serie dopo il primo decloratore)	Giornaliero o settimanale a seconda dell'impianto (vedi testo)	Cloro totale <0.1 mg/L
Osmosi inversa	Conducibilità del permeato (acqua prodotta)	Monitor di controllo in continuo	<5 µScm ⁻¹ , a 20 °C, se non diversamente indicato dal costruttore
	Portata del permeato e del rigetto di ogni modulo di osmosi	Controllo continuo con flussimetro	Flusso permeato e rigetto specifici del sistema

TABELLA II.2 - ESEMPIO DI PIANO DI MANUTENZIONE PREVENTIVA DELL'IMPIANTO DI TRATTAMENTO DELL'ACQUA DI DIALISI

Periodicità	Cosa controllare
Mensile	<ol style="list-style-type: none"> 1. Pressione dell'acqua all'ingresso dell'impianto 2. Pompa dosatrice del cloro con eventuale taratura 3. Gruppo accumulo e rilancio acqua grezza 4. Filtri a quarzite con relativo timer 5. Filtri a cartuccia: sostituzione di tutti i filtri da 20, 5 e 1 μ e pulizia dei relativi bicchieri 6. Addolcitori: controllo valvole, timer e serbatoio del sale 7. Decloratore: controllo valvole e timer 8. Pompe osmosi: controllo pressioni operative ed eventuale taratura 9. Membrane osmosi: controllo conduttività (ingresso e uscita) e tasso di reiezione; controllo dei flussi di permeato e rigetto e della percentuale di recupero 10. Collegamenti idraulici 11. Quadro di controllo e collegamenti elettrici
Semestrale	<ol style="list-style-type: none"> 1. Svuotamento, pulizia e riempimento del contenitore del sale 2. Smontaggio, pulizia e rimontaggio di tutti i raccordi del dosatore del cloro 3. Smontaggio, pulizia e rimontaggio di tutte le elettrovalvole 4. Sostituzione del carbone attivo del decloratore

TABELLA II.3 - CARATTERISTICHE DI ALCUNI DISINFETTANTI COMUNEMENTE UTILIZZATI IN DIALISI

	Battericida	Sporicida	Fungicida	Disincrostante	Detergente
Acido peracetico	+++*	++	++	++	-
Ipoclorito	+++	++	+/-	-	+++
Formalina	+++	+++	++	-	-
Instrunet	+++	++	++	+	+
Puristeril	+++	++	++	+	++
Dialox	+++	++	++	+	+
Acido acetico	+*	+	+	++	-
Acido citrico	-	-	+	+++	-

* Secondo i casi.

Instrunet HD®: clorito sodico 1.15%, acido lattico 5.8%; Puristeril®: acido peracetico 3.5-6.7%, acido acetico 2.7-5.5%, perossido di idrogeno 26-34%; Dialox®: acido peracetico 0.5-1%, acido acetico 6-8%, perossido di idrogeno <7%.

2.3 Sterilizzazione con vapore

Il vapore, se correttamente applicato (per almeno 15 minuti a temperatura >120 °C), consente di ottenere la sterilizzazione dell'intero impianto di distribuzione. Per potere utilizzare il vapore, è necessario che l'anello sia costruito in acciaio inossidabile, dotato di apposite valvole ed abbia la possibilità di essere completamente svuotato prima dell'introduzione del vapore.

Il vapore utilizzato deve essere altamente purificato, a differenza di quello generalmente prodotto dalle centrali termi-

che ospedaliere per uso industriale. Pertanto la disinfezione a vapore richiede l'implementazione di un sistema autonomo di produzione di vapore, i cui costi sono elevati.

2.4 Disinfezione con ozono

L'ozono (O₃) è un gas, con potente azione ossidante, da lungo tempo utilizzato per la disinfezione dell'acqua e dell'aria, in una vasta area di settori industriali e sanitari. I generatori di ozono convertono l'ossigeno dell'aria in ozono tramite alti voltaggi elettrici o irradiazione con raggi UV. L'ozono

così prodotto può essere iniettato nell'acqua dove, a una concentrazione di 0.2-0.5 mg/L, uccide batteri, spore e virus, anche con un breve tempo di contatto (10 minuti). Nell'acqua l'ozono ha una vita-media di 30 minuti e, poiché deriva dall'ossigeno e si riconverte in ossigeno, dopo avere effettuato la sua azione disinfettante sparisce rapidamente, senza lasciare tracce. L'ozono può degradare molti materiali plastici perciò può essere utilizzato solo in impianti costruiti con materiali idonei: acciaio inossidabile e PVDF. È stato riportato che la sua applicazione per la disinfezione dell'impianto di dialisi è sicura, efficace e a basso costo (50, 71).

L'efficacia del processo di disinfezione dovrebbe essere regolarmente verificata con test microbiologici adeguati, per i quali si rimanda all'apposito capitolo, effettuati prima della disinfezione, cioè nelle peggiori condizioni per quanto riguarda la contaminazione microbica. In caso di livelli di contaminazione ripetutamente superiori a quanto raccomandato, il processo di disinfezione dovrebbe essere rivalutato e, se necessario, aggiornato.

2.5 Altri sistemi di contenimento della contaminazione microbica

LAMPADA A RAGGI ULTRAVIOLETTI (UV). La lampada a UV emette delle radiazioni a una lunghezza d'onda di 254 nm; la sua energia radiante, per essere efficace, dovrebbe essere di almeno 30 Watt/secondo/cm². L'energia emessa dalla lampada ha la capacità di uccidere i batteri eventual-

mente presenti nell'acqua.

Viene utilizzata di solito per tenere sotto controllo la contaminazione batterica nel pretrattamento, per esempio dopo il dechloratore, o negli impianti di distribuzione con alimentazione indiretta, dopo la tanica di stoccaggio. Data la sua azione battericida, aumenta i frammenti batterici presenti nell'acqua e deve essere seguita da un sistema capace di trattenere le endotossine: l'osmosi, se la lampada è parte del pre-trattamento, gli ultrafiltri, se la lampada è posizionata nel sistema di distribuzione.

L'uso di questo dispositivo richiede particolari misure di manutenzione: controllo dei livelli di energia, pulizia del tubo di quarzo, sostituzione periodica della fonte di emissione.

ULTRAFILTRAZIONE. L'ultrafiltrazione è un processo di separazione basato su membrane semipermeabili che consentono di rimuovere dall'acqua tutte le particelle con un peso molecolare >1000 Dalton, quindi anche batteri ed endotossine. Per le ragioni sopra viste, gli ultrafiltri devono essere inseriti nell'impianto solo se esso prevede un deionizzatore e/o una lampada a raggi UV.

Appendice Capitolo III

Come esplicitato nel testo delle LG, la scelta di elencare nella Tabella III.1 solo i contaminanti e i livelli indicati dalla Farmacopea Europea (26), assumendo come garantita

TABELLA III.2 - ULTERIORI CONTAMINANTI CHIMICI: PARAMETRI, LIMITI, SEDI E FREQUENZA DI MONITORAGGIO ^(*)

Categoria di Contaminanti	Parametro	Unità di misura	Sede di monitoraggio e Livello massimo accettabile		
			Acqua di rete	Acqua di diluizione	
			Livello max	Livello max	
1) Origine naturale	<i>Inorganici:</i>	Antimonio	mg/L	0.005	0.005
		Argento	mg/L		0.005
		Arsenico	mg/L	0.01	0.005
		Bario	mg/L		0.1
		Boro	mg/L	1.0	
		Berillio	mg/L		0.0004
		Ferro	mg/L	0.2	
		Manganese	mg/L	0.05	
		Nickel	mg/L	0.02	
		Selenio	mg/L	0.01	0.01
		Tallio	mg/L		0.002
		Vanadio	mg/L	0.05	

segue

TABELLA III.2 - segue

	Organici:	Ossidabilità	mg/L O ₂	5		
2) Origine antropica	Inorganici:	Cadmio	mg/L	0.005	0.001	
		Cianuro	mg/L	0.05		
		Cromo totale	mg/L	0.05	0.014	
		Nitriti (come NO ₂)	mg/L	0.50		
	Organici:	Antiparassitari totali ^(*)2)	µg/L	0.50		
		Antiparassitari	µg/L	0.10 per singolo antiparassitario (0.03 nel caso di aldrina, dieldrina, eptacoloro, eptacoloro epossido)		
		Tetracloroetilene o Percloroetilene; Tricloroetilene o Trielina	µg/L	10		30 (inclusi nei composti organoalogenati totali)
		Idrocarburi policiclici aromatici totali ^(*)3)	µg/L	0.01		
		Benzo(a)pirene	µg/L	0.01		
		Benzene	µg/L	1.0		
		1,2 dicloroetano	µg/L	3.0		
3) Prodotti utilizzati per la potabilizzazione	Inorganici:	Cloro libero (ac. ipocloroso, ipoclorito)	mg/L		0.1	
4) Sottoprodotti del trattamento di potabilizzazione	Inorganici:	Clorito	µg/L	200 (800 fino al 25/12/2006)		
		Bromato	µg/L	10 (25 fino al 25/12/2008)		
		Rame	mg/L	1.0	0.1	
	Organici:	Acrilammide	µg/L	0.10		
		Epicloridrina	µg/L	0.10		
		Cloruro di vinile	µg/L	0.5		
5) Radioattività		Trizio	Becquerel/L	100		
		Dose totale indicativa	mSv/anno	0.10		

NOTA:

^{*)1)} Sono riportati in questa tabella ulteriori parametri oltre a quelli indicati dalla Farmacopea Europea (fonte della Tab III.1), desunti per l'acqua di rete dal DL 31/2001 (20), e per l'acqua di diluizione dall'AAMI (36, 37). In presenza di limiti AAMI superiori a quelli per l'acqua di rete (Antimonio e Selenio), sono stati indicati tali ultimi limiti.

^{*)2)} Antiparassitari totali includono: insetticidi, erbicidi, fungicidi, nematocidi, acaricidi, algicidi, rodenticidi e sostanze antimuffa organiche, i prodotti connessi ed i loro metaboliti.

^{*)3)} Idrocarburi policiclici aromatici come somma di: benzo(b)fluorantene, benzo(k)fluorantene, benzo(ghi)perilene, indeno(1,2,3-cd)pirene.

**TABELLA III.3 - USI, FONTI DI CONTAMINAZIONE ED EFFETTI BIOLOGICI SULL'UOMO DEI PRINCIPALI TOSSICI INDE-
ROGABILI E DELLE SOSTANZE INDESIDERABILI**

Sostanza: <i>Tossici Indeferogabili</i>	Usi	Fonte di contaminazione	Effetti sull'Uomo
Antimonio	Semiconduttori, batterie, composti lubrificanti, munizioni, rivestimento di cavi, composti resistenti alle fiamme, ceramiche, vetri, fuochi d'artificio, pesticidi e trattamento di malattie parassitarie	Lisciviazione dall'interramento dei fanghi di scarico	<u>Esposizione acuta:</u> vomito, diarrea, morte. Dose di 600 mg per 16 giorni con somministrazione intravenosa a pazienti con lesioni della pelle causate da protozoi e parassiti: non effetti avversi sulla funzione glomerulare o renale. Composti dell'antimonio trivalente e pentavalente usati per il trattamento contro la schistosomiasi: effetti sull'ECG. IARC: antimonio triossido GRUPPO 2B (possibile cancerogeno umano); antimonio trisolfato GRUPPO 3 (non classificabile come cancerogeno umano). TDI: 6 µg/kg peso corporeo Linee Guida WHO 2004: 0.02 mg/L D.P.R. 236/88: 10 µg/L DL 31/01: 5 µg/L
Arsenico	Transistor, laser, semiconduttori, vetro, pigmenti, tessuti, carta, adesivi metallici, preservanti del legno, munizioni, concia delle pelli, pesticidi, additivi alimentari e prodotti farmaceutici	Dissoluzione di minerali, deposizione atmosferica	<u>Esposizione acuta:</u> Dose letale 1.5-500 mg/kg peso Dose 1.2-21 mg/L: <u>Sintomi immediati:</u> dolori addominali, diarrea, vomito, dolori muscolari, debolezza, arrossamento della pelle, formicolio/intorpidimento estremità, crampi muscolari, eruzioni cutanee. <u>Sintomi entro un mese:</u> parestesia della pelle, ipercheratosi palmo-plantare, progressivo deterioramento della risposta motoria e sensoria. <u>Sintomi cronici:</u> lesioni dermiche, neuropatie periferiche, vasculopatie periferiche, cancro della pelle. Si suppone una relazione con lo sviluppo del cancro di: vescica, reni, polmoni, fegato, cavità nasale, colon, prostata. IARC: composti inorg. GRUPPO 1 (cancerogeno umano)
Berillio	Componenti elettrici, componenti per raggi X, componenti per cui è necessaria un'elevata resistenza al calore	Lisciviazione delle rocce, scarichi industriali e municipali, atmosfera	Effetti sulla salute umana da ingestione di berillio: non studi disponibili. L'assorbimento gastrointestinale è comunque basso e la relativa tossicità è bassa. IARC: GRUPPO 2A (probabile cancerogeno umano)
Cadmio	Cadmio metallico: anticorrosivo, galvanoplastica sull'acciaio. Cadmio solfato e seleniato: pigmento nelle plastiche. Composti del cadmio: batterie elettriche, componenti elettrici e nei reattori nucleari	I fertilizzanti prodotti da minerali fosfati sono la sorgente maggiore per la diffusione dell'inquinamento da cadmio. Passaggio dal rivestimento interno delle tubature idriche	Dose letale: 350-3500 mg. Dose 3 mg: non ha effetti sugli adulti. <u>Esposizione cronica:</u> effetti sulla funzione di riassorbimento dei tubuli prossimali renali. Dose 140-255 µg/die: proteinuria a basso peso molecolare in anziani. Dose 200 mg/kg: concentrazione critica per la corteccia renale; altri danni in glomeruli, aumento della clearance dell'inulina, amminoaciduria, glicosuria, fosfaturia. Studi epidemiologici in base all'assunzione con la dieta non dimostrano rischio di sviluppo di cancro. Non sono disponibili studi sulla teratogenicità, embriotossicità e sulla riproduzione. TDI: 1 µg/kg peso corporeo. IARC: GRUPPO 2A (probabile cancerogeno umano)

segue

TABELLA III.3 - segue

Cianuri	Pulitura ed elettro-placcatura metalli. Processi minerari. Estrazione metalli pesanti	Contaminazioni industriali	Abbassa i livelli di vitamina B12, aumento del gozzo, effetti sulla tiroide e sul sistema nervoso. TDI: 12 µg/kg peso corporeo. Linee Guida WHO 2004: 0.07 mg/L D.P.R. 236/88: 50 µg/L DL 31/01: 50 µg/L
Mercurio	Apparati elettrici, strumenti di controllo (termometri, barometri...), amalgama dentale, fungicidi, antisettici, conservanti, elettrodi e reagenti	Contaminazione di acque superficiali causata da precipitazioni contenenti mercurio	Principali effetti: neurologici, disturbi renali. Un'ingestione di 500 mg causa un grave avvelenamento e può portare alla morte. Linee guida WHO 1996: dose settimanale tollerabile: 5 µg di mercurio totale / kg peso corporeo. D.P.R. 236/88 1µg/L DL 31/2001 1µg/L
Nickel	Gran numero di leghe, batterie, prodotti chimici, catalizzatori per rivestimento elettrolitico dei rubinetti	Lisciviazione dei rubinetti. Inquinamento industriale	Dose 1.63 g/L: nausea, vomito, disturbi addominali, diarrea, mal di testa, tosse, respiro corto. Dose 7.1-35.7 mg/kg peso corporeo: primi sintomi (aumento bilirubina nel siero e albumina nelle urine). Dose 8.3 µg/kg peso corporeo per 5 giorni: eczema vescicolare sulle mani. TDI: 5 µg/kg peso corporeo. Linee Guida WHO 2004: 0.02 mg/L D.P.R. 236/88: 50 µg/L DL 31/01: 20 µg/L
Piombo	Batterie, pigmenti, stabilizzatori per le plastiche. Antidetonante nelle benzine. Vecchie reti di distribuzione dell'acqua potabile	Dissoluzione da sorgenti naturali e dalle condutture delle reti di distribuzione dell'acqua potabile	<u>Esposizione acuta:</u> insensibilità, agitazione, irritabilità, mal di testa, tremori muscolari, crampi addominali, tossicità renale, allucinazioni, perdita di memoria, encefalopatia. <u>Esposizione cronica:</u> stanchezza, irritabilità, mal di testa, sintomi gastrointestinali, neuropatia periferica. <u>Effetti sulla riproduzione:</u> disfunzioni nelle gonadi maschili (inclusa diminuzione spermatozoi) e femminili. Livello di piombo nel sangue di cordone ombelicale 7-10 µg/dL causa malformazioni in circa il 20% dei bambini. <u>Mutagenicità:</u> 9/16 studi citogenetici hanno dato risultati positivi. <u>Cancerogenicità:</u> studi epidemiologici hanno mostrato un risultato negativo o un piccolo eccesso di morti per cancro. Dimostrata un'associazione tra ingestione di sali di piombo e tumori renali.
Selenio	Raffinazione rame. Produzione di cellule fotovoltaiche	Cessione dal terreno in funzione di specifiche caratteristiche, quali il pH	Dose orale acuta: nausea, disturbi addominali, diarrea, tremori, intorpidimento degli arti, brividi, irregolarità nel ciclo mestruale e caduta dei capelli. Dose molto elevata: danni al fegato, disturbi gastrointestinali, lesioni e diminuzione nel pigmento della pelle, caduta dei denti e anomalie delle unghie. IARC: GRUPPO 3 (non cancerogeno umano). TDI: 0.9 µg/kg peso corporeo. Linee Guida WHO 1996: 0.01 mg/L D.P.R. 236/88: 10 µg/L DL 31/01: 10 µg/L

segue

TABELLA III.3 - segue

Ammoniaca	Fertilizzante. Produz. di mangimi animali, fibre, plastica, esplosivi, carta e gomma, liquidi di raffreddamento. Materia prima per la produz. di composti contenenti azoto. In agenti pulenti e additivi alimentari. Il cloruro di ammonio è usato come diuretico	Nell'acqua potabile come sottoprodotto della cloramminazione. Nella malta di cemento che riveste internamente le tubazioni	Dose maggiore di 100 mg/kg di peso/die di cloruro di ammonio (33.7 mg/kg di peso corporeo/die di ione ammonio): influenza il metabolismo attraverso alterazioni dell'equilibrio acido-base, disturbando la tolleranza al glucosio e riducendo la sensibilità tissutale all'insulina. Problematiche connesse all'acqua potabile. Compromette l'efficienza della disinfezione, problemi di odore e sapore, causa la formazione di nitrito nel sistema di distribuzione, difficoltà nella filtrazione per la rimozione del manganese. Linee Guida WHO 1996: non determinate. D.P.R. 236/88: 0.5 mg/L di NH ₄ ⁺ DL 31/01: 0.5 mg/L di NH ₄ ⁺
Nitrati	Fertilizzanti inorganici. Agenti ossidanti. Produzione di esplosivi e vetro. Può essere aggiunto come riserva di nitriti.	Percolazione da suoli trattati con fertilizzanti inorganici e da discariche. Contaminazione da rifiuti animali o umani. In aree industriali contaminazione di acque superficiali causata da precipitazioni contenenti nitrati.	La tossicità del nitrato si manifesta in conseguenza della sua riduzione a nitrito. Il maggior effetto biologico causato dai nitriti è l'ossidazione della normale emoglobina a metaemoglobina (metaHb) che provoca cianosi e nei casi più gravi asfissia. È possibile una correlazione tra assunzione di nitrati ed effetti sulla tiroide. <u>Esposizione acuta:</u> la somministrazione di 4-50 g di nitrati a soggetti con acidità gastrica ridotta può avere esito fatale; la somministrazione orale di 7-10.5 g di nitrato di ammonio non causa aumento di metaHb. <u>Cancerogenicità:</u> è possibile una correlazione tra rischio di sviluppo di cancro (stomaco, esofago) e nitrosazione endog. causata da alta somministrazione di nitrati. Linee Guida WHO 1996: 50 mg/L D.P.R. 236/88 50 mg/L DI 31/2001 50 mg/L
TRIALOMETANI Cloroformio Bromoformio Diclorobromometano Dibromoclorometano	Reagenti di laboratorio Intermedi per la sintesi di composti organici. Fluidi per la separazione dei minerali. Solventi per i grassi, cenere, resine. Ritardante di fiamma. Sedativo. Soppressore della tosse. Anestetico	Generati dalla clorazione dell'acqua potabile	<i>Cloroformio</i> Dose 211 mg/kg peso (letale per adulti): morte dovuta ad arresto respiratorio e cardiaco. Numerosi studi epidemiologici mostrano una correlazione tra ingestione di acqua contenente trialometani e aumento di morti per cancro. IARC: GRUPPO 2 B (possibile cancerogeno umano) 2000 µg/L: rischio life-time in eccesso di tumori 10 ⁻⁴ . 200 µg/L: rischio life-time in eccesso di tumori 10 ⁻⁵ . 20 µg/L: rischio life-time in eccesso di tumori 10 ⁻⁶ . <i>Bromoformio</i> Dose 300 mg/kg peso: letale per bambini, morte dovuta a depressione del SNC seguita dal blocco respiratorio. IARC: GRUPPO 3 (non cancerogeno umano). <i>Dibromoclorometano</i> IARC: GRUPPO 3 (non cancerogeno umano). <i>Diclorobromometano</i> IARC: GRUPPO 2 B (possibile cancerogeno umano). 600 µg/L: rischio life-time in eccesso di tumori 10 ⁻⁴ . 60 µg/L: rischio life-time in eccesso di tumori 10 ⁻⁵ . 6 µg/L: rischio life-time in eccesso di tumori 10 ⁻⁶ .

segue

TABELLA III.3 - segue

1,1,1-TRICLOROETANO (o metil-cloroformio)	Solvente di pulizia per componenti elettrici, motori e strumenti elettronici. Solvente per adesivi, rivestimenti e colori tessili. Oli lubrificanti e di raffreddamento. Componenti di inchiostri. Pulizia delle reti fognarie	Percolamento attraverso suoli contaminati	Dosi elevate somministrate oralmente: nausea, vomito e diarrea. IARC: GRUPPO 3 (non cancerogeno umano)
1,1,2 TRICLORO ETILENE o TRIELINA	Lavaggio a secco. Solvente per grassi, cere, resine, oli, gomme, pitture e vernici. Per inalazione come anestetico e analgesico	Formato durante la clorazione, depositato dall'atmosfera e rilasciato direttamente nelle acque di scarico.	<u>Esposizione acuta:</u> alta concentrazione causa depressione del sistema nervoso centrale. IARC: GRUPPO 3 (non cancerogeno umano)
1,1,2,2-TETRACLORO-ETILENE	Solvente nel lavaggio a secco. Solvente sgrassante nell'industria dei metalli. Mezzo di trasferimento del calore. Produzione di fluoroidrocarburi	Presente in atmosfera	L'esposizione ad acque potabili contaminate è associata ad anomalie nello sviluppo di occhi, orecchie, SNC, bocca. IARC: GRUPPO 2B (possibile cancerogeno umano)
TETRACLORURO DI CARBONIO o TETRACLORO-METANO	Produzione di refrigeranti (CFC). Agenti schiumogeni, solventi, pitture e plastiche. Solvente per la pulizia dei metalli. Fumigante	Contaminante del cloro usato per la disinfezione delle acque potabili	Dose 57-343 mg/kg di peso corporeo: non causa seri effetti, ma può indurre tossicità renale ed epatica. Dose 29-150 mg/kg peso corporeo: fatale per i bambini. Il consumo di alcol potenzia gli effetti renali ed epatici indotti dal composto. IARC: GRUPPO 2B (possibile cancerogeno umano)
Zinco	Produzione delle leghe e dell'ottone resistenti alla corrosione. Per zincare l'acciaio e i prodotti di ferro	Lisciviazione dello zinco dalle tubature e dagli accessori per le tubazioni	<u>Esposizione acuta:</u> l'ingestione di 500 mg provoca entro 24 ore nausea, vomito, febbre, diarrea, crampi addominali. <u>Esposizione cronica:</u> dose giornaliera di 80-150 mg causa una diminuzione dei livelli di colesterolo nel siero; dose giornaliera di 150-400 mg causa deficienza di rame, danni al sistema immunitario, danni gastrici. Linee Guida WHO 1996: Dose giornaliera necessaria: 0.3 mg/kg peso. Dose giornaliera tollerabile: 1.0 mg/kg peso. L'acqua potabile contenente 3 mg/L appare opalescente, quando viene bollita sviluppa un film oleoso e ha un gusto indesiderato. D.P.R. 236/88: 3000 µg/L.

a priori la qualità dell'acqua di rete, è stata effettuata al fine di poter proporre un denominatore comune minimo condivisibile. Tuttavia è auspicabile che in ogni Centro Dialisi un gruppo multidisciplinare valuti i potenziali rischi a livello locale ed includa eventuali altri parametri nell'elenco dei periodici controlli.

La Tabella III.2 agevola tale compito riportando altri parametri non compresi nella Tabella III.1, ed i corrispon-

denti valori limite di contaminazione. Per l'acqua di rete si è utilizzata come fonte il DL 31/2001 (20), per l'acqua di diluizione i documenti AAMI (36, 37) le cui raccomandazioni si trovano largamente riprese nelle LG Europee (34, 35) e Spagnole (33).

Per completezza, al fine di fornire un'indicazione utile dal punto di vista pratico ad identificare i contaminanti che presentano maggior rischio, si riporta nella Tabella III.3 l'e-

lenco dei principali tossici inderogabili e delle sostanze indesiderabili contenuti nella precedente legislazione (DPR 236/88), i loro principali effetti negativi e le modalità d'uso che consentono la contaminazione dell'acqua di rete.

La definizione di "tossici inderogabili" si applica a sostanze con effetti sanitari avversi importanti per cui sono indicate a livello legislativo concentrazioni decisamente basse, mentre la definizione di "sostanze indesiderabili" si applica a sostanze con effetti sanitari avversi, ma a concentrazioni più elevate rispetto alle precedenti, oppure sostanze che possono presentare effetti organolettici non gradevoli.

Questa identificazione viene data per acquisita nelle ulteriori espressioni legislative quali il DL 31/2001, che consentono la restrizione ad un minimo comune denominatore, ma impongono l'aggiunta di quanto richiesto dalle esigenze locali.

Appendice Capitolo IV

Modalità di campionamento degli esami

A: Esami batteriologici

Prelievi di "acqua di rete" e di "acqua trattata per emodialisi" nel locale trattamento acque.

L'impianto di trattamento dell'acqua dovrebbe prevedere punti di prelievo (preferibilmente in acciaio inox) nei seguenti punti:

- Arrivo dell'acqua di rete nel locale trattamento
- Dopo gli addolcitori
- Dopo i dechloratori
- Immediatamente dopo l'osmosi inversa
- Al termine dell'anello di distribuzione.

Flambare il terminale in acciaio inox. Se il terminale è in materiale plastico disinfettare mediante spruzzetta esterno ed interno del beccuccio con alcol al 70% o acqua ossigenata al 15% ed attendere 30". Lasciare scorrere almeno 1 litro di acqua. Riempire un contenitore sterile da 100 mL.

Prelievo di dialisato

Appositi punti di prelievo posti sulla linea monitor-dializzatore servono per questo scopo. Per i monitor che ne sono sprovvisti è possibile utilizzare dei dispositivi specifici montati prima o durante il trattamento dialitico che si intende esaminare.

B: Determinazione della concentrazione di endotossine

Valgono le precauzioni descritte nelle modalità di prelievo per i controlli batteriologici. Il volume del prelievo è variabile a seconda della metodologia. Il liquido deve essere introdotto in specifiche provette deproteggiate.

Modalità esecutive dei test

Caratteristiche dei laboratori

I laboratori devono partecipare a periodici controlli di validazione al fine di ridurre la possibilità di esami falsi positivi e falsi negativi (Linea Guida 3.4).

Terreni e tempi di coltura

L'utilizzo di un terreno povero di nutrienti come il TGEA (tryptone glucose extract agar) o R2A (Reasoners 2A) con incubazione per 5-7 giorni a temperatura ambiente (20-23 °C) consente una maggiore sensibilità (72-74) rispetto a metodiche standard come il TSA (tryptic soy agar) con incubazione per 48 ore a 35-37 °C. Quest'ultima tecnica, raccomandata peraltro dell'AAMI (37), può trovare indicazione qualora vi sia il fondato sospetto di un inquinamento e se ne voglia avere conferma in tempi brevi.

Semina per inclusione

È la metodica abitualmente utilizzata dalle ARPA in accordo con il DL 31/2001 (20) e le norme UNI EN ISO 6222:2001. Si introduce in una capsula di Petri 1 mL del campione e si aggiunge terreno di coltura ancora liquido, miscelandoli prima della loro solidificazione. Questa metodica è indicata per analizzare l'acqua di rete, l'acqua trattata e il dialisato standard, ma non è sufficientemente sensibile per poter definire "ultrapuri" le acque o i dialisati, per i quali è necessario impiegare la filtrazione su membrana.

Semina per spatolamento

Si distribuisce 0.2-0.3 mL del campione sulla piastra e lo si spatola con ansa sterile utilizzando i terreni e i tempi di incubazione sopra riportati. La metodica è utilizzata in alcuni lavori della letteratura (36, 72-74).

Filtrazione su membrana

È la metodica adatta per definire le acque o i dialisati "ultrapuri". Filtrare 50-100 mL del campione su filtro a membrana 0.22-0.45 µm e mettere in coltura il filtro su piastra.

Endotossine

Utilizzare metodi quantitativi o qualitativi con limite di sensibilità inferiore al cut-off indicato nella Tabella IV.1.

Conduzione ottimale di un programma di reinfusione on-line

1. La bi-osmosi, la configurazione ad anello del circuito, l'impiego di materiali adeguati per il circuito, sono requisiti fondamentali in questa situazione.
2. Monitor: apparecchiature per metodiche on-line certificate CE che utilizzino almeno due ultrafiltri in linea con capacità di ritenzione batterica del 100% (sterilizzazione a freddo).
3. Gli ultrafiltri e il circuito idraulico del monitor devono

- essere sottoposti a programmi di regolare disinfezione; gli ultrafiltri devono essere sostituiti secondo le cadenze suggerite dal *produttore*.
4. Concentrati: utilizzo di soluzioni basiche sterili o in polvere e preferibilmente di soluzioni acide sterili.
 5. Controlli batteriologici: quelli previsti per la dialisi tradizionale ed altri specifici indicati nella Tabella IV.1.
 6. Registro di tracciabilità: la registrazione delle procedure è particolarmente importante se si intende utilizzare questa metodica.
 7. Specifici programmi di formazione del personale medico e infermieristico: sono fondamentali per sensibilizza-

re il personale sulla potenziale pericolosità delle metodiche on-line.

Rispettando le norme di sicurezza sopra descritte, è possibile effettuare metodiche on-line anche nei Centri extraospedalieri dopo opportuno training del personale.

Ringraziamenti

Si ringrazia la Dr.ssa G. Bonfant della Nefrologia e Dialisi di Aosta per il contributo critico e la revisione stilistica del testo.

Bibliografia

1. Arnow PM, Bland LA, Garcia-Houchins S, Fridkin S, Fellner SK. An outbreak of fatal fluoride intoxication in a long-term hemodialysis unit. *Ann Intern Med* 1994; 121: 339-44.
2. Jochimsen EM, Carmichel WW, et al. Liver failure and death after exposure to microcystins at a hemodialysis center in Brazil. *N Engl J Med* 1998; 338: 873-8.
3. Berend K, Knoops GJ, De Wolff FA. Prosecution after an outbreak of subacute aluminum intoxication in a hemodialysis center. *Leg Med* 2004, 6: 1-10.
4. Bland LA, Arnow PM, Arduino MJ, Bova J, McAllister SK. Potential hazards of deionization systems used for water purification in hemodialysis. *Artif Organs* 1996; 20: 2-7.
5. Gietman H. Chemical additives in new RO systems. *EDTNA ERCA J* 2002; 28: 116-20.
6. Formica M, Vallero A, Forneris G, et al. Organohalogen contamination of a dialysis-water treatment plant. *G Ital Nefrol* 2002; 19: 479-82.
7. Hung KY, Ho CY, Kuo YM, et al. Trace elements burden in geriatric hemodialysis patients: a prospective multicenter collaborative study. *Int J Artif Organs* 1997; 20: 553-6.
8. Calderaro RV, Heller L. Outbreak of hemolytic reactions associated with chlorine and chloramine residuals in hemodialysis water. *Rev Saude Publica* 2001; 35: 481-6.
9. Gordon SM, Bland LA, Alexander SR, Newman HF, Arduino MJ, Jarvis WR. Hemolysis associated with hydrogen peroxide at a pediatric dialysis center. *Am J Nephrol* 1990; 10: 123-7.
10. Arduino MJ. Proper mechanisms for assuring disinfectant concentrations for use in haemodialysis. *Nephrol News Issues* 1999; 13: 18, 23, 27.
11. Ward RA. Ultrapure dialysate: a desirable and achievable goal for routine hemodialysis. *Semin Dial* 2000; 13: 378-80.
12. Levin R. The role of water in dialysis: why does it need to be more than "clean". *Nephrol News Issues* 2001; 15: 21-3.
13. Tielemans C, Husson C, Schurmans T, et al. Effects of ultrapure and non-sterile dialysate on the inflammatory response during *in vitro* hemodialysis. *Kidney Int* 1996; 49: 236-43.
14. Gerdemann A, Wagner Z, Solf A, et al. Plasma levels of advanced glycation and products during haemodialysis, hemodiafiltration and haemofiltration: potential importance of dialysate quality. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17: 1045-9.
15. Schiffel H, Lang SM, Stratakis D, Fisher R. Effects of ultrapure dialysis fluid on nutritional status and inflammatory parameters. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16: 1863-9.
16. Baz M, Durand C, Ragon A, et al. Using ultrapure water in hemodialysis delays carpal tunnel syndrome. *Int J Artif Organs* 1991; 14: 681-5.
17. Matsuhashi N, Yoshioka T. Endotoxin-free dialysate improves response to erythropoietin in hemodialysis patients. *Nephron* 2002; 92: 601-4.
18. Lederer SR, Schiffel H. Ultrapure dialysis fluid lowers the cardiovascular morbidity in patients on maintenance hemodialysis by reducing continuous microinflammation. *Nephron* 2002; 91: 452-5.
19. Ward MK, Feest TG, Ellis HA, Parkinson IS, Kerr DN. Osteomalacic dialysis osteodystrophy: Evidence for a waterborne aetiological agent, probably aluminium. *Lancet* 1978 Apr 22; 1(8069): 841-5.
20. Attuazione della direttiva 98/83/CE relativa alla qualità delle acque destinate al consumo umano. *D. Leg n° 31 del 02/02/2001*.
21. Ministero della Sanità: Contaminazione da clorammine dell'acqua per emodialisi. Documento 800.5/AG.133/1461, 21 Aprile, 1988.
22. Ministero della Sanità: Protezione di pazienti sottoposti a dialisi mediante massima riduzione dall'esposizione all'alluminio. Circolare 500.4/AG.12 D1.8/1028, 15 Giugno, 1988.
23. Ministero della Sanità: Controllo di qualità dell'acqua usata nella produzione di soluzioni perfusionali e in attività dialitiche. Presenza di alogeno derivati organici. Circolare 26/800.8/AA.GG/37432-1, 20 Luglio, 1988.

24. Controllo dell' "acqua per diluizione delle soluzioni concentrate per emodialisi", in ottemperanza alla relativa monografia allegata al Decreto Ministro Sanità 2/8/1982 "Approvazione di monografie di preparazioni galeniche per uso umano". Aggiornamento del protocollo operativo concordato con i Laboratori di Sanità Pubblica. Regione Piemonte, direttiva 8/87, 4 dicembre 1987.
25. Dosaggio dell'alluminio nelle acque di dialisi e nel siero di dializzati cronici. Regione Piemonte, direttiva 0744/49, 29 luglio 1988.
26. European Pharmacopoeia: Haemodialysis solutions, concentrated, water for diluting. 01/2003:1167. European Pharmacopoeia 4th Ed. Strasbourg, 2003, 3049.
27. European Pharmacopoeia: Haemodialysis, solutions for. 01/2003:0128. European Pharmacopoeia 4th Ed. Strasbourg, 2003, 3050.
28. European Pharmacopoeia: Haemofiltration and Haemodiafiltration, solutions for. 01/2003:0861. European Pharmacopoeia 4th Ed. Strasbourg, 2003, 1283.
29. Farmacopea Ufficiale Italiana 1998.
30. Farmacopea Ufficiale Italiana 2001.
31. Sezione Piemonte e Valle d'Aosta della SIN: Linee Guida per il controllo delle acque per emodialisi. *G Ital Nefrol* 2002; 19: 104-107.
32. Circulaire DGS/DH/AFSSAPS No 2000/311 relative aux spécifications techniques et à la sécurité sanitaire de la pratique de l'hémodilution et de l'hémodiafiltration en ligne dans les établissements de santé.
33. Guías de Gestión de Calidad del líquido de diálisis (LD). Sociedad Española de Nefrología. <http://www.senefro.org/modules/subsection/files/agua.pdf>
34. European Best Practice Guidelines for Haemodialysis (part 1). Section IV. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17 (Suppl 7): S45-62.
35. EDTNA/ERCA Guidelines Section 3.1 Quality assurance for dialysis-quality water and dialysis fluid. *EEJ* 28: 107-115, 2002
36. Association for the Advancement of Medical Instrumentation. Water treatment equipment for hemodialysis applications ANSI/AAMI RD62:2001.
37. AAMI: Dialysate for hemodialysis (Committee Draft for Vote). AAMI/CDV-3 RD52:2004 Arlington, Virginia, USA. 2004. (il documento è scaricabile dal sito: <http://www.aami.org/standards/downloadables/aamirevf.pdf>).
38. Canadian Standards Association. Guidelines on water treatment equipment and water quality requirements for hemodialysis. Document number: Z364.2.2-03 scaricabile da: <http://www.cssinfo.com/info/csa.html>
39. Pizzarelli F, Cerrai T, Biagini M, Malaguti M, Bargagna R. Dialysis water treatment systems and monitoring in Italy: Results of a national survey. *J Nephrol* 2004; 17: 565-9.
40. Shaw CD. External quality mechanisms for health care: summary of the ExPeRT project on visitatie, accreditation, EFQM and ISO assessment in European Union countries. *Int J Qual Health Care* 2000; 12: 169-75.
41. Hoenich NA, Levin R. The implications of water quality in hemodialysis. *Semin Dial* 2003; 16: 492-7.
42. Pontoriero G, Pozzoni P, Andrulli S, Locatelli F. The quality of dialysis water. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18 (Suppl 7): S21-5.
43. Ward RA. Contaminants in water used for hemodialysis. UpToDate online 12.3, 2004.
44. Cross J. The development of water treatment technology for hemodialysis. *Dialysis & Transplantation* 1997; 26: 596-605.
45. Levin N, Levin R. Fundamentals of water treatment for hemodialysis. Renal Research Institute, New York, NY.
46. Keshaviah P, Luehmann D. The importance of water treatment in haemodialysis and haemofiltration. *Proc EDTA-ERA* 1985, 21: 111-31.
47. Ward RA. Water purification systems in hemodialysis. UpToDate online 12.3, 2004.
48. Andrysiak P, Varughese PM. Design requirements for a water distribution system in a hemodialysis center. *Dialysis & Transplantation* 2002; 31: 683-90.
49. Penders C, Kooman JP, Stobberingh EE, van Der Sande FM, Frederik PM, Leunissen KM. Does ultrapure dialysate prevent the development of biofilm in dialysis therapy? *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16: 1522-4.
50. Smeets E, Kooman J, van Der Sande F, et al. Prevention of biofilm formation in dialysis water treatment systems. *Kidney Int* 2003; 63: 1574-6.
51. Cappelli G, Ballestri M, Perrone S, Ciuffreda A, Inguaggiato P, Albertazzi A. Biofilm invade nephrology: effects in hemodialysis. *Blood Purif* 2000; 18: 224-30.
52. Cappelli G, Sereni L, Scialoja G, et al. Effects of biofilm formation on haemodialysis monitor disinfection. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18: 2105-11.
53. Bommer J, Ritz E. Water quality. A neglected problem in hemodialysis. *Nephron* 1987; 46: 1-6.
54. Laurence RA, Lapierre ST. Quality of hemodialysis water: a 7-years multicenter study. *Am J Kidney Dis* 1995; 25: 738-50.
55. Pontoriero G, Andrulli S, Conte F, et al. Microbial contamination in water and dialysate: a prospective multicenter study. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17 (Suppl 1): A152.
56. The Renal Association: Treatment of adults patients with renal failure. Recommended standards and audit measures. 2nd Ed. Royal College of Physician of London. London, UK, 1997.
57. Cappelli G, Lusvardi E. La qualità delle acque per dialisi. Normativa italiana e proposta operativa di controllo periodico. *G Ital Nefrol* 1990; 7: 165-70.
58. Vorbeck-Meister I, Sommer R, Vorbeck F, Horl WH. Quality of water used for haemodialysis: bacteriological and chemical parameters. *Nephrol Dial Transplant*, 1999; 14: 666-75.
59. Kidd EE. Bacterial contamination of dialysing fluid of artificial kidney. *Br Med J* 1964; 387: 880-2.
60. Jones DM, Tobin BM, Harlow GR, Ralston AJ. Bacteriological studies of the modified Kiil dialyser. *Br Med J* 1970; 715: 135-7.
61. Bommer J, Becker KP, Urbaschek R. Potential transfer of endotoxin across high-flux polysulfone membranes. *J Am Soc Nephrol* 1996; 7: 883-8.
62. Manes M, Bonfant G, Paternoster G, Alliod S, Cristofori M, Alloati S. Importance of dialysate ultrafiltration in high flux dialysis. *G Ital Nefrol* 1993; 10: 165-9.
63. Di Felice A, Cappelli G, Facchini F, et al. Ultrafiltration and endotoxin removal from dialysis fluids. *Kidney Int* 1993; 41: (Suppl): S201-4.
64. Council directive 93/42/EEC of 14 June 1993 concerning medical devices.
65. Pirovano D. Regulatory issues for on-line haemodiafiltration. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13 (Suppl 5): S21-3.
66. Pizzarelli F, Maggiore Q. Clinical perspectives of on-line haemodiafiltration. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13 (Suppl 5): S34-7.

67. Canaud B, Wizemann V, Pizzarelli F, et al. Cellular interleukin-1 receptor antagonist production in patients receiving on-line haemodiafiltration therapy. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16: 2181-7.
68. Pizzarelli F, Cerrai T, Dattolo P, Tetta C, Maggiore Q. Convective treatments with on-line production of replacement fluid: a clinical experience lasting 6 years. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13: 363-9.
69. Amato R. Disinfection of an RO system: clearing the issues. *Dialysis & Transplantation* 1995; 24 (5): 244-9.
70. Garcia RP, Rodriguez-Benitez P. La importancia de la calidad del agua para hemodialisis. *Rev Pot Nefrol Hiperten* 2000; 14 (2): 101-15.
71. Jensen E. Ozone: the alternative for clean dialysis water. *Dialysis & transplantation* 1998; 27 (11): 706-12.
72. Andrulli S, Pontoriero G, Viganò E, et al. Influence of cultural technique on evaluation of microbial contamination of dialysis fluids. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17 (Suppl 1): A268.
73. Ledebø I, Nystrand R. Defining the microbiological quality of dialysis fluid. *Artif Organs* 1999; 23: 37-43.
74. Van der Linde K, Lim BT, Rondeel JM, Antonissen LP, De Jong GM. Improved bacteriological surveillance of haemodialysis fluids: a comparison between Tryptic soy agar and Reasoner's 2A media. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 2433-7.