



Nuove Raccomandazioni SIN per la qualità e il monitoraggio dei fluidi per emodialisi secondo UNI EN ISO 23500:2024

Gruppo di lavoro SIN: Gianni Cappelli, Ugo Teatini, Gabriele Donati, Maurizio Nordio, Vincenzo Panichi, Cataldo Abaterusso

INDICE

Introduzione	4
Requisiti generali	7
1. Scopo	7
2. Termini e definizioni	7
3. Progettazione e responsabilità	7
4. Monitoraggio chimico e microbiologico	9
5. Sorveglianza dell'impianto	10
6. Emodialisi domiciliare	13
7. Emodialisi nei reparti per acuti	15
8. Valutazione del rischio	16
Acqua, Concentrati e Liquidi di dialisi	17
1. Concetti generali	17
2. Requisiti chimici	17
2.1 Acqua per dialisi	17
2.2 Concentrati	18
3. Requisiti microbiologici	19
3.1 Acqua per dialisi	19
3.2 Concentrati	20
3.3 Liquidi di dialisi	20
3.4 Disinfezione del sistema centralizzato di miscelazione	21
4. Monitoraggio e controllo	22
4.1 Test chimici per l'acqua di dialisi	22
4.2 Test chimici per i concentrati	23
4.3 Test microbiologici per l'acqua di dialisi	23
4.4 Test microbiologici per i concentrati	24
4.5 Modalità di campionamento	24
Tabelle	26
Tab. 1: Compatibilità dei materiali delle tubazioni con i più comuni disinfettanti	26
Tab. 2: Livelli massimi consentiti di tossici e di elettroliti dell'acqua di dialisi	27
Tab. 3: Livelli massimi consentiti di altri elementi traccia nell'acqua di dialisi	28
Tab. 4: Conta microbica e di endotossine nell'acqua di dialisi	29

Tab. 5: Monitoraggio dell'impianto, della distribuzione e del dialisato	30
Tab. 5 bis - Monitoraggio microbiologico dei liquidi di dialisi	33
Tab. 6: Strategie di lavaggio e disinfezione per gli impianti e le macchine per dialisi	34
Tab. 7: Valutazione del rischio: esempi di categorie di probabilità e gravità	35
Tab. 8: Conta microbica e di endotossine nei liquidi di emodialisi	36
Tab. 9: Metodi di analisi per contaminanti chimici	37
Tab. 10: Terreni e Tecniche di coltura	39
Tab. 11: Test analitici per i componenti chimici dei concentrati	39
Fig. 1: Flow chart per le azioni correttive	40

Allegato A: "Chi fa cosa". Scheda riassuntiva delle evidenze e responsabilità delle procedure ([link](#))

Allegato B: Sinossi delle raccomandazioni per area di riferimento ([link](#))

Introduzione

Che significato hanno le nuove norme ISO per la SIN?

Il presente documento, prodotto dal gruppo di lavoro nominato dal CD della SIN, si propone l'obiettivo di fornire gli indirizzi per la qualità dell'acqua e la sorveglianza e monitoraggio dei fluidi e degli impianti per emodialisi, raccogliendo il testimone e idealmente proseguendo l'opera della precedente e storica pubblicazione del 2005 (*Linee Guida SIN: Alloati S et al. Giornale Italiano di Nefrologia; 2005:3; 246-73*). Il lavoro è stato condotto mediante la revisione e l'aggiornamento dei contenuti di quel documento storico alla luce della più recente pubblicazione degli standards internazionali rappresentati dalle norme raccolte nel documento ISO 23550 del 2024. Scopo principale del presente documento è stato quello di recepire le "asettiche" raccomandazioni degli standard, che definiscono i target di qualità ai quali le norme nazionali e locali devono mirare e conformarsi, e rielaborarle in modo da offrire al Nefrologo una versione differente e più adatta, non solo a rispondere ai quesiti clinici, che emergono nella pratica quotidiana e nella gestione di un Centro di emodialisi, ma anche suggerimenti utili per la pianificazione dei processi di monitoraggio e per la ripartizione appropriata delle specifiche responsabilità. Le norme contenute negli standards ISO 23500, che vengono aggiornate circa ogni 5 anni, rappresentano così il punto di riferimento assoluto, come i punti cardinali lo sono per l'orientamento sulla mappa geografica, offerto sia al Clinico che ai Produttori di materiali e impianti per la dialisi, nonché agli altri attori che risultano coinvolti nell'intera filiera della trasformazione dell'acqua potabile in un farmaco.

Il Gruppo di Lavoro ha esaminato le indicazioni delle norme ISO per ognuno dei cinque capitoli che costituiscono il documento 23500 aggiornato al 2024 e ha ritenuto di proporre delle raccomandazioni sintetiche riorganizzandole e contestualizzandole in base alle necessità cliniche dei nefrologi.

Le raccomandazioni rappresentano quindi espressione del Gruppo di Lavoro SIN. Il riferimento bibliografico è costituito dalle indicazioni ISO. Il recepimento delle indicazioni contenute negli standards di ISO 23500 ha costituito il substrato delle raccomandazioni di questo documento che, tuttavia, è stato riformulato e organizzato per argomenti nel tentativo di fornire una risposta più immediata ai quesiti del Clinico semplificando la ridondanza informativa laddove possibile ed indicato.

A causa delle ripetizioni riscontrate fra le 5 parti delle indicazioni ISO nei concetti e nelle definizioni espresse, il presente documento non è una pedissequa traduzione delle indicazioni ISO 23500:1-5 ed.2024, ma una elaborazione ragionata ad uso clinico pratico. L'elaborazione effettuata dal gruppo di lavoro SIN è costituita da una parte generale corrispondente ai Requisiti Generali che

raccoglie informazioni e raccomandazioni prevalentemente contenute nella parte 1 delle ISO; ed una sezione specifica corrispondente alle raccomandazioni relative ai requisiti chimici, microbiologici dell'acqua per dialisi, dei concentrati e del liquido di sostituzione

Per favorire la consultazione sono state raccolte in un capitolo a parte le Tabelle di interesse pratico per il nefrologo. Nel testo è stato inserito il riferimento alle Tabelle ove necessario.

Cosa indica l'acronimo UNI-EN-ISO?

UNI indica l'Ente Nazionale Italiano di Normazione, associazione privata senza fini di lucro, partecipante all'attività normativa di organismi internazionali.

EN indica che le norme sono state elaborate dal CEN (Comitato Europeo di Normazione) e devono essere obbligatoriamente recepite dagli stati membri.

ISO indica l'Organizzazione Internazionale per la Normazione che definisce norme tecniche.

Quindi UNI-EN-ISO significa che la norma ISO è stata recepita a livello europeo ed a livello nazionale. Le varie norme in vigore vengono indicate con una sigla e un numero. Nello specifico la norma 23500 include:

- Parte 1 (23500-1): Requisiti generali
- Parte 2 (23500-2): Attrezzature per il trattamento dell'acqua per applicazioni in emodialisi e terapie associate
- Parte 3 (23500-3): Acqua per emodialisi e terapie associate
- Parte 4 (23500-4): Concentrati per emodialisi e terapie associate
- Parte 5 (23500-5): Qualità del fluido di dialisi per emodialisi e terapie associate

Quale significato legale attribuire alle norme UNI-EN-ISO ?

La norma 23500 rappresenta una normativa tecnica riconosciuta dallo Stato Italiano e cogente per i produttori e gli utilizzatori.

Per chiarire il significato legale delle norme, secondo pareri espressi sulla responsabilità nell'applicazione delle norme internazionali, si ritiene che la responsabilità legale sia in capo al produttore che applica il marchio CE e di conseguenza che sia responsabilità dell'utilizzatore finale il seguire quanto prescritto dal produttore stesso.

In campo nefrologico ne deriva che il clinico (utilizzatore ultimo) deve seguire quanto indicato dai produttori dei dispositivi medici con marchio CE (impianto di produzione acqua, osmosi portatili, sistemi di produzione centralizzata dei concentrati e reni artificiali) in termini di gestione, manutenzione programmata e controlli di qualità, avendo come riferimento i livelli di contaminazione chimica e batteriologica espressi nella norma 23500.

Chi fa cosa?

All'inizio della UNI-EN-ISO 23500-1 viene riportato:

La norma fornisce ai professionisti della dialisi una guida sulla preparazione del fluido di dialisi per emodialisi e terapie associate e del fluido di sostituzione per terapie on-line come emodiafiltrazione e emofiltrazione. Come tale, questa norma internazionale funge da pratica consigliata.

La norma 23500 definisce come "user" il responsabile della decisione medica di cura dei pazienti.

La 23500-1 nella sua introduzione chiarisce poi che la valutazione della qualità giornaliera del liquido di dialisi è nelle responsabilità del personale che somministra la terapia dialitica.

Nell'Allegato A viene fornita una scheda sinottica delle evidenze dei processi di monitoraggio della qualità, delle responsabilità e della gestione dell'impianto.

Cosa differenzia ISO 23500 dalle LG SIN o LG ERA-EDTA?

I documenti si differenziano essenzialmente per le modalità seguite per la loro costruzione in quanto le LG SIN o ERA-EDTA sono prodotte dalle rispettive Società Scientifiche mentre la normativa ISO 23500 è prodotta da un comitato tecnico (*ISO/TC 150 Implants for surgery in collaborazione con il comitato tecnico CEN/TC 205 Non active medical devices*) costituito da esperti in rappresentanza delle parti economiche e sociali interessate e la cui ufficializzazione con pubblicazione avviene dopo pubblico consenso della prima stesura.

Differenze significative sono poi riscontrabili nei contenuti in quanto le ISO 23500 prendono in considerazione anche i sistemi per la produzione centralizzata di concentrati, la emodialisi domiciliare e la emodialisi per acuti, argomenti, questi, non inclusi nelle precedenti LG SIN. Le ISO 23500 sottolineano poi in modo rilevante la gestione in qualità dei fluidi per dialisi con indicazioni per la validazione dei risultati del sistema di trattamento dell'acqua, la sua collocazione strutturale e la regolamentazione degli accessi al locale, i criteri di sorveglianza dei singoli apparati e dei diversi liquidi prodotti, la gestione dei risultati dei controlli e la formazione del personale addetto.

Requisiti generali

1. Scopo

La normativa ISO 23550 considera l'acqua di dialisi per la preparazione del dialisato, del liquido di sostituzione e dei concentrati mentre non norma la rigenerazione del dialisato con sorbenti, i trattamenti continui con soluzioni preconfezionate e le soluzioni per peritoneale.

Da segnalare che le ISO 23500-2024 utilizzano come riferimento per i criteri di potabilità gli standard WHO 2022 4th Edition (*Guidelines for drinking-water quality: fourth edition incorporating the first addendum. Geneva: World Health Organization; 2017. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO*), mentre gli standard di potabilità nazionali italiani sono derivati dalla Direttiva UE 2020/2184 (DIRETTIVA (UE) 2020/2184 DEL PARLAMENTO EUROPEO E DEL CONSIGLIO del 16 dicembre 2020 concernente la qualità delle acque destinate al consumo umano. GU del 23/12/2020 L435/1) e riportati nel DLgs 18/2023 (Attuazione della direttiva (UE) 2020/2184 del Parlamento europeo e del Consiglio, del 16 dicembre 2020, concernente la qualità delle acque destinate al consumo umano. Decreto Legislativo 23 febbraio 2023, n. 18, GU del 6-3-2023 n. 55, pag 3-81.

2. Termini e definizioni

Le tipologie di liquido di dialisi sono 3:

- 1) standard
- 2) ultrapuro
- 3) liquido di sostituzione per la emodiafiltrazione o l'emofiltrazione

Il Gruppo di Lavoro, pur non controindicando il dialisato standard, raccomanda l'utilizzo del dialisato ultrapuro per il trattamento emodialitico cronico.

3. Progettazione e Responsabilità

Il disegno ottimale di un sistema di trattamento di acqua per dialisi comprende un sistema di ricircolo, l'assenza di aree o punti morti, una levigatura di alta qualità dei giunti e delle connessioni, l'uso di materiali compatibili con la metodica di disinfezione, l'assenza di taniche di stoccaggio e la presenza di un flusso continuo. I locali dell'impianto di trattamento di acqua per dialisi devono essere protetti, chiusi a chiave e con accesso consentito solo al personale addetto ai controlli ed alla manutenzione.

È preferibile che ci sia un impianto per la climatizzazione dei locali del Centro dialisi ubicato in aree geografiche molto calde per mantenere temperature adeguate delle soluzioni di dialisi e non provocare allarmi ai monitor (*opinione degli estensori*).

L'area dell'impianto deve contenere uno spazio per processare i campioni ed eseguire test in loco. Gli allarmi critici devono essere predisposti sia in stanza dialisi che nel locale dell'impianto. Dovrebbe essere presente un diagramma schematico con identificazione dei componenti, delle valvole, dei punti di prelievo ed i tubi devono essere etichettati riportando il contenuto ed il flusso della condotta. Il fornitore dell'impianto di produzione e distribuzione dell'acqua per dialisi deve fornire al centro dialisi la descrizione dettagliata dei vari componenti, i manuali operativi e le procedure di manutenzione.

I materiali utilizzati devono essere compatibili con i prodotti utilizzati per la disinfezione come da TAB.1.

Il PVC come materiale utilizzato per le tubature dell'anello di distribuzione è da evitare (*opinione degli estensori*).

Qualora l'osmosi inversa rappresenti il trattamento finale di purificazione ed insorgano allarmi di conducibilità dell'acqua prodotta, occorre prevedere, per la sicurezza del paziente, la possibilità di deviare l'acqua prodotta allo scarico oltre alla attivazione di allarmi visivi ed acustici, ripetuti in sala dialisi.

Tutti i materiali dell'impianto di preparazione e diluizione centralizzati e di distribuzione, o parti di essi, che sono in contatto con il concentrato devono risultare inerti e non alterarne la composizione chimica e fisica. È espressamente vietato l'uso di materiali contenenti rame, ottone, zinco, metallo zincato e alluminio.

Per la sicurezza elettrica degli impianti di produzione e distribuzione centralizzata di concentrato (soluzione salina potenzialmente in grado di condurre corrente elettrica al paziente in trattamento extracorporeo), devono essere soddisfatti i requisiti indicati in IEC 60601-1.

La documentazione riguardante l'installazione, il monitoraggio, la manutenzione e la disinfezione del sistema di trattamento dell'acqua e dei preparatori del dialisato, le note mediche e la formazione del personale deve essere conservata in accordo con la legislazione nazionale o in sua assenza per un periodo analogo ai documenti clinici. All'interno del Centro dialisi deve essere presente un sistema di controllo e assicurazione di qualità dei liquidi di dialisi.

I livelli massimi accettabili di contaminazione chimica e microbiologica sono indicati nelle TAB 2, 3 e 4. La responsabilità dei controlli di contaminazione e della conformità con i livelli massimi indicati nelle TAB 2, 3 e 4 è del costruttore in fase di installazione e validazione dell'impianto mentre è dell'utente durante l'uso. Il servizio tecnico ospedaliero o l'ingegneria clinica ospedaliera deve partecipare alla fase di validazione del sistema e garantire che l'installazione e la qualificazione operativa siano conformi alle raccomandazioni del costruttore.

La Direzione Sanitaria e/o il Servizio di Ingegneria clinica di ciascun Ospedale sede di Centro Dialisi deve stabilire una procedura che definisca i termini dello scambio di comunicazioni con l'ente fornitore dell'acqua potabile eventuali modifiche del tipo di acqua grezza utilizzata, del suo trattamento, della modalità di disinfezione o di interruzioni di fornitura dell'acqua potabile di rete. Qualora i composti organici, o particolari batteri, per eventi contingenti locali, destassero preoccupazione, si suggerisce di stabilirne i livelli confrontandoli con quelli riportati nelle norme nazionali e negli standard per l'acqua potabile con le relative schede informative.

Il Centro dialisi deve avere le procedure ed un programma di training del personale. Gli operatori devono essere formati dal costruttore sull'uso dell'impianto con una formazione specifica per le funzioni da svolgere. Si devono eseguire audit periodici per valutare la conformità dell'operatore con le procedure mentre l'utilizzatore deve predisporre un programma di formazione continua degli operatori per mantenere le conoscenze e le abilità.

Il Centro dialisi deve avere piani di emergenza per affrontare eventi che impediscano la esecuzione dei trattamenti dialitici quali l'interruzione di acqua potabile o di energia elettrica, la improvvisa variazione di qualità dell'acqua potabile od il malfunzionamento o rottura di componenti critici dell'impianto di produzione, del sistema di distribuzione o del sistema di preparazione del concentrato.

Per l'iniezione nel pretrattamento di prodotti chimici si suggerisce di utilizzare sistemi commerciali che dovranno essere mantenuti secondo le istruzioni del produttore.

4. Monitoraggio chimico e microbiologico

Sistema di trattamento dell'acqua: il monitoraggio periodico eseguito dopo la validazione iniziale post installazione del sistema di trattamento include la stesura di un documento annuale, approvato dal responsabile clinico della dialisi, analizzando retrospettivamente i risultati di monitoraggio annuale e la loro conformità con gli standard. Il monitoraggio periodico dell'acqua di dialisi si basa sui risultati ottenuti in fase di validazione e, per un impianto consolidato ed operante in continuità, dovrebbe essere almeno annuale utilizzando le metodiche indicate nelle Linee guida ISO come indicato in TAB.5.

Dialisato: Il monitoraggio riguarda la contaminazione batterica ed endotossinica che deve essere testata periodicamente valutando i parametri ed applicando le metodiche indicate dalle ISO. Tale monitoraggio del dialisato non è necessario se si utilizzano filtri con ritenzione batterica ed endotossinica validati dal costruttore ed utilizzati e monitorati secondo le istruzioni del costruttore stesso. Non è necessario il monitoraggio periodico della contaminazione chimica del

dialisato quando si utilizzano acqua per dialisi, concentrato, impianto di produzione e distribuzione conformi alla normativa.

Liquido di sostituzione: non è valutabile la contaminazione microbiologica del liquido di sostituzione.

La disinfezione dell'impianto di trattamento e del circuito di distribuzione, sia termica che chimica, deve essere effettuata seguendo le indicazioni del fabbricante.

I terreni ed il metodo di coltura devono essere scelti sulla base del tipo di acqua da analizzare: acqua per dialisi, dialisato standard, dialisato ultrapuro o liquido di sostituzione. Qualora si intenda eseguire una conta microbica del concentrato bicarbonato prodotto in loco occorre utilizzare come terreno di coltura il *Tryptic Soy Agar (TSA)*. Qualora si utilizzi *Reasoner's agar no.2 (R2A)* o *Tryptone Glucose Extract Agar (TGEA)* è necessaria la supplementazione con sodio bicarbonato al 4%, ricordando però che con queste metodiche non è possibile identificare vari micobatteri non tubercolari, funghi e lieviti. I metodi (filtrazione su membrana, semina per spatolamento, semina per inclusione) i terreni di coltura ed i tempi di incubazione raccomandati permettono ad ogni centro di sviluppare un programma di sorveglianza specifico e basato sul tipo di acqua da esaminare. Si segnala che il metodo di filtrazione su membrana per gli esami colturali è il metodo di riferimento: un volume di liquido noto o un volume diluito sono una filtrati su membrana con pori $\leq 0,45\mu\text{m}$ la membrana filtrante viene trasferita su una piastra agar. Fra gli altri metodi disponibili, gli stick per immersione non sono adeguati agli utilizzi in dialisi.

Qualora si intenda eseguire una determinazione di endotossine sul concentrato bicarbonato, a causa della inibizione sul LAL test da parte del bicarbonato, si raccomanda di utilizzare la metodica più sensibile del LAL test in cinetica dopo diluizione ad almeno 1:20 in acqua del campione di concentrato bicarbonato.

Le modifiche eventuali della frequenza delle disinfezioni, basate sui risultati ottenuti nel monitoraggio sia in fase di validazione che di sorveglianza o rivalidazione devono essere appropriatamente documentate.

5. Sorveglianza dell'impianto

La sorveglianza dell'impianto implica la sorveglianza di: filtri a cartuccia, addolcitori, filtri a carbone, osmosi inversa, vasca di stoccaggio, anello di distribuzione, impianto di distribuzione centralizzata dei concentrati, disinfezione a caldo.

La sorveglianza dei filtri a cartuccia prevede la registrazione dei valori di caduta di pressione e la sostituzione dei filtri al raggiungimento di valori di caduta di pressione predeterminati oppure con periodicità programmata.

Quando si utilizzano addolcitori nel sistema di pretrattamento, è necessario controllare la durezza con metodi ad accuratezza e sensibilità adeguata per i limiti di durezza richiesti dal sistema di osmosi inversa. I controlli degli addolcitori includono il controllo della durezza residua, del livello della salamoia e del sale, e del funzionamento del timer in caso di rigenerazione temporizzata. I risultati dei controlli devono essere documentati su un registro.

Il controllo dei filtri a carbone avviene dosando il cloro totale con reagenti DPD o MTK o con monitor in linea. I controlli all'uscita del primo filtro (nel caso di doppio filtro a carbone) sono giornalieri prima di inizio turno oppure per clorazioni in ingresso superiori a 1 mg/L devono essere programmati ogni 4 ore. Il dosaggio del cloro deve essere fatto in loco ed i valori riportati su un registro. Il Gruppo di Lavoro raccomanda per le dialisi ospedaliere l'utilizzo di un doppio filtro a carbone in serie con dosaggio in continuo automatico con monitor on-line del cloro totale.

Il monitoraggio dell'osmosi inversa avviene con lettura in continuo dei parametri di conducibilità dell'acqua in ingresso e del permeato, permettendo così di calcolare il rigetto percentuale. I parametri di monitoraggio della conducibilità o dei flussi devono essere registrati giornalmente in un registro che permetta di effettuare l'analisi dell'andamento storico e della tendenza.

I filtri che rimuovono endotossine utilizzati nella distribuzione dell'acqua per dialisi, del concentrato bicarbonato o del dialisato devono essere utilizzati secondo le istruzioni del produttore. I livelli di pressione registrati all'ingresso e all'uscita dal filtro devono essere riportati in un registro assieme ai valori dei controlli di batteri ed endotossine.

La sorveglianza di una vasca di stoccaggio avviene indirettamente controllando batteri ed endotossine alla prima uscita del loop di distribuzione. In caso di modifiche alla tanica i controlli devono essere più frequenti riferendosi alla validazione iniziale ad una analisi del rischio dell'impatto della modifica sulle performance del sistema. I dati di batteri ed endotossine devono essere registrati così da permettere una valutazione della tendenza nel tempo.

La sorveglianza dell'anello di distribuzione avviene controllando batteri ed endotossine all'ultima uscita del loop, ed ai punti che riforniscono le macchine in manutenzione e le taniche di miscelazione del concentrato bicarbonato. In caso di risultati che superino i valori indicati dalla normativa occorre rivalutare il programma di disinfezione.

Il Gruppo di Lavoro raccomanda la disinfezione termica o mista (disinfettante e acqua calda) nelle macchine per dialisi, nel rispetto di quanto suggerito dal conduttore. Riguardo all'impianto di trattamento dell'acqua, raccomanda la

disinfezione a caldo (acqua calda o vapore) rispetto a quella chimica, secondo le indicazioni del costruttore. La disinfezione a caldo viene monitorata ad ogni ciclo controllando che nel punto più lontano dal riscaldatore sia stata raggiunta la temperatura e che la stessa sia stata mantenuta per il tempo di contatto indicato dal costruttore, i dati devono essere riportati su un registro. Il Gruppo di Lavoro non è in grado di prendere una posizione sulla disinfezione con ozono che, pur essendo promettente, ha ancora una diffusione limitata.

Per la sorveglianza degli impianti di preparazione centralizzata dei concentrati si applicano le indicazioni del costruttore. I concentrati non devono essere utilizzati fino a completamento dei controlli al termine della procedura di disinfezione. I dati dei test e la loro conformità devono essere riportati su registro e firmati da chi esegue i controlli.

Le conformità relative all'impianto di produzione e distribuzione centralizzata del concentrato ed alla compatibilità del sistema con le macchine di dialisi in uso nel centro sono dovrebbero essere modificate mediante ispezione visiva e verifica della congruità della documentazione fornita dal/dai Produttore/i e ricadono nelle responsabilità del Produttore.

Se si eseguono, per un particolare paziente, modifiche del concentrato con aggiunta di elettroliti, la tanica deve riportare sull'etichetta il nome del paziente, la concentrazione finale dell'elettrolita, la data, l'orario ed il nome della persona che ha eseguito la modifica. L'informazione deve essere riportata su registro.

I controlli degli impianti di distribuzione dei concentrati bicarbonato devono essere inizialmente settimanali e successivamente almeno mensili. Qualora si riscontri una contaminazione batterica od endotossinica occorre rivedere il programma di disinfezione di tutto l'impianto di acqua per dialisi ed aumentare la frequenza delle disinfezioni. Non è necessario controllare la microbiologia dei sistemi di distribuzione dei concentrati acidi, ma dovrebbe essere possibile eseguire la loro disinfezione, TAB. 6 e FIG 1.

Qualora si intenda eseguire una conta microbica del concentrato bicarbonato prodotto in loco occorre utilizzare come terreno di coltura il TSA. Qualora si utilizzi R2A o TGEA è necessaria la supplementazione con sodio bicarbonato 4%.

Qualora si intenda eseguire una determinazione di endotossine sul concentrato bicarbonato, a causa della inibizione sul LAL test da parte del bicarbonato, si raccomanda di utilizzare la metodica più sensibile del LAL test in cinetica dopo diluizione ad almeno 1:20 in acqua del campione di concentrato bicarbonato.

Ogni Centro dialisi deve dotarsi di un registro contenente gli elementi da monitorare in TAB. 5 e 5bis, secondo le tempistiche suggerite. Gli impianti di trattamento dell'acqua attuali consentono di scaricare direttamente su un file opportunamente strutturato la maggior parte dei dati di monitoraggio, anche in continuo.

6. Emodialisi domiciliare

Il Centro dialisi deve fornire al paziente avviato alla dialisi domiciliare una formazione tecnica sul funzionamento e sulla manutenzione dell'attrezzatura dialitica e richiedere una dimostrazione di competenza prima di iniziare i trattamenti domiciliari. La formazione del paziente e del caregiver può essere non necessaria nel caso di emodialisi domiciliare assistita da infermiere esperto di dialisi

Si raccomanda che le società di pubblici servizi che forniscono energia elettrica ed idraulica al domicilio del paziente siano informate che in quel domicilio si esegue dialisi e che considerino una priorità il ripristinare il servizio dopo una eventuale interruzione.

Il sistema di produzione di acqua per dialisi domiciliare dovrebbe includere almeno un filtro a carbone.

Il Gruppo di Lavoro raccomanda l'utilizzo di filtro anti-endotossine nelle macchine per dialisi domiciliare. Nella dialisi domiciliare l'impianto di produzione acqua e la macchina per dialisi devono essere disinfettati secondo le istruzioni del produttore. La linea di trasporto dell'acqua per dialisi dall'impianto alla macchina di dialisi deve essere disinfettata assieme all'osmosi e sostituita annualmente.

Il sistema di produzione di acqua per dialisi domiciliare deve essere dotato alla connessione con l'acqua di rete di una valvola di non ritorno per evitare un riflusso dell'acqua in rete. Anche lo scarico del dialisato utilizzato e dell'acqua di rigetto dell'osmosi devono avere un sistema di interruzione del flusso di scarico (*air gap*) che eviti il reflusso.

Nella emodialisi domiciliare il cablaggio elettrico e la potenza utilizzata per l'impianto devono essere conformi con IEC/TR 62653 e IEC 60601-2-16 per quanto riguarda la sicurezza elettrica e la compatibilità elettromagnetica. Un controllo della sicurezza elettrica deve essere eseguito periodicamente e dopo interventi di manutenzione dell'impianto elettrico, inclusi i cavi, che possano interferire con la sicurezza dell'impianto portatile.

Nella emodialisi domiciliare il concentrato bicarbonato non utilizzato deve essere smaltito dopo ogni trattamento dialitico. Gli eventuali contenitori riutilizzabili del concentrato bicarbonato e le lance di aspirazione devono essere disinfettati almeno settimanalmente.

Il tipo di concentrato acido utilizzato nella emodialisi domiciliare deve essere registrato come parte della cartella clinica del trattamento.

A domicilio la qualità chimica dell'acqua per dialisi deve essere analizzata almeno una volta all'anno. Sono necessari controlli più frequenti se vi sono variazioni stagionali della qualità dell'acqua di rete o se l'acqua è fornita da un

pozzo. Le analisi chimiche devono essere eseguite anche quando si eseguono eventuali riparazioni dell'impianto (escludendo la sostituzione programmata dei componenti).

Per i controlli microbiologici a domicilio occorre garantire un sistema corretto di raccolta dei campioni e la loro consegna tempestiva al laboratorio. Il campionamento deve essere eseguito da persona addestrata ad una corretta procedura per la raccolta e l'analisi del campione. Nel caso della emodialisi domiciliare assistita da infermiere esperto di dialisi quest'ultimo gestisce il trattamento, le attrezzature utilizzate ed i controlli programmati dei liquidi.

Il centro dialisi deve fornire al paziente in emodialisi domiciliare un registro per documentare tutte le prestazioni dell'impianto di acqua richieste dal fornitore o dal centro dialisi stesso.

I filtri a cartuccia presenti a domicilio devono essere monitorati o con la caduta di pressione o con altri metodi che rivelino una riduzione di flusso all'interno del filtro e quindi indichino la necessità di una sua sostituzione.

A domicilio la durezza dell'acqua dopo l'addolcitore e prima dell'osmosi inversa deve essere controllata prima di ogni trattamento dialitico. Se il test di durezza richiede la differenziazione del colore la persona che esegue il test deve essere in grado di distinguere i risultati cromatici altrimenti, in caso contrario, si dovrebbero usare misuratori automatici.

Qualora l'acqua di rete a domicilio contenga ≥ 1 mg/l di clorammine occorre controllare il cloro totale prima di ogni trattamento dialitico ed il paziente deve essere addestrato nell'eseguire il test e sulle misure da intraprendere se il livello di cloro totale è superiore ai limiti consentiti.

Il controllo del cloro totale prima di ogni trattamento a domicilio può essere effettuato mediante le opportune strisce reattive (opinione degli estensori).

A domicilio prima di ogni trattamento dialitico occorre monitorare l'efficienza della osmosi inversa controllando la conducibilità dell'acqua prodotta ed il rigetto percentuale.

Per la dialisi domiciliare è obbligatorio fornire la politica della qualità e procedure comprensibili al paziente e/o al *caregiver*, insieme ad un programma di formazione che includa i test di qualità, i rischi ed i pericoli derivanti da un utilizzo improprio del concentrato ed i problemi microbiologici. Le persone che utilizzano le attrezzature a domicilio devono essere adeguatamente addestrate e valutate, in modo specifico per le funzioni svolte. In alternativa si può ricorrere al servizio di emodialisi domiciliare assistita da infermiere esperto di dialisi. Il centro dialisi deve conservare un registro della avvenuta formazione e dovrebbe essere fatta una verifica periodica della conformità dell'operatore stesso con le procedure.

7. Emodialisi nei reparti per pazienti acuti

Il Gruppo di Lavoro raccomanda per il trattamento dialitico dei pazienti in reparti ospedalieri per acuti l'utilizzo di dialisato ultrapuro.

Il responsabile della dialisi per acuti deve essere a conoscenza di eventuali disinfezioni chimiche effettuate sulla rete di distribuzione dell'acqua ospedaliera, dei composti chimici utilizzati e dei loro potenziali effetti sull'acqua per emodialisi. È necessario che l'impianto portatile di acqua per dialisi abbia una valvola di non ritorno che eviti il reflusso nella connessione con l'acqua di rete. Il dialisato utilizzato e l'acqua di rigetto dell'osmosi portatile devono essere scaricati cercando di ridurre al minimo la potenziale contaminazione dell'area di cura del paziente e della macchina di dialisi.

In assenza di uno scarico a pavimento o alla colonna dello scarico del lavandino l'acqua può essere scaricata in un lavandino che non deve essere utilizzato per altri scopi durante la dialisi e che deve essere adeguatamente pulito alla fine del trattamento. In ogni caso occorre che ci sia nel punto di scarico un'interruzione del flusso con zona d'aria (*air gap*) per evitare il reflusso verso la macchina di dialisi. Per la sicurezza elettrica e la compatibilità elettromagnetica gli impianti portatili di produzione di acqua per dialisi devono soddisfare i requisiti indicati in IEC/TR 62653. La fonte di energia elettrica per la macchina di dialisi deve essere compatibile con IEC 60601-1-11.

Un controllo della sicurezza elettrica deve essere eseguito periodicamente e dopo interventi di manutenzione dell'impianto elettrico, inclusi i cavi, che possano interferire con la sicurezza dell'impianto portatile. L'impianto portatile inoltre deve avere un livello di resistenza all'acqua uguale a IPX 1, come definito in IEC 60529.

Qualora l'acqua di rete contenga clorammine ad una concentrazione ≥ 1 mg/l l'impianto portatile di acqua per dialisi deve essere dotato di due filtri a carbone in serie che garantiscano in totale un tempo minimo di contatto di 10 minuti (EBCT). Prima di ogni trattamento dialitico occorre dimostrare che il livello di cloro totale sia $< 0,1$ mg/l in un campione prelevato tra i due filtri.

In caso di trattamenti prolungati (SLED) il dosaggio può essere eseguito ogni 8 ore assumendo che il tempo di contatto (EBCT) è basato su un flusso del dialisato di almeno 500 ml/min e che il flusso attuale non è > 300 ml/min. Qualora non sia possibile fornire un tempo di contatto di 10 minuti l'alternativa pratica è quella di aggiungere acido ascorbico al concentrato acido oppure quella di eseguire un monitoraggio più frequente.

Il Gruppo di Lavoro raccomanda di non utilizzare la deionizzazione come sistema primario anche negli impianti di produzione di acqua per dialisi per pazienti acuti.

Qualora l'acqua di rete abbia una durezza di 10 GPG-grani per gallone (corrispondente a 170 ppm di calcio carbonato o 10°dH-gradi tedeschi) occorre

utilizzare nell'impianto portatile un addolcitore, salvo diversa indicazione del costruttore dell'osmosi inversa.

L'osmosi inversa dell'impianto portatile nel caso di allarme di conducibilità o della percentuale di rigetto deve avere un sistema di diversione del flusso dell'acqua prodotta dall'utilizzo per il paziente o in alternativa il fermo dell'osmosi o l'immediata risposta dell'operatore all'allarme. In caso di prolungato periodo di non utilizzo dell'apparecchiatura, occorre prevedere un programma di disinfezione periodica dell'osmosi.

Il Centro dialisi deve avere un programma di miglioramento continuo della qualità per il controllo della efficienza e la manutenzione dei sistemi usati nella dialisi per acuti.

8. Valutazione del rischio

La valutazione del rischio si basa sull'analisi della severità delle conseguenze, (S), e sulla probabilità di occorrenza, (L). La valutazione del rischio finale, (R), si ottiene moltiplicando la gravità del guasto per la sua probabilità: $R = S \times L$. Il rating di rischio finale (R) esprime quindi indicazione sulla sua accettabilità e sull'urgenza di avviare un'azione correttiva. La TAB. 7 mostra un approccio alla valutazione del rischio con esempi di categorie di probabilità e gravità. In base ai valori dello score R si possono quindi ad esempio definire dei livelli di rischio definiti come basso per $R < 6$, medio per R tra 6 e 9, alto per R di 12 e molto o estremamente alto per valori ≥ 15 e su questa base attivare adeguate azioni correttive che riducono il rischio per il paziente o la possibilità di ripetersi. Per $R < 6$ non è necessaria l'azione correttiva, per R tra 6 e 12 occorre programmare l'azione correttiva, per R di 12 l'azione correttiva è urgente e per $R \geq 15$ l'azione correttiva deve essere immediata. La valutazione del rischio deve essere approvata dal direttore medico.

Acqua, Concentrati e Fluidi

1. Concetti generali

L'acqua sottoposta a trattamento per diventare acqua per emodialisi deve essere acqua potabile. La qualità dell'acqua di dialisi deve essere verificata all'installazione di un sistema di trattamento e quindi deve essere sottoposta ad una sorveglianza regolare.

L'acqua di dialisi utilizzata non deve contenere contaminanti chimici a concentrazioni in eccedenti quelli di cui alle, TAB 2 e 3. Il fabbricante o il fornitore di un sistema completo di trattamento delle acque deve raccomandare un sistema in grado di soddisfare i requisiti di questa clausola basati sull'analisi dell'acqua di alimentazione. La responsabilità del fabbricante o del fornitore implica la dimostrazione che il sistema di trattamento delle acque, soddisfa i requisiti del presente documento.

A seguito dell'installazione di un sistema di trattamento, stoccaggio e distribuzione delle acque, l'utente è responsabile della sorveglianza continua dei livelli di contaminanti chimici nell'acqua e del rispetto delle norme con i requisiti di questo documento. I materiali che sono a contatto con l'acqua di dialisi (compresi i materiali utilizzati nelle tubazioni, nello stoccaggio e sistemi di distribuzione) non devono interagire chimicamente o fisicamente con tale acqua in modo da influire negativamente la sua purezza o qualità. I sistemi di distribuzione dell'acqua per dialisi dovrebbero essere progettati per ridurre al minimo la proliferazione batterica e la formazione di biofilm. Inoltre, i sistemi di distribuzione dell'acqua per dialisi non devono aggiungere sostanze chimiche inquinanti o favorire la contaminazione di batteri o loro prodotti metabolici.

2. Requisiti chimici

2.1 Acqua per dialisi

Un medico del Centro dialisi ha la responsabilità ultima di assicurare la qualità dell'acqua utilizzata per la dialisi. Non ci sono raccomandazioni specifiche per definire i limiti dei composti organici nell'acqua utilizzata nella preparazione del liquido di dialisi. È tollerata l'esposizione dei pazienti in emodialisi al cloro libero fino a un livello massimo di 0,5 mg/l e al cloro combinato con clorammine ad un livello massimo di 0,1 mg/l per proteggere il paziente in emodialisi da reazioni emolitiche (emolisi, anemia emolitica e metaemoglobinemia) e da resistenza all'Eritropoietina.

Il ferro non è incluso nell'elenco delle sostanze nocive perché non entra nel sangue del paziente in quantità sufficiente a causare tossicità. Può tuttavia causare incrostazioni nei dispositivi di purificazione. Il punto di partenza per

valutare se un composto organico è motivo di preoccupazione sono i requisiti nazionali per tali composti nell'acqua potabile.

2.2 Concentrati

I concentrati per emodialisi sono costituiti da una miscela di sostanze chimiche e acqua, fornite all'utente finale sotto forma di polvere anidra o altri mezzi altamente concentrati necessari per la produzione nel Centro di dialisato utilizzato nel trattamento emodialitico e nelle terapie correlate. La preparazione del liquido di dialisi coinvolge la miscelazione predefinita del concentrato e acqua al letto del paziente o la distribuzione del concentrato attraverso un sistema centralizzato. Sebbene i requisiti e caratteristiche del dialisato siano riportati sull'etichetta del concentrato, resta responsabilità dell'utilizzatore finale assicurarne l'uso appropriato.

Il riconoscimento e la scelta dei concentrati appropriati per produrre il liquido di dialisi desiderato è responsabilità dell'utente finale.

Per garantire che le concentrazioni dei soluti del concentrato rispettino quanto riportato in etichetta dal produttore, è necessario che l'acqua per la preparazione del concentrato non contenga contaminanti chimici che modifichino le concentrazioni del dialisato finale. Pertanto, è stato deciso che l'acqua per la preparazione del concentrato debba rispettare i requisiti riportati in TAB 2 e 3.

Le concentrazioni di ogni soluto presente nel concentrato liquido, opportunamente indicate nella etichettatura dal Produttore, devono rispettare tolleranze del $\pm 5\%$. La presenza o aggiunta di soluti differenti e/o sostitutivi e tolleranze differenti, eventualmente adottate nel Centro secondo approvate specifiche locali, devono essere dichiarate e documentate da apposito razionale scientifico.

Nel caso in cui i soluti siano confezionati in forma anidra o in formulazione mista anidra e liquida e siano miscelati secondo le istruzioni d'uso del produttore, il concentrato finale dovrà rispettare i requisiti ISO 23500-4 e risultare conforme a quanto riportato in etichetta.

Il concentrato liquido per dialisi deve essere esente da particolato mediante filtrazione con filtri atossici e inerti con dimensione nominale $< 1\mu\text{m}$.

L'uso di supplementazioni come il cloruro di potassio non è raccomandato.

A causa di differenze di densità tra i vari composti, la miscelazione delle soluzioni potrebbe risultare non omogenea favorendo la potenziale "formazione di isole", ovvero aree di più elevata concentrazione dell'additivo. Se la macchina di dialisi aspirasse il concentrato di tale "isola" potrebbe esporre il paziente ad un aumento del rischio. L'uso di aggiunte non è approvato in alcuni Stati europei.

Sostanze provenienti dai contenitori possono contaminare il concentrato e, potenzialmente, entrare nel torrente ematico del paziente nel corso della dialisi. Pertanto, devono essere impiegati contenitori costruiti con materiali non reattivi per non modificare la forza o la purezza del concentrato.

I contenitori e tutte le attrezzature del sistema di produzione e distribuzione del concentrato, comprese le chiusure, non devono interagire chimicamente o fisicamente con il contenuto alterando la forza, la purezza o la qualità del concentrato durante la manipolazione, lo stoccaggio e la spedizione. I contenitori devono avere chiusure che impediscano la contaminazione o la perdita di contenuto. Ogni contenitore deve essere contrassegnato con specifica etichettatura per indicarne il contenuto.

La responsabilità della conformità del concentrato sfuso passa dal Produttore all'utente finale nel punto legale del trasferimento della spedizione; questi deve garantire la adeguata conservazione, correttezza dell'impiego con etichette appropriate e procedure antimanomissione.

Il punto del conferimento della soluzione concentrata nel serbatoio è il punto in cui la responsabilità della sua etichettatura e integrità si trasferisce all'utente. Procedure scritte dovrebbero specificare questo scambio di responsabilità.

3. Requisiti Microbiologici

3.1 Acqua per dialisi

Per la determinazione dei requisiti microbiologici dell'acqua di dialisi vengono confermati i valori massimi di CFU e di endotossine nell'acqua di dialisi delle ISO precedenti (TAB 4). Viene, però, introdotto il cosiddetto "livello di azione" prima del superamento del limite di normalità per poter mettere in atto un'azione correttiva affinché i valori di conta microbica o di endotossine non arrivino a superare i valori massimi stabiliti (TAB 8). Il livello di azione è stabilito al 50% del livello massimo consentito perché, se la conta microbica o i livelli di endotossine sono superiori al 50% del limite al momento del campionamento, e visto che dal momento del campionamento al momento della refertazione del campione possono trascorrere fino a 7 giorni, durante tale periodo si può verificare il superamento dei limiti microbiologici per proliferazione batterica.

La conta microbica vitale totale nell'acqua di dialisi deve essere inferiore a 100 CFU/ml. Un livello di azione deve essere stabilito sulla base della conoscenza della dinamica microbica del sistema. In genere il livello di azione sarà pari al 50% del livello massimo consentito. Il contenuto di endotossine nell'acqua di dialisi deve essere inferiore a 0,25 EU/ml. Deve essere fissato un livello di azione, generalmente al 50% del livello massimo consentito.

Non ci sono indicazioni a dosare cianotossine routinariamente nei liquidi di dialisi. I Centri dialisi dovrebbero stabilire una comunicazione regolare con il loro fornitore di acqua, per garantire la ricezione di un avviso tempestivo della presenza di fioriture cianobatteriche in qualsiasi acqua utilizzata per l'approvvigionamento della rete idrica pubblica.

Quando filtri di ritenzione delle endotossine vengono utilizzati in un sistema di trattamento delle acque per l'emodialisi, il fabbricante del filtro comunica le

prestazioni del filtro e le condizioni alle quali tale prestazione può essere ottenuta. Il sistema di disinfezione dell'acqua calda deve essere in grado di erogare acqua calda alla temperatura e per il tempo di esposizione specificato dal fabbricante.

3.2 Concentrati

Il concentrato acido non necessita di test per contaminazione batterica. Tutte le soluzioni contenenti bicarbonato sono a rischio di contaminazione microbiologica e pertanto il concentrato di bicarbonato, in forma liquida o come sale anidro, deve essere conferito, conservato e utilizzato secondo le indicazioni del Produttore per rispettare i requisiti microbiologici richiesti per il liquido di sostituzione e per il dialisato e riportati nella norma ISO 23500-5. Il livello di endotossine del concentrato deve rispondere ai requisiti della norma ISO-23500-5, se utilizzato conformemente alle indicazioni del Produttore.

Il Produttore indica in etichetta il limite di tempo massimo per l'utilizzo in sicurezza del concentrato di bicarbonato dopo l'apertura della confezione (comunque entro 24h), a garanzia della conformità delle raccomandazioni microbiologiche di ISO 23500-5.

Il Produttore indica in etichetta il limite di tempo massimo di conservazione, prima e dopo la dissoluzione in acqua dei concentrati anidri, insieme alle indicazioni specifiche per conservazione a garanzia della conformità delle raccomandazioni microbiologiche richieste per il liquido di reinfusione o del dialisato (ISO 23500-5).

3.3 Liquidi di dialisi

Il liquido di dialisi standard deve contenere una conta microbiologica vitale totale inferiore a 100 CFU/ml e una concentrazione di endotossina inferiore a 0.5 EU/ml. Quando la concentrazione microbica e di endotossina raggiungono il 50% dei valori massimi consentiti, dovranno essere intraprese azioni correttive come disinfezione e *retesting*. I test di crescita microbica ed endotossine non sono richiesti se nel percorso del fluido della macchina per dialisi è inserito un filtro con appropriata capacità di trattenere batteri ed endotossina validato dal produttore e gestito e sorvegliato secondo le istruzioni del produttore, a meno che il produttore non richieda tali test nel manuale d'uso.

Il liquido di dialisi ultrapuro deve contenere una conta microbiologica vitale totale inferiore a 0,1 CFU/ml e una concentrazione di endotossina inferiore a 0,03 EU/ml, utilizzando i metodi di test suggeriti nelle ISO 23500-3.

In caso di superamento di questi limiti, misure correttive dovranno essere intraprese per riportarli entro livelli accettabili. L'utilizzatore è responsabile della sorveglianza microbiologica del liquido di dialisi e del sistema dopo

l'installazione. È obbligatorio per l'utilizzatore stabilire una procedura di sorveglianza regolare.

I test di crescita microbica ed endotossine non sono richiesti se nel percorso del fluido della macchina per dialisi è inserito un filtro con appropriata capacità di trattenere batteri ed endotossina validato dal produttore e gestito e sorvegliato secondo le istruzioni del produttore, a meno che il produttore non richieda tali test nel manuale d'uso.

Il liquido di sostituzione deve essere sterile e apirogeno. Il liquido di sostituzione per terapie convettive, come emodiafiltrazione ed emofiltrazione, può essere prodotto online mediante un processo di ultrafiltrazione con filtri con capacità di trattenere batteri ed endotossine. Questo processo online deve essere validato per produrre liquido sterile e apirogeno.

Per quanto riguarda la composizione chimica il liquido di dialisi deve essere preparato da acqua conforme ai requisiti della ISO 23500-3 e concentrati conformi ai requisiti della ISO 23500-4. La loro miscelazione deve essere conforme alle istruzioni di diluizione del produttore sia nel caso di utilizzo di sistemi individuali o centralizzati. I sistemi di miscelazione devono essere costruiti con materiali che non contribuiscono alla contaminazione chimica.

3.4 Procedure di disinfezione del sistema centralizzato di miscelazione del concentrato.

La procedura riguarda la disinfezione del sistema centralizzato di miscelazione del concentrato ed è rappresentata in TAB 6. Qualora il Produttore del sistema centralizzato di miscelazione raccomandi la disinfezione chimica, sarà necessario ripristinare e documentare la condizione di sicurezza prima della preparazione di un nuovo lotto di concentrato. Quando il produttore del sistema di miscelazione raccomanda l'impiego di disinfettanti chimici, deve raccomandare anche i metodi per testare l'eventuale persistenza di livelli residui dei disinfettanti. Quando il produttore del sistema di miscelazione consiglia la disinfezione ad alta temperatura, dovrà essere fornito uno strumento o dispositivo per riportare il sistema a una temperatura di sicurezza prima di essere utilizzato per preparare un lotto di concentrato. Sono necessari dei requisiti di sicurezza e di blocco del sistema in corso di disinfezione automatica dell'impianto centralizzato del concentrato. In caso di disinfezione automatica con qualsiasi agente, l'attivazione del processo di disinfezione deve essere segnalata da specifico avviso e andranno adottate misure di isolamento delle macchine per emodialisi dal sistema di distribuzione del concentrato.

I requisiti minimi di sicurezza prevedono:

- controlli operativi posizionati in modo da ridurre al minimo il rischio di azionamento o *resetting* involontario;
- appropriata etichettatura per escludere errori di trasferimento del concentrato.

La consegna del concentrato sfuso in contenitori è diventata una pratica comune in alcuni paesi europei. Questa pratica comporta responsabilità sia per l'utente

che per il produttore. Quando viene effettuata la fornitura di concentrato liquido, il prodotto viene conferito in un grande serbatoio e l'etichettatura originale viene persa. Il mantenimento e gestione del serbatoio è normalmente sotto la responsabilità del nefrologo.

Il serbatoio ed i suoi relativi tubatismi devono essere sottoposti a periodica pulizia e disinfezione secondo procedure standard. È necessario prestare attenzione assicurarsi che la formulazione corretta sia collocata nel serbatoio di contenimento corretto. I serbatoi di stoccaggio del bicarbonato dovrebbero avere un coperchio a chiusura ermetica per impedire l'ingresso di contaminanti ed essere ventilato attraverso un filtro d'aria idrofobico da 0,45 µm. La struttura, la forma, il materiale, le chiusure e i tubatismi di connessione dei serbatoi per lo stoccaggio per concentrato acido e di bicarbonato sono sotto la responsabilità del produttore del sistema.

La disinfezione dei serbatoi di concentrato acido normalmente non è necessaria. La disinfezione dei serbatoi del concentrato bicarbonato deve essere programmata frequentemente secondo procedure standard per l'alto rischio di contaminazione. Il Produttore indica in etichetta il limite di tempo massimo per l'utilizzo in sicurezza del concentrato di bicarbonato dopo l'apertura della confezione, a garanzia della conformità delle raccomandazioni microbiologiche di ISO 23500-5.

Qualora i sistemi centralizzati di stoccaggio e distribuzione del concentrato siano forniti di irradiatore a raggi ultravioletti per il controllo della crescita microbica, si suggeriscono le seguenti caratteristiche: lunghezza d'onda di 254 nm; dose di energia radiante monitorata di 160J/m² oppure di almeno 300 J/m² opportunamente dimensionato; indicazione di sostituzione programmata della lampada; collegamento a filtro per la cattura delle endotossine.

Quando il fabbricante raccomanda disinfettanti chimici, devono essere forniti i mezzi per ripristinare l'apparecchiatura e l'impianto in cui è installata, in condizioni di sicurezza rispetto ai residui disinfettante prima dell'utilizzo dell'acqua di dialisi per le applicazioni di dialisi.

4. Monitoraggio e Controllo

4.1 Test chimici per l'acqua di dialisi

L'impiego dei metodi analitici indicati in TAB 9 adeguati definisce la conformità ai requisiti previsti nelle TAB 2 e 3. In alternativa possono essere utilizzate:

- a) un'analisi per metalli pesanti con un livello massimo di 0,1 mg/l;
- b) acqua potabile che soddisfi i requisiti OMS con un sistema di osmosi inversa con rigetto > 90% misurabile conducimetricamente, con resistività o con concentrazione salina totale.

I campioni per la determinazione dei contaminanti chimici dovranno essere raccolti alla fine del processo di depurazione dell'acqua o al punto più distale in ciascun circuito di distribuzione dell'acqua.

4.2 Test chimici per i concentrati

La conformità ai requisiti chimici, per il contenuto in soluti della soluzione di concentrato liquido o della soluzione derivante dalla dissoluzione del concentrato anidro, deve essere determinata come descritto nella TAB 11 previa miscelazione secondo istruzioni del produttore.

Sono ammessi altri metodi di prova, a condizione che sia stato dimostrato che tali metodi siano stati opportunamente validati e sono paragonabili ai metodi citati.

Per testare la concentrazione di soluti dalle polveri secche, il contenuto di una confezione deve essere miscelato secondo le istruzioni del produttore.

4.3 Test microbiologici per l'acqua di dialisi

I test microbiologici devono essere raccolti in parti sensibili dell'anello di distribuzione:

- collegamento della macchina per dialisi al circuito di distribuzione dell'acqua;
- segmento distale del circuito di distribuzione;
- ingresso dell'acqua in un serbatoio di miscelazione.

Nel centro dialisi i campioni microbiologici devono essere raccolti nel punto in cui una macchina per dialisi si collega al circuito di distribuzione dell'acqua e da un punto di campionamento nel segmento distale del circuito di distribuzione o dove tale acqua entra in un serbatoio di miscelazione. Se i campioni non possono essere analizzati entro 4 ore dalla raccolta, devono essere conservati a <math><10\text{ }^{\circ}\text{C}</math> senza congelamento fino al momento del trasporto al laboratorio per l'analisi. La conservazione dei campioni per più di 24 ore dovrebbe essere evitata e la spedizione del campione dovrebbe essere conforme alle istruzioni di laboratorio.

Il terreno di coltura e i tempi di incubazione selezionati dovrebbero essere basati sul tipo di fluido da analizzare come in TAB 10: per esempio liquido di dialisi standard, acqua utilizzata nella preparazione del liquido di dialisi standard, liquido di dialisi ultrapuro, acqua utilizzata per la preparazione di liquido di dialisi ultrapuro o liquido utilizzato per terapie online come l'emodiafiltrazione. Il *Tryptic Soy Agar* (TSA) a una temperatura di incubazione compresa tra 35 °C e 37 °C e un tempo di incubazione di 48 ore viene accettato come terreno di coltura solo per la misurazione del liquido di dialisi standard. L'uso del TSA permette di avere un'indagine tempestiva per le opportune misure correttive che possa bilanciare i vantaggi dell'incubazione per tempi più lunghi mediante TGEA in

base alla tipologia di microrganismo da ricercare; tuttavia, l'uso del TSA è indicato solo per il liquido di dialisi standard e non per il liquido di dialisi ultrapuro. Non ci sono requisiti per la sorveglianza di routine per la presenza di funghi. La presenza di endotossine deve essere determinata mediante il *Limulus amoebocyte lysate (LAL) assay* o un altro metodo validato. Attualmente è indicato il ricorso alla variante del LAL test mediante impiego di fattore C ricombinante (rFC test) che appare più specifico e sensibile del test standard.

4.4 Test microbiologici per i concentrati

La sicurezza microbiologica del concentrato di bicarbonato deve essere verificata con test che utilizzano la metodica della filtrazione a membrana e inclusione dell'inoculo in substrato solidificabile (*pour plate method*) consigliati in TAB. 10 o comunque indicati dal Produttore. Non è prevista sorveglianza di routine per lieviti e ife fungine.

Poiché la crescita microbica ottimale nelle soluzioni di bicarbonato richiede una percentuale di NaCl tra 3-6%, i terreni di coltura a basso tenore di sale devono essere integrati con bicarbonato di sodio al 4%.

La decisione di utilizzare tempi di incubazione più lunghi, per l'isolamento di microrganismi attenuati, a lenta crescita o a maggior esigenza, dovrebbe essere effettuata in casi particolari e previo attento bilancio tra la necessità di informazioni tempestive e il tipo di azioni correttive richieste qualora venga superato il livello di allerta o di azione.

La conformità ai requisiti massimi tollerabili per la presenza di endotossine nel concentrato è garantita da LAL test -golden standard- o altre metodiche validate. Attualmente è indicato il ricorso a variante di LAL test mediante utilizzo di fattore C ricombinante (rFC test) più specifico e sensibile del test standard.

4.5 Modalità di campionamento

I prelievi per l'acqua per dialisi devono essere fatti nelle uscite del sistema di distribuzione secondo le indicazioni del costruttore. In assenza di tali indicazioni per evitare contaminazione al campionamento si suggerisce di rimuovere ogni tubo flessibile attaccato al punto di prelievo e pulire l'uscita con una garza sterile od un batuffolo di cotone impregnati di alcool (etanolo 70% o isopropanolo) mentre non si dovrebbero usare ipoclorito od altri disinfettanti.

Il punto di prelievo deve essere flussato per almeno 60 secondi prima della raccolta aseptica del campione. Il volume del campione varia da 5 a 1000 ml in rapporto al test da eseguire ed alla richiesta del laboratorio. I contenitori del campione devono essere sterili ed apirogeni.

Per quanto riguarda il dialisato, qualora il punto di prelievo sia pungibile con siringa, deve essere disinfettato con alcool dopo evaporazione si esegue un

prelievo con siringa sterile di almeno 10 ml. Questa siringa viene gettata e si preleva un nuovo campione per l'analisi. Qualora il punto di prelievo sia costituito da un setto perforabile non è necessario utilizzare la seconda siringa. In alternativa, qualora la macchina di dialisi lo permetta, il campione può essere raccolto immediatamente dopo il filtro staccando il connettore dell'effluente e raccogliendo asetticamente il campione dopo un flussaggio di almeno 60 secondi. I prelievi dalle macchine per emodialisi devono tenere conto che alcune delle macchine di dialisi di ultima generazione hanno dei punti di campionamento accessibili da una siringa, in questo caso: i punti di campionamento devono essere disinfettati con alcool e lasciati asciugare, si riempie una siringa sterile con 10 ml di fluido e si getta, si raccoglie il fluido con una nuova siringa sterile, nel caso il punto di prelievo sia accessibile con un ago non serve la seconda siringa. I campioni devono essere raccolti immediatamente prima del filtro.

Tabelle

Tabella 1 – Compatibilità dei materiali delle tubazioni con i più comuni disinfettanti

Materiale	Sodio ipoclorito	Acido peracetico	Formaldeide	Acqua calda	Ozono
PVC (Polivinilcloruro)	X	X	X		X
CPVC (Polivinilcloruro clorurato)	X	X	X		X
PVDF (Polivinilidene fluoruro)	X	X	X	X	X
PEX (Polietilene reticolato)	X	X	X	X	X
SS (Acciaio inox)		X	X	X	x
PP (Polipropilene)	X	X	X	X	
PE (Polietilene)	X	X	X		X
ABS (Acrilonitrile butadiene stirene)		X			
PTFE (Politetrafluoroetilene)	X	X	X	X	X
Vetro	X	X	X	X	X

Tabella 2 - Livelli massimi consentiti di sostanze tossiche e di elettroliti nell'acqua di dialisi ^a

Contaminante	Concentrazione massima (mg/l)
Alluminio	0,01
Calcio	2 (0,05 mmol/l)
Cloro totale ^c	0,1
Rame	0,1
Fluoro	0,2
Piombo	0,005
Magnesio	4 (0,15 mmol/l)
Nitrato (come N)	2
Potassio	8 (0,2 mmol/l)
Sodio	70 (3,0 mmol/l)
Zolfo	100
Zinco	0,1

^a un medico del centro dialisi ha la responsabilità ultima di assicurare la qualità dell'acqua utilizzata per la dialisi

^b salvo altrimenti indicato

^c Quando il cloro viene aggiunto all'acqua, parte del cloro reagisce con materiali organici e metalli nell'acqua e non è disponibile per la disinfezione (la richiesta di cloro dell'acqua). Il cloro rimanente è il cloro totale, ed è la somma di cloro libero o non legato e cloro combinato.

Il cloro totale è normalmente misurato in loco da personale addestrato appropriatamente. Non sono necessarie ulteriori misurazioni nell'acqua trattata a condizione che il livello di concentrazione del pretrattamento sia inferiore al limite consentito.

Non esiste un metodo diretto per la misurazione della cloramina. È generalmente stabilito di misurare le concentrazioni di cloro totale e libero e calcolare la differenza. Quando i test del cloro vengono utilizzati come singola analisi per il livello massimo sia per il cloro che per la cloramina non deve superare 0,1 mg/l. Poiché non vi è alcuna distinzione tra cloro e cloramina, questo presuppone con sicurezza che tutto il cloro presente sia cloramina.

Tabella 3 - Livelli massimi consentiti di altri elementi traccia nell'acqua per emodialisi

Contaminante	Concentrazione massima (mg/l)
Antimonio	0,006
Arsenico	0,005
Bario	0,1
Berillio	0,0004
Cadmio	0,001
Cromo	0,014
Mercurio	0,0002
Selenio	0,09
Argento	0,005

^a Il lettore deve riferirsi all'ultima edizione delle ISO per assicurarsi che non si siano verificate modifiche dei limiti massimi consentiti.

NOTA: il livello massimo dei contaminanti comprende l'area di incertezza dovuta ai metodi analitici impiegati

Tabella 4 – Conta microbica vitale totale e di endotossine nell'acqua per emodialisi

CONTAMINANTI	Livello massimo consentito	Livello di azione suggerito
Conta microbica vitale totale	<100 CFU/ml	50 CFU/ml
Endotossine	<0,25 EU/ml	0,125 EU/ml

Nota: il livello di azione è stabilito generalmente pari al 50% del valore massimo consentito. Altri valori possono essere stabiliti.

Tabella 5 - Monitoraggio dell'impianto, della distribuzione e del dialisato.

Elemento da monitorare	Cosa monitorare	Tipico intervallo di valori	Intervallo tipico	Commenti
Filtro a sedimento	Caduta di pressione nel filtro	Caduta di pressione inferiore a XXXX	Giornaliero	
Ciclo di controlavaggio del filtro a sedimento	Temporizzatore del ciclo di controlavaggio	Controlavaggio impostato alle XX:XX	Giornaliero	
Filtro a cartuccia	Caduta di pressione nel filtro	Caduta di pressione inferiore a XXXX	Giornaliero	
Addolcitore	Durezza residua dell'acqua prodotta	La durezza è definita dal costruttore dell'impianto di osmosi inversa	Giornaliero	
Serbatoio con salamoia	Livello del sale nel serbatoio	Livello del sale a XXXX	Giornaliero	
Ciclo di rigenerazione dell'addolcitore	Temporizzatore del ciclo di rigenerazione	Rigenerazione impostata alle XX:XX	Giornaliero	
Filtri a carbone	Cloro totale dell'acqua prodotta tra i due filtri a carbone	≤ 0.1 mg/l di cloro totale	Giornaliero	Prima di ogni turno di trattamento dialitico se l'acqua in ingresso ha un contenuto di cloroammine ≥ 1mg/l
Sistema di iniezione chimica	Livello di prodotto chimico nel serbatoio, funzione degli iniettori, valori dei parametri di controllo	Livello di prodotto chimico ≥ XXX; parametri di controllo da XX a XX	Giornaliero (è preferibile un monitoraggio in continuo)	
Osmosi inversa	Conducibilità dell'acqua di prodotto, solidi totali disciolti (TDS), o resistività e indice di rigetto	Rigetto ≥ XX%; Conducibilità ≤ XX μS/cm	Giornaliero (è preferibile un monitoraggio in continuo)	
Osmosi inversa	Flussi dell'acqua prodotta e di rigetto e fattore di recupero calcolato	Flusso dell'acqua di prodotto ≥ X,X l/min;	Giornaliero (è preferibile un monitoraggio in continuo)	

		XX% < fattore di recupero > XX%		
Deionizzatori	Resistività o conducibilità dell'acqua di prodotto	Resistività ≥ 1 MΩcm; Conducibilità ≤ 1 μS/cm	Monitoraggio in continuo	
Filtri anti-pirogeni	Caduta di pressione ad un flusso predeterminato o flusso di acqua prodotta ad una predeterminata caduta di pressione	Caduta di pressione ≤ XXXX o flusso ≥ XXXX	Giornaliero	
Contaminanti chimici dell'acqua per dialisi	Contaminanti chimici delle Tab 1 e 2 di ISO 23500-3	Valori massimi come da tabelle 1 e 2	Annuale	Queste raccomandazioni valgono per l'acqua di dialisi ma è necessario controllare anche l'acqua di rete per valutare l'efficienza dell'impianto
Serbatoi di stoccaggio dell'acqua per dialisi	Carica batterica ed endotossine	Conta microbica totale < al livello di azione (tipicamente 50 CFU/ml); Endotossine < al livello di azione (tipicamente 0,125 EU/ml)	Mensilmente od in base ai risultati del processo di validazione	In questa posizione si eseguono test specifici per risolvere i problemi di contaminazione della distribuzione quando i serbatoi sono collegati alla distribuzione stessa.
Sistema di distribuzione dell'acqua per dialisi	Carica batterica ed endotossine	Conta microbica totale < al livello di azione (tipicamente 50 CFU/ml); Endotossine < al livello di azione (tipicamente 0,125 EU/ml)	Mensilmente od in base ai risultati del processo di validazione	
Generatori UV	Energia di emissione e/o durata della lampada	Emissione > XXX; Durata lampada < XXXX	Mensilmente	
Generatori ozono	Concentrazione nell'acqua e tempo di contatto	Concentrazione di ozono > XXX; Tempo di contatto > XXX; Ozono residuo dopo disinfezione < X,XX mg/l	Durante ogni disinfezione	
Sistemi di disinfezione ad acqua calda	Temperatura e tempo di contatto	Temperatura non meno di XX °C; Tempo minimo di esposizione alla temperatura > XX min.	Durante ogni disinfezione	I dati potrebbero essere disponibili dalla registrazione di sistemi automatici
Sistemi di disinfezione chimica	Concentrazione del germicida nell'acqua e tempo di contatto	Concentrazione del germicida > X,X mg/l; germicida residuo dopo risciacquo < X,XX mg/l	Durante ogni disinfezione	

Dialisato	Conducibilità, pH, concentrazione elettrolitica	XX,X mS/cm < conducibilità < XX,X ms/cm; pH nel range da 6,9 a 8,0 per dialisato con bicarbonato o altrimenti come indicato dal costruttore	In accordo con le regole locali o le specifiche del costruttore dell'impianto di distribuzione	Il controllo del pH è necessario solo se raccomandato dal costruttore del circuito di distribuzione
XXX sta ad indicare i valori numerici dei requisiti operativi e prestazionali del sistema				

Tabella 5 bis - Monitoraggio microbiologico dei liquidi di dialisi

Liquido di dialisi	Cosa monitorare	Tipico intervallo di valori	Intervallo tipico	Commenti
Dialisato standard	Crescita batterica e concentrazione endotossinica	<ul style="list-style-type: none"> ● Conta microbica totale < al livello di azione (tipicamente 50 CFU/ml); ● Endotossine < al livello di azione (tipicamente 0,25 EU/ml) 	<u>Mensilmente</u> , ruotando il campionamento tra le macchine in modo tale che <u>ogni macchina sia testata almeno una volta all'anno</u> e testando diverse macchine in ogni campionamento.	Il campione deve essere raccolto <u>nel momento peggiore possibile</u> (ad esempio il lunedì mattina)
Dialisato ultrapuro	Crescita batterica e concentrazione endotossinica all'ingresso nel filtro	<ul style="list-style-type: none"> ● Conta microbica totale < 0,1 CFU/ml; ● Endotossine < 0,03 EU/ml 	Vedi Note	
Liquido di sostituzione	Crescita batterica e concentrazione endotossinica all'ingresso nel filtro	Sterile ed apirogeno	Vedi Note	

Nota. Non è possibile specificare gli intervalli di normalità specifici e condivisi universalmente per ciascuno delle tipologie di fluidi elencati nella tabella poiché alcune delle specifiche sono sistema-specifiche. In questi casi il Centro dialisi dovrebbe definire un intervallo operativo accettabile basato sulle indicazioni del produttore o sulle misurazioni effettuate sulle prestazioni del sistema di produzione dell'acqua.

Nota. L'intervallo effettivo per la sorveglianza, i test, la pulizia e/o la disinfezione dovrebbe essere basato sui risultati del processo di convalida e sull'analisi in corso dell'andamento dei risultati.

Tabella 6 - Strategie di lavaggio e disinfezione per gli impianti di produzione di acqua per dialisi, per i sistemi di distribuzione di acqua e concentrati per dialisi e delle macchine per dialisi

Elemento per il lavaggio /disinfezione	Componente da lavare / disinfectare	Lavaggio / Disinfezione	Intervallo tipico	Commenti
Osmosi inversa	I filtri delle membrane devono essere disinfettati con particolare attenzione al lato di produzione	Disinfezione	Mensile o in accordo con le istruzioni del costruttore	Il lato di produzione della membrana osmotica viene considerato come parte del sistema di distribuzione, Se necessario il lato di carico della membrana dovrebbe essere pulito periodicamente per rimuovere le incrostazioni che possono degradare le prestazioni della membrana
Serbatoio di stoccaggio dell'acqua	Serbatoio e tubi	Disinfezione	Mensile o in accordo con le istruzioni del costruttore	Disinfezioni più frequenti possono essere necessarie in base ai risultati dei controlli microbiologici
Sistema di distribuzione dell'acqua per dialisi	Sistema di distribuzione	Disinfezione	Mensile o in accordo con le istruzioni del costruttore	Disinfezioni più frequenti possono essere necessarie in base ai risultati dei controlli microbiologici
Generatori UV	Manicotti al quarzo	Pulizia periodica		
Sistemi di miscelazione dei concentrati	Serbatoio e tubi	Pulizia e/o disinfezione		Normalmente non è necessario disinfettare i sistemi di miscelazione dei concentrati acidi
Sistema di distribuzione del concentrato (bicarbonato)	Serbatoio e tubi	Disinfezione	Settimanale	Quando si usa sodio ipoclorito si raccomanda una concentrazione da 0,5% a 1%. Se si pulisce con acido acetico si raccomanda una concentrazione di circa 0,15%. Normalmente non è necessario disinfettare i sistemi di distribuzione dei concentrati acidi
Macchine di dialisi	Sistema	Disinfezione	In accordo con le istruzioni del costruttore	Si utilizza il circuito di disinfezione ed il programma proprio della macchina
Sistemi di distribuzione centralizzata del dialisato	Sistema di distribuzione; Postazioni dialitiche individuali	Disinfezione	Giornaliera	Utilizzare disinfettanti chimici o acqua calda

Tabella 7 - Valutazione del rischio: esempi di categorie di probabilità e gravità

	Rischio	Punteggio	Informazione aggiuntiva
Probabilità	Quasi certo	5	Una volta per trattamento
	Probabile	4	una volta a settimana
	Moderatamente probabile	3	una volta al mese
	Improbabile	2	una volta all'anno
	Raro	1	meno di una volta all'anno
Severità	Seria	24	complicanze cliniche sul paziente
	Maggiore	12	trattamento sospeso per 24 ore
	Importante	6	trattamento sospeso per meno di 24 ore
	Minore	3	trattamento dilazionato o interrotto
	Insignificante	1	nessun impatto sul trattamento

Ref: Boccato e coll., 2015

Tabella 8 – Conta microbica vitale totale e di endotossine nei liquidi di emodialisi

CONTAMINANTI	Dialisato standard		Dialisato ultrapuro
	Livello massimo consentito	Livello di azione	Livello massimo consentito
Conta microbica vitale	<100 CFU/ml	50 CFU/ml	<0,1 CFU/ml
Endotossine	<0,5 EU/ml	0,25 EU/ml	<0,03 EU/ml

Nota: il livello di azione è stabilito generalmente pari al 50% del valore massimo consentito. Altri valori possono essere stabiliti.

Tabella 9 — Metodi di prova analitici per contaminanti chimici

Contaminanti	Tecnica analitica
Alluminio	Spettrometria di massa a plasma accoppiato induttivamente o Assorbimento atomico (elettrotermico)
Antimonio	Spettrometria di massa a plasma accoppiato induttivamente o Assorbimento atomico (piattaforma)
Arsenico	Spettrometria di massa a plasma accoppiato induttivamente o Assorbimento atomico (idruro gassoso)
Bario	Spettrometria di massa a plasma accoppiato induttivamente o Assorbimento atomico (elettrotermico)
Berillio	Spettrometria di massa a plasma accoppiato induttivamente o Assorbimento atomico (piattaforma)
Cadmio	Spettrometria di massa a plasma accoppiato induttivamente o Assorbimento atomico (elettrotermico)
Calcio	Spettrometria di massa a plasma accoppiato induttivamente o metodo EDTA (acido etilendiamminotetracetico) titrimetrico o assorbimento atomico (aspirazione diretta) o metodo elettrodo ione specifico
Cloro totale	Metodo al Titrimetrico ferroso DPD (N-Dietil-p-fenilendiammina). Metodo Colorimetrico DPD (N-dietil-p-fenilendiammina). Metodo Colorimetrico Thio-Michler's Ketone (TMK/MTK).
Cromo	Spettrometria di massa a plasma accoppiato induttivamente o Assorbimento atomico (elettrotermico)
Rame	Spettrometria di massa a plasma accoppiato induttivamente o Assorbimento atomico (aspirazione diretta) o metodo della neocuproina
Fluoro	Cromatografia ionica o Metodo dell'elettrodo ionoselettivo o sodio 2-(parasulfonfenilazo)-1,8-diidrossi-3,6 naftalendisolfonatometodo (SPADNS).
Piombo	Spettrometria di massa a plasma accoppiato induttivamente o Assorbimento atomico (elettrotermico)
Magnesio	Spettrometria di massa a plasma accoppiata induttivamente o Assorbimento atomico (aspirazione diretta) Cromatografia ionica
Mercurio	Tecnica del vapore freddo senza fiamma (assorbimento atomico)
Nitrati	Cromatografia ionica o Metodo spettrofotometrico con acido sulfosalicilico o metodo di riduzione del cadmio
Potassio	Spettrometria di massa a plasma accoppiato induttivamente o Assorbimento atomico (aspirazione diretta) o metodo fotometrico a fiamma o elettrodo ione specifico
Selenio	Spettrometria di massa a plasma accoppiato induttivamente o Assorbimento atomico (idruro gassoso) o assorbimento atomico (elettrotermico)

Argento	Spettrometria di massa a plasma accoppiato induttivamente o Assorbimento atomico (elettrotermico)
Sodio	Spettrometria di massa a plasma accoppiato induttivamente o assorbimento atomico (aspirazione diretta) o metodo fotometrico a fiamma o elettrodo ione specifico
Zolfo	Cromatografia ionica o metodo turbidimetrico
Metalli pesanti totali	Colorimetrico
Zinco	Spettrometria di massa a plasma accoppiato induttivamente o metodo di assorbimento atomico (aspirazione diretta) o ditizione

Tabella 10 - Terreni e Tecniche di coltura

Mezzo di coltura	Temperatura d'incubazione	Tempo d'incubazione
Tryptone Glucose Extract Agar (TGEA)	17°C - 23°C	7 giorni
Reasoner's agar no.2 (R2A)	17°C - 23°C	7 giorni
Sabouraud or Malt Extract Agar *	17°C - 23°C	7 giorni
Tryptic Soy Agar (TSA)**	35°C - 37°C	48 ore
<p>* Destinato alla quantificazione di lieviti e funghi filamentosi. Attualmente non ci sono requisiti per la loro sorveglianza di routine; sono stati inclusi per completezza.</p> <p>** L'uso di TSA è stato convalidato solo per la misurazione del liquido di dialisi standard.</p>		

Tabella 11 – Test analitici per componenti chimici dei concentrati

Componente	Metodi analitici
Acetato	Gas cromatografia, cromatografia in fase liquida, metodi enzimatici o potenziometrici
Bicarbonato	Titolazione con acido e calcolo, cromatografia ionica o altro metodo per CO ₂ totale
Calcio	Spettrometria di massa a plasma accoppiato induttivamente o metodo EDTA (acido etilendiamminotetracetico) titrimetrico o assorbimento atomico (aspirazione diretta) o metodo cromatografico ione specifico
Glucosio	Polarimetria, metodo enzimatico, cromatografia in fase liquida o metodi chimici.
Magnesio	Spettrometria di massa a plasma accoppiata induttivamente o Assorbimento atomico (aspirazione diretta) Cromatografia ionica
Potassio	Spettrometria di massa a plasma accoppiato induttivamente o Assorbimento atomico (aspirazione diretta) o metodo fotometrico a fiamma o elettrodo ione specifico
Sodio	Spettrometria di massa a plasma accoppiato induttivamente o assorbimento atomico (aspirazione diretta) o metodo fotometrico a fiamma o elettrodo ione specifico

FIG. 1: Flow chart per la valutazione dei risultati microbiologici dell'acqua per dialisi e per le eventuali azioni correttive (nel caso in cui le macchine per dialisi siano dotate di ultrafiltri per batteri ed endotossine). AD: Acqua di dialisi; ET: Endotossine; CFU: Unità formanti colonie; LA: Livello di azione (generalmente 50% di LM); LM: Livello massimo consentito.



