



Medicin Teknisk Förening Dialys

Kommentar till Remiss: Förslag till nya föreskrifter (HSLF-FS-2020-xx) on-linetillverkning och hantering av substitutionsvätskor (dialysföreskrifter) (dnr 3-1-1-2020-023502)	
Rapport: BT 200420	Sida: 1/26
	Datum: 2020-05-22
Arbetsgruppdeltagare:	
Joost Fokkelman Ordförande	MTFD Medicintekniker Skaraborgs Sjukhus
Gunnar Malmström Kassör	MTFD Medicintekniker Danderyds Sjukhus
Per Jonsson PhD Ledamot	MTFD Medicintekniker Norrlands Universitetssjukhus Umeå
Adjungerad:	
Rolf Nystrand PhD	Mikrobiolog / Kemist Bio-TeQ Nystrand Consulting

INLEDNING

I detta dokument finns kommentarer till de tre dokument rörande Föreskrift som Läkemedelsverket har skickat ut på remiss.

Avsikten med detta dokument är att underlätta arbetet för andra som önskar kommentera Läkemedelsverkets förslag till Föreskrift.

De tre dokumenten är:

1.

"Konsekvensutredning gällande förslag till nya föreskrifter om on-linetillverkning och hantering av substitutionsvätskor (dialysföreskrifter)".

2.

"Läkemedelsverkets föreskrifter om on-linetillverkning och hantering av substitutionsvätskor (dialysföreskrifter) HSLF-FS 2020-xx".

3.

"Vägledning till Läkemedelsverkets föreskrifter om on-linetillverkning och hantering av substitutionsvätskor (dialysföreskrifter) HSLF-FS 2020-xx".

(Detta dokument är i den följande texten insprängt och hanteras parallellt med Dokument 1)

Där det är möjligt har motsvarande punkter i SLS 2020.1 angivits för att underlätta jämförelse.

SAMMANFATTNING

MTFD ser positivt på:

Reducerad provfrekvens:

- Kvalificering / Validering , vissa prover kan baseras på Riskanalys.
- Rutindrift, stöd för reducerad provtagning relativt gällande SLS.

MTFD föreslår:

1 Kap. Tillämpningsområde, definitioner m.m.

4 § Definitioner

"Substitutionsvätska" ändras till **Ultraren dialysvätska** före slutfiltrering, **Infusionsvätska** efter slutfiltrering.

Ordningen föreslås vara i flödesordning:

Ingångsvatten → Vatten under förbehandling → Vatten för tillredning → Dialysvätska → Ultraren dialysvätska → Infusionsvätska.

3 Kap. Kvalitetssystem, organisation och personal

5 § Nyckelpersoner

Nyckelpersonerna beskrivna för tillverkningen föreslås ha rätt att godkänna kravspec. vid upphandling av utrustning och utgångsmaterial för tillverkning för att de skall kunna ta ansvar för slutprodukten.

4 Kap. Lokaler och utrustning

4 § Utrustning krav

Nyckelpersonerna, framförallt Sakkunnig som har det yttersta ansvaret, ansvarar för tillverkning av en infusionsvätska som skall vara steril, men utan konventionella metoder för sterilisering.

En nationell expertgrupp borde tillsättas för att klargöra kravbilden för den typ av produktion.

7 Kap. Dokumentation

5 § (Finns ej !)

Principer för "Riskhantering och Riskanalys" av tillverkningssystem föreslås beskrivas.

Ex. prov frekvens mikrobiologi vatten: Möjlighet för processkontroll av desinfektionsdos & frekvens, marginal till gräns för renhet eller historiska data för identisk anläggning och skötsel etc. för att reducera prov frekvens.

BILAGA 1

Provtagningsfrekvens

Hänvisning till riskanalys vid avsteg.

BILAGA 2

Kravspecifikationer

Na i färdigblandad dialysvätska, LV föreslås att välja mellan:

- A) Försvara gräns även mot tillverkare och kräv korrigerig vid avvikelse.

Eller

- B) Vidga gränsen till en gräns som även LV avser försvara i händelse av avvikelse med medicinteknisk produkt rapporteras till LV.

ÖVRIGT ATT TA I BEAKTANDE

Hel kort kan sägas att dokumentet inte innehåller något väsentligt nytt eller kontroversiellt utom på två punkter, nämligen **Bilaga 2** och **5 Kap. Tillverkning 9 §**.

- Bilaga 2

Bilaga 2 är ny har nu överensstämmelse med Ph Eur <1167>. Svenska särkrav har tagits bort.

- 5 Kap. Tillverkning § 9.

Osäkerhet är hur text i denna paragraf ska tolkas.

Övrigt:

I klartext gällande innehåll så har Dokumentet samma svaghet som SLS: Hur är det möjligt att hävda GMP och att produktion som på flera punkter avviker från GMP ger "säkra" produkter.

Det förekommer ingen klar bild att den som satsar på Kvalitetssäkring genom val av utrustning och skötsel (t ex förebyggande desinfektion) har någon fördel av detta när det kommer till Kvalitetskontroll. Provtagning är i stort sett lika omfattande för alla.

Dokumentet är delvis kvar i den gamla andan med provtagningar som främsta verktyg. Prover är ju inte förebyggande. Prover bör i stället få rollen som *verifierande verktyg* och hjälp om det har uppstått problem.

En mängd detalj information av teknisk natur som stod i SLS har tagits bort. Dokumentet har blivit dokumentationsinriktat.

I övrigt är de små förändringar som förekommer logiska i och med att Dokumentet blir Föreskrift.

LV har i Föreskrift frångått benämningen "Hemofiltrationsvätska" (som är termen i Ph Eur <0861>) och ersatt den med "Substitutionsvätska".

Då "Substitutionsvätska" inte är en allmänt känd term inom sjukvården föreslås den att ersättas med "Infusionsvätska" som mer tydligt anger vad det handlar om.

I Föreskrift används termen "Substitutionsvätska" för vätska som ej är "Substitutionsvätska". Vätska före slutfilter definieras i standard ISO 23500-5:2019 "Guidance for the preparation and quality management of fluids for haemodialysis and related therapies – Part 5: Quality of dialysis fluid for haemodialysis and related therapies" som "*ultrapure dialysis fluid*" vilket är dialysvätska före slutfilter. Kraven i ISO 23500-5:2019 är: Mikroorganismer <0,1 CFU/ml och Endotoxin <0,03 EU/ml. Vätska efter slutfilter är "Substitutionsvätska". Termen här ska vara "Infusionsvätska".

Ordningen är:

Ingångsvatten → Vatten under förbehandling → Vatten för tillredning → Dialysvätska → Ultraren dialysvätska → Infusionsvätska.

Det som görs med utrustning är egentligen "Kvalificering" eftersom alla de företeelser som tas upp i Föreskrift kan provtas. Kvalificering av utrustning är förutsättning för eventuell validering. Begreppet "Validering" används framförallt för processer där resultatet inte kan verifieras med provtagning.

Behovet av Provtagning ska baseras på Riskanalys. I slutet av dokumentet finns tabeller för provtagning och kravspecifikation. Tabellerna finns i två versioner, dels LV Föreskrift original och dels MTFD förslag (Bilaga 1).

MTFD förordar att Riskbedömning ska ske för *varje* typ av provtagning. Detta för att dialysenheter har olika typer av utrustning och är av olika storlek gällande antal platser.

Vid användande av principen *Kvalitetssäkring* gällande utrustning och dess skötsel i form av underhåll och desinfektion övergår provtagning från att vara *Kvalitetskontroll* till att bli verktyg för *Verifikation* av att system fungerar.

Vägledning i Riskanalys saknas. Riskanalys, Riskbedömning och Riskhantering är väsentliga delar för att kunna hantera och förstå komplexa system. Tillverkning av Substitutionsvätska är ett mycket komplext system!

DOKUMENT (1.)**”Konsekvensutredning gällande förslag till nya föreskrifter om onlinetillverkning och hantering av substitutionsvätskor (dialysföreskrifter)”****1. Problemet och vad som ska uppnås**

På vilket sätt har SLS legala status varit problematisk?

2. Alternativa lösningar

Den bästa lösningen skulle vara om alla länder i Europa tillämpade samma regler.

Nu blir det mer vildvuxet.....

Det finns en standardserie för vätskor i dialys som är antagen som nationell standard (för Sverige SS-), som Europa standard (EN) och som världsstandard (ISO).

Norge har baserat sitt dokument "Veileder for tilvirkning og håndtering av hemodialyseveske" (September 2014) (IS-2214) på ISO standardserien ISO 23500-1-5.

Ett dokument med för Sverige specifika förhållanden avseende organisation och krav på befattningshavare i kombination med de internationella standarderna ISO 23500-1-5 kunde vara ett modernare alternativ.

3. De som berörs av regleringen

Ingen kommentar. Se Fundering.

4. Bemyndiganden

Ingen kommentar.

5. Kostnadmässiga och andra konsekvenser

Se Fundering.

6. Överensstämmelse med EU-lagstiftning

Se Fundering..

7. Tidpunkt för ikraftträdande och särskilda informationsinsatser**8. Effekter för företag**

Se Fundering.

9. Tidsåtgång och administrativa kostnader för företag

Se Fundering.

10. Andra kostnader och förändringar för företag

Se Fundering.

11. Konkurrensförhållanden för företag

Se Fundering..

12. Om särskild hänsyn behöver tas till små företag

Ingen kommentar.

13. Effekter för kommuner, landsting eller regioner eller förändringar av kommunala befogenheter och skyldigheter

Se Fundering.

14. Kontaktpersoner

Ingen kommentar.

15. Bilagor

Ingen kommentar.

Fundering

Ett flertal av punkterna i "Konsekvensutredning...." kan beröras i hög grad beroende av hur vissa paragrafer i "Läkemedelsverkets föreskrifter om on-linetillverkning och hantering av substitutionsvätskor (dialysföreskrifter) HSLF-FS 2020-xx" skall tolkas.

Den kritiska paragrafen är 5 Kap Tillverkning 9 § "Sterilitet för substitutionsvätska skall vara säkerställd genom en validerad steriliseringsprocess av slutfiltreringen"?

Hur ska denna text tolkas?

Strikt GMP tillämpning måste innebära att inte endast sterilfiltreringen skall valideras utan att detta också gäller för utrustning för filtrering som skall steriliseras.

Då det för närvarande är brist på dialysmaskiner som har processer för sterilisering "on-site" för slutfilter rensida kan det ge upphov till konsekvenser.

Filter som används som slutfilter vid denna kritiska produktion är för närvarande inte deklarerade och märkta som "sterilfilter". Strikt GMP tillämpning kräver att filter som används till sterilfiltrering ska vara deklarerade som sterilfilter.

En annan punkt är **ansvarsfrågan**. Vem har ansvar? Det används utrustning och processer som ej svarar upp mot vad som förstås med GMP vid produktion av stor volym steril vätska med hög frekvens.

Vem ansvarar:

Sakkunnig som skall tillse att kvalitet är den avsedda och dennes huvudman?

Vilken roll har tillverkaren?

Märk väl att "*sterilitet*" är ett tillstånd som inte kan verifieras med provtagning. Här gäller det att ha all utrustning och alla steg i framställningsprocess i strikt överensstämmelse med GMP. Det är svårt att se att tillverkning av stor volym steril vätska kan ske utan filter deklarerade som sterilfilter som används 100 gånger och med desinfektion utförd vid 80 - 85°C med kort exponeringstid 20 – 30 minuter möter krav som strikt tillämpning av GMP innebär.

"Problemet" är utrustningens mikrobiologiska renhet. De utrustningar som förekommer kan inte utföra värmesterilisering enligt Ph Eur då man inte kan nå höga temperaturer. Det som utförs är desinfektion.

Övervägs att införa en särskild definition för mikrobiologisk renhet vid "on-line" tillverkning?
Dagens situation uppfyller inte helt de krav som faktiskt finns.

Så, beroende på tolkning av 5 Kap Tillverkning 9 § kan flera av punkterna i "Konsekvensutredning...." påverkas signifikant eller i princip inte alls

DOKUMENT (2.)

”Läkemedelsverkets föreskrifter om on-linetillverkning och hantering av substitutionsvätskor (dialysföreskrifter) HSLF-FS 2020-xx”

och

DOKUMENT (3.)

”Vägledning till Läkemedelsverkets föreskrifter (HSLF-FS 2020:XX) om on-linetillverkning och hantering av substitutionsvätskor (dialysföreskrifter)

1 Kap. Tillämpningsområde, definitioner m.m.

1 §

Ingen kommentar. Paragraf 1/ 1 är relevant. *Vägledningstext:* Ingen

2 §

Ingen kommentar. Paragraf 1/ 2 är relevant. *Vägledningstext:* Ingen
(SLS 2020.1 Inledning)

3 §

Vägledningstext: Ingen.

Kommentar:

Om ändamålet är att framställa steril substitutionsvätska i stor volym med hög frekvens så kan det ifrågasättas om en dialysklinik med allt vad den normalt innehåller är ”ändamålsenlig” samt om utrustning som ej kan steriliseras (slutfilter) är ”ändamålsenlig”.

En dialysklinik med 10 maskiner som används till 9 skift per vecka kan producera 9360 liter (patientdos 20 liter) – 23400 liter (patientdos 50 liter) per år. Det är volymer i industriell skala!

Fundering:

Klargörande att ”Desinfektion” ej är en steriliseringsprocess och att sterilitet därmed ej kan uppnås

4 § Definitioner

Innehåller 18 definitioner. Jämfört med SLS 2020.1 är 8 st nya, 2 st identiska och 8 st omformulerade att passa substitutionsvätska men innehåll är likartat.

Vägledningstext: Definitionerna ”Substitutionsvätska” och ”Ingångsvatten” förklaras mer ingående.

Kommentar:

Införande av termen ”Substitutionsvätska”, vad betyder det i praktiken? Vilka krav ställs på denna vätska? Har ”Substitutionsvätska” samma krav som ”Hemofiltrationsvätska” (EP 9th ed 2017 <0861>?)

Termen ”Substitutionsvätska” är inte välkänd inom sjukvården. En bättre och mer förståelig term är ”Infusionsvätska”, en term som är välkänd inom sjukvården. Dessutom anger termen ”Infusionsvätska” klart vad det egentligen handlar om.

Där termen ”Substitutionsvätska” används i Föreskrift förslaget handlar det i princip om en annan vätska, nämligen *ultraren dialysvätska före slutfilter*.

Vätska vid denna punkt definieras i standard ISO 23500-5:2019 2019 ”Guidance for the preparation and quality management of fluids for haemodialysis and related therapies – Part 5: Quality of dialysis fluid for haemodialysis and related therapies” som *”ultrapure dialysis fluid”* vilket är dialysvätska före slutfilter.

Kraven i ISO 23500-5:2019 är: Mikroorganismer <0,1 CFU/ml och Endotoxin <0,03 EU/ml.

Suitionsvätska är slutprodukt och skall vara *steril*. Provtagning i Föreskrift avser inte Substitutionsvätska utan Ultraren dialysvätska.

2 Kap. Ansökan om tillstånd för on-linetillverkning av substitutionsvätskor

1 § Tillstånd

Ingen kommentar. Paragraf 2/ 1 är relevant. *Vägledningstext:* Ingen.

2 § Ansökan om tillstånd

Ingen kommentar. Paragraf 2/ 2 är relevant.

Vägledningstext: Två tips ges, dels om blankett, dels att utvärdera kompetenser innan ansökan.

3 § Väsentliga förändringar

Nytt är att anmälan till Läkemedelsverket *måste* ske.

Vägledningstext: Sex exempel ges men anmälningskrav är inte begränsat till dessa.

Kommentar:

Den mest kritiska komponenten i systemet, slutfilter vid flergångsanvändning av slutfilter, är inte nämnd eller diskuterad under "väsentliga ändringar". Då de ultrafilter som är i användning hittills inte är deklarerade som "Sterilfilter" är frågan vilken information som användaren måste ha tillgång till t ex vid filterbyte när ny lot kommer till användning.

Vem ansvarar för sterilisering av dessa filter?

Användaren är ju den som sätter filtren i användning

(SLS 2020.1 punkt 2.1.6)

3 Kap. Kvalitetssystem, organisation och personal

Kvalitetssystem

1 § Kvalitetssystem

Ingen kommentar. Paragraf 3/ 1 är relevant.

Vägledningstext: Externa dokument t ex instruktioner för utrustning bör inkluderas.

(SLS 2020.1 punkt 1.1)

2 § Sakkunnig och egeninspektion

Paragraf 3/ 2 är relevant. *Vägledningstext:* Ingen

Kommentar:

Sakunnig *skall* ha nödig kunskap att bedöma om tillverkning uppfyller krav för sterilitet av produkt substitutionsvätska samt för spolvätska (priming solution) och övriga vätskor som skall vara sterila.

(SLS 2020.1 punkt 1.3 och 10.1 och 10.2)

Organisation, ansvarsförhållanden och personal

3 § Tillståndshavaren ansvar

Paragraf 3/ 3 är relevant.

Vägledningstext: Externa personer t ex konsulter ska ingå i organisationsschema. Rapporteringsvägar skall vara tydligt markerade. Datum för gällande skall framgå tydligt.

(SLS 2020.1 punkt 2.1.7)

Kommentar:

Gäller ansvaret även när tillverkaren utfärdar instruktioner för utrustning och processer för utrustning?

4 § Verksamhetschef

Ingen kommentar. Paragraf 3/ 4 är relevant. *Vägledningstext:* Ingen

Nyckelpersoner

5 § Nyckelpersoner lista

Ingen kommentar. Paragraf 3/ 5 är relevant.

Vägledningstext: Exempel ges på hur ansvarsfördelning kan organiseras

(SLS 2020.1 punkt 2.2.1)

Fundering:

En personalkategori som indirekt kan ha stor påverkan är inköpare / inköpsorganisation. Denna har stort inflytande vid anskaffning av utrustning men i regel ej kunskap om vilka krav som gäller. Denna personalkategori kunskapsnivå måste beaktas.

Sakkunnig person

6 § Sakkunnig ansvar

Paragraf 3/ 6 är relevant. *Vägledningstext:* Ingen

Kommentar:

Var slutar/börjar ansvar eller om tillämpligt ansvarsfördelning mellan tillståndshavare (**3 §**) och sakkunnig person? Sakkunnig är enligt Definition *ytterst* ansvarig för att "säkerställa att kvalitetskraven på substitutionsvätska tillverkad on-line uppfylls".

7 § Sakkunnig kompetens

Vägledningstext: Kontrollera att kompetenskrav för Sakkunnig person är uppfyllda.

Kommentar:

Bättre kunskap om GMP och Europafarmakoprens krav angående sterilitet och framställning av steril produkt är önskvärd.

Personal

8 § Personal och kompetens

Ingen kommentar. Paragraf 3/ 8 är relevant.

Vägledningstext: Verksamhetens personal ska ha erforderlig kompetens och utbildning.

Fundering:

Skall utbildningar styrkas med ett genomgången prov så att kunnande kan dokumenteras?
Krav på utbildare?

9 § Arbetsuppgifter för nyckelpersoner

Ingen kommentar. Paragraf 3/ 9 är relevant. *Vägledningstext:* Ingen

4 Kap. Lokaler och utrustning

Allmänt

1 § Lokalers utformning

Vägledningstext: Lokalers användning och tillträde till lokaler.

Kommentar:

Med tanke på att lokaler där dialysmaskinerna är i drift innehåller sängar med sängkläder, personer utan särskilda skyddskläder (t ex patienterna) så är lokalernas utformning det minsta problemet. Det som bör tillses är att det finns tillräckligt med utrymme kring var patientplats. Dessa faktorer bör beaktas.

Städning och rengöring

2 § Städning och rengöring

Ingen kommentar. Paragraf 4/ 2 är relevant.

Vägledningstext: Vårdexpertis ska konsulteras. Golvbrunnar och avlopp ska rengöras.

3 § Städning och desinfektion

Vägledningstext: Provtagning av substitutionsvätska ska visa att rengöring och desinfektion givit avsett resultat..

Kommentar:

Vad betyder uttrycken "godtagbar" och "avsaknad av mikroorganismer och endotoxiner"?

Är det att likställa med "steril" och <0,05 IU/ml" som är krav på Hemofiltrationsvätska enligt EP 9th ed 2017 <0861>? Eller något annat?

Vilken åtgärd ska utföras på dialysmaskin med slutfilter som används vid större antal behandlingar? Rekommenderas endast desinfektion för denna del av systemet? Klargörande krävs!

Provtagning skall ske före slutfilter för att påvisa belastningen på filtreringsprocessen: hur ska dessa resultat utvärderas med hänsyn till flergångsanvändning av slutfilter? Kulminativ belastning? Hur vet användaren den totala kapaciteten? Filter används ju vid 100 sessioner eller mer. Vem har ansvar? Tillverkaren eller användaren?

Utrustning

4 § Utrustning krav

Vägledningstext: Systemets delar ska vara märkta. Detta är krav i MDR 2017/745.

Kommentar:

De mest kritiska komponenterna, filter för filtrering av substitutionsvätska, bör nämnas.

Skötsel av system är en kritisk del då det inte uttrycks klart att det handlar om att åstadkomma sterila system dvs slutfilter för filtrering.

I detta finns följande faktorer:

a) Dialysmaskiner har inte några processer som är deklarerade som steriliseringsprocesser. Det går följaktligen inte att sterilisera slutfilter och vätskebanor nedströms slutfilter fram till patient. All litteratur (Ph Eur 5.1.1, ISO 13408-2, EN 556-2) har som krav att steril utrustning steriliserad med en validerad steriliseringsprocess är en förutsättning för att utföra sterilisering med användande av sterilfiltrering.

b) Filter som används som slutfilter är inte av tillverkarna deklarerade som sterilfilter enligt Ph Eur 5.1.1. Kravet på sterilfilter är avsiljning av $>10^7$ organismer per cm^2 aktiv filteryta. Det förekommer inte någon annan typ av kvalitetsbeteckning heller, så användaren har ingen information att gå på för att fastställa vad det är för filterkvalitet som används.

c) Slutfilter har lång användningstid, ≥ 100 sessioner med total ståtad upp till 3 månader för vissa system och 300 sessioner med ståtad upp till 9 månader. Hur säkerställs sterilitet och funktion under denna tid. Trycktest i dialysmaskin, vad kan den visa? Vid ca 1 bar tryck kan porer med diameter 3 μm upptäckas.

Det är *Sakkunnig som har det yttersta ansvaret* att bedöma huruvida utrustning som används är tillfyllest för uppgiften att producera stora volymer infusionsvätska och därvid uppfylla de krav som ställs enligt GMP.

Sammantaget är förutsättningarna för att kunna producera stora volymer steril vätska enligt krav i Ph Eur <0861> under uppfyllande av GMP och krav i Ph Eur 5.1.1, ISO 13408-2, EN 556-2 på sådan nivå att en nationell expertgrupp borde tillsättas för att klargöra kravbilderna för denna typ av produktion.

5 § Förbehandling av ingångsvatten

Vägledningstext: Nämnar olika steg i förbehandling

Kommentar:

Sandfilter är inte primärt för mangan. Mangan förekommer oftast i kombination med järn och om det behöver åtgärdas används järnfilter. Järn och mangan följs åt i naturen och järnhalten är vanligen högst. De är likstora atomer. Sandfilter är inte i användning i Sverige idag.

(SLS 2020.1 punkt 4.2.1)

6 § Material i distributionsslinga

Vägledningstext: Ingen.

Kommentar:

Gäller framförallt i förbehandlingssteg, I vatten för tillredning systemet förekommer ljusgenomsläppliga material t ex inloppsslangar till dialysmaskiner (PEX). I dessa delar av systemet förekommer inte fototrofa mikroorganismer,

(SLS 2020.1 punkt 4.2.6 och 4.2.9)

7 § Tappställen

Vägledningstext: Nämner avstånd tappställe till dialysmaskin.

Kommentar:

Inloppsslang från tappställe till dialysmaskin är vanligen den del som är bestämmande. Dessa slangar ingår i systemet och är vanligen 2 – 7 meter i längd. Har kliniken t ex 20 tappställen i användning så är den sammanlagda längden av inloppsslangarna 40 – 140 meter. Inloppsslangarna utgör således en signifikant del av systemet.

Det räcker inte att endast ta avstånd mellan tappställe och avlopp i beaktande. Avloppet bör vara utformat för att minimera aerosol bildning t ex genom att vätska från maskinens avlopp träffar avloppets yta "mjukt" utan stänk och ljud. Exempel: konformad tratt.
(SLS 2020.1 punkt 4.2.5)

8 § Teknisk dokumentation / Underhåll

Vägledningstext: Konstaterar att Sakkunnig person "bör" känna till systemet.

Kommentar:

Sakkunnig person skall känna till systemet. Det är en förutsättning för att kunna utföra sitt uppdrag! Inräknas "Desinfektion" i underhåll? Metod och frekvens?

Kvalificering och validering

9 § Utrustning kvalificering och validering

Vägledningstext: Beskriver ingående delar av "Kvalificering" samt nämner begreppet processvalidering.

Kommentar:

Validering är förfarande som normalt används för processer där provtagning ej är möjlig eller att prover ej kan ge tillfredställande resultat. Exempel på sådana processer är steriliseringsprocesser. *Sterilitet* kan ej påvisas med provtagning.

Kvalificering ingår normalt som del i validering.

Kemiska krav och mikrobiologiska krav (mikroorganismer och endotoxin) på "vatten för tillredning" kan visas genom provtagning.

Däremot kan mikrobiologiskt krav på substitutionsvätska gällande mikroorganismer ej visas med provtagning.

Utrustning (slutfilter och nedströms) måste kunna steriliseras med en validerad steriliseringsprocess.
(SLS 2020.1 punkt 4.3.2)

10 § Validering provtagning

Vägledningstext: Ingen.

Kommentar:

Meningen "*Provuttag görs via slangen som leder till dialysmaskinen*" är inte korrekt. Inte applicerbart då det inte finns någon sådan slang för provtagning. System från olika tillverkare kan ha olika principer för provtagning.. Meningen skall tas bort.

Hur definieras "upprepad provtagning"? Avses två på varandra följande provtagningar eller flera?
(SLS 2020.1 punkt 4.3.3 och 4.3.4)

11 § Reparationer och ingrepp i system

Kommentar:

Vad avses här med begreppen "re-kvalificering" och begreppet "re-validering"?

"Kvalificering" används för utrustning och "Validering" används för system och processer framförallt där resultat inte kan verifieras med provtagning. "Kvalificering" är normalt del i "Validering".

Paragrafen föreslås ändras till:

"Efter reparationer eller andra större ingrepp i systemet skall funktion säkerställas och dokumenteras. Riskanalys skall utföras och dokumenteras."

(SLS 2020.1 punkt 4.3.3)

Drift och underhåll

12 § CE-märkt utrustning

Produkter vattenanläggningar, dialysmaskiner, filter, slangar är CE-märkta som medicintekniska produkter.

Fundering:

Men hur förhåller det sig med kompletta system som vattensystem och HDF on-line system?

Se under **13 §**

(SLS 2020.1 punkt 4.4.4 och 4.4.5)

13 § Metoder för rengöring och desinfektion

Fundering:

Här nämns att rengöring och desinfektion skall ske med "utprovade metoder och med tillräcklig frekvens".... Men enligt **12 §** ovan är det tillverkarens anvisningar som gäller.

Vem "bestämmer vad som är "utprovade metoder och med tillräcklig frekvens"?

(SLS 2020.1 punkt 4.4.6)

De centrala koncentratsystemledningsnät för sura koncentrat som är i bruk i Sverige desinficeras inte.

14 § Kemisk rengöring- och desinfektion

Vägledningstext: Tillverkaren ger rekommendation.

Kommentar:

Denna paragraf anges gälla för utrustning. I utrustning ingår både vattensystem, koncentratsystem och dialysmaskin.

För det vanligaste desinfektionsmedlet i dialysutrustning (blandning av väteperoxid och perättiksyra) finns inget gränsvärde för resthalt angivet.

Gränsvärden saknas för rengöringskemikalier NaCO₃ och citronsyra.

Vid Hepatit smittor (HBV och HCV) är det mer att beakta utsida av dialysmaskiner och dess rengöring och desinfektion. Vätskebanan i dialysmaskin har ej påvisats vara primär orsak till dessa smittor.

Vägledningstext: Villken slang avses? Klargörande krävs. Paragrafen gäller väl både för vattensystem och dialysmaskin.

15 § Förebyggande underhåll

Vägledningstext: Underhåll ska beskrivas detaljerat samt att kontroller utförts.

Kommentar:

Skriftligt program för förebyggande underhåll: Vem har ansvar då det är tillverkarens anvisningar som gäller?

(SLS 2020.1 punkt 4.4.8)

16 § Serviceingrepp

Inga nya krav. Paragraf 4/ 16 är relevant.

Vägledningstext: Ingen

(SLS 2020.1 punkt 4.4.7)

17 § Utrustning som inte får användas

Ingen ändring. Paragraf 4/ 17 är relevant.

Vägledningstext: I princip ska all utrustning vara statusmärkt

(SLS 2020.1 punkt 4.4.9)

Datoriserade system

18 § Beskrivning av datoriserade system

Inga nya krav. Paragraf 4/ 18 är relevant.

Vägledningstext: Identifikation och systembeskrivning ska finnas

(SLS 2020.1 punkt 6.1)

19 § Datoriserade system validering

Inga nya krav. Paragraf 4/ 19 är relevant.

Vägledningstext: Referens till EudraLex.
(SLS 2020.1 punkt 6.2)

20 § Ändringar i datoriserade system

Inga nya krav. Paragraf 4/ 20 är relevant.
Vägledningstext: Ingen.
(SLS 2020.1 punkt 6.3 och 6.4)

21 § Kontroll av instruktioner

Inga nya krav. Paragraf 4/ 21 är relevant.
Vägledningstext: Ingen.
(SLS 2020.1 punkt 6.7)

22 § Användares tillgång och utbildning

Inga nya krav. Paragraf 4/ 21 är relevant.
Vägledningstext: Ingen.
(SLS 2020.1 punkt 6.5)

5 Kap. Tillverkning

Allmänt

1 § Tillverkningsprocess validering

Vägledningstext: Bilaga 2 gäller.

Kommentar:

Validering samt ”upprepat visats ge åsyftade resultat...”
Hur definieras ”Upprepat”? MTFD tolkar ”upprepat” som 2 gånger. Se Bilaga 2.
Eftersom inga gränser ändrats kommer samma välkända problem med Natriumanalys att kvarstå...
(Se text om ”Natrium” i slutet av detta dokument (sid 24))
(SLS 2020.1 punkt 7.13)

Utgångsmaterial

2 § Förvaring av medicintekniska produkter

Inga nya krav. Paragraf 5/ 2 är relevant.
Vägledningstext: Ingen.
(SLS 2020.1 punkt 7.2.2)

3 § Hemofiltrationskoncentrat

Ny. *Vägledningstext:* Ingen.
CE-märkta Hemofiltrationskoncentrat. Ph Eur krav skall uppfyllas.

Kommentar:

De koncentrat som används är ”Dialyskoncentrat”, basiskt (Natriumvätekaronat) och surt. De är ej specifikt märkta ”Hemofiltrationskoncentrat”.

4 § Inköpsspecifikation för dialyskoncentrat

Ny. Paragraf 5/ 4 är relevant. *Vägledningstext:* Ingen.
Inköpsspecifikation ska finnas.

5 § Öppnade koncentratbehållare

Ny. Paragraf 5/ 5 är relevant.
Vägledningstext: Instruktion ska finnas.

Öppnade koncentratbehållare ska skyddas för kontamination.

Kommentar:

Det borde finnas en motsvarande paragraf för ”Byte av slutfilter” som ju är en betydligt mer viktig komponent i systemet.

Ingångsvatten

6 § Ingångsvattenkvalitet

Inga nya krav. Paragraf 5/ 6 är relevant.

Vägledningstext: "Leverantör" här betyder i princip melland såsom t ex fastighetsavdelning.
Omskrivning av *SLS 2020.1 punkt 7.3.1, 7.3.2 och 7.3.3*

Vatten för tillredning

7 § Vattenrening och kvalitet

Omskrivning av *SLS 2020.1 punkt 9.2.1, 9.2.2* Paragraf 5/ 7 är relevant.

Vägledningstext: Om andra metoder används ska det genom validering och dokumentation visas att de är likvärdiga.

Kvalitetskrav i Bilaga 2 är ändrade för att överensstämna Ph Eur <1167>

Fundering:

Krav att undersöka om andra kontaminanter kan finnas kvarstår. Är den texten nödvändig? Har inte sett tillämpning av den på 30 år....varken i Sverige eller internationellt. Vet någon om det har tillämpats?

Inga nya krav.

8 § Ledningsförmåga (konduktivitet)

Omskrivning av *SLS 2020.1 punkt 9.2.3, 9.2.4* Paragraf 5/ 8 är relevant.

Vägledningstext: Årlig kalibrering bör ske vid ungefär samma tidpunkt.

Kontinuerlig On-line mätning av konduktivitet och manuell daglig kontroll av konduktivitet skall utföras. Detta är förtydligande av krav.

Kommentar:

Varför måste konduktivitet kontrolleras manuellt när loggning sker?
Vad är rational till "samma tidpunkt på året" för kalibrering?

Substitutionsvätska = Infusionsvätska

9 § Substitutionsvätska krav

Paragraf 5/ 9 är relevant men behöver klargörande avseende tolkning om vad som omfattas.

Vägledningstext: Sterilitet kan inte påvisas med provtagning.

Vad avses ingå i "Sterilitet för substitutionsvätska skall vara säkerställd genom en validerad steriliseringsprocess av slutfiltreringen"?

SLS 2020.1 punkt 9.4 / 9.4.1 och 9.4.2 ersättes. Här står inte referens till Ph Eur.

Nytt krav är "validerad steriliseringsprocess av slutfiltreringen" Detta krav är det enda krav i dokumentet som beroende på hur det ska tolkas kan leda till förändringar.

Det finns i princip två delar i detta:

1. Sterilisering med filtrering som metod = filters filtrerande arbete, "sterilfiltrering".
2. Sterilitet hos utrustning som används = sterilisering av slutfilter rensida och nedströms
Utrustning måste kunna *steriliseras*. då det per definition inte går att ta ut steril vätska ur ett icke-sterilt system.

Vägledning nämner att filters kapacitet att filtrera måste säkerställas genom validering eftersom sterilitet inte kan visas genom provtagning. Filter integritet måste verifieras före och efter filtreringen

Trycktest i dialysmaskin kan vid 1 bar tryck möjligen upptäcka por på 3µm diameter.

Validering av filtreringsprocess är en mycket omständlig procedur när filter har stor yta. För de filter som används (yta ca 22000cm²) behövs 20 – 100L bakteriekultur om de skall testas så att kan deklarerar som sterilfilter (rejektion av >10⁷ organismer per cm² aktiv filteryta).

Detta är den mest intressanta ändringen då man här nuddar vid den viktigaste frågan: *sterilitet*. I monografi <0861 står "Sterility (2.6.1). The solution complies with the test." Test som avses är steriltest enligt 2.6.1. Det är i GMP sammanhang inte tillräckligt att möta det kravet på produkt enbart utan den utrustning som används måste självklart också vara steril dvs ha samma renhetsgrad som den produkt som man tar ur systemet.

I alla dokument som handlar om sterilisering med användande av filtrering som steriliseringsmetod är steril utrustning en förutsättning.

Exempel:

Ph Eur 9th ed 2017 <5.1.1>, EN 556-2:2015, ISO 13408-2:2018

Samma slutfilter är i användning för ≥100 sessioner under total ståt 2 – 3 månader med aktiv tid 400 – 500 timmar.

Värmeesinfektionsprocesser hos dialysmaskiner har inte validerats för att vara steriliseringsprocesser.

Följande vätskor som används inom dialys måste också vara sterila och berörs således av texten ovan:

- Priming vätska
- Rinse back vätska
- Bolus dos vätska

Märk väl att dialysmaskinproducerad primingvätska även förekommer vid konventionell hemodialys (HD).

6 Kap. Kontroller

Provtagnings- och kontrollprogram

1 § Kontrollprogram

Ny text om möjlighet utglesning av provtagning. Paragraf 6/ 1 är relevant.

Vägledningstext: Riskanalys krävs.

(SLS 2020.1 punkt 8.1)

2 § Provtagningsrutiner

Samma sakinnehåll, mer specifik. Paragraf 6/ 2 är relevant. *Vägledningstext:* Ingen.

(SLS 2020.1 punkt 8.2)

3 § Provtagning substitutionsvätska

Samma innehåll. Paragraf 6/ 3 är relevant. *Vägledningstext:* Ingen.

(SLS 2020.1 punkt 8.3)

Kommentar

Vad är syfte med "spolning"? Vätskan är ultraren dialysvätska.

4 § Provtagningskärl

Identisk. Paragraf 6/ 4 är relevant.

Vägledningstext: Laboratoriet ger anvisningar.

(SLS 2020.1 punkt 8.4)

5 § Provtransport

Identisk. Paragraf 6/ 5 är relevant.

Vägledningstext: Laboratoriet ger anvisningar

(SLS 2020.1 punkt 8.5)

Kvalitetskontroll

6 § Laboratorium avtal

Se vägledning, i övrigt samma. Paragraf 6/ 6 är relevant.

Vägledningstext: Skriftlig överenskommelse krävs med lab

(SLS 2020.1 punkt 9.1.1)

7 § Laboratorieresurser

Identisk. Paragraf 6/ 7 är relevant.

Vägledningstext: Det ska kontrolleras att laboratoriet har nödiga resurser för uppdraget.

(SLS 2020.1 punkt 9.1.3)

8 § Apparatur på dialysenhet skötsel

Samma innehåll. Paragraf 6/ 8 är relevant.

Vägledningstext: Ingen.

(SLS 2020.1 punkt 9.1.2)

9 § Dokumentationsgranskning

Samma innehåll. Paragraf 6/ 9 bör förtydligas. Se Kommentrar.

Vägledningstext: Det skall framgå vem som är behörig..

(SLS 2020.1 punkt 9.1.4 och 9.1.5)

Kommentar:

Det bör beläggas tydligare att mikrobiell växt i system *alltid* börjar på ytor och att mikroorganismer har mycket väl utvecklade strategier för att fästa på ytor. Om en växt börjar ske i ett system syns detta inte i prover i full utsträckning förrän ca 6 – 12 månader. Det som vi ser i prover är endast de som "lossnar" från yta.

10 § Bakteriemi / Endotoxinemi

Ny. Paragraf 6/ 10 är relevant. *Vägledningstext:* Ingen.

Åtgärder vid bakteriemi och endotoxinemi

11 § Kontrollmetoder validering

Samma innehåll. Paragraf 6/ 11 är relevant.

Vägledningstext: Gäller även för teststickor

Kommentar:

I vilken omfattning ska Dialysenheten ha valideringsdokumentation tillgänglig?

Gäller det kravet t ex för kemisk vattenanalys och mikrobiologisk analys som utförs av laboratorier?

(SLS 2020.1 punkt 9.1.6)

12 § Analyser enligt Ph Eur monografier

Ny. Paragraf 6/ 12 är relevant.

Vägledningstext: Metoder enligt Ph Eur skall användas (<1167> för vatten för tillredning, <0861> för substitutionsvätska). Om andra metoder används ska det genom validering och dokumentation visas att de är likvärdiga.

7 Kap. Dokumentation

1 § Instruktioner

Inga nya krav. Paragraf 7/ 1 är relevant.

Vägledningstext: Instruktion ska finnas för avsteg från godkända instruktioner och mot förlust av data.

(SLS 2020.1 punkt 5.1.2 och 5.2.1)

2 § Redovisande dokument

Inga nya krav. Paragraf 7/ 2 är relevant.

Vägledningstext: Redovisande dokument ska vara klart kopplade till styrande dokument

(SLS 2020.1 punkt 5.1.2 och 5.2.2)

3 § Ändringar i tillvekningsprocess

Inga nya krav. Paragraf 7/ 3 är relevant.

Vägledningstext: Ange vilka personer som är behöriga att godkänna ändringar.

(SLS 2020.1 punkt 5.1.6)

4 § Styrande och redovisande dokument

Inga nya krav. Paragraf 7/ 4 är relevant.

Vägledningstext: Ange att det kan finnas Bilagor och att dessa har ID-beteckning.

(SLS 2020.1 punkt 5.1.9)

5 § Finns ej!**Förslag:**

Använd denna paragraf till "Riskhantering och Riskanalys" i samband med tillverkning. Vid Egentillverkad utrustning är Riskanalys en väsentlig komponent. Riskanalys och Riskhantering är centrala begrepp i Föreskrift då Riskanalys krävs för flera saker i dokumentet t ex i samband med provtagning (se sida 23 med förslag för utformning av riskanalys).

6 § Ändringar i redoviande dokument

Inga nya krav. Paragraf 7/ 6 är relevant.

Vägledningstext: Ingen.

(SLS 2020.1 punkt 5.1.6)

7 § Kopiering

Inga nya krav. Paragraf 7/ 7 är relevant.

Vägledningstext: Ansvar ska vara beskrivet i t ex arbetsbeskrivning.

(SLS 2020.1 punkt 5.1.7 och 5.1.8)

8 § Styrande GMP dokument

Inga nya krav. Paragraf 7/ 8 är relevant.

Vägledningstext: Granskningar skall dokumenteras.

(SLS 2020.1 punkt 5.1.9)

9 § Avsteg från instruktioner

Inga nya krav. Paragraf 7/ 9 är relevant.

Vägledningstext: Tidsramar bör anges.

(SLS 2020.1 punkt 5.2.3)

10 § Anskaffning m m

Inga nya krav. Paragraf 7/ 10 är relevant.

Vägledningstext: Ingen.

(SLS 2020.1 punkt 5.2.4)

Spårbarhet**11 § Spårbarhet**

Ingen ändring. Paragraf 7/ 11 är relevant.

Vägledningstext: Ingen.

(SLS 2020.1 punkt 5.3.1)

12 § Tillverkningstillfällen substitutionsvätska

Ingen ändring. Paragraf 7/ 12 är relevant.

Vägledningstext: Ingen.

(SLS 2020.1 punkt 5.3.2)

Kommentar

Text i Vägledning identisk. Text är liklydande med 5.3 /5.3.1 och 5.3.2 i SLS 2020.1

Arkivering av dokumentation**13 § Arkivering**

Arkiveringstid förlängs från 3 år till 5 år. Paragraf 7/ 13 är relevant.

Vägledningstext: Förtydligande av vilka delar av system som berörs samt att dokumentation ska arkiveras 5 år efter utrustningens livslängd.

(SLS 2020.1 punkt 5.4.1)

8 Kap. Återkallelse av tillstånd och dispens

1 § Återkallelse

Ingen kommentar. Paragraf 8/ 1 är relevant.

Vägledningstext: Ingen.

Ny

2 § Dispens

Ingen kommentar. Paragraf 8/ 2 är relevant.

Vägledningstext: Ingen.

Då dispens ges för förhållanden som gäller vid införande så ses ingen praktisk förändring på kort sikt.

Ny

BILAGA 1

Provtagningsfrekvens vid validering

LV Föreskrift tabell original

PRODUKT	KONTROLL	FREKVENS	KOMMENTAR
Ingångsvatten	Mikrobiell kontroll	Minst 2 separata gånger	Tiden mellan provtagningarna ska föregås av en Riskanalys.
	Kemisk kontroll	Minst 2 separata gånger	
Vatten för tillredning	Mikrobiell kontroll	Minst 2 separata gånger - efter förbehandling - efter steg(en) för omvänd osmos - vid alla tappställen	Tiden mellan provtagningarna ska föregås av en Riskanalys.
	Endotoxiner	Minst 2 separata gånger - efter förbehandling - efter steg(en) för omvänd osmos - vid alla tappställen	
	Kemisk kontroll	Minst 2 separata gånger - efter omvänd osmos - Returvatten / sista tappstället	
	Restmängder	Efter utförd kemisk desinfektion.	Om kemisk desinfektion kommer att utföras i rutindrift ska metoden utvärderas under valideringen.
	Konduktivitet	Dagligen efter jonbytare och enheten för omvänd osmos.	
Substitutionsvätska	Mikrobiell kontroll	Minst 2 separata gånger ur alla dialysmaskiner	Tiden mellan provtagningarna ska föregås av en Riskanalys.
	Endotoxiner	Minst 2 separata gånger ur alla dialysmaskiner	Tiden mellan provtagningarna ska föregås av en Riskanalys.
	Kemisk kontroll, sammansättning	Minst 2 separata gånger ur alla dialysmaskiner.	Tiden mellan provtagningarna ska föregås av en Riskanalys.
	Konduktivitet	Vid varje användningstillfälle.	Avläses på dialysmaskinen.
	Restmängder	Efter utförd kemisk desinfektion.	Om kemisk desinfektion kommer att utföras i rutindrift ska metoden utvärderas under valideringen.

MTFD förslag Provtagningsfrekvens vid validering

PRODUKT	KONTROLL	FREKVENNS	KOMMENTAR
Ingångsvatten	Mikrobiell kontroll	Minst 2 separata gånger	Vid användande av kommunalt vatten används vattenverkets analysresultat. Tiden mellan provtagningarna ska föregås av en Riskanalys.
	Kemisk kontroll	Minst 2 separata gånger	
Vatten för tillredning	Mikrobiell kontroll	Minst 2 separata gånger - efter omvänd osmos - Returvatten / sista tappstället	Riskbedömning avgör från vilka ytterligare tappställen prov behöver tas.
	Endotoxiner	Minst 2 separata gånger - efter omvänd osmos - Returvatten / sista tappstället	Tiden mellan provtagningarna ska föregås av en Riskanalys.
	Kemisk kontroll	Minst 2 separata gånger - efter omvänd osmos	Riskbedömning avgör från vilka ytterligare tappställen prov behöver tas. Tiden mellan provtagningarna ska föregås av en Riskanalys.
	Restmängder	Efter utförd kemisk desinfektion.	Om kemisk desinfektion kommer att utföras i rutindrift ska metoden utvärderas under valideringen.
	Konduktivitet	Dagligen efter enheten för omvänd osmos.	Utrustning loggar digitalt.
Ultraren dialysvätska	Mikrobiell kontroll	Minst 2 separata gånger ur alla dialysmaskiner	Tiden mellan provtagningarna ska föregås av en Riskanalys.
	Endotoxiner	Minst 2 separata gånger ur alla dialysmaskiner	Tiden mellan provtagningarna ska föregås av en Riskanalys.
	Kemisk kontroll, sammansättning	Minst 2 separata gånger ur alla dialysmaskiner.	Tiden mellan provtagningarna ska föregås av en Riskanalys.
	Konduktivitet	Vid varje användningstillfälle.	Avläses på dialysmaskinen. Utrustning har log.
	Restmängder	Efter utförd kemisk desinfektion.	Om kemisk desinfektion kommer att utföras i rutindrift ska metoden utvärderas under valideringen.

Kommentar:

Allmänt

Bra med tydliggörande att Riskanalys skall utföras.

I Tabell poängteras i varje punkt att "Tiden mellan provtagningarna ska föregås av en riskanalys".
Installerade system ska skötas efter de rekommendationer som erhållits av tillverkaren.
I samband med överlämnande av utrustning från leverantör till användare har den tekniska funktionen kontrollerats och dokumenterats.

Kemisk kvalitet

Den kemiska kvaliteten på Ingångsvatten har inga stora variationer och det innebär att *Vatten för tillredning* har mycket små variationer. Tid mellan provtagningar är utan praktisk betydelse.
Information om Ingångsvatten kemisk kvalitet kan erhållas från kommunens vattenverk.

Mikrobiologisk kvalitet

Den mikrobiologiska kvaliteten hos *Ingångsvattnet* är närmast av akademiskt intresse enär den inte på något sätt påverkar *Vatten för tillredning*. Tid mellan provtagningar är utan praktisk betydelse.

Vatten för tillredning

Provpunkt "Efter förbehandling" är ju före omvänd osmos och där är ju vattnet i princip "manipulerat dricksvatten" (eftersom det har behandlats i förbehandlingssteg vilka normalt är kolfilter, mjukgörningsfilter och partikelfilter). Här är vattnet ej "Vatten för tillredning".
Denna provpunkt har alltid höga tal av mikroorganismer och endotoxin.
Vilka gränsvärden är tänkta för denna provpunkt?

Ultraren dialysvätska ("Substitutionsvätska")

Provtagning avses vara före slutfilter.

Strikt sett så uppfyller inte vätskan vid denna punkt kraven i <0861> då substitutionsvätska skall vara steril. Vätska vid denna punkt definieras i standard ISO 23500-5:2019 "Guidance for the preparation and quality management of fluids for haemodialysis and related therapies – Part 5: Quality of dialysis fluid for haemodialysis and related therapies" som "*ultrapure dialysis fluid*" vilket är dialysvätska före slutfilter.

Kraven i ISO 23500-5:2019 är: Mikroorganismer <0,1 CFU/ml och Endotoxin <0,03 EU/ml.

Officiella gränsvärden saknas för flera kemikalier, t ex väteperoxid / perättiksyra. Vem sätter gräns?

Då slutfilter kan användas ≥ 100 sessioner (beroende på system från olika tillverkare) så bör en utvärdering av filtersystem slutfilter innefatta det maximala antalet användningar eftersom slutfilter då först har genomgått hela livscykeln med föreskrivet antal antimikrobiella behandlingar som kan påverka slutfiltrets kvalitet. Detta bör belysas i Riskanalys.

I ISO 13408-2:2018 finns tabell över faktorer som bör beaktas gällande filterkvalitet som används vid sterilfiltrering. Vem ansvarar för filterkvalitet upp till 100 användningar?

Provtagningsfrekvens vid rutindrift**LV Föreskrift tabell original**

PRODUKT	KONTROLL	FREKVENS	KOMMENTAR
Ingångsvatten	Mikrobiell kontroll	Minst 2 gånger per år	
	Kemisk kontroll	Minst 2 gånger per år	
Vatten för tillredning	Mikrobiell kontroll	Minst 1 gång per månad	Roterat provtagningsställen och inkludera minst 30% av antalet tappställen vid varje provtagning.
	Endotoxiner	Minst 1 gång per månad	
	Kemisk kontroll	Minst 2 gånger per år - efter omvänd osmos - Returvatten / sista tappstället	Riskbedömning avgör Provtagning ska ske vid sista tappstället.
	Restmängder	Efter utförd kemisk desinfektion.	Får inte glesas ut.
	Konduktivitet	Dagligen.	Efter jonbytare och enhet för omvänd osmos. Får inte glesas ut.
Substitutionsvätska	Mikrobiell kontroll	Minst 1 gång per månad	Om fler än en dialysmaskin, rotera provtagningen så att maskinerna provtas jämnt utspritt över månaden.
	Endotoxiner	Minst 1 gång per månad	
	Kemisk kontroll, sammansättning	Minst 1 gång per månad	Om fler än en dialysmaskin, rotera provtagningen så att maskinerna provtas jämnt utspritt över året. Vid varje provtagning ska minst 30% av antalet dialysmaskiner inkluderas.
	Konduktivitet	Vid varje användningstillfälle.	Avläses på dialysmaskinen. Får inte glesas ut.
	Restmängder	Efter utförd kemisk desinfektion.	Får inte glesas ut.

MTFD förslag Provtagningsfrekvens vid rutindrift

PRODUKT	KONTROLL	FREKVENSS	KOMMENTAR
Ingångsvatten	Mikrobiell kontroll		Vid användande av kommunalt vatten används vattenverkets analysresultat. Riskbedömning avgör provtagning
	Kemisk kontroll		
Vatten för tillredning	Mikrobiell kontroll	Minst 1 gång per månad vid avsaknad av Riskbedömning	Riskbedömning avgör omfattning av provtagning gällande frekvens och antal provställen
	Endotoxiner	Minst 1 gång per månad vid avsaknad av Riskbedömning	
	Kemisk kontroll	Minst 2 gånger per år - Returvatten / sista tappstället	Riskbedömning avgör Provtagning ska ske vid sista tappstället.
	Restmängder	Efter utförd kemisk desinfektion.	Får inte glesas ut.
	Konduktivitet	Dagligen.	Efter enhet för omvänd osmos. System har log Får inte glesas ut.
Ultraren dialysvätska	Mikrobiell kontroll	Minst 1 gång per månad vid avsaknad av Riskbedömning	Riskbedömning avgör omfattning av provtagning gällande frekvens och antal provställen
	Endotoxiner	Minst 1 gång per månad vid avsaknad av Riskbedömning	
	Kemisk kontroll, sammansättning	Minst 1 gång per månad vid avsaknad av Riskbedömning	Riskbedömning avgör omfattning av provtagning gällande frekvens och antal provställen
	Konduktivitet	Vid varje användningstillfälle.	Avläses på dialysmaskinen. Får inte glesas ut.
	Restmängder	Efter utförd kemisk desinfektion.	Får inte glesas ut.

Kommentar:

Ingångsvatten

Ingångsvatten, skall det provtas före förbehandling?

På flera sjukhus finns central avhärdning, då är vattnet delvis "förbehandlat"

Vad tillför 2 prov per år i säkerhet?

Vad är rational för dessa prov?

Vilka gränser ska tillämpas?

Det finns årligen i Sverige ett flertal händelser där larm ges att dricksvattnet innehåller coliforma mikroorganismer. Det betyder att antalet sådana mikroorganismer är >2 CFU/100ml. Då motsvarar ingångsvattnet ej kraven i SLVFS 2001:30.

För dialys spelar detta ingen roll då vattnet renas genom omvänd osmos i ett eller två steg. Varje steg reducerar mikroorganismer med 6 logaritmiska steg. Dessutom har varje dialysmaskin minst ett ultrafilter.

Hur ska dialysenheten förhålla sig till detta? Vatten för tillredning påverkas inte och det är ju inte avsett att drickas.

Riskanalys avgör omfattning av provtagning gällande "Ingångsvatten".

Vatten för tillredning

Antal prov "minst 30% av antalet tappställen" skall provtas minst en gång i månaden, vad grundar sig detta antal på? Rational?

Antal prov och frekvens bör vara beroende av vad Riskanalys resultat visar när man väger in:

- typ av utrustning
- skötsel / underhåll av utrustning
- typ av filtersteg förutom slutfiter
- typ av slutfiter
- bytesfrekvens av fiter förutom slutfiter
- bytesfrekvens av slutfiter (hur många användningar och/eller ståtad)
- desinfektionsprocesser vattensystem (exponeringstid, temperatur) eller kemikaliekoncentration
- vilka delar av vattensystemet som desinficeras (omvänd osmos membran, slinga, inloppsslang)
- frekvens av desinfektion av vattensystem olika delar.
- dos av desinfektion (t ex A_0)
- desinfektion av dialysmaskin (process)
- frekvens desinfektion av dialysmaskin
- övervakning av konduktivitet, temperatur
- konstruktion av avlopp (värmeväxlare, avloppstratt utformning)

Rational för ökning av frekvens för endotoxinprov är inte självklar. Frekvensen borde vara baserad på Riskanalys. I princip ju "sämre" system och ju "sämre" skötsel desto fler test. Eller med andra ord: satsning på Kvalitetssäkring (= bra utrustning och frekvent förebyggande desinfektion) skall kunna reducera kontrollprovtagning.

Dialysenheter med Kvalitetssäkring (= bra utrustning och frekvent förebyggande desinfektion) har 0,1 – 10 CFU/ml under åratall i Vatten för tillredning. Uppföljningar har pågått under 7 – 20 år på sådana system. Då den svenska gränsen är 200 CFU/ml ligger sådana enheter på nivå 0,05 – 5% av gränsvärdet. Då ska det vara möjligt att glesa ut provtagning baserat på Riskanalys.

Åtgärder för Kvalitetssäkring är i praktiken viktigare än Kvalitetskontroll. I princip ska Kvalitetskontroll användas för att *verifiera* att Kvalitetssäkringsåtgärder fungerar.

I Kvalitetssäkring ingår t ex begreppet "Frekvent förebyggande desinfektion" samt utrustningar som är avsedda att desinficeras enligt den nämnda principen.

Mikrobiologiska odlingsprov har nackdel att först och främst alla mikroorganismer inte kan växa samt att ytväxt inte kan påvisas samt att resultat erhålles sent.

Endotoxintest är tämligen okänsliga på den nivå som de handlar om 0,1 – 10 CFU/ml. Exempelvis för *Pseudomonas aeruginosa* krävs 13700 celler/ml för att ge 0,03 IU/ml.

Inga av de använda testerna är att anse som speciellt känsliga vilket gör att Kvalitetskontroll blir mindre intressant jämfört med Kvalitetssäkring och därmed förebyggande åtgärder.

Detta bör få en större vikt i detta dokument.

Löpande följs t ex konduktivitet och resultat av de prover som tas. Visar resultat av mätningar/prov stigande tendens påverkar detta Riskbedömning och lämplig åtgärd vidtas.

Vattensystem i Sverige har inte konduktivitetmätning efter jonbytare. Ingångsvatten konduktivitet mäts i vissa system.

Riskanalys avgör omfattning av provtagning gällande "Vatten för tillredning"

Ultraren dialysvätska ("Substitutionsvätska")

Provtagning avses vara före slutfiter.

Strikt sett så uppfyller inte vätskan vid denna punkt kraven i <0861> då substitutionsvätska skall vara steril.

Vätska vid denna punkt definieras i standard ISO 23500-5:2019 2019 "Guidance for the preparation and quality management of fluids for haemodialysis and related therapies – Part 5: Quality of dialysis fluid for haemodialysis and related therapies" som "*ultrapure dialysis fluid*" vilket är dialysvätska före slutfiter.

Kraven i ISO 23500-5:2019 är: Mikroorganismer <0,1 CFU/ml och Endotoxin <0,03 EU/ml

Officiella gränsvärden saknas för flera kemikalier t ex väteperoxid/perättiksyra. Vem sätter gräns?

Hur ska man förhålla sig till de mest kritiska komponenterna, ultrafilter speciellt slutfilter, och byte av dessa?

Efter prov tagits på dialysmaskin som producerar substitutionsvätska, hur skall den behandlas: sätts i karantän tills provsvar erhålles eller användas som "vanligt"? Det är ju en kritisk utrustning....

Riskanalys avgör omfattning av provtagning gällande "Ultraren dialysvätska".

BILAGA 2

Kravspecifikationer

LV Föreskrift tabell original

PRODUKT			
Ingångsvatten	Mikrobiologisk kvalitet	Ska minst uppfylla kraven i Livsmedelsverkets föreskrifter (SLVFS 2001:30) om dricksvatten	
	Kemisk kvalitet		
Vatten för tillredning Ska analyseras enligt Ph.Eur.monografi 1167, Haemodialysis solutions, concentrated, water for diluting	Mikrobiologisk kvalitet	Viabla mikroorganismer	<10 ² CFU/ml (200 CFU/ml)
		Endotoxiner	<0,25 IU/ml
		Kemisk kvalitet	Oxiderbara substanser
	Klor, totalt tillgängligt		≤0.1 mg/l
	Klorid		≤0.50 mg/l
	Fluorid		≤0.2 mg/l
	Nitrat		≤0.2 mg/l
	Sulfat		≤50 mg/l
	Aluminium		≤10 µg/l
	Ammonium		≤0.2 mg/l
	Kalcium		≤0.2 mg/l
	Magnesium		≤0.2 mg/l
	Kvicksilver		≤0.001 mg/l
	Kalium		≤0.2 mg/l
	Natrium	≤50 mg/l	
Zink	≤0.1 mg/l		
Tungmetaller	≤0.1 mg/l		
Substitutionsvätska Ska analyseras enligt Ph.Eur. monografi 0861, Haemofiltration and Haemodiafiltration, solutions for.	Mikrobiologisk kvalitet	Viabla mikroorganismer	<10 CFU/100ml vid provtagning före slutfilter. Steril efter slutfilter
		Endotoxiner	<0,05 IU/ml
	Kemisk kvalitet	Halt ingående joner utom Natrium	95 – 105% av åsyftad halt
		Natrium	97,5 – 102,5% av åsyftad halt
		Konduktivitet	Inom åsyftat intervall

Vägledningstext:

Att substitutionsvätskan är steril efter slutfiltret ska enligt 5 kap. 9 § säkerställas genom en validerad steriliseringsprocess av slutfiltreringen. Det är alltså inte provtagning efter slutfiltret som avses i kravspecifikationen.

MTFD förslag Kravspecifikationer

PRODUKT			
Ingångsvatten	Mikrobiologisk kvalitet	Ska minst uppfylla kraven i Livsmedelsverkets föreskrifter (SLVFS 2001:30) om dricksvatten	
	Kemisk kvalitet		
Vatten för tillredning Ska analyseras enligt Ph.Eur.monografi 1167, Haemodialysis solutions, concentrated, water for diluting	Mikrobiologisk kvalitet	Viabla mikroorganismer	<10 ² CFU/ml (200 CFU/ml)
		Endotoxiner	<0,25 IU/ml
	Kemisk kvalitet	Oxiderbara substanser	Godkänt test
		Klor, totalt tillgängligt	≤0.1 mg/l
		Klorid	≤050 mg/l
		Fluorid	≤0.2 mg/l
		Nitrat	≤2 mg/l
		Sulfat	≤50 mg/l
		Aluminium	≤10 µg/l
		Ammonium	≤0.2 mg/l
		Kalcium	≤2 mg/l
		Magnesium	≤2 mg/l
		Kvicksilver	≤0.001 mg/l
		Kalium	≤2 mg/l
		Natrium	≤50 mg/l
Zink	≤0.1 mg/l		
Tungmetaller	≤0.1 mg/l		
Ultraren dialysvätska Ska analyseras enligt Ph.Eur. monografi 0861, Haemofiltration and Haemodiafiltration, solutions for.	Mikrobiologisk kvalitet	Viabla mikroorganismer	<0,1 CFU/ml vid provtagning före slutfilter. Minsta provvolym är 10ml
		Endotoxiner	<0,05 IU/ml
	Kemisk kvalitet	Halt ingående joner utom Natrium	95 – 105% av åsyftad halt
		Natrium	97,5 – 102,5% av åsyftad halt
		Konduktivitet	Inom åsyftat intervall
	Infusionsvätska	Mikrobiologisk kvalitet	Viabla mikroorganismer
Endotoxiner			<0,05 IU/ml
Kemisk kvalitet		Halt ingående joner utom Natrium	95 – 105% av åsyftad halt
		Natrium	97,5 – 102,5% av åsyftad halt
		Konduktivitet	Inom åsyftat intervall

Ingångsvatten ska uppfylla SLVFS 2001:30 (dricksvatten)

Vatten för tillredning ska uppfylla Ph Eur <1167>

I Bilaga 2 är felaktiga värden införda för *Nitrat* ≤0,2 mg/l skall vara ≤ 2 mg/l, *Kalcium* ≤0,2 mg/l skall vara ≤ 2 mg/l, *Magnesium* ≤0,2 mg/l skall vara ≤ 2 mg/l, *Kalium* ≤0,2 mg/l skall vara ≤ 2 mg/l om Ph Eur <1167> ska gälla.

Substitutionsvätska (= *Infusionsvätska*) ska uppfylla Ph Eur <0861>

Kommentar:

Ytterst viktigt för att kunna uppnå krav "Steril efter slutfilter" för Infusionsvätska är att slutfilter rensida och vätskebanan nedströms fram till patient kan uppnå status "steril".

De svenska särkraven för "Vatten för tillredning" är borttagna och kravbilderna är helt enligt Ph Eur. Test för Koppar samt "tilläggsämnen" Barium, Krom, Kadmium, Bly, Nitrit, Nickel och Tenn slopas. Gränsvärden ändras från < till ≤.

En kemisk analys blir annorlunda, Oxidative substances, ersätter KMnO₄ förbrukning

Mikrobiologisk odling förenklas, endast ett odlingsmedium, R 2 A, behöver användas. Kravet på särskild odling för svamp slopas.

Vid kemisk analys idag är det ju inte längre våtkemi som dominerar utan det är masspektrometri. Det gör att Ph Eur analys av tungmetaller är inte helt "up to date". Det är dessutom lite oklarheter om begreppet "tungmetaller" och vilka som ingår. Som skrivningen är idag kan hela analysvaret utgöras av t ex bly och det är godkänt eftersom det inte finns något specifikt gränsvärde för bly...

En modern metod ger många resultat där det inte finns gränsvärden, hur ska man förhålla sig till dem? Exempel (63 ämnen):

ISO 17294-2:2016 specifies a method for the determination of the elements aluminium, antimony, arsenic, barium, beryllium, bismuth, boron, cadmium, caesium, calcium, cerium, chromium, cobalt, copper, dysprosium, erbium, gadolinium, gallium, germanium, gold, hafnium, holmium, indium, iridium, iron, lanthanum, lead, lithium, lutetium, magnesium, manganese, mercury, molybdenum, neodymium, nickel, palladium, phosphorus, platinum, potassium, praseodymium, rubidium, rhenium, rhodium, ruthenium, samarium, scandium, selenium, silver, sodium, strontium, terbium, tellurium, thorium, thallium, thulium, tin, tungsten, uranium and its isotopes, vanadium, yttrium, ytterbium, zinc and zirconium in water.

I monografi <0861> nämns inte ordet "substitution fluid" eller företaget "HDF on-line". Monografien är inriktad på vätska i olika typer av behållare.

Provvolymer vid prov på ultraren dialysvätska

Varför provvolymer 100ml? Gränsvärde blir ju <0,1 CFU/ml och då går att visa gräns <0,1 CFU/ml med provvolymer 10ml. Det är enklare att ta en mindre provvolymer. Som kärl kan användas provrör av polystyren som även lämpar sig för endotoxin. Dessa rör rymmer totalt 11ml. Om prover behöver skickas erbjuder mindre provvolymer stor fördel.

Natrium

Krav på noggrannhet i utgångsmaterial samt färdigblandad dialys & infusionsvätska:

	SIS Koncentrat standard	601-2-16 färdigblandad dialys & infusionsvätska	Föreskriften HSLF-FS 2020:xx
Na	+/- 2,5%	+/- 5%	+/- 2,5%
Övriga joner	+/- 2,5%	+/- 5%	+/- 5%
Konduktivitet	+/- 2,5%	Indirekt +/- 5%	Åsytat intervall

Dialysapparater som andra medicintekniska utrustningar konstrueras för att klara internationella standarder. De godkänns i EU relativt MDD eller MDR av testhus (Notified Bodies) som i sin tur granskas av Läkemedelsverket (LV) i något europeiskt land. För att visa att de uppfyller MDD eller MDR brukar tillverkarna av dialysapparater ofta hänvisa till IEC standarden för dialysapparater. När medicintekniska produkter tas i bruk granskar läkemedelsverket i resp. land produkter på marknaden inklusive avvikelser från tillverkare och vård. Den processen sker utan vårdens insyn.

Rent tekniskt kan man bygga system som upprätthåller +/-2,5% i blandningen men det krävs att avvikelser som uppkommer i systemet korrigeras mot börvärde i rimlig tid efter upptäckt. Att dessutom hålla provsvar inom 2,5% innebär att samma gäller för analysmetoden.

I föreskriften ställer LV hårdare krav på vårdens noggrannhet för Na än vad testhusen gör på tillverkarna. När avvikelser har rapporterats från vården till LV avseende Na-inblandning har LV inte kunnat förmå tillverkare att korrigera. Om LV inte kan försvara Na gränsen kan inte heller vården göra det.

LV föreslås att välja mellan:

C) Försvara och kräv korrigerings vid avvikelse.

Eller

D) Vidga gränsen till en gräns som även LV avser försvara i händelse av avvikelse med medicinteknisk produkt rapporteras till LV.

Konduktivitet:

Konduktivitet för färdigblandad vätska har ett börvärde. I händelse av laboratorierelaterad avvikelse med blandningen riskerar en stor del av en avdelnings apparater inte få användas.

Under en utredningstid och åtgärdstid bör konduktivitet kunna användas som stöd för att hålla visad kontinuitet (ej blandningsystemets konduktivitet) i dialysbehandling