

DIN EN ISO 13958

ICS 11.040.20

Einsprüche bis 2015-06-17
Vorgesehen als Ersatz für
DIN EN 13867:2009-09

Entwurf**Konzentrate für Hämodialyse und ähnliche Therapien (ISO 13958:2014);
Deutsche und Englische Fassung FprEN ISO 13958:2015**

Concentrates for haemodialysis and related therapies (ISO 13958:2014);
German and English version FprEN ISO 13958:2015

Concentrés pour hémodialyse et thérapies apparentées (ISO 13958:2014);
Version allemande et anglaise FprEN ISO 13958:2015

Anwendungswarnvermerk

Dieser Norm-Entwurf mit Erscheinungsdatum 2015-04-17 wird der Öffentlichkeit zur Prüfung und
Stellungnahme vorgelegt.

Weil die beabsichtigte Norm von der vorliegenden Fassung abweichen kann, ist die Anwendung dieses
Entwurfes besonders zu vereinbaren.

Stellungnahmen werden erbeten

- vorzugsweise online im Norm-Entwurfs-Portal des DIN unter www.entwuerfe.din.de bzw. für Norm-Entwürfe der DKE auch im Norm-Entwurfs-Portal der DKE unter www.entwuerfe.normenbibliothek.de, sofern dort wiedergegeben;
- oder als Datei per E-Mail an named@din.de möglichst in Form einer Tabelle. Die Vorlage dieser Tabelle kann im Internet unter www.din.de/stellungnahme oder für Stellungnahmen zu Norm-Entwürfen der DKE unter www.dke.de/stellungnahme abgerufen werden;
- oder in Papierform an den DIN-Normenausschuss Medizin (NAMed), 10772 Berlin (Hausanschrift: Burggrafenstr. 6, 10787 Berlin).

Die Empfänger dieses Norm-Entwurfs werden gebeten, mit ihren Kommentaren jegliche relevanten
Patentrechte, die sie kennen, mitzuteilen und unterstützende Dokumentationen zur Verfügung zu stellen.

Gesamtumfang 70 Seiten

DIN-Normenausschuss Medizin (NAMed)

Nationales Vorwort

Der Text von ISO 13958:2014 wurde vom Technischen Komitee ISO/TC 150 „Implants for surgery“ der Internationalen Organisation für Normung (ISO) erarbeitet und als FprEN ISO 13958:2015 durch das Technische Komitee CEN/TC 205 „Nicht aktive Medizinprodukte“ übernommen, dessen Sekretariat vom DIN (Deutschland) gehalten wird.

Das zuständige deutsche Gremium ist der Arbeitsausschuss NA 063-01-03 AA „Extrakorporaler Kreislauf, Apparate und Einmalartikel“ im DIN-Normenausschuss Medizin (NAMed).

Um Zweifelsfälle in der Übersetzung auszuschließen, ist die englische Originalfassung der FprEN ISO 13958:2015 beigelegt. Die Nutzungsbedingungen für den deutschen Text des Norm-Entwurfes gelten gleichermaßen auch für den englischen Text.

Änderungen

Gegenüber DIN EN 13867:2009-09 wurden folgende Änderungen vorgenommen:

- a) die Norm wird inhaltlich durch ISO 13958:2014 vollständig ersetzt.

Konzentrate für Hämodialyse und ähnliche Therapien (ISO 13958:2014)

Concentrés pour hémodialyse et thérapies apparentées (ISO 13958:2014)

Concentrates for haemodialysis and related therapies (ISO 13958:2014)

ICS:

Deskriptoren

Dokument-Typ: Europäische Norm
Dokument-Untertyp:
Dokument-Stage: einstufiges Annahmeverfahren
Dokument-Sprache: D

STD Version 2.5a

Inhalt

Seite

Vorwort	4
Einleitung.....	5
1 Anwendungsbereich	6
2 Normative Verweisungen	6
3 Begriffe	6
4 Anforderungen	12
4.1 Konzentrate	12
4.1.1 Physikalischer Zustand.....	12
4.1.2 Konzentrationen an gelösten Stoffen.....	13
4.1.3 Wasser	13
4.1.4 Bakteriologie von Konzentraten.....	13
4.1.5 Endotoxingehalte.....	14
4.1.6 Füllmenge	14
4.1.7 Chemische Reinheit	14
4.1.8 Feststoffe.....	14
4.1.9 Zusätze — „Aufstockungen“	14
4.1.10 Behälter.....	14
4.1.11 In Sammellieferung bezogene Konzentrate	14
4.1.12 Konzentratgeneratoren	15
4.2 Betriebsmittel.....	15
4.3 Systeme zum Mischen des Konzentrats in einer Dialyseeinrichtung	15
4.3.1 Allgemeines.....	15
4.3.2 Werkstoffkompatibilität.....	15
4.3.3 Desinfektionsschutz.....	15
4.3.4 Sicherheitsanforderungen	16
4.3.5 Sammel-Speicherbehälter.....	16
4.3.6 Ultraviolett-Bestrahlungsanlagen	16
4.3.7 Rohrleitungssysteme	17
4.3.8 Anforderungen an die elektrische Sicherheit	17
5 Prüfungen	17
5.1 Allgemeines.....	17
5.2 Konzentrate	17
5.2.1 Physikalischer Zustand.....	17
5.2.2 Konzentrationen an gelösten Stoffen.....	17
5.2.3 Wasser	18
5.2.4 Bakteriologie von Bicarbonatkonzentraten	18
5.2.5 Endotoxinehalte	18
5.2.6 Füllmenge	19
5.2.7 Chemische Reinheit	19
5.2.8 Feststoffe.....	19
5.2.9 Zusätze — „Aufstockungen“	19
5.2.10 Behälter.....	19
5.2.11 In Sammellieferung bezogene Konzentrate	19
5.2.12 Konzentratgeneratoren	19
5.3 Betriebsmittel.....	19
5.4 Systeme zum Mischen des Konzentrats in einer Dialyseeinrichtung	20
5.4.1 Allgemeines.....	20

5.4.2	Werkstoffkompatibilität.....	20
5.4.3	Desinfektionsschutz.....	20
5.4.4	Sicherheitsanforderungen.....	20
5.4.5	Sammel-Speicherbehälter	20
5.4.6	Ultraviolett-Bestrahlungsanlagen	20
5.4.7	Rohrleitungssysteme	20
5.4.8	Anforderungen an die elektrische Sicherheit.....	21
6	Kennzeichnung.....	21
6.1	Allgemeines	21
6.2	Allgemeine Anforderungen an die Kennzeichnung von Konzentraten	21
6.3	Anforderungen an die Kennzeichnung von flüssigen Konzentraten.....	22
6.4	Anforderungen an die Kennzeichnung von pulverförmigen Konzentraten	23
6.5	Zusatzstoffe	23
6.6	Anforderungen an die Kennzeichnung von Konzentratgeneratoren	23
6.7	Kennzeichnung von Konzentratmischsystemen	24
6.7.1	Allgemeines	24
6.7.2	Produktliteratur für Konzentratmischer	25
Anhang A (informativ) Begründung für die Entwicklung und die Bestimmungen dieser Internationalen Norm		26
A.1	Anwendungsbereich	26
A.2	Anforderungen.....	27
A.2.1	Allgemeines	27
A.2.2	Betriebsmittel.....	30
A.3	Kennzeichnung.....	31
A.3.1	Allgemeines	31
A.3.2	Anforderungen an die Kennzeichnung von flüssigen Konzentraten.....	31
A.3.3	Anforderungen an die Kennzeichnung von pulverförmigen Konzentraten	31
Anhang ZA (informativ) Zusammenhang zwischen dieser internationalen Norm und den grundlegenden Anforderungen der EU-Richtlinie 93/42/EWG über Medizinprodukte		32
Literaturhinweise		34

Vorwort

Der Text von ISO 13958:2014 wurde vom Technischen Komitee ISO/TC 150 „Surgical implants“ der Internationalen Organisation für Normung (ISO) erarbeitet und als FprEN ISO 13958:2015 durch das Technische Komitee CEN/TC 205 „Nicht aktive Medizinprodukte“ übernommen, dessen Sekretariat vom DIN gehalten wird.

Dieses Dokument ist derzeit zum einstufigen Annahmeverfahren vorgelegt.

Dieses Dokument wird EN 13868:2002 ersetzen.

Dieses Dokument wurde unter einem Mandat erarbeitet, das die Europäische Kommission und die Europäische Freihandelszone dem CEN erteilt haben, und unterstützt grundlegende Anforderungen der EU-Richtlinien.

Zum Zusammenhang mit EU-Richtlinien siehe informativen Anhang ZA, der Bestandteil dieses Dokuments ist.

Anerkennungsnotiz

Der Text von ISO 13958:2014 wurde vom CEN als FprEN ISO 13958:2015 ohne irgendeine Abänderung genehmigt.

Einleitung

Die in dieser Internationalen Norm festgelegten Anforderungen und Ziele werden helfen, die wirksame und sichere Leistung von Hämodialysekonzentraten und verwandten Materialien sicherzustellen. Diese Internationale Norm widerspiegelt die umfassenden Anstrengungen der involvierten Ärzte, Bioingenieure, Krankenschwestern und -pfleger, Dialysetechniker und Dialysepatienten in Konsultation mit Geräteherstellern und Regierungsvertretern, eine Norm für Leistungsstufen zu erarbeiten, die zum Zeitpunkt der Veröffentlichung der Norm vernünftigerweise erreichbar waren. Der hinsichtlich der Erarbeitung freiwillig angewendeter Normen zu Medizinprodukten verwendete Begriff „Konsens“ impliziert nicht eine einheitliche Meinung, sondern reflektiert den in einigen Fällen, in denen verschiedene Interessen miteinander in Einklang gebracht werden müssen, erforderlichen Kompromiss.

In der gesamten vorliegenden Internationalen Norm werden Empfehlungen hinsichtlich der Anwendung von Wasser mit ISO-Qualität gemacht. Daher empfiehlt es sich, die ISO 13959 parallel mit dieser Internationalen Norm zu überarbeiten.

Die vorliegende Internationale Norm behandelt nicht die zur klinischen Dialyse von Patienten eingesetzte Dialysierflüssigkeit. Dialysierflüssigkeit wird von der ISO 11663 abgedeckt. Die Herstellung der Dialysierflüssigkeit umfasst die Dosierung von Konzentraten und Wasser am Krankenbett oder in einem zentralen Dialysierflüssigkeits-Zufuhrsystem. Obwohl die Anforderungen an die Kennzeichnung der Dialysierflüssigkeit auf dem Etikett des Konzentrats angegeben sind, liegt es in der Verantwortung des Anwenders, den ordnungsgemäßen Einsatz sicherzustellen.

Weiterhin behandelt die vorliegende Internationale Norm keine Hämodialyseausrüstung; diese wird von IEC 60601-2-16:2012 abgedeckt.

Die in dieser Internationalen Norm verwendeten Verbformen entsprechen dem in den ISO/IEC-Richtlinien, Teil 2, Anhang H, beschriebenen Gebrauch. Für die Anwendung dieser Internationalen Norm gilt hinsichtlich der Hilfsverben Folgendes:

- „muss/müssen“ bedeutet, dass die Übereinstimmung mit einer Anforderung oder einer Prüfung Pflicht ist, um mit dieser Internationalen Norm übereinzustimmen;
- „sollte(n)“ bedeutet, dass eine Übereinstimmung mit einer Anforderung oder Prüfung empfohlen wird, jedoch nicht Pflicht ist, um mit dieser Internationalen Norm übereinzustimmen;
- „dürfen/können“ wird verwendet, um einen zulässigen Weg zum Erzielen der Übereinstimmung mit einer Anforderung oder Prüfung zu beschreiben.

1 Anwendungsbereich

Diese Internationale Norm legt Mindestanforderungen an die in der Hämodialyse und verwandten Therapien eingesetzten Konzentrate fest. Für die Anwendung dieser Internationalen Norm handelt es sich bei „Konzentraten“ um Gemische aus Chemikalien und Wasser oder Chemikalien in Form trockener Pulver oder anderer hochkonzentrierter Medien, die zum Endanwender befördert werden, um Dialysierflüssigkeit für die Durchführung der Hämodialyse und verwandter Therapien herzustellen. Diese Internationale Norm richtet sich an die Hersteller derartiger Konzentrate. An mehreren Stellen wurde es in dieser Internationalen Norm erforderlich, auf die durch den Endanwender hergestellte Dialysierflüssigkeit einzugehen, um die Anforderungen an die Herstellung der Konzentrate näher erläutern zu können. Da der Hersteller der Konzentrate keine Kontrolle über die fertige Dialysierflüssigkeit hat, dient jede Bezugnahme auf die Dialysierflüssigkeit lediglich der Erläuterung und stellt keine Anforderung an den Hersteller dar.

Die vorliegende Internationale Norm behandelt Konzentrate in sowohl flüssiger als auch Pulverform. Ebenso behandelt werden Zusätze, auch als Aufstockung bezeichnet, bei denen es sich um Chemikalien handelt, die zum Konzentrat hinzugefügt werden dürfen, um die Konzentration an einem oder mehreren der vorliegenden Ionen im Konzentrat und damit in der fertigen Dialysierflüssigkeit zu erhöhen. Diese Internationale Norm enthält auch Anforderungen an die Ausrüstung zum Mischen von Säure und Bicarbonatpulver zum Konzentrat beim Endanwender.

Konzentrate, die in der Dialyseeinrichtung aus vorverpackten Salzen und Wasser für die Anwendung in der Einrichtung hergestellt werden, sind vom Anwendungsbereich dieser Internationalen Norm ausgenommen. Obwohl diese Internationale Norm Bezug auf Dialysierflüssigkeiten nimmt, behandelt sie keine vom Endanwender hergestellten Dialysierflüssigkeiten. Ebenfalls ausgenommen vom Anwendungsbereich dieser Internationalen Norm sind Anforderungen an die Häufigkeit der Überwachung der Reinheit des Wassers, das durch die Dialyseeinrichtung zur Herstellung der Dialysierflüssigkeit verwendet wird. ISO 23500 enthält Empfehlungen des für diese Internationale Norm verantwortlichen technischen Komitees hinsichtlich der Überwachung der Wasserqualität. Die vorliegende Internationale Norm behandelt keine Beutel, die sterile Dialysierflüssigkeit enthalten, oder sorbensbasierte Dialysierflüssigkeits-Wiederaufbereitungssysteme, in denen kleine Volumina der Dialysierflüssigkeit wiederaufbereitet und wieder in Umlauf gebracht werden.

2 Normative Verweisungen

Die folgenden Dokumente, die in diesem Dokument teilweise oder als Ganzes zitiert werden, sind für die Anwendung dieses Dokuments erforderlich. Bei datierten Verweisungen gilt nur die in Bezug genommene Ausgabe. Bei undatierten Verweisungen gilt die letzte Ausgabe des in Bezug genommenen Dokuments (einschließlich aller Änderungen).

ISO 11663, *Quality of dialysis fluid for haemodialysis and related therapies*

ISO 13959, *Water for haemodialysis and related therapies*

ISO 14971, *Medical devices — Application of risk management to medical devices*

IEC 60601-1, *Medical electrical equipment — Part 1: General requirements for basic safety and essential performance*

IEC 61010-1, *Safety requirements for electrical equipment for measurement, control, and laboratory use — Part 1: General requirements*

3 Begriffe

Für die Anwendung dieses Dokuments gelten die folgenden Begriffe.

3.1

Acetatkonzentrat

konzentrierte Lösung aus Salzen, die Acetat enthält und nach Verdünnung mit Dialysewasser eine bicarbonatfreie Dialysierflüssigkeit zur Anwendung in der Dialyse ergibt

Anmerkung 1 zum Begriff: Acetatkonzentrat darf Glucose enthalten.

Anmerkung 2 zum Begriff: Natriumacetat wird anstelle von Natriumbicarbonat als Puffer verwendet.

Anmerkung 3 zum Begriff: Acetatkonzentrat wird als Einzelkonzentrat eingesetzt.

3.2

Säurekonzentrat

A-Konzentrat

angesäuertes konzentriertes Gemisch aus Salzen, das nach Verdünnung mit Dialysewasser und Bicarbonatkonzentrat eine Dialysierflüssigkeit für den Einsatz in der Dialyse ergibt

Anmerkung 1 zum Begriff: Die Benennung „Säure“ bezieht sich auf die geringe Säuremenge (beispielsweise Essigsäure oder Citronensäure), die Teil des Konzentrats ist.

Anmerkung 2 zum Begriff: Das Säurekonzentrat darf Glucose enthalten.

Anmerkung 3 zum Begriff: Das Säurekonzentrat darf die Form einer Flüssigkeit, eines trockenen Pulvers, anderer hochkonzentrierter Medien oder einer Kombination dieser Formen aufweisen.

3.3

Eingriffsgrenze

Konzentration eines Schadstoffs, bei der Schritte eingeleitet werden sollten, um den Trend zu höheren, nicht annehmbaren Gehalten zu unterbrechen

3.4

Zusatz

Aufstockung

geringe Menge einer einzelnen Chemikalie, die, wenn sie zum Konzentrat hinzugefügt wird, die Konzentration an einer einzelnen vorliegenden Chemikalie um den Wert erhöht, der auf der Verpackung des Zusatzes angegeben ist

3.5

Batch-System

Vorrichtung, in der die gesamte Dialysierflüssigkeit vor jeder Dialysesitzung hergestellt wird

3.6

Bicarbonatkonzentrat

B-Konzentrat

konzentrierte Natriumbicarbonat-Zubereitung, die nach Verdünnung mit Dialysewasser und Säurekonzentrat eine Dialysierflüssigkeit für den Einsatz in der Dialyse ergibt

Anmerkung 1 zum Begriff: Natriumbicarbonat ist auch als Natriumhydrogencarbonat bekannt.

Anmerkung 2 zum Begriff: Einige Bicarbonatkonzentrate enthalten auch Natriumchlorid.

Anmerkung 3 zum Begriff: Bicarbonatkonzentrat kann die Form einer Flüssigkeit oder eines trockenen Pulvers aufweisen.

Anmerkung 4 zum Begriff: Trockenes Natriumbicarbonat ohne zugesetztes Natriumchlorid wird auch in Konzentratgeneratoren eingesetzt, um eine konzentrierte Natriumbicarbonatlösung herzustellen, die im Dialysegerät zur Herstellung der Dialysierflüssigkeit eingesetzt wird.

3.7

Bicarbonat-Dialysierflüssigkeit

Dialysierflüssigkeit, die physiologische oder höhere Konzentrationen an Bicarbonat enthält

Anmerkung 1 zum Begriff: Bicarbonat-Dialysierflüssigkeit wird im Allgemeinen aus zwei Konzentraten hergestellt: einem, das Bicarbonat enthält, und einem, das Säure und andere Elektrolyte enthält. Siehe *Säurekonzentrat* (3.2) und *Bicarbonatkonzentrat* (3.6).

3.8

Biofilm

sesshafte Gemeinschaft mikrobieller Herkunft, charakterisiert durch Zellen, die irreversibel mit einem Substrat oder einer Grenzfläche oder miteinander verbunden und in einer Matrix aus durch sie selbst erzeugten extrazellulären polymeren Stoffen eingebettet sind und in Hinblick auf die Wachstumsrate und die genetische Transkription einen veränderten Phänotyp aufweisen

Anmerkung 1 zum Begriff: Die Matrix, ein schleimiges Material aus dem Sekret der Zellen, schützt die Bakterien gegen Antibiotika und chemische Desinfektionsmittel.

Anmerkung 2 zum Begriff: Ein bestimmtes Ausmaß der Bildung eines Biofilms gilt in Dialysewassersystemen als unvermeidbar. Wenn das Ausmaß des Biofilms jedoch derart ist, dass die Eingriffsgrenzen für Mikroorganismen und Endotoxine im Dialysewasser nicht routinemäßig eingehalten werden können, ist der Betrieb des Systems aus medizinischer und technischer Sicht beeinträchtigt. Dieses Ausmaß der Bildung eines Biofilms wird häufig als Biofouling (biologische Verunreinigung) bezeichnet.

3.9

Sammellieferung

Lieferung großer Konzentratbehälter an eine Dialyseeinrichtung

Anmerkung 1 zum Begriff: Die Sammellieferung umfasst Behälter wie Fässer, die in der Einrichtung des Anwenders in einen Speicherbehälter abgepumpt werden können. Alternativ können die Fässer in der Einrichtung verbleiben und genutzt werden, um Zwischenbehälter zu füllen, mit denen das Konzentrat zu den Dialysegeräten befördert wird. Die Sammellieferung kann auch große Behälter für den direkten Anschluss an ein zentrales Konzentrat-Zufuhrsystem umfassen.

Anmerkung 2 zum Begriff: Die Sammellieferung umfasst auch Konzentrate in Form eines trockenen Pulvers für den Einsatz mit einem geeigneten Konzentratmischer.

3.10

zentrales Konzentratsystem

System, mithilfe dessen Konzentrate an einem zentralen Ort hergestellt und/oder gespeichert werden, um später an die Einsatzorte befördert zu werden

3.11

zentrales Dialysierflüssigkeits-Zufuhrsystem

System, das an einem zentralen Punkt aus Dialysewasser und -konzentrat oder Pulver Dialysierflüssigkeit erzeugt und die Dialysierflüssigkeit von dem zentralen Punkt aus an einzelne Dialysegeräte verteilt

3.12

Konzentratgenerator

System, bei dem das Konzentrat dem Anwender in Form eines Pulvers in einem Behälter bereitgestellt wird, der für den Anschluss an das Dialysegerät geeignet ist, für das er bestimmungsgemäß vorgesehen ist, und bei dem das Pulver dann durch das Dialysegerät in eine konzentrierte Lösung umgewandelt wird

Anmerkung 1 zum Begriff: Die durch den Konzentratgenerator hergestellte Lösung wird durch das Dialysegerät verwendet, um die dem Dialysator zugeführte fertige Dialysierflüssigkeit herzustellen.

3.13

Konzentratmischer

Mischer zur Herstellung von Dialysekonzentrat oder Dialysierflüssigkeit in einer Dialyseeinrichtung

3.14

Gerät

einzelne Wasserreinigungseinheit, z. B. Enthärtungsanlage, Kohlenstoffbett, Umkehrosmoseeinheit oder Entsalzungsanlage

Anmerkung 1 zum Begriff: Diese Benennung ist synonym mit der Benennung „Komponente“, wie sie durch die US Food and Drug Administration angewendet wird (siehe Literaturhinweis [15]).

3.15

Dialysierflüssigkeit

Dialysat

Dialyselösung

wässrige Lösung, die Elektrolyte sowie üblicherweise einen Puffer und Glucose enthält und dafür vorgesehen ist, während der Hämodialyse gelöste Stoffe mit dem Blut auszutauschen

Anmerkung 1 zum Begriff: Die Benennung „Dialysierflüssigkeit“ bezeichnet in der gesamten vorliegenden Internationalen Norm die aus Dialysewasser und -konzentraten hergestellte Flüssigkeit, die durch das Dialysierflüssigkeits-Zufuhrsystem zum Dialysator befördert wird. In einigen Ländern werden anstelle der Benennung „Dialysierflüssigkeit“ Ausdrücke wie „Dialysat“ oder „Dialyselösung“ verwendet; um Verwechslungen zu vermeiden, wird jedoch davon abgeraten.

Anmerkung 2 zum Begriff: Die in den Dialysator eintretende Dialysierflüssigkeit wird als „frische Dialysierflüssigkeit“ bezeichnet, die den Dialysator verlassende Dialysierflüssigkeit als „verbrauchte Dialysierflüssigkeit“.

Anmerkung 3 zum Begriff: Dialysierflüssigkeit umfasst nicht die bei einigen Nierenersatztherapien, wie z. B. der Hämodiafiltration und der Hämofiltration, zum Einsatz kommenden vorverpackten parenteralen Flüssigkeiten.

3.16

Dialysierflüssigkeits-Zufuhrsystem

Gerät zur Online-Herstellung von Dialysierflüssigkeit aus Dialysewasser und -konzentraten oder zur Speicherung und Verteilung vorgemischter Dialysierflüssigkeit; Zirkulation der Dialysierflüssigkeit durch den Dialysator; Überwachung der Dialysierflüssigkeit auf deren Temperatur, Leitfähigkeit (oder einen gleichwertigen Parameter), Druck, Durchfluss sowie Blutleckagen und zur Verhinderung der Dialyse während der Desinfektion oder Reinigung

Anmerkung 1 zum Begriff: Die Benennung umfasst Vorratsbehälter, Rohrleitungen, Dosiervorrichtungen für die Dialysierflüssigkeit sowie Monitore und die zugehörigen Alarmer und Steuer- und Regeleinrichtungen, die als System für die vorstehend aufgeführten Zwecke zusammengesetzt werden.

Anmerkung 2 zum Begriff: Bei dem Dialysierflüssigkeits-Zufuhrsystem kann es sich um einen integralen Bestandteil eines Einzelpatienten-Dialysegeräts oder ein zentrales Herstellungssystem handeln, das mehrere am Krankenbett befindliche Überwachungssysteme versorgt.

Anmerkung 3 zum Begriff: Dialysierflüssigkeits-Zufuhrgeräte sind auch als Dosiersysteme und Dialysierflüssigkeits-Versorgungssysteme bekannt.

3.17

Dialysewasser

Wasser, das aufbereitet wurde, um die Anforderungen der ISO 13959 zu erfüllen, und das für den Einsatz in Hämodialyseanwendungen geeignet ist, einschließlich der Herstellung der Dialysierflüssigkeit, Wiederaufbereitung der Dialysatoren, Herstellung der Konzentrate und Herstellung der Substitutionsflüssigkeit für konvektive Online-Therapien

3.18

Desinfektion

Zerstörung pathogener und sonstiger Arten von Mikroorganismen durch thermische oder chemische Verfahren

Anmerkung 1 zum Begriff: Bei der Desinfektion handelt es sich um einen weniger letalen Prozess als die Sterilisation, da sie die meisten bekannten pathogenen Mikroorganismen, jedoch nicht notwendigerweise sämtliche mikrobiellen Formen zerstört.

3.19

Endotoxin

Hauptbestandteil der äußeren Zellwand gramnegativer Bakterien

Anmerkung 1 zum Begriff: Endotoxine sind Lipopolysaccharide, die aus einer kovalent an das Lipid A gebundenen Polysaccharidkette bestehen. Endotoxine können sowohl die humorale als auch die zelluläre Wirtsabwehr akut aktivieren, was zu einem Syndrom führt, das durch Fieber, Zittern, Schüttelfrost, niedrigen Blutdruck, Multiorganversagen und sogar Tod charakterisiert ist, sofern sie in ausreichend hoher Dosis in den Blutkreislauf eindringen können [siehe auch *Pyrogen* (3.30)].

3.20

Endotoxineinheiten

EU
en: endotoxin units
Einheiten, die bei der Prüfung auf Endotoxine auf der Grundlage des *Limulus*-Amöbozyten-Lysat- (LAL-)Tests analysiert werden

Anmerkung 1 zum Begriff: Da die Aktivität der Endotoxine von den Bakterien abhängt, aus denen sie stammen, wird ihre Aktivität als Standard-Endotoxin bezeichnet.

Anmerkung 2 zum Begriff: In einigen Ländern werden Endotoxinkonzentrationen in Internationalen Einheiten (IU, en: international units) angegeben. Seit der Harmonisierung der Endotoxin-Assays gelten EU und IU als äquivalent.

3.21

Germizid

keimtötendes Mittel
Agens, das Mikroorganismen abtötet

3.22

Hämodiafiltration

Form der Nierenersatztherapie, bei der gelöste Abfallprodukte durch eine Kombination aus Diffusion und Konvektion durch eine Hochflussmembran (High-Flux-Membran) aus dem Blut entfernt werden

Anmerkung 1 zum Begriff: Die Entfernung gelöster Stoffe durch Diffusion wird durch die Nutzung eines Dialysierflüssigkeit-Stromes wie bei der Hämodialyse erreicht. Die Entfernung gelöster Stoffe durch Konvektion erfolgt durch zusätzliche Ultrafiltration über die hinaus, die zur Erreichung des gewünschten Masseverlusts erforderlich ist; das Flüssigkeitsgleichgewicht wird durch Infusion einer Ersatzlösung in das Blut entweder vor dem Dialysator (Hämodiafiltration mit Prädilution), hinter dem Dialysator (Hämodiafiltration mit Postdilution) oder eine Kombination aus beiden (Hämodiafiltration mit gemischter Dilution) aufrechterhalten.

3.23

Hämodialyse

Form der Nierenersatztherapie, bei der gelöste Abfallprodukte vorwiegend durch Diffusion aus dem auf einer Seite einer Membran fließenden Blut in die auf der anderen Seite fließende Dialysierflüssigkeit entfernt werden

Anmerkung 1 zum Begriff: Eine Entfernung von Flüssigkeit, die ausreicht, um den gewünschten Masseverlust zu erreichen, ergibt sich durch Erzeugung eines hydrostatischen Druckgefälles über die Membran. Diese Entfernung von Flüssigkeit führt zu einer gewissen zusätzlichen Entfernung von gelösten Abfallprodukten, insbesondere bei gelösten Stoffen mit höherer Molekülmasse.

3.24

Hämofiltration

Form der Nierenersatztherapie, bei der gelöste Abfallprodukte durch Konvektion aus dem Blut entfernt werden

Anmerkung 1 zum Begriff: Der konvektive Transport wird durch Ultrafiltration durch eine Hochflussmembran erreicht. Das Flüssigkeitsgleichgewicht wird durch Infusion einer Ersatzlösung in das Blut entweder vor dem Hämofilter (Hämofiltration mit Prädilution), hinter dem Hämofilter (Hämofiltration mit Postdilution) oder eine Kombination aus beiden (Hämofiltration mit gemischter Dilution) aufrechterhalten.

Anmerkung 2 zum Begriff: Bei der Hämofiltration liegt kein Dialysierflüssigkeitsstrom vor.

3.25

Limulus-Amöbozyten-Lysat-Test

LAL-Test

Assay zum Nachweis von Endotoxinen

Anmerkung 1 zum Begriff: Bei dem Nachweisverfahren wird die chemische Reaktion eines Extrakts von Blutzellen eines Pfeilschwanzkrebses (*Limulus polyphemus*) auf Endotoxine genutzt.

Anmerkung 2 zum Begriff: Zum Nachweis von Endotoxinen darf auch Amöbozyten-Lysat eines zweiten Pfeilschwanzkrebses, *Tachyplesus tridentatus*, genutzt werden.

3.26

Hersteller

Instanz, die ein Fertigprodukt entwirft, herstellt, fertigt, zusammenbaut oder verarbeitet

Anmerkung 1 zum Begriff: Hersteller umfassen, ohne darauf beschränkt zu sein, Instanzen, die die Funktionen der vertraglichen Sterilisation, Installation, Neukennzeichnung, Wiederaufarbeitung, Neuverpackung oder Entwicklung auf der Grundlage von Spezifikationen sowie der Ausgangsverteilung an externe Instanzen zur Durchführung dieser Funktionen ausführen. Die Benennung umfasst nicht die Herstellung von Konzentraten aus vorverpackten trockenen Chemikalien in einer Dialyseeinrichtung oder die Handhabung von Sammelkonzentraten in einer Dialyseeinrichtung nach der Übertragung der Verantwortung für das Konzentrat vom Hersteller an den Anwender.

3.27

mikrobiologische Kontamination

Kontamination mit jeglicher Form von Mikroorganismen (z. B. Bakterien, Hefen, Pilzen und Algen) oder mit den Nebenprodukten lebender oder toter Organismen, wie z. B. Endotoxine, Exotoxine und cyanobakterielle Toxine (abgeleitet aus blaugrünen Algen)

3.28

nicht pyrogen

keine pyrogene Reaktion hervorrufend

Anmerkung 1 zum Begriff: Historisch wurde der pyrogene Dosisgrenzwert von 5 EU/kg/h (Minstdosis, die Fieber hervorruft) genutzt, um die Endotoxingrenzwerte für Geräte und injizierbare Medikamente festzusetzen.

Anmerkung 2 zum Begriff: Das verabreichte Flüssigkeitsvolumen sollte nicht das Volumen überschreiten, das zu einer Gesamtdosis an Endotoxinen von ≥ 5 EU/kg/h führen würde.

Anmerkung 3 zum Begriff: Diese Definition gilt für mithilfe von Online-Verfahrensweisen hergestellte Flüssigkeiten, z. B. Substitutions- und Priming-Flüssigkeiten.

Anmerkung 4 zum Begriff: Das üblicherweise angewendete Gel-Clot-Verfahren weist eine Empfindlichkeitsgrenze von 0,03 EU/ml auf.

3.29

Dosiersystem

Proportionierungssystem

Vorrichtung zur Dosierung von Dialysewasser und Hämodialysekonzentrat zur Herstellung von Dialysierflüssigkeit

3.30

Pyrogen

Fieber erzeugender Stoff

Anmerkung 1 zum Begriff: Bei Pyrogenen handelt es sich meistens um Lipopolysaccharide aus gramnegativen Bakterien [siehe auch *Endotoxin* (3.19)].

3.31

Natriumhypochlorit

Chemikalie zur Desinfektion von Hämodialysesystemen

Anmerkung 1 zum Begriff: Handelsübliche Natriumhypochloritlösungen sind in verschiedenen Ländern unter Benennungen wie Bleiche und Javellauge bekannt. Diese Lösungen werden für die Desinfektion bei Konzentrationen eingesetzt, die durch die Gerätehersteller empfohlen werden.

3.32

steril

frei von lebensfähigen Mikroorganismen

Anmerkung 1 zum Begriff: Die Benennung „steril“ kann verwendet werden, um eine verpackte Lösung zu beschreiben, die unter Anwendung eines Prozesses der Sterilisation in der Endverpackung hergestellt wurde, der entsprechend den Verfahren der anwendbaren Pharmakopöe validiert wurde. Ein Prozess der Sterilisation in der Endverpackung wird üblicherweise als Prozess definiert, der zu einem Sterilitätssicherheitsniveau (SAL, en: sterility assurance level) von 10^{-6} führt, d. h. zu einer Sicherstellung einer Chance von weniger als eins zu einer Million, dass lebensfähige Mikroorganismen in einem sterilisierten Gegenstand vorliegen.

Anmerkung 2 zum Begriff: Alternativ kann die Benennung „steril“ zur Beschreibung einer Lösung verwendet werden, die für den unmittelbaren Einsatz in einem kontinuierlichen Prozess, wie der Filtration, hergestellt wird, der entsprechend den Verfahren der anwendbaren Pharmakopöe validiert wurde, um eine Lösung zu erzeugen, die über die validierte Lebensdauer des Filters frei von Mikroorganismen ist.

3.33

Speicherbehälter

Behälter in der Einrichtung des Anwenders, der der Speicherung von Dialysewasser oder -konzentraten aus Sammelieferungen oder von Konzentraten dient, die in der Einrichtung des Anwenders in großen Mengen aus Pulver und Dialysewasser hergestellt werden

3.34

Substitutionsflüssigkeit

bei Behandlungen der Hämodifiltration und der Hämodiafiltration eingesetzte Flüssigkeit, die als Ersatz für die durch Filtration aus dem Blut entfernte Flüssigkeit direkt in das Blut des Patienten infundiert wird

Anmerkung 1 zum Begriff: Die Substitutionsflüssigkeit wird auch als Substitutionslösung oder Ersatzlösung bezeichnet.

Anmerkung 2 zum Begriff: Die Substitutionsflüssigkeit kann auch für die Bolusapplikation, das Priming eines extrakorporalen Blutkreislaufs sowie die Wiederzufuhr des Bluts in den Patienten am Ende einer Behandlung verwendet werden.

3.35

Anwender

Arzt bzw. dessen Vertreter oder im Gesundheitswesen tätige, qualifizierte Person mit der Verantwortung für das Verschreiben, die Herstellung und die Bereitstellung der Dialysierflüssigkeit

4 Anforderungen

4.1 Konzentrate

4.1.1 Physikalischer Zustand

Konzentrate für die Hämodialyse dürfen in trockener oder wässriger Form bereitgestellt werden. Die Verpackung darf für den direkten Einsatz mit einem einzelnen Dialysegerät oder für den Einsatz in Systemen vorgesehen sein, die mehrere Dialysegeräte versorgen (Sammelanwendung).

4.1.2 Konzentrationen an gelösten Stoffen

4.1.2.1 Konzentrationen an gelösten Stoffen in Flüssigkeit

Alle auf dem Etikett angegebenen Elektrolyte müssen mit einer Abweichung von $\pm 5\%$ bzw. $\pm 0,1$ mVal/l der angegebenen Konzentration (angegeben als Konzentrationen der Dialysierflüssigkeit) vorliegen, wobei der jeweils größere Wert gilt; ausgenommen ist Natrium, das mit einer Abweichung von $\pm 2,5\%$ in der auf dem Etikett angegebenen Konzentration vorliegen, bzw. müssen die Elektrolyte entsprechend den durch die lokal gültigen Verordnungen zugelassenen Spezifikationen vorliegen muss. Wird Glucose verwendet, muss sie (bei Messung als ordnungsgemäß verdünnte Dialysierflüssigkeit) mit einer Abweichung von $\pm 5\%$ bzw. $\pm 0,05$ g/l in der auf dem Etikett angegebenen Konzentration vorliegen, wobei der jeweils größere Wert gilt, bzw. entsprechend den durch die lokal gültigen Verordnungen zugelassenen Spezifikationen. Sofern Konzentrate nicht herkömmliche Bestandteile enthalten, z. B. Antioxidantien und Eisenverbindungen, müssen diese Bestandteile mit einer Abweichung von $\pm 5\%$ der Nennkonzentration vorliegen oder müssen in ihrer Konzentration den durch die lokal gültigen Verordnungen zugelassenen Spezifikationen entsprechen. Werden alternative, lokal zugelassene Abweichungen genutzt, müssen diese in vergleichbarer Weise angegeben und die Begründung für ihren Einsatz dokumentiert werden.

Die meisten Konzentrate werden unter Einsatz herkömmlicher Norm-Chemikalien, wie Natriumchlorid, Kaliumchlorid, Magnesiumchlorid, Calciumchlorid, Essigsäure, Glucose usw. hergestellt. Es sind neue Konzentrate verfügbar, bei denen bestimmte Chemikalien durch andere ersetzt wurden, beispielsweise wurde Citronensäure durch Essigsäure ersetzt. Ist dies der Fall, muss es ordnungsgemäß auf dem Etikett angegeben werden und die Konzentration der Ersatzchemikalien muss mit einer Abweichung von $\pm 5\%$ der Nennkonzentration entsprechen oder die Ersatzchemikalien müssen in ihrer Konzentration den durch die lokal gültigen Verordnungen zugelassenen Spezifikationen entsprechen. Werden alternative, lokal zugelassene Abweichungen genutzt, müssen diese in vergleichbarer Weise angegeben und die Begründung für ihren Einsatz dokumentiert werden.

4.1.2.2 Konzentrationen an gelösten Stoffen aus Pulver

Sind Konzentrate in trockener Form oder als Kombination aus trockener und flüssiger Form verpackt und werden sie nach der Gebrauchsanweisung des Herstellers gemischt, muss das fertige Konzentrat die Anforderungen nach 4.1.2.1 erfüllen.

4.1.3 Wasser

Die Qualität des für die Herstellung des Konzentrats verwendeten Wassers muss ISO 13959 entsprechen.

4.1.4 Bakteriologie von Konzentraten

4.1.4.1 Bakteriologie von Bicarbonatkonzentraten

Bicarbonat enthaltende Konzentrate, die in flüssiger Form bereitgestellt werden, sind in einem geschlossenen Behälter zu liefern und unter Anwendung eines Prozesses herzustellen, der für die Herstellung von Dialysierflüssigkeit validiert wurde, die bei Anwendung nach den Anweisungen des Herstellers die mikrobiologischen Anforderungen nach ISO 11663 erfüllt. Bicarbonatpulver, das für die Herstellung von Konzentraten in einer Dialyseeinrichtung vorgesehen ist, muss für die Herstellung von Dialysierflüssigkeit geeignet sein, die bei Anwendung nach den Anweisungen des Herstellers die mikrobiologischen Anforderungen nach ISO 11663 erfüllt.

4.1.4.2 Bakteriologie von Säurekonzentraten

Es liegen keine veröffentlichten Berichte zu Säurekonzentraten vor, die das Bakterienwachstum fördern; daher müssen sie nicht auf Bakterienwachstum geprüft werden.

4.1.5 Endotoxingehalte

Das Konzentrat muss unter Anwendung eines Prozesses formuliert und verpackt werden, der für die Herstellung von Dialysierflüssigkeit validiert wurde, die bei Anwendung nach den Anweisungen des Herstellers die endotoxinbezogenen Anforderungen nach ISO 11663 oder der anwendbaren Pharmakopöe erfüllt.

4.1.6 Füllmenge

Das überschüssige Füllvolumen von Flüssigkeitsbehältern und die überschüssige Füllmasse von Pulverbehältern, die mit Batch-Systemen für eine einzelne Dialysebehandlung eingesetzt werden, müssen innerhalb von 2 % des/der auf dem Etikett angegebenen Volumens/Masse liegen. Die Füllmasse von in Sammellieferung bezogenen pulverförmigen Konzentraten muss so sein, dass sie bei Mischen nach den Anweisungen des Herstellers flüssige Konzentrate ergibt, die die Anforderungen nach 4.1.2.1 erfüllen. Die Füllmasse eines Konzentratgenerators muss so sein, dass das Gerät bestimmungsgemäß funktioniert. Für alle weiteren Anwendungen muss das/die Füllvolumen/-masse ≥ 100 % des/der angegebenen Volumens/Masse betragen.

4.1.7 Chemische Reinheit

Alle Chemikalien müssen die Anforderungen der anwendbaren Pharmakopöe erfüllen, einschließlich aller anwendbaren Teile der allgemeinen Hinweise und der allgemeinen Anforderungen an Prüfungen und Assays. Sind alle weiteren Anforderungen erfüllt, dürfen einzelne Grenzwerte für Natrium, Kalium, Calcium, Magnesium und/oder den pH-Wert überschritten werden, vorausgesetzt es wird erforderlichenfalls eine Korrektur um das Vorliegen der entsprechenden Ionen in der fertigen Rezeptur vorgenommen. Außerdem müssen jegliche Anforderungen der Pharmakopöe an die Kennzeichnung der Chemikalien für den Einsatz in der Hämodialyse nicht erfüllt werden, wenn der Hersteller seine eigenen Prüfungen auf die Erfüllung der Anforderungen der anwendbaren Pharmakopöe durchführt.

4.1.8 Feststoffe

Das wässrige Dialysekonzentrat ist durch ein Partikelfilter mit einer Nenn-Porengröße von maximal 1 μm zu filtrieren. Das eingesetzte Partikelfilter muss mit einer Membran ausgestattet sein, von der sich keine Fasern lösen und die keine Materialien enthält, die bekanntermaßen ein Potential für Verletzungen beim Menschen aufweisen.

4.1.9 Zusätze — „Aufstockungen“

Werden Zusätze zugegeben, muss die Konzentration bei ordnungsgemäßer Verdünnung mit Wasser oder Konzentrat zu Werten führen, die mit einer massebezogenen Abweichung von ± 5 % dem auf dem Etikett angegebenen Wert entsprechen.

4.1.10 Behälter

Behälter, einschließlich der Verschlüsse, dürfen nicht auf eine Weise chemisch oder physikalisch mit dem Inhalt interagieren, dass sich die Wirkstärke, Reinheit oder Qualität des Konzentrats während Handhabung, Speicherung und Versand ändert. Die Verschlüsse der Behälter müssen Kontamination oder Verlust des Inhalts verhindern. Jeder Behälter muss mit seinem Inhalt gekennzeichnet sein. Ein Mittel zur Angabe des Inhalts ist die Anwendung eines geeigneten Symbols (siehe Tabelle 2).

4.1.11 In Sammellieferung bezogene Konzentrate

Werden Konzentrate in Sammellieferung bezogen, geht die Verantwortung für die Sicherstellung der Übereinstimmung mit dieser Internationalen Norm am rechtsgültigen Übergabepunkt der Lieferung vom Hersteller an den Anwender über. Sobald das Konzentrat vom Hersteller an den Anwender übergeben wurde, liegt es in der Verantwortung des Anwenders, einen nutzbaren Zustand des Produkts aufrechtzuerhalten, wobei auf angemessene Kennzeichnung und Schutz vor unbefugtem Zugriff zu achten ist.

4.1.12 Konzentratgeneratoren

Konzentratgeneratorsysteme umfassen Systeme, mit denen Pulver oder Pulver und hochkonzentrierte Flüssigkeiten zu einem Konzentrat gemischt werden, indem in einem für den Betrieb mit spezifischen Dialysegeräten vorgesehenen Behälter ein Schlicker oder eine konzentrierte Lösung erzeugt wird. Das Mischen erfolgt mithilfe eines automatischen dynamischen Dosiersystems innerhalb des Dialysierflüssigkeits-Zufuhrsystems. Da diese Konzentrate in Form eines Pulvers oder einer hochkonzentrierten Flüssigkeit in für bestimmte Geräte ausgelegten Behältern an den Anwender geliefert werden, liegt es in der Verantwortung des Herstellers des Konzentratgenerators, sicherzustellen, dass:

- alle auf Pulver anwendbaren Abschnitte dieses Dokuments berücksichtigt werden;
- der Behälter so mit den Geräten funktioniert, wie vom Hersteller der Geräte definiert;
- verhindert wird, dass ungelöstes Pulver in den Dialysierflüssigkeitsstrom gelangt.

4.2 Betriebsmittel

Betriebsmittel (z. B. Rohrleitungen, Speicher- und Verteilungssysteme) aus jeglichen Werkstoffen, die mit dem fertigen Konzentrat oder jeglichen Bestandteilen des Konzentrats in Kontakt kommen, dürfen nicht auf eine Weise physikalisch oder chemisch mit dem Produkt in Wechselwirkung treten, dass die Wirkstärke, Reinheit oder Qualität des dem Anwender zur Verfügung gestellten Konzentrats signifikant verändert werden. Beispiele für Werkstoffe, die nicht für Betriebsmittel genutzt werden sollten, umfassen Kupfer, Messing, Zink, galvanisch verzinkte Materialien und Aluminium.

4.3 Systeme zum Mischen des Konzentrats in einer Dialyseeinrichtung

4.3.1 Allgemeines

Die folgenden Anforderungen gelten für Systeme, wie z. B. zentrale Konzentratsysteme, die genutzt werden, um in einer Dialyseeinrichtung Säure- oder Bicarbonatkonzentrate aus Dialysewasser und Pulver oder anderen hochkonzentrierten Medien herzustellen.

4.3.2 Werkstoffkompatibilität

Die Werkstoffe jeglicher Bestandteile der Konzentratmischgeräte/-systeme (einschließlich Speicher- und Verteilungssystemen), die mit Konzentratlösungen in Kontakt kommen, dürfen nicht auf eine Weise physikalisch oder chemisch mit diesen in Wechselwirkung treten, dass deren Reinheit oder Qualität beeinträchtigt wird. Diese Bestandteile sind aus nichtreaktiven Werkstoffen (z. B. Kunststoff) oder geeignetem nichtrostendem Stahl zu fertigen. Die Nutzung von Werkstoffen, die bei der Hämodialyse bekanntermaßen toxisch wirken, z. B. Kupfer, Messing, Zink, galvanisch verzinkte Materialien und Aluminium, sind insbesondere verboten.

4.3.3 Desinfektionsschutz

4.3.3.1 Allgemeines

Wenn der Hersteller des Mischsystems chemische Desinfektionsmittel empfiehlt [siehe 6.7.2 k)], müssen Hilfsmittel zur Verfügung stehen, um das System vor dessen Einsatz zur Herstellung einer Konzentratcharge in Bezug auf Rückstände des Desinfektionsmittels wieder in einen sicheren Zustand zu bringen. Bei Formaldehyd müssen die Rückstände weniger als 3 mg/l, bei Natriumhypochlorit weniger als 0,1 mg/l und bei Ozon weniger als 0,1 mg/l betragen; bei einem handelsüblichen chemischen Germizid, bei dem es sich nicht um Formaldehyd, Natriumhypochlorit oder Ozon handelt, müssen die Rückstände unter dem durch den Hersteller des jeweiligen Germizids empfohlenen Wert liegen. Sofern der Hersteller chemische Desinfektionsmittel empfiehlt, muss er auch Verfahren zur Prüfung auf die Rückstände dieser empfehlen.

Wenn der Hersteller des Mischsystems Hochtemperatur-Desinfektion empfiehlt, muss ein Hilfsmittel zur Verfügung stehen, um das System vor dessen Einsatz zur Herstellung einer Konzentratcharge wieder auf eine sichere Temperatur zu bringen.

4.3.3.2 Störabschaltung des Systems

Erfolgt die Desinfektion automatisch mithilfe von chemischen Desinfektionsmitteln, Ozon oder Hochtemperaturverfahren, muss die Aktivierung des Desinfektionssystems ein Warnsystem aktivieren und es sollten Maßnahmen eingeleitet werden, die Hämodialysegeräte vom Konzentratherstellungs- und -verteilungssystem zu trennen.

4.3.4 Sicherheitsanforderungen

Jedes Konzentratmischgerät/-system muss die folgenden Mindest-Sicherheitsmerkmale aufweisen:

- a) Betriebs-RS müssen so angeordnet werden, dass die Gefahr des unbeabsichtigten Betriebs und Rückstellens von Funktionen auf ein Mindestmaß verringert wird;
- b) Verteilungs-Regeleinrichtungen müssen eindeutig etikettiert sein, um die Möglichkeit von Fehlern bei der Beförderung der Konzentrate auf ein Mindestmaß zu verringern.

4.3.5 Sammel-Speicherbehälter

Speicherbehälter für Bicarbonatkonzentrat sollten einen konischen oder schalenförmigen Boden aufweisen und der Abfluss sollte vom tiefsten Punkt des Bodens aus erfolgen. Speicherbehälter für Bicarbonat sollten mit einem dicht schließenden Deckel ausgestattet sein, um das Eintreten von Schadstoffen zu verhindern, und über ein hydrophobes 0,45-µm-Luftfilter entlüftet werden.

Starre, nicht biegsame Speicherbehälter für Säurekonzentrate dürfen einen flachen Boden aufweisen und sollten so entlüftet werden, dass eine Kontamination des Konzentrats mit Schmutz verhindert wird.

Speicherbehälter sollten keine Sichtschläuche umfassen, in denen sich Algen und Pilzen entwickeln können. Es müssen Hilfsmittel zur Verfügung stehen, um jeden Speicherbehälter in einem Konzentratverteilungssystem, der mikrobiologischer Kontamination unterliegt, wirksam desinfizieren zu können.

Die Desinfektion von Behältern für Säurekonzentrat ist normalerweise nicht erforderlich. Bicarbonatbehälter sollten jedoch häufig desinfiziert werden. Für die Speicherung von Säurekonzentraten dürfen alternative Sammelspeicherbehälter, wie z. B. Beutel/Säcke, verwendet werden.

4.3.6 Ultraviolett-Bestrahlungsanlagen

Sind Konzentratspeicher- und -verteilungssysteme mit einer Ultraviolett-Bestrahlungsanlage zur Kontrolle des Bakteriengehalts ausgestattet, müssen folgende Anforderungen erfüllt werden:

- a) die Ultraviolett-Bestrahlungsanlage muss Strahlung mit einer Wellenfrequenz von 254 nm abgeben;
- b) ist die Ultraviolett-Bestrahlungsanlage mit einem kalibrierten Messgerät für die Intensität der ultravioletten Strahlung ausgestattet, muss die Dosis ihrer Strahlungsenergie 16 mW s/cm², anderenfalls 30 mW s/cm² betragen;
- c) die Bemessung der Ultraviolett-Bestrahlungsanlage muss für die maximale Durchflussrate angemessen sein;
- d) die Ultraviolett-Bestrahlungsanlage muss mit einem Online-Monitor für den Ausgang an Strahlungsenergie ausgestattet sein, oder es ist die empfohlene Häufigkeit für den Ersatz der Lampe anzugeben;
- e) hinter der Ultraviolett-Bestrahlungsanlage muss ein Retentionsfilter für Endotoxine angeordnet sein.

4.3.7 Rohrleitungssysteme

Konzentratverteilungssysteme dürfen keine mikrobiologischen Schadstoffe in das Konzentrat eintragen. Konzentratverteilungssysteme müssen auf eine Weise ausgelegt und betrieben werden, die die bakterielle Vermehrung und die Biofilmbildung, die anfällige Konzentrate kontaminieren können, auf ein Mindestmaß beschränkt. Eine häufige Desinfektion von Bicarbonatkonzentrat-Verteilungssystemen ist eine Art, die bakterielle Vermehrung und die Biofilmbildung auf ein Mindestmaß zu verringern. Die Desinfektion von Rohrleitungssystemen für Säurekonzentrate ist üblicherweise nicht erforderlich, da Säurekonzentrate typischerweise bakteriostatisch sind.

4.3.8 Anforderungen an die elektrische Sicherheit

Sofern die Möglichkeit eines dauerhaften Flüssigkeitsweges zum Patienten besteht, der in der Lage ist, elektrischen Strom zu führen, muss das Gerät die Anforderungen nach IEC 60601-1 an die elektrische Sicherheit erfüllen. Ist das elektrische System vom Patienten isoliert, muss das Gerät die Anforderungen nach IEC 60601-1 an die elektrische Sicherheit erfüllen.

ANMERKUNG Es besteht die Möglichkeit eines dauerhaften Flüssigkeitsweges zum Patienten, der in der Lage ist, elektrischen Strom zu führen. Dessen Existenz ist abhängig vom Verteilungssystem und den Anweisungen des Herstellers hinsichtlich der Anwendung des Konzentratmischsystems. Zur maximalen Erhöhung der elektrischen Sicherheit werden zwei Fälle dargestellt: a) die Möglichkeit eines dauerhaften elektrischen Pfades und b) ein vom Patienten isoliertes elektrisches System.

5 Prüfungen

5.1 Allgemeines

Abschnitt 5 definiert Prüfverfahren zur Verifizierung der Erfüllung der Anforderungen von Abschnitt 4. Die aufgeführten Prüfverfahren stellen nicht die einzigen annehmbaren verfügbaren Prüfverfahren dar, sondern sollen als Beispiele für annehmbare Prüfverfahren dienen. Weitere Prüfverfahren dürfen angewendet werden, vorausgesetzt sie wurden angemessen validiert und mit den angegebenen Verfahren verglichen.

5.2 Konzentrate

5.2.1 Physikalischer Zustand

Die Erfüllung der Anforderungen nach 4.1.1 kann durch Sichtprüfung bestimmt werden.

5.2.2 Konzentrationen an gelösten Stoffen

5.2.2.1 Konzentrationen an gelösten Stoffen in Flüssigkeit

Die Erfüllung der Anforderungen nach 4.1.2.1 an Calcium, Kalium, Magnesium und Natrium kann mithilfe von durch die American Public Health Association (US-amerikanische Gesundheitsbehörde) beschriebenen Verfahren, [7] durch die US Environmental Protection Agency (US-amerikanische Umweltschutzbehörde) in Bezug genommenen Verfahren, [12] durch in den anwendbaren Pharmakopöen angeführten Verfahren oder weiteren gleichwertigen validierten Analyseverfahren bestimmt werden. Die Proben müssen in verschlossenen Behältern aufbewahrt werden. Um genaue Bestimmungen sicherzustellen, muss eine angemessene Probenvorbereitung, einschließlich der Anwendung der geeigneten Mischbehälter und erforderlichenfalls einer Anpassung des pH-Werts, erfolgen.

Die Erfüllung der Anforderungen nach 4.1.2.1 für neue und nicht herkömmliche Bestandteile der Konzentrate kann durch den Einsatz angemessener und validierter Analyseverfahren bestimmt werden.

Die in ISO 13959 angeführten maximalen Schadstoffgehalte sind als Bezug für Dialysewasser anzusetzen.

Die Erfüllung der Anforderungen an den Gehalt an Schadstoffen in der Dialysierflüssigkeit kann nach Tabelle 1 bestimmt werden. Weitere Prüfverfahren dürfen angewendet werden, vorausgesetzt sie wurden angemessen validiert und mit den angegebenen Verfahren verglichen.

Table 1 — Analyseprüfungen auf chemische Bestandteile

Bestandteil	Prüfverfahren
Acetat	Gaschromatographie, Flüssigchromatographie, enzymatische oder potentiometrische Verfahren
Bicarbonat	Säuretitration und Berechnung, Ionenchromatographie oder ein anderes Verfahren für den Gesamtgehalt an CO ₂
Calcium	Titration mit EDTA oder Atomabsorption (direkte Aspiration), Massenspektrometrie mit induktiv gekoppeltem Plasma oder Ionenchromatographie
Glucose	Polarimetrie, enzymatisch, Flüssigchromatographie oder chemische Verfahren
Magnesium	Atomabsorption (direkte Aspiration), Massenspektrometrie mit induktiv gekoppeltem Plasma (direkte Aspiration) oder Ionenchromatographie
Kalium	Flammenphotometrisches Verfahren, Atomabsorption (direkte Aspiration), Massenspektrometrie mit induktiv gekoppeltem Plasma (direkte Aspiration) oder Ionenchromatographie
Natrium	Atomabsorption (direkte Aspiration), flammenphotometrisches Verfahren, Massenspektrometrie mit induktiv gekoppeltem Plasma (direkte Aspiration), ionenspezifische Elektrode oder Ionenchromatographie

5.2.2.2 Konzentrationen an gelösten Stoffen aus Pulver

Für die Prüfung auf die Konzentrationen an gelösten Stoffen aus trockenen Pulvern sollte der Inhalt eines Pakets nach den Anweisungen des Herstellers gemischt und nach 5.2.2.1 geprüft werden.

5.2.3 Wasser

Die Erfüllung der Anforderungen an die Qualität des Wassers nach 4.1.3 kann unter Anwendung der in dieser Internationalen Norm angeführten Verfahren bestimmt werden.

5.2.4 Bakteriologie von Bicarbonatkonzentraten

Um die Erfüllung von 4.1.4 sicherzustellen, kann folgendes Verfahren angewendet werden. Die Bestimmung der lebensfähigen Gesamt-Keimzahlen (Standard-Koloniezahlen) muss unter Anwendung des Membranfilterverfahrens oder anderer validierter bakteriologischer Norm-Prüfverfahren bestimmt werden. Das Verfahren mit der kalibrierten Impf-Öse darf nicht angewendet werden. Bei den Kulturmedien muss es sich um Trypton-Glucose-Extrakt-Agar (TGEA) oder R2A-Agar, ergänzt mit 4 % Natriumbicarbonat oder etwas Gleichwertiges handeln.

Blut- oder Schokoladenagar darf nicht verwendet werden. Empfohlen werden Inkubationstemperaturen von 17 °C bis 23 °C und eine Inkubationsdauer von 168 h (7 Tage). Andere Verfahren dürfen ebenfalls angewendet werden, sofern sie angemessen validiert und mit den in Bezug genommenen Verfahren verglichen wurden.

5.2.5 Endotoxinehalte

Die Erfüllung der Anforderungen nach 4.1.5 kann mithilfe des LAL-Tests auf Endotoxine bestimmt werden.

5.2.6 Füllmenge

Die Erfüllung der Anforderungen nach 4.1.6 kann durch Einsatz der angemessenen volumetrischen oder gravimetrischen Verfahren bestimmt werden.

5.2.7 Chemische Reinheit

Die Reinheit der Chemikalien nach 4.1.7 kann unter Anwendung der in der entsprechenden Pharmakopöe angeführten Prüfverfahren bestimmt werden.

5.2.8 Feststoffe

Die Erfüllung der Anforderungen nach 4.1.8 kann durch Einsichtnahme in die Herstellungsaufzeichnungen des Produkts erfolgen, um sicherzustellen, dass das Konzentrat durch ein Filter mit einer Nenn-Porengröße von 1 µm filtriert wurde.

5.2.9 Zusätze — „Aufstockungen“

Die Erfüllung von 4.1.9 darf durch Auflösen des Zusatzes im entsprechenden Konzentrat und anschließende Messung der Konzentration der hinzugefügten Chemikalie bestimmt werden, um festzustellen, ob die Konzentration dieser Chemikalie durch das Vorliegen des Zusatzes so geändert wurde, dass sie mit einer Abweichung von $\pm 5\%$ der auf dem Etikett des Zusatzes festgelegten Menge entspricht. Alternativ darf der Zusatz in einer angemessenen Menge von Wasser verdünnt und daraufhin geprüft werden, ob sich durch den Zusatz die angegebene Erhöhung der Konzentration mit einer Abweichung von $\pm 5\%$ des auf dem Etikett angegebenen Wertes ergibt. Sobald der Zusatz eingemischt wurde, sollte die Prüfung nach 5.2.2.1 erfolgen.

5.2.10 Behälter

Die Erfüllung der Anforderungen nach 4.1.10 kann durch Sichtprüfung und die angemessene Prüfung der Biokompatibilität bestimmt werden. Die Prüfung der Biokompatibilität sollte mit einer Risikoanalyse beginnen. Auf der Grundlage der Ergebnisse dieser Risikoanalyse sollte eine Begründung für die Prüfung entwickelt werden, wobei beispielsweise die Verfahren nach der anwendbaren Pharmakopöe oder sonstigen geeigneten Dokumenten angewendet werden.

5.2.11 In Sammellieferung bezogene Konzentrate

Die Erfüllung der Anforderungen nach 4.1.11 kann durch Überprüfung der Lieferverfahren bestimmt werden.

5.2.12 Konzentratgeneratoren

Die Erfüllung der Anforderungen nach 4.1.12 kann durch Einsichtnahme in die Aufzeichnungen zur Auslegung der das Pulver enthaltenden Behälter, Funktionsprüfung mit dem vorgesehenen Hämodialysegerät und Überprüfung des Produktetiketts bestimmt werden.

ANMERKUNG Es wird anerkannt, dass der Hersteller eines Dialysegeräts seine Ausrüstung für die Anwendung mit Konzentratgeneratorsystemen anderer Hersteller modifizieren kann. Ist dies der Fall, liegt es in der Verantwortung des Geräteherstellers, sicherzustellen, dass das Konzentratgeneratorsystem mit dem Dialysegerät kompatibel ist.

5.3 Betriebsmittel

Die Biokompatibilität der für die Betriebsmittel verwendeten Werkstoffe sollte bestimmt werden, indem verifiziert wird, dass die mit dem Konzentrat oder dem Wasser in Kontakt befindlichen Komponenten aus nicht reaktiven Werkstoffen (z. B. Kunststoff oder geeigneter nichtrostender Stahl) bestehen, die nicht dafür bekannt sind, in Dialysierflüssigkeit toxisch zu wirken. Die Prüfung der Biokompatibilität sollte mit einer Risikoanalyse beginnen. Auf der Grundlage der Ergebnisse dieser Risikoanalyse sollte eine Begründung der Prüfung entwickelt werden, wobei beispielsweise die Verfahren nach der anwendbaren Pharmakopöe oder sonstigen geeigneten Dokumenten angewendet werden.