DIN EN ISO 23500-1

ICS 11.040.40

Einsprüche bis 2023-01-25
Vorgesehen als Ersatz für
DIN EN ISO 23500-1:2019-11

Entwurf

Herstellung und Qualitätsmanagement von Flüssigkeiten für die Hämodialyse und verwandte Therapien – Teil 1: Allgemeine Anforderungen (ISO/DIS 23500-1:2022); Deutsche und Englische Fassung prEN ISO 23500-1:2022

Preparation and quality management of fluids for haemodialysis and related therapies – Part 1: General requirements (ISO/DIS 23500-1:2022); German and English version prEN ISO 23500-1:2022

Préparation et management de la qualité des liquides d'hémodialyse et de thérapies annexes – Partie 1: Exigences générales (ISO/DIS 23500-1:2022); Version allemande et anglaise prEN ISO 23500-1:2022

Anwendungswarnvermerk

Dieser Norm-Entwurf mit Erscheinungsdatum 2022-11-25 wird der Öffentlichkeit zur Prüfung und Stellungnahme vorgelegt.

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

Stellungnahmen werden erbeten

- vorzugsweise online im Norm-Entwurfs-Portal von DIN unter www.din.de/go/entwuerfe 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/go/stellungnahmen-norm-entwuerfe 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 oder Am DIN-Platz, 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 245 Seiten

DIN-Normenausschuss Medizin (NAMed)

Documents
Document Sharing Hub

Full document details: E DIN EN ISO 23500-1:2023-01

Nationales Vorwort

Dieses Dokument (prEN ISO 23500-1:2022) wurde vom Technischen Komitee ISO/TC 150 „Implants for surgery“ in Zusammenarbeit mit dem Technischen Komitee CEN/TC 205 „Nicht aktive Medizinprodukte“ erarbeitet, dessen Sekretariat von DIN (Deutschland) gehalten wird.

Das zuständige nationale Normungsgremium 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 beigefügt. Die Nutzungsbedingungen für den deutschen Text des Norm-Entwurfes gelten gleichermaßen auch für den englischen Text.

Für die in diesem Dokument zitierten Dokumente wird im Folgenden auf die entsprechenden deutschen Dokumente hingewiesen:

IEC 60529:1989/AMD2:2013	siehe	DIN EN 60529:2014-09
IEC 60601-1	siehe	DIN EN 6060-1
IEC 60601-1-11	siehe	DIN EN 60601-1-11
IEC 60601-2-16	siehe	DIN EN IEC 60601-2-16
ISO 10304-1	siehe	DIN EN ISO 10304-1
ISO 15883-1	siehe	DIN EN ISO 15883-1
ISO 17294-2	siehe	DIN EN ISO 17294-2
ISO 23500-2	siehe	DIN EN ISO 23500-2
ISO 23500-3	siehe	DIN EN ISO 23500-3
ISO 23500-4	siehe	DIN EN ISO 23500-4
ISO 23500-5	siehe	DIN EN ISO 23500-5

Aktuelle Informationen zu diesem Dokument können über die Internetseiten von DIN (www.din.de) durch eine Suche nach der Dokumentennummer aufgerufen werden.

Änderungen

Gegenüber DIN EN ISO 23500-1:2019-11 wurden folgende Änderungen vorgenommen:

a) die Verwendung der WHO-Trinkwasserrichtlinie als wichtigste Referenz für die Trinkwasserqualität anstelle der US EPA oder anderer europäischer Normen sowie eine Überarbeitung der Liste der chemischen Verunreinigungen anderer Spurenelemente in Dialysewasser: nach eingehender Diskussion wurde beschlossen, Thallium aus der Liste der Verunreinigungen zu streichen, da keine Studien Daten vorliegen, die darauf hindeuten, dass diese Verunreinigung in der Hämodialyse besonders problematisch ist;

b) Einbeziehung alternativer Wasseraufbereitungstechnologien (z. B. Umkehrosmose-Vorbehandlung mit Ultrafiltration);

Documents
Document Sharing Hub

Full document details: E DIN EN ISO 23500-1:2023-01

c) Hinzufügung eines neuen Anhangs H zur Klärung der verschiedenen Ansätze zur Überwachung der Wasserqualität (Online- und Offline-Überwachung);

d) Aktualisierung der mikrobiologischen Analysemethoden zur Aufnahme von Endotoxin-Tests unter Verwendung von rFC (tp), Durchflusszytometrie, Autofluoreszenz und Schnelltests (z. B. ATP)];

e) Hinzufügung eines neuen Anhangs I mit Leitlinien für die Risikobewertung;

f) Einführung spezifischer Begriffe für die Überprüfung der Auslegung und Leistung von Wasseraufbereitungssystemen, z. B. Retrospektive Validierung, Erstvalidierung und Revalidierung;

g) weitere Leitlinien für den technischen Bedarf nach typischen technischen Eingriffen (Abschnitt E.4);

h) redaktionelle Überarbeitung des Dokuments.

Documents
Document Sharing Hub

Full document details: E DIN EN ISO 23500-1:2023-01

Nationaler Anhang NA
(informativ)

Literaturhinweise

DIN EN 60529:2014-09, *Schutzarten durch Gehäuse (IP-Code) (IEC 60529:1989 + A1:1999 + A2:2013); Deutsche Fassung EN 60529:1991 + A1:2000 + A2:2013*

DIN EN 6060-1, *Medizinische elektrische Geräte — Teil 1: Allgemeine Festlegungen für die Sicherheit*

DIN EN 60601-1-11, *Medizinische elektrische Geräte — Teil 1-11: Besondere Festlegungen für die Sicherheit einschließlich der wesentlichen Leistungsmerkmale — Ergänzungsnorm: Anforderungen an medizinische elektrische Geräte und medizinische elektrische Systeme für die medizinische Versorgung in häuslicher Umgebung*

DIN EN IEC 60601-2-16, *Medizinische elektrische Geräte — Teil 2-16: Besondere Festlegungen für die Sicherheit einschließlich der wesentlichen Leistungsmerkmale von Hämodialyse-, Hämodiafiltrations- und Hämofiltrationsgeräten*

DIN EN ISO 10304-1, *Wasserbeschaffenheit — Bestimmung von gelösten Anionen mittels Flüssigkeits-Ionenchromatographie — Teil 1: Bestimmung von Bromid, Chlorid, Fluorid, Nitrat, Nitrit, Phosphat und Sulfat*

DIN EN ISO 15883-1, *Reinigungs-Desinfektionsgeräte — Teil 1: Allgemeine Anforderungen, Begriffe und Prüfverfahren*

DIN EN ISO 17294-2, *Wasserbeschaffenheit — Anwendung der induktiv gekoppelten Plasma-Massenspektrometrie (ICP-MS) — Teil 2: Bestimmung von ausgewählten Elementen einschließlich Uran-Isotope*

DIN EN ISO 23500-2, *Herstellung und Qualitätsmanagement von Flüssigkeiten für die Hämodialyse und verwandte Therapien — Teil 2: Ausstattung zur Wasseraufbereitung zur Verwendung in der Hämodialyse und in verwandten Therapien*

DIN EN ISO 23500-3, *Herstellung und Qualitätsmanagement von Flüssigkeiten für die Hämodialyse und verwandte Therapien — Teil 3: Wasser für die Hämodialyse und verwandte Therapien*

DIN EN ISO 23500-4, *Herstellung und Qualitätsmanagement von Flüssigkeiten für die Hämodialyse und verwandte Therapien — Teil 4: Konzentrate für die Hämodialyse und verwandte Therapien*

DIN EN ISO 23500-5, *Herstellung und Qualitätsmanagement von Flüssigkeiten für die Hämodialyse und verwandte Therapien — Teil 5: Qualität von Flüssigkeiten für die Hämodialyse und verwandte Therapien*

Documents
Document Sharing Hub

Full document details: E DIN EN ISO 23500-1:2023-01

2022-11

prEN ISO 23500-1:2022

Titel de:	Herstellung und Qualitätsmanagement von Flüssigkeiten für die Hämodialyse und verwandte Therapien — Teil 1: Allgemeine Anforderungen (ISO/DIS 23500-1:2022)
Titel en:	Preparation and quality management of fluids for haemodialysis and related therapies — Part 1: General requirements (ISO/DIS 23500-1:2022)
Titel fr:	Préparation et management de la qualité des liquides d'hémodialyse et de thérapies annexes — Partie 1: Exigences générales (ISO/DIS 23500-1:2022)

Documents
Document Sharing Hub

Full document details: E DIN EN ISO 23500-1:2023-01

Inhalt

Seite

Europäisches Vorwort **4**

Vorwort **5**

Einleitung **7**

1 Anwendungsbereich **9**
1.1 Allgemeines **9**
1.2 Einschlüsse **9**
1.3 Ausschlüsse **10**

2 Normative Verweisungen **10**

3 Begriffe **10**

4 Qualitätsanforderungen **20**
4.1 Allgemeines **20**
4.2 Dialysewasser **20**
4.2.1 Allgemeines **20**
4.2.2 Chemische Schadstoffe im Dialysewasser **20**
4.2.3 Organischer Kohlenstoff, Pestizide und andere Chemikalien **22**
4.2.4 Mikrobiologische Schadstoffe im Dialysewasser **23**
4.3 Anforderungen an Konzentrate **23**
4.3.1 Chemische und mikrobiologische Schadstoffe in Konzentraten **23**
4.3.2 Zur Herstellung von Konzentraten verwendetes Wasser **23**
4.4 Anforderungen an die Dialysierflüssigkeit **24**
4.4.1 Allgemeines **24**
4.4.2 Mikrobiologische Anforderungen an die Standard-Dialysierflüssigkeit **24**
4.4.3 Mikrobiologische Anforderungen an ultrareine Dialysierflüssigkeit **25**
4.4.4 Mikrobiologische Anforderungen an online hergestellte Substitutionsflüssigkeit **25**
4.5 Aufbewahrung der Aufzeichnungen **25**

5 Systemauslegung und technische Überlegungen **25**
5.1 Allgemeines **25**
5.2 Technische Aspekte **26**
5.3 Mikrobiologische Aspekte **28**
5.4 Umweltauswirkungen **28**

6 Validierung der Systemleistung **28**
6.1 Allgemeines **28**
6.2 Validierungsplan **29**
6.3 Installations- und Funktionsqualifizierung **30**
6.4 Leistungsqualifizierung **30**
6.5 Validierung **31**
6.5.1 Erstvalidierung **31**
6.5.2 Retrospektive (Jährliche) Validierung **31**
6.5.3 Revalidierung **31**
6.6 Routinemäßige Überwachung **32**

7 Qualitätsmanagement **32**
7.1 Allgemeines **32**
7.2 Überwachung der Flüssigkeitsqualität **33**
7.2.1 Überwachung der Dialysewasserqualität **33**

Documents
Document Sharing Hub

Full document details: E DIN EN ISO 23500-1:2023-01

7.2.2 Überwachung der Konzentratqualität ... 33
7.2.3 Überwachung der Dialysierflüssigkeitsqualität ... 33
7.3 Überwachung der Wasseraufbereitungsausrüstung ... 34
7.3.1 Allgemeines ... 34
7.3.2 Überwachung von Sedimentfiltern ... 34
7.3.3 Überwachung von Kartuschenfiltern ... 34
7.3.4 Überwachung von Enthärtungsanlagen ... 34
7.3.5 Überwachung von Kohlenstoffmedien ... 35
7.3.6 Überwachung von Chemikalieninjektionssystemen ... 36
7.3.7 Überwachung der Umkehrosmose ... 36
7.3.8 Überwachung der Entionisierung ... 38
7.3.9 Überwachung der Endotoxin-Retentionsfilter ... 38
7.3.10 Überwachung von Wasserspeicherbehältern ... 38
7.3.11 Überwachung von Wasserverteilungssystemen ... 38
7.3.12 Überwachung der Geräte zur bakteriellen Kontrolle ... 39
7.4 Überwachung der Konzentratherstellung ... 40
7.4.1 Überwachung der Mischsysteme ... 40
7.4.2 Überwachung der Zusätze ... 40
7.5 Überwachung der Konzentratverteilung ... 40
7.6 Überwachung der Dosierung der Dialysierflüssigkeit ... 41

8 Strategien für die mikrobiologische Kontrolle ... 41
8.1 Allgemeines ... 41
8.2 Desinfektion ... 41
8.2.1 Allgemeines ... 41
8.2.2 Mikrobiologische Aspekte der Auslegung des Flüssigkeitssystems ... 42
8.2.3 Desinfektionshäufigkeit ... 42
8.3 Verfahren zur mikrobiologischen Überwachung ... 43
8.3.1 Allgemeines ... 43
8.3.2 Probenahme ... 44
8.3.3 Keimzahlen heterotropher Organismen ... 45
8.3.4 Bakterieller Endotoxin-Test ... 47
8.3.5 Bestimmung von Hefe und Schimmel ... 48

9 Lage und Zugänglichkeit zum Wasseraufbereitungssystem ... 48

10 Personal ... 49

Anhang A (informativ) Begründung für die Entwicklung und die Bestimmungen dieses Dokuments ... 50

Anhang B (informativ) Ausrüstung ... 57

Anhang C (informativ) Leitlinien für die Überwachung der Wasseraufbereitungsausrüstung, der Verteilungssysteme und der Dialysierflüssigkeit ... 81

Anhang D (informativ) Strategien für die mikrobiologische Kontrolle ... 88

Anhang E (informativ) Validierung ... 96

Anhang F (informativ) Besondere Betrachtungen zur Heimhämodialyse ... 105

Anhang G (informativ) Besondere Betrachtungen zur Akuthämodialyse ... 113

Anhang H (informativ) Weitere Überlegungen zu den verschiedenen Ansätzen der Wasserqualitätsüberwachung ... 119

Anhang I (informativ) Weitere Überlegungen zur Risikobewertung ... 122

Literaturhinweise ... 126

AVA Documents
Document Sharing Hub

Full document details: E DIN EN ISO 23500-1:2023-01

Europäisches Vorwort

Dieses Dokument (prEN ISO 23500-1:2022) wurde vom Technischen Komitee ISO/TC 150 „Implants for surgery“ in Zusammenarbeit mit dem Technischen Komitee CEN/TC 205 „Nicht aktive Medizinprodukte“ erarbeitet, dessen Sekretariat von DIN gehalten wird.

Dieses Dokument ist derzeit zur parallelen Umfrage vorgelegt.

Dieses Dokument wird EN ISO 23500:2019 ersetzen.

Rückmeldungen oder Fragen zu diesem Dokument sollten an das jeweilige nationale Normungsinstitut des Anwenders gerichtet werden. Eine vollständige Liste dieser Institute ist auf den Internetseiten von CEN abrufbar.

Entsprechend der CEN-CENELEC-Geschäftsordnung sind die nationalen Normungsinstitute der folgenden Länder gehalten, diese Europäische Norm zu übernehmen: Belgien, Bulgarien, Dänemark, Deutschland, die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien, Estland, Finnland, Frankreich, Griechenland, Irland, Island, Italien, Kroatien, Lettland, Litauen, Luxemburg, Malta, Niederlande, Norwegen, Österreich, Polen, Portugal, Rumänien, Schweden, Schweiz, Serbien, Slowakei, Slowenien, Spanien, Tschechische Republik, Türkei, Ungarn, Vereinigtes Königreich und Zypern.

Anerkennungsnotiz

Der Text von ISO/DIS 23500-1:2022 wurde von CEN als prEN ISO 23500-1:2022 ohne irgendeine Abänderung genehmigt.

Documents
Document Sharing Hub

Full document details: E DIN EN ISO 23500-1:2023-01

Vorwort

ISO (die Internationale Organisation für Normung) ist eine weltweite Vereinigung nationaler Normungsorganisationen (ISO-Mitgliedsorganisationen). Die Erstellung von Internationalen Normen wird üblicherweise von Technischen Komitees von ISO durchgeführt. Jede Mitgliedsorganisation, die Interesse an einem Thema hat, für welches ein Technisches Komitee gegründet wurde, hat das Recht, in diesem Komitee vertreten zu sein. Internationale staatliche und nichtstaatliche Organisationen, die in engem Kontakt mit ISO stehen, nehmen ebenfalls an der Arbeit teil. ISO arbeitet bei allen elektrotechnischen Themen eng mit der Internationalen Elektrotechnischen Kommission (IEC) zusammen.

Die Verfahren, die bei der Entwicklung dieses Dokuments angewendet wurden und die für die weitere Pflege vorgesehen sind, werden in den ISO/IEC-Direktiven, Teil 1 beschrieben. Es sollten insbesondere die unterschiedlichen Annahmekriterien für die verschiedenen ISO-Dokumentenarten beachtet werden. Dieses Dokument wurde in Übereinstimmung mit den Gestaltungsregeln der ISO/IEC-Direktiven, Teil 2 erarbeitet (siehe www.iso.org/directives).

Es wird auf die Möglichkeit hingewiesen, dass einige Elemente dieses Dokuments Patentrechte berühren können. ISO ist nicht dafür verantwortlich, einige oder alle diesbezüglichen Patentrechte zu identifizieren. Details zu allen während der Entwicklung des Dokuments identifizierten Patentrechten finden sich in der Einleitung und/oder in der ISO-Liste der erhaltenen Patenterklärungen (siehe www.iso.org/patents).

Jeder in diesem Dokument verwendete Handelsname dient nur zur Unterrichtung der Anwender und bedeutet keine Anerkennung.

Für eine Erläuterung des freiwilligen Charakters von Normen, der Bedeutung ISO-spezifischer Begriffe und Ausdrücke in Bezug auf Konformitätsbewertungen sowie Informationen darüber, wie ISO die Grundsätze der Welthandelsorganisation (WTO, en: World Trade Organization) hinsichtlich technischer Handelshemmnisse (TBT, en: Technical Barriers to Trade) berücksichtigt, siehe www.iso.org/iso/foreword.html.

Dieses Dokument wurde vom Technischen Komitee ISO/TC 150, *Implants for surgery*, Unterkomitee SC 2, *Cardiovascular implants and extracorporeal systems,* erarbeitet.

Diese zweite Ausgabe ersetzt ISO 23500-1:2019, die technisch überarbeitet wurde. Die wesentlichen Änderungen im Vergleich zur Vorgängerausgabe sind:

— die Verwendung der WHO-Trinkwasserleitlinie als wichtigste Referenz für die Trinkwasserqualität anstelle der der US EPA oder anderer europäischer Normen sowie eine Überprüfung der Liste der chemischen Verunreinigungen anderer Spurenelemente im Dialysewasser: nach eingehender Diskussion wurde beschlossen, Thallium aus der Thallium aus der Liste der Verunreinigungen zu streichen, da keine Studien Daten vorliegen, die darauf hindeuten, dass diese Verunreinigung in der Hämodialyse besonders bedenklich ist.

— Einbindung alternativer Wasseraufbereitungstechnologien (z. B. Umkehrosmose-Vorbehandlung mit Ultrafiltration);

— Hinzufügung eines neuen Anhangs H zur Klärung der verschiedenen Ansätze zur Überwachung der Wasserqualität (Online- versus Offline-Überwachung);

— Aktualisierung der mikrobiologischen Analysemethoden, um Endotoxin-Tests mittels rFC (tp), Durchflusszytometrie; Zytometrie; Autofluoreszenz und Schnelltests (z. B. ATP)];

— Ergänzung eines neuen Anhangs I mit Leitlinien für die Risikobewertung;

Documents
Document Sharing Hub
Full document details: E DIN EN ISO 23500-1:2023-01

— Einführung spezifischer Begriffe für die Überprüfung der Auslegung und Leistung von Wasseraufbereitungssystemen, z.B. Retrospektive Validierung, Erstvalidierung und Revalidierung;

— weitere Leitlinien für den technischen Bedarf nach typischen technischen Eingriffen (Abschnitt E.4).

Eine Auflistung aller Teile der Normenreihe ISO 23500 ist auf der ISO-Internetseite abrufbar.

Rückmeldungen oder Fragen zu diesem Dokument sollten an das jeweilige nationale Normungsinstitut des Anwenders gerichtet werden. Eine vollständige Auflistung dieser Institute ist unter www.iso.org/members.html zu finden.

Documents
Document Sharing Hub

Full document details: E DIN EN ISO 23500-1:2023-01

Einleitung

Dieses Dokument bildet das Grundlagendokument für eine Reihe weiterer Normen über Wasseraufbereitungsanlagen und die Herstellung von Dialysierflüssigkeit (Normenreihe ISO 23500).

Das Ziel der ISO 23500 Reihe besteht darin, den Anwendern eine Anleitung für den Umgang mit Wasser und Konzentraten sowie für die Herstellung und Qualitätsüberwachung der für die Hämodialyse verwendeten Dialysierflüssigkeit zur Verfügung zu stellen. Die Notwendigkeit einer solchen Anleitung beruht auf der kritischen Rolle, die die Qualität der Dialysierflüssigkeit für eine sichere und wirksame Hämodialyse spielt, und auf der Erkenntnis, dass die Sicherstellung der tagtäglichen Qualität der Dialysierflüssigkeit der Kontrolle der medizinischen Fachkräfte untersteht, die die Dialysetherapie bereitstellen.

Anhang A stellt weitere Informationen zur Begründung für die Entwicklung und zu den Bestimmungen dieses Dokuments bereit.

Die auf den verschiedenen Stufen der Herstellung der Dialysierflüssigkeit angewendete Ausrüstung wird im Allgemeinen von spezialisierten Verkäufern bezogen. Im Anschluss an die Installation dieser Ausrüstung tragen im Allgemeinen die im Dialysebereich tätigen praktischen Ärzte die Verantwortung für deren Wartung. Daher enthält dieses Dokument eine Anleitung zur Qualitätsüberwachung und Wartung der Ausrüstung, um sicherzustellen, dass die Dialysierflüssigkeit jederzeit die annehmbare Qualität aufweist. An mehreren Stellen in dieser Internationalen Norm wird dem Anwender empfohlen, die Anweisungen des Herstellers hinsichtlich des Betriebs und der Wartung der Ausrüstung zu befolgen. In Fällen, in denen die Ausrüstung nicht von einem spezialisierten Verkäufer bezogen wurde, liegt es in der Verantwortung des Anwenders, die Leistung der Ausrüstung in Bezug auf die Hämodialyse zu validieren und sicherzustellen, dass die entsprechenden Betriebs- und Wartungshandbücher verfügbar sind.

Anhang B zu diesem Dokument enthält weitere Informationen zu den Systemkomponenten, die für die Wasseraufbereitung, die Konzentrate und die Herstellung der Dialysierflüssigkeit in einer Dialyseeinrichtung verwendet werden. Diese Beschreibungen sollen dem Anwender ein grundlegendes Verständnis dafür vermitteln, weshalb eine bestimmte Ausrüstung erforderlich sein kann und wie sie konfiguriert sein sollte; sie sind nicht als ausführliche Auslegungsnormen gedacht. Anforderungen an die Wasseraufbereitungs-ausrüstung sind in ISO 23500-2 enthalten.

Es werden zunehmend integrierte, unabhängige Systeme für die Herstellung von Wasser und Dialysierflüssigkeit entwickelt und validiert, die für den klinischen Einsatz verfügbar sind. Die Bestimmungen dieses Dokuments gelten für Systeme, die aus einzelnen Komponenten bestehen. Einige der Anforderungen in ISO 23500-1 und ISO 23500-2 sind daher möglicherweise nicht für integrierte Systeme anwendbar; diese Systeme müssen jedoch die Anforderungen der ISO 23500-3, ISO 23500-4 und ISO 23500-5 erfüllen. Um beim Einsatz solcher Systeme die Einhaltung der Konformität mit den Anweisungen des Herstellers für Betrieb, Prüfung und Wartung dieser Systeme sicherzustellen, ist es erforderlich, dass das System unter validierten Bedingungen betrieben wird.

Dieses Dokument spiegelt die Bestrebungen der medizinischen Fachkräfte, Patienten und Hersteller von Medizinprodukten hinsichtlich der Entwicklung von Empfehlungen zum Umgang mit Wasser und Konzentraten sowie zur Herstellung und Überwachung von Dialysierflüssigkeit für die Hämodialyse zum Schutz von Hämodialyse-Patienten gegen die nachteiligen Auswirkungen bekannter chemischer und mikrobieller Schadstoffe, die in unsachgemäß hergestellter Dialysierflüssigkeit vorliegen können. Anhang F und Anhang G stellen weitere Informationen im Hinblick auf besondere Erwägungen für die Heimdialyse und akute Hämodialyse zur Verfügung. Diese Norm richtet sich an medizinische Fachkräfte, die mit dem Management oder der routinemäßigen Pflege von Hämodialyse-Patienten betraut sind und die Verantwortung für die Qualität der Dialysierflüssigkeit tragen. Dennoch liegt die endgültige Verantwortung, dass die

Documents
Document Sharing Hub
Full document details: E DIN EN ISO 23500-1:2023-01

Dialysierflüssigkeit richtig zusammengesetzt ist und die Anforderungen aller anwendbaren Qualitätsnormen erfüllt sind, beim für die Dialyse zuständigen Arzt.

Die in diesem Dokument enthaltenen Empfehlungen sind möglicherweise nicht unter allen Umständen anwendbar und sie sind nicht für behördliche Zwecke vorgesehen.

Documents
Document Sharing Hub

Full document details: E DIN EN ISO 23500-1:2023-01

1 Anwendungsbereich

1.1 Allgemeines

Dieses Dokument ist die grundlegende Norm für eine Zahl anderer Normen, die Wasserbehandlungsausstattung, Wasser, Dialysierwasser, Konzentrate und Dialysierflüssgkeit behandeln (ISO 23500 Reihe) und gibt im Dialysebereich tätigen praktischen Ärzten eine Anleitung zur Herstellung von Dialysierflüssigkeit für Hämodialyse und verwandte Therapien sowie Substitutionsflüssigkeiten für den Einsatz bei Online-Therapien, wie der Hämodiafiltration und der Hämofiltration, zur Verfügung. Damit fungiert dieses Dokument als empfohlene Praxis.

Dieses Dokument behandelt keine klinischen Aspekte, die mit der unsachgemäßen Verwendung von Wasser, Dialysewasser, Konzentraten oder Dialysierflüssigkeit im Zusammenhang stehen können. Die endgültige Entscheidung hinsichtlich der Anwendung dieser Flüssigkeiten, z. B. für Hämodialyse, Hämodiafiltration, Hochfluss-Hämodialyse, sowie zur Regeneration der Dialysatoren sollte durch die medizinischen Fachkräfte getroffen werden, die die Behandlung in Fällen des Nierenversagens bereitstellen und die sich auch der Probleme im Zusammenhang mit einer unsachgemäßen Qualität der Flüssigkeiten bei jeder dieser Therapien bewusst sein müssen.

Die in diesem Dokument enthaltenen Konzepte sollten nicht als unflexibel oder statisch verstanden werden. Die gegebenen Empfehlungen werden regelmäßig durch ISO/TC 150/SC 2/WG 5 überprüft, um Veränderungen im Verständnis für die Bedeutung der Reinheit der Dialysierflüssigkeit in die Patientenbehandlung und die technologische Entwicklung einzubeziehen.

1.2 Einschlüsse

Dieses Dokument behandelt die Verantwortung, die der Anwender für die Dialysierflüssigkeit übernimmt, sobald die für deren Herstellung verwendete Ausrüstung angeliefert und installiert wurde.

Für die Anwendung dieses Dokuments umfasst Dialysierflüssigkeit:

a) Dialysewasser (Definition siehe 3.17) für die Herstellung der Dialysierflüssigkeit und der Substitutionsflüssigkeit;

b) Dialysewasser für die Herstellung von Konzentraten in der Einrichtung des Anwenders;

c) Konzentrate;

d) die fertige Dialysierflüssigkeit und Substitutionsflüssigkeit.

Der Anwendungsbereich dieses Dokuments umfasst:

a) das Qualitätsmanagement der Ausrüstung zur Aufbereitung und Verteilung des zur Herstellung von Dialysier- und Substitutionsflüssigkeit verwendeten Wassers von dem Punkt, an dem das kommunale Wasser in die Dialyseeinrichtung eintritt, bis zu dem Punkt, an dem die fertige Dialysierflüssigkeit in den Dialysator eintritt oder an dem die Substitutionsflüssigkeit infundiert wird;

b) die Ausstattung zur Herstellung von Konzentraten aus Pulver oder anderen hochkonzentrierten Medien in der Dialyseeinrichtung; und

c) die Herstellung der fertigen Dialysier- oder Substitutionsflüssigkeit aus Dialysewasser und Konzentraten.

ANMERKUNG Da Wasser, das für die Vorbereitung der Dialysierflüssigkeit verwendet wird, auch für die Regeneration von Dialysatoren verwendet werden kann, die nicht für den Einmalgebrauch gekennzeichnet sind, fällt auch diese Verwendungsart des Wassers unter dieses Dokument.

AVA Documents
Document Sharing Hub

Full document details: E DIN EN ISO 23500-1:2023-01

1.3 Ausschlüsse

Dieses Dokuments gilt nicht für sorbens-basierte Dialysierflüssigkeits-Regenerationssysteme, in denen kleine Mengen der Dialysierflüssigkeit regeneriert und wieder in Umlauf gebracht werden, Systeme für die kontinuierliche Nierenersatztherapie, bei denen vorverpackte Lösungen zum Einsatz kommen, sowie Systeme und Lösungen für die Peritonealdialyse.

2 Normative Verweisungen

Die folgenden Dokumente werden im Text in solcher Weise in Bezug genommen, dass einige Teile davon oder ihr gesamter Inhalt Anforderungen des vorliegenden Dokuments darstellen. 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 23500-3, *Preparation and quality management of fluids for haemodialysis and related therapies — Part 3: Water for haemodialysis and related therapies*

ISO 23500-4, *Preparation and quality management of fluids for haemodialysis and related therapies — Part 4: Concentrates for haemodialysis and related therapies*

ISO 23500-5, *Preparation and quality management of fluids for haemodialysis and related therapies — Part 5: Quality of dialysis fluid for haemodialysis and related therapies*

3 Begriffe

Für die Anwendung dieses Dokuments gelten die folgenden Begriffe.

ISO und IEC stellen terminologische Datenbanken für die Verwendung in der Normung unter den folgenden Adressen bereit:

— ISO Online Browsing Platform: verfügbar unter https://www.iso.org/obp

— IEC Electropedia: verfügbar unter https://www.electropedia.org/

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 kann Glukose enthalten.

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

Anmerkung 3 zum Begriff: Acetatkonzentrat wird als Einzelkonzentrat eingesetzt.

Documents
Document Sharing Hub
Full document details: E DIN EN ISO 23500-1:2023-01

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 Zitronensäure), die Teil des Konzentrats ist.

Anmerkung 2 zum Begriff: Säurekonzentrat kann Glukose enthalten.

Anmerkung 3 zum Begriff: Säurekonzentrat kann 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 die Entwicklung hin 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 einer einzelnen vorliegenden Chemikalie um den Wert erhöht, der auf der Verpackung des Zusatzes angegeben ist

3.5
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: Einige Bicarbonatkonzentrate enthalten auch Natriumchlorid.

Anmerkung 2 zum Begriff:Bicarbonatkonzentrat können die Form einer Flüssigkeit oder eines trockenen Pulvers aufweisen.

Anmerkung 3 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.

3.6
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 die im 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 an Biofilmbildung wird in Dialysewassersystemen als unvermeidbar angesehen. Nimmt der Biofilm jedoch ein derartiges Ausmaß an, dass die Eingriffsgrenzen für Mikroorganismen und Endotoxine im Dialysewasser routinemäßig erreicht oder überschritten werden, ist der Betrieb des Systems aus medizinischer und technischer Sicht beeinträchtigt. Dieses Ausmaß der Biofilmbildung wird häufig als Biofouling bezeichnet.

AVA Documents
Document Sharing Hub

Full document details: E DIN EN ISO 23500-1:2023-01

3.7
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-Verteilungssystem umfassen.

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

3.8
zentrales Konzentratsystem
System, mithilfe dessen Konzentrate an einem zentralen Ort hergestellt und/oder gespeichert werden, um später an den Einsatzort transportiert zu werden

3.9
zentrales Dialysierflüssigkeits-Verteilungssystem
System, das an einem zentralen Punkt Dialysierflüssigkeit aus Dialysewasser und Konzentrat oder Pulver erzeugt und die Dialysierflüssigkeit von diesem zentralen Punkt zu den einzelnen Dialysegeräten verteilt

3.10
gebundenes Chlor
Chlor, das chemisch mit einer oder mehreren anderen Verbindungen kombiniert wird, z. B. Chlor und Ammoniak, eine Kombination, die zur Bildung von Chloramin führt

Anmerkung 1 zum Begriff: Es gibt keine direkte Prüfung zur Messung des gebundenen Chlors, dieses kann jedoch indirekt durch Messung sowohl des Gesamtchlors als auch des freien Chlors und Berechnung der Differenz bestimmt werden.

3.11
freies Chlor
Chlor, das in Wasser als gelöstes molekulares Chlor (Cl_2), hypochlorige Säure (HOCl) und Hypochloritionen (OCl^-) vorliegt

Anmerkung 1 zum Begriff: Die drei Formen des freien Chlors liegen im Gleichgewicht vor.

3.12
gesamtes Chlor
Summe von freiem und gebundenem Chlor

Anmerkung 1 zum Begriff: Chlor kann in Wasser als gelöstes molekulares Chlor, Hypochlorsäure und/oder Hypochloritionen (freies Chlor) oder in chemisch gebundenen Formen (gebundenes Chlor) vorliegen. Wird Chloramin genutzt, um das zugeführte Wasser zu desinfizieren, stellt Chloramin üblicherweise den Hauptbestandteil des gebundenen Chlors dar.

3.13
Koloniebildende Einheit
KBE
Anhäufung von Mikroorganismen, die aus einer einzigen Zelle oder mehreren Zellen hervorgehen

[QUELLE: ISO 11139:2018, 3.5.3]

Documents
Document Sharing Hub
Full document details: E DIN EN ISO 23500-1:2023-01

3.14
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.

3.15
Dialysierflüssigkeit
Dialysat
Dialyselösung
Wässrige Lösung, die Elektrolyte sowie üblicherweise einen Puffer und Glukose enthält und dafür vorgesehen ist, während der Hämodialyse und Hämodiafiltration gelöste Stoffe mit dem Blut auszutauschen

Anmerkung 1 zum Begriff: Die Benennung „Dialysierflüssigkeit“ bezeichnet in diesem Dokument die aus Dialysewasser und -konzentraten hergestellte Flüssigkeit, die durch das Dialysierflüssigkeits-Verteilungssystem 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: ISO 23500-5 definiert im Hinblick auf die Mikrobiologie drei Level von Dialysierflüssigkeit: Standard-Dialysierflüssigkeit, ultrareine Dialysierflüssigkeit; und online erstellte Ersatzflüssigkeit zur Verwendung in der Hämodiafiltration.

Anmerkung 3 zum Begriff: Die in den Dialysator eintretende Dialysierflüssigkeit wird als „frische Dialysierflüssigkeit“ bezeichnet, die den Dialysator verlassende Dialysierflüssigkeit als „verbrauchte Dialysierflüssigkeit“.

Anmerkung 4 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-Verteilungssystem
Gerät zur Online-Herstellung von Dialysierflüssigkeit aus Dialysewasser und Konzentraten oder zur Speicherung und Verteilung vorgemischter Dialysierflüssigkeit, zur 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 Alarme und Steuer- und Regeleinrichtungen, die als System für die vorstehend aufgeführten Zwecke zusammengesetzt werden.

Anmerkung 2 zum Begriff: Bei dem Dialysierflüssigkeits-Verteilungssystem kann es sich um einen integralen Bestandteil oder ein zentrales Herstellungssystem handeln, das mehrere individuelle Dialysekonsolen versorgt.

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

3.17
Dialysewasser
Wasser, das aufbereitet wurde, um die Anforderungen der ISO 23500-3 zu erfüllen, und das für den Einsatz in Hämodialyseanwendungen geeignet ist, einschließlich der Herstellung der Dialysierflüssigkeit, Regeneration der Dialysatoren, Herstellung der Konzentrate und Herstellung der Substitutionsflüssigkeit für konvektive Online-Therapien

AVA Documents
Document Sharing Hub

Full document details: E DIN EN ISO 23500-1:2023-01

3.18
Desinfektion
Verfahren zur Reduzierung der Anzahl lebensfähiger Mikroorganismen auf ein für einen bestimmten Zweck geeignetes Maß

[QUELLE: ISO 17664:2017, 3.3]

3.19
Leerbettkontaktzeit
EBCT, en: empty-bed contact time
Zeit, die Zuflusswasser benötigt, um durch ein Leervolumen zu strömen, das dem Volumen eines Partikelbetts entspricht

Anmerkung 1 zum Begriff: Die EBCT (min) wird nach folgender Gleichung berechnet:

$$\mathrm{EBCT} = V/Q$$

Dabei ist

V das Volumen des Partikelbetts, in Kubikmetern (m^3);

Q die Durchflussrate des Wassers durch das Bett, in Kubikmetern je Minute (m^3/min)

Anmerkung 2 zum Begriff: Die EBCT wird als indirektes Maß für den Kontakt zwischen den Partikeln, z. B. Aktivkohle, und dem durch ein Partikelbett fließenden Wasser angewendet.

3.20
Endotoxin
Lipopolysaccharid-Komponente der Zellwand gramnegativer Bakterien, die hitzestabil ist und beim Menschen eine Vielzahl von Entzündungsreaktionen auslöst

[QUELLE: ISO 11139:2018, 3.101]

Anmerkung 1 zum Begriff: Siehe auch *Pyrogen* (3.35).

3.21
Endotoxin-Retentionsfilter
ETRF
Membranfilter zur Entfernung von Endotoxinen und Mikroorganismen aus dem Dialysewasser oder der Dialysierflüssigkeit

Anmerkung 1 zum Begriff: Die Leistung eines Endotoxin-Retentionsfilters wird üblicherweise als logarithmischer Reduktionsfaktor (LRF) angegeben, definiert als $\log_{10}$ (Eingangskonzentration)/(Ausgangskonzentration).

Anmerkung 2 zum Begriff: Endotoxin-Retentionsfilter können für Querstrom- oder Durchlaufbetrieb konfiguriert sein. Einige Endotoxin-Retentionsfilter entfernen Endotoxine auch durch Adsorption.

Documents
Document Sharing Hub
Full document details: E DIN EN ISO 23500-1:2023-01

3.22
Endotoxineinheit
EU
Einheit, die bei der Prüfung auf Endotoxine auf 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 bezogen auf ein Standard-Endotoxin ausgewertet.

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

3.23
Speisewasser
Wasser, das einem Wasseraufbereitungssystem oder einem einzelnen Bestandteil eines Wasseraufbereitungssystems zugeführt wird

Anmerkung 1 zum Begriff: Das Wasser, das dem Wasseraufbereitungssystem zugeführt wird, ist Trinkwasser, es gelten somit auch die Anforderungen an Trinkwasser.

3.24
Germizid
keimtötendes Mittel oder Agens, das Mikroorganismen abtötet

3.25
Hämodiafiltration
Verfahren, bei dem die Konzentrationen wasserlöslicher Substanzen im Blut eines Patienten und ein Überschuss an Flüssigkeit eines Patienten durch gleichzeitige kombinierte HD und HF korrigiert werden

[QUELLE: EN IEC 60601-2-16:2018, 201.3.208]

3.26
Hämodialyse
Verfahren, bei dem die Konzentrationen wasserlöslicher Substanzen im Blut eines Patienten und ein Überschuss an Flüssigkeit eines Patienten durch bidirektionalen diffusiven Transport und Ultrafiltration über eine semipermeable Membran, die Blut von Dialyseflüssigkeit trennt, korrigiert werden

[QUELLE: EN IEC 60601-2-16:2018, 201.3.209]

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

AVA Documents
Document Sharing Hub

Full document details: E DIN EN ISO 23500-1:2023-01

3.27
Hämofiltration
Verfahren, bei dem die Konzentrationen wasserlöslicher Substanzen im Blut eines Patienten und ein Flüssigkeitsüberschuss eines Patienten durch konvektiven Transport über Ultrafiltration und teilweisen Ersatz durch eine Substitutionsflüssigkeit korrigiert wird, was zu dem erforderlichen Netto-Flüssigkeitsentzug resultiert

[QUELLE: IEC 60601-2-16:2018, 201.2.211]

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), oder nach 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.

3.28
heterotroph
nicht autark, d. h. eine Art der Ernährung, bei der Organismen durch Konsum oder Absorption anderer Organismen Energie aus der Oxidation organischer Verbindungen ableiten

3.29
Initiale Validierung
Vollständige Validierung (IQ, OQ, PQ1 + PQ2) des gesamten Wasseraufbereitungssystems. Die Erstvalidierung wird wird bei neuen Systemen, völlig unbekannten Systemen oder einem System nach größeren Reparaturen durchgeführt, wenn die neue und die vorherige Version des Systems nicht vergleichbar sind (die Werte der Validierungen sind nicht vergleichbar). Bei Systemen ohne größere Änderungen wird die Erstvalidierung nur einmal während der Lebensdauer eines Systems durchgeführt. Erstmalige Validierung ist unterteilt in: Prospektive Initialvalidierung und Gegenwärtige Initialvalidierung

3.30
LAL-Test
***Limulus*-Amöbozyten-Lysat-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, *Tachypleus tridentatus*, genutzt werden.

3.31
Hersteller
Rechtsperson, die einen Artikel oder ein Objekt entwirft, herstellt, fertigt, zusammenbaut oder verarbeitet.

Anmerkung 1 zum Begriff: Hersteller umfassen, ohne darauf beschränkt zu sein, Rechtspersonen, die Funktionen der vertraglichen Sterilisation, Installation, Neukennzeichnung, Wiederaufarbeitung, Neuverpackung oder Entwicklung auf der Grundlage von Spezifikationen ausüben, sowie Erstinverkehrbringer ausländischer Gesellschaften, die diese Funktionen ausüben.

Anmerkung 2 zum Begriff: Die Benennung umfasst nicht die Herstellung von Konzentraten aus vorverpackten trockenen Chemikalien in einer Dialyseeinrichtung oder die Handhabung von Sammelkonzentraten in einer Dialyseeinrichtung, da die Verantwortung für das Konzentrat vom Hersteller an den Anwender übertragen wird.

Documents
Document Sharing Hub
Full document details: E DIN EN ISO 23500-1:2023-01

3.32
mikrobiologische Kontamination
Anwesenheit von unbeabsichtigten Bakterien, Pilzen, Protozoen oder Viren

[QUELLE: ISO 11139:2018, 3.171]

3.33
pyrogenfrei
keine pyrogene Reaktion hervorrufend

Anmerkung 1 zum Begriff: Diese Definition gilt für mithilfe von Online-Verfahrensweisen hergestellte Flüssigkeiten, z. B. Substitutions- und Priming-Flüssigkeiten.

Anmerkung 2 zum Begriff: Für Medizinprodukte und Flüssigkeiten zur Injektion wurde der pyrogene Dosisgrenzwert (Mindestdosis, die Fieber hervorruft) auf von 5 EU/kg/h festgelegt. Das üblicherweise angewandte Gel-Clot-Verfahren weist eine Empfindlichkeitsgrenze von 0,03 EU/ml auf, dies erlaubt ein Flüssigkeitsvolumen, das angewendet werden darf, ohne den Endotoxingrenzwert zu verletzen.

3.34
Produktwasser
Wasser, das durch ein Wasseraufbereitungssystem oder ein einzelnes Gerät davon hergestellt wird

3.35
Dosiersystem
Vorrichtung zur Dosierung von Dialysewasser und Hämodialysekonzentrat zur Herstellung von Dialysierflüssigkeit

3.36
Pyrogen
Fiebererzeugender Stoff

Anmerkung 1 zum Begriff: Bei Pyrogenen handelt es sich meistens um Lipopolysaccharide aus gramnegativen Bakterien [siehe auch *Endotoxin* (3.20)].

3.37
retrospektive Validierung
jährliche Validierung des Systems. Die erste retrospektive Validierung wird 12 Monate nach Ende der Erstvalidierung (Ende von PQ2) durchgeführt und jährlich wiederholt; der Zweck der Validierungen ist der Nachweis die Angemessenheit des Systemdesigns sowie der Wartungs- und Überwachungsprotokolle, die während der während der OQ und PQ unter den örtlichen Betriebsbedingungen; eine Revalidierung (neue Validierung) ist erforderlich im Falle einer Änderung der Instandhaltungs- und Überwachungspläne (umfasst ggf. PQ) Änderungen am System (einschließlich IQ, OQ und PQ); Änderungen der (gesetzlichen) Anforderungen an die Dialysierflüssigkeit Qualität; Änderungen der Speisewasserqualität außerhalb der vorhergesehenen akzeptablen Grenzwerte

Anmerkung 1 zum Begriff: Wenn das System nicht geändert wurde, ist eine retrospektive Validierung weiterhin erforderlich. Unter solchen Umständen besteht die retrospektive Validierung aus der rückwirkenden Bewertung der Routineergebnisse der letzten der letzten 12 Monate ohne zusätzliche Tests zusammen mit einem schriftlichen Bericht, der der Person mit der klinischen Gesamtverantwortung für die Dialyse vorgelegt und von dieser genehmigt wird.

AVA Documents
Document Sharing Hub

Full document details: E DIN EN ISO 23500-1:2023-01

3.38
Revalidierung
Wiederholung der Validierung eines Systems oder eines Teils eines Systems, das bereits validiert wurde. Eine Revalidierung ist erforderlich nach Änderungen der Desinfektionshäufigkeit (weniger häufig), Änderungen der Probenahmehäufigkeit, spezifischen kleinere Reparaturen, spezifische Änderungen einiger Anforderungen usw. Die Revalidierung umfasst in der Regel Revalidierung der Desinfektionshäufigkeit (PQ1) und/oder Revalidierung der Probenahmehäufigkeit (PQ2) Chemikalie zur Desinfektion von Hämodialysesystemen

3.39
Natriumhypochlorit
Chemikalie zur Desinfektion von Hämodialysesystemen

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

3.40
Quellenwasser
Wasser, das von einem externen Anbieter, z. B. der kommunalen Wasserversorgung, der Dialyseeinrichtung zugeführt wird

Anmerkung 1 zum Begriff: Quellenwasser, manchmal auch als Speisewasser bezeichnet, ist Trinkwasser, das die Anforderungen an Trinkwasser erfüllt.

3.41
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 zur Endsterilisation hergestellt wurde, der entsprechend den Verfahren der anwendbaren Pharmakopöe validiert wurde. Ein Prozess der Endsterilisation wird üblicherweise als Prozess definiert, der zu einem Sterilitätssicherheitsniveau (SAL) von 10^{-6} führt, d. h. zur Sicherstellung mit einer Wahrscheinlichkeit 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.

3.42
Speicherbehälter
Tank in der Einrichtung des Anwenders, der der Speicherung von Dialysewasser oder -konzentraten aus Sammellieferungen oder von Konzentraten dient, die in der Einrichtung des Anwenders in großen Mengen aus Pulver und Dialysewasser hergestellt werden

3.43
Substitutionsflüssigkeit
bei Hämofiltrations- und Hämodiafiltrationsbehandlungen eingesetzte Flüssigkeit, die als Ersatz für die durch Ultrafiltration 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 extrakorporealen Blutkreislaufs sowie die Wiederzufuhr des Bluts in den Patienten am Ende einer Behandlung verwendet werden.

Documents
Document Sharing Hub
Full document details: E DIN EN ISO 23500-1:2023-01

3.44
Gesamtgehalt an gelösten Feststoffen
TDS, en: total dissolved solids
Summe aller Ionen in einer Lösung, häufig auf der Grundlage von Messungen der elektrischen Leitfähigkeit oder des spezifischen Widerstands annähernd bestimmt

Anmerkung 1 zum Begriff: TDS-Messungen werden häufig angewandt, um die Leistung von Umkehrosmosesystemen zu bewerten. TDS-Werte werden häufig in Form von $CaCO_3$-, NaCl-, KCl- oder 442-Äquivalenten, in Milligramm je Liter (mg/l), angegeben. [442 ist eine Lösung aus Natriumsulfat (40 %), Natriumbicarbonat (40 %) und Natriumchlorid (20 %), die im Durchschnitt dem Verhältnis von Leitfähigkeit zu Konzentration in natürlich vorkommendem Süßwasser nahekommt].

3.45
ultrareine Dialysierflüssigkeit
hochgradig gereinigte Dialysierflüssigkeit, die anstelle der herkömmlichen Dialysierflüssigkeit eingesetzt werden kann

Anmerkung 1 zum Begriff: Eine weithin anerkannte Spezifikation für ultrareine Dialysierflüssigkeit sind Werte von < 0,1 KBE/ml und < 0,03 EU/ml.

3.46
ultrareines Dialysierwasser
hochgradig gereinigtes Dialysierwasser, das anstelle der herkömmlichen Dialysierfwassers eingesetzt werden kann, um ultrareine Dialysierflüssigkeit herzustellen

Anmerkung 1 zum Begriff: Einige integrierte validierte Systeme, 2-stufige RO-Systeme mit Endotoxinfiltern und andere neue Systeme mit alternativem Design können hochgereinigtes Wasser mit < 0,1 CFU/mL und < 0,03 EU/mL in einem Stadium in ihrem System vor der Mischung mit Konzentraten zur Herstellung ultrareiner Dialyseflüssigkeit.

3.47
Anwender
verantwortlicher Arzt, sein Vertreter oder eine Fachkraft im Gesundheitswesen mit Verantwortung für die Verordnung, Herstellung und Abgabe einer Dialysierflüssigkeit

Anmerkung 1 zum Begriff: In diesem Zusammenhang ist der Anwender der Entscheidungsträger, der für die klinische Patientenbehandlung rechenschaftspflichtig ist

3.48
Validierung
Prozess bei dem dokumentiert wird, dass die Systeme zur Aufbereitung des Dialysewassers und zur Herstellung der Dialysierflüssigkeit bei Einbau und Betrieb nach den Empfehlungen des Herstellers durchgängig Dialysewasser- oder Dialysierflüssigkeit herstellen, die den festgelegten Qualitätsstufen entsprechen

Anmerkung 1 zum Begriff: In diesem Kontext umfasst die Validierung auch den Nachweis, dass das System „gebrauchstauglich“ ist.

Anmerkung 2 zum Begriff: Es gibt verschiedene Arten der Validierung, z. B. *Erstvalidierung*, (3.29) *retrospektive (jährliche) Validierung* (3.37) und *Revalidierung* (3.38).

3.49
Verifizierung
Prozess bei dem gezeigt wird, dass ein System mit anwendbaren Vorschriften, Festlegungen oder anderen Bedingungen übereinstimmt

AVA Documents
Document Sharing Hub

Full document details: E DIN EN ISO 23500-1:2023-01

3.50
Wasseraufbereitungssystem
Zusammenstellung von Wasseraufbereitungsgeräten und den zugehörigen Rohren, Pumpen, Ventilen, Messgeräten usw., die gemeinsam Dialysewasser erzeugen, das die Anforderungen der ISO 23500-3 an Hämodialyseanwendungen erfüllt, und dieses Wasser an den Einsatzort liefern

4 Qualitätsanforderungen

4.1 Allgemeines

Die in diesem Dokument im Hinblick auf Dialysewasser (4.2), Konzentrate (4.3) und Dialysierflüssgkeit (4.4) dargelegten Qualitätsanforderungen entsprechen denen von ISO 23500-4, ISO 23500-3 und ISO 23500-5. Vor der Umsetzung der Empfehlungen dieses Dokuments sollten jeweils die letzten Ausgaben dieser Dokumente herangezogen werden, um zu überprüfen, ob sich die Qualitätsanforderungen geändert haben.

4.2 Dialysewasser

4.2.1 Allgemeines

Die in diesem Abschnitt angegebenen Anforderungen beziehen sich auf Dialysewasser an seinem Einsatzort. Damit gelten diese Anforderungen für das Wasseraufbereitungssystem als Ganzes und nicht für jedes einzelne Gerät, aus denen dieses System besteht. Dennoch müssen die einzelnen Geräte zusammen Wasser produzieren, das mindestens die Anforderungen dieses Abschnitts erfüllt.

ANMERKUNG Einige integrierte validierte Systeme, wie zweistufige RO-Systeme mit Endotoxinfiltern, und andere neue Systeme mit alternativem Design können hochgereinigtes Dialysewasser mit < 0,1 KBE/mL und < 0,03 EU/mL in einer Stufe ihres Systems vor dem Mischen mit Konzentraten zur Herstellung ultrareiner Dialyseflüssigkeit.

4.2.2 Chemische Schadstoffe im Dialysewasser

Chemische Verunreinigungen im Trinkwasser kann ein Risiko für den Dialysepatienten darstellen, der eine Behandlung erhält. Verunreinigungen, für die Schadstoffe, deren zulässiger Gehalt in Dialysewasser im Vergleich zu Trinkwasser eingeschränkt werden muss, wurden in drei Gruppen in drei Gruppen eingeteilt: Chemikalien, die bekanntermaßen bei Dialysepatienten toxisch wirken, physiologische physiologische Stoffe, die den Patienten schädigen können, wenn sie in der Dialyseflüssigkeit in zu großen Mengen vorhanden sind und Spurenelemente. Sie sind in Tabelle 1 und Tabelle 2 aufgeführt. Der Hersteller oder Lieferant eines kompletten Wasseraufbereitungssystems sollte auf der Grundlage einer Speisewasseranalyse ein System empfehlen, das in der Lage ist, diese Anforderungen zu erfüllen.

Die Konformität muss auf eine der folgenden drei Arten nachgewiesen werden:

— Mit Hilfe von Analysemethoden, die von ISO [1-3], der American Public Health Association [12], der US. Environmental Protection Agency [14] oder andere angemessen validierte und vergleichbare Analysemethoden.

— Stehen keine Analysemethoden für die einzelnen in Tabelle 2 aufgeführten Spurenelemente zur Verfügung und kann nachgewiesen werden, dass das Quellwasser den von der WHO [16] oder den örtlichen Vorschriften festgelegten Normen für Trinkwasser entspricht, kann eine Analyse auf Gesamtschwermetalle mit einem maximal zulässigen Gehalt von 0,1 mg/L durchgeführt werden.

— Steht keine dieser Optionen zur Verfügung, kann die Konformität mit den Anforderungen der Tabelle 2 durch die Verwendung von Wasser erreicht werden, das nachweislich die Trinkwasseranforderungen der WHO oder der örtlichen Vorschriften erfüllt, sowie durch ein Umkehrosmosesystem mit einer Rückweisung von > 90 % auf der Grundlage von Leitfähigkeit, Widerstand oder TDS.

Documents
Document Sharing Hub
Full document details: E DIN EN ISO 23500-1:2023-01

Die Proben für die chemische Untersuchung sind an Probenahmestellen zu entnehmen, die sich am Ende der Wasseraufbereitungskaskade oder am entferntesten Punkt von mindestens einem der Wasserverteilungskreisläufe.

Bei der Auslegung des Systems sollten mögliche jahreszeitliche Schwankungen der Speisewasserqualität berücksichtigt werden. Der Hersteller oder Lieferant eines kompletten Wasseraufbereitungs- und -verteilungssystems sollte nachweisen, dass das komplette Wasseraufbereitungs-, -speicher- und -verteilungssystem zum Zeitpunkt der Installation die Anforderungen von ISO 23500-3 zum Zeitpunkt der Installation erfüllt.

ANMERKUNG Die maximal zulässigen Gehalte an Schadstoffen nach Tabelle 1 und Tabelle 2 berücksichtigen die erwartete Unsicherheit der Analyseverfahren nach ISO 23500-3, Tabelle 4.

Nach dem Einbau eines Wasseraufbereitungs-, Speicher- und Verteilungssystems trägt der Anwender die Verantwortung für die regelmäßige Überwachung der Gehalte an chemischen Schadstoffen im Dialysewasser und für die Erfüllung der Anforderungen dieses Dokuments.

Tabelle 1 — Maximal zulässige Gehalte an toxischen Chemikalien und Elektrolyten von Dialysierflüssigkeit in Dialysewasser[a,b]

Schadstoff	**Maximale Konzentration** mg/l[c]
Schadstoffe mit dokumentierter Toxizität bei der Hämodialyse	
Aluminium	0,01
Gesamtchlor[d]	0,1
Kupfer	0,1
Fluorid	0,2
Blei	0,005
Nitrat (als N)	2
Sulfat	100
Zink	0,1
Üblicherweise in der Dialysierflüssigkeit vorliegende Elektrolyte	
Calcium	2 (0,05 mmol/l)
Magnesium	4 (0,15 mmol/l)
Kalium	8 (0,2 mmol/l)
Natrium	70 (3,0 mmol/l)

a Der ärztliche Leiter einer Dialyseeinrichtung trägt die abschließende Verantwortung für die Sicherstellung der Qualität des für die Dialyse verwendeten Wassers.

b Der Leser ist angehalten, die jeweils letzte Ausgabe von ISO 23500-3 heranzuziehen, um sicherzustellen, dass keine Änderungen an dieser Tabelle vorgenommen wurden.

c Sofern nicht anders angegeben.

d Wird Chlor mit Wasser gemischt, reagiert ein Teil des Chlors mit organischem Material und Metallen im Wasser und steht für die Desinfektion nicht zur Verfügung (Chlorbedarf des Wassers). Das verbleibende Chlor ist das Gesamtchlor und ist die Summe des freien Chlors oder nicht gebundenen Chlors und des gebundenen Chlors.

Es gibt kein direktes Verfahren für die Messung von Chloramin. Es wird im Allgemeinen durch Messung der Konzentrationen des Gesamtchlors und des freien Chlors und Berechnung der Differenz ermittelt. Werden Messungen des Gesamtchlors als einzige Analyse benutzt, so darf der maximale Chlor- und Chloramin-Gehalt nicht höher als 0,1 mg/l sein. Da keine Unterscheidung zwischen Chlor und Chloramin stattfindet, wird hierbei zur Sicherheit angenommen, dass das gesamte vorhandene Chlor Chloramin ist.

AVA Documents
Document Sharing Hub

Full document details: E DIN EN ISO 23500-1:2023-01

Tabelle 2 — Maximal zulässige Gehalte an weiteren Spurenelementen in Dialysewasser[a]

Schadstoff	Maximale Konzentration mg/l
Antimon	0,006
Arsen	0,005
Barium	0,1
Beryllium	0,000 4
Cadmium	0,001
Chrom	0,014
Quecksilber	0,000 2
Selen	0,09
Silber	0,005

[a] Der Leser ist angehalten, die jeweils letzte Ausgabe von ISO 23500-3 heranzuziehen, um sicherzustellen, dass keine Änderungen an den angegebenen maximalen Konzentrationen vorgenommen wurden.

In der obigen Tabelle sind keine Grenzwerte für organische Verbindungen aufgeführt. Derzeit gibt es nur wenige Belege dafür, dass sich die Exposition auf das Wohlbefinden der Patienten auswirkt. Als Ausgangspunkt für die Feststellung, ob solche Verbindungen bedenklich sind, werden die nationalen Vorschriften und Normen für die Anforderungen an die Trinkwasserqualität in Bezug auf organische Verbindungen vorgeschlagen.

Da organische Verbindungen durch den Einsatz von Aktivkohlebetten oder -filtern wirksam entfernt werden können, sollte die Dialyseeinrichtung die Dimensionierung der Betten und Filter sorgfältig prüfen, um sicherzustellen, dass eine ausreichende Kapazität zur Entfernung organischer Verbindungen vorhanden ist, falls dies erforderlich ist.

4.2.3 Organischer Kohlenstoff, Pestizide und andere Chemikalien

Das Vorhandensein organischer Verbindungen wie Pestizide, polyzyklische aromatische Kohlen-wasserstoffe und andere Chemikalien wie pharmazeutische Produkte und endokrine Disruptoren ist in Bezug auf Hämodialyse-Patienten schwierig zu definieren. Es können möglicherweise Langzeitwirkungen auftreten und es ist technisch schwierig und kostspielig, diese Stoffe routinemäßig zu messen. Außerdem ist nicht belegt, dass sie in Wasser im großen Maßstab vorhanden sind, obwohl anerkannt wird, dass versehentliche Einleitungen möglich sind. Angesichts dieser Tatsachen ist es derzeit nicht möglich, Grenzwerte für ihr Vorhandensein in Wasser festzulegen, das für die Herstellung von Dialysierflüssigkeit verwendet wird.

Durch Nanofiltration und Umkehrosmose können viele dieser Verbindungen signifikant verringert werden. Auch körnige Aktivkohle (GAC) ist für die Beseitigung der meisten dieser Chemikalien sehr wirksam. Da körnige Aktivkohle jedoch häufig für die Entfernung von Chlor/Chloramin eingesetzt wird, hängt ihr Einsatz für die Beseitigung organischer Kohlenstoffe, Pestizide und anderer Chemikalien von der Größe der Kohlenstofffilter und/oder -betten ab und die Anwender müssen auf die korrekte Auslegung achten, da die meisten Kohlenstoffvalenzen schon besetzt sein können und für die Entfernung weiterer Schadstoffe daher nicht verfügbar sind.

Documents
Document Sharing Hub
Full document details: E DIN EN ISO 23500-1:2023-01

4.2.4 Mikrobiologische Schadstoffe im Dialysewasser

Die lebensfähige Gesamtkeimzahl und die Endotoxinkonzentration im Dialysewasser müssen den maximal zulässigen Gehalten nach Tabelle 3 entsprechen. Die Eingriffsgrenzen für die lebensfähige Gesamtkeimzahl und die Endotoxinkonzentration müssen auf der Grundlage der Kenntnis der mikrobiellen Dynamik des Systems ebenfalls festgelegt werden. Typischerweise wird die Eingriffsgrenze mit 50 % des maximal zulässigen Gehalts an Bakterien und Endotoxinen festgesetzt. Wird im Dialysewasser eine lebensfähige Gesamtkeimzahl oder Endotoxinkonzentration an der Eingriffsgrenze oder darüber festgestellt, sollten umgehend Korrekturmaßnahmen eingeleitet werden, um den Gehalt zu senken. Der Hersteller oder Lieferant eines kompletten Wasseraufbereitungs- und -verteilungssystems sollte nachweisen, dass das komplette Wasseraufbereitungs-, Speicher- und Verteilungssystem zum Zeitpunkt des Einbaus in der Lage ist, die Anforderungen von ISO 23500-3 zu erfüllen.

Nach dem Einbau eines Wasseraufbereitungs-, Speicher- und Verteilungssystems trägt der Anwender die Verantwortung für die regelmäßige Überwachung der Mikrobiologie des Systems und für die Einhaltung der Anforderungen diesem Dokument, einschließlich der Anforderungen an die Eingriffsgrenzen. Abschnitt 8 in diesem Dokument erläutert Strategien für die mikrobiologische Kontrolle. Anhang C stellt weitere Information zur Überwachung zur Verfügung.

In Verbindung mit dem Vorhandensein von Bakterien und Endotoxin im Wasser können auch Hefen und fadenförmige Pilze vorhanden sein. Es gibt keine spezifischen Empfehlungen für die routinemäßige Messung dieser Schadstoffe und es wurden keine Eingriffsgrenzen festgelegt.

Tabelle 3 — Maximal zulässige Gehalte für die lebensfähige Gesamtkeimzahl (TVC) und die Endotoxine in Dialysewasser[a]

Schadstoff	Maximal zulässiger Gehalt	Typische Eingriffsgrenze[b]
TVC	< 100 KBE/ml	50 KBE/ml
Endotoxine	< 0,25 EU/ml	0,125 EU/ml

[a] Der Leser ist angehalten, die jeweils letzte Ausgabe von ISO 23500-3 heranzuziehen, um sicherzustellen, dass sich die Werte in dieser Tabelle nicht geändert haben.

[b] Typischerweise mit 50 % des maximal zulässigen Gehalts festgesetzt. Weitere Werte dürfen festgesetzt werden.

4.3 Anforderungen an Konzentrate

4.3.1 Chemische und mikrobiologische Schadstoffe in Konzentraten

Die zur Herstellung von Dialysierflüssigkeit verwendeten Konzentrate müssen die Qualitätsanforderungen von ISO 23500-4 erfüllen.

Bicarbonatkonzentrat kann zu Bakterienwachstum führen, daher sollte darauf geachtet werden, den Bakteriengehalt in Bicarbonatkonzentrat zu begrenzen. Dialsyseflüssigkeiten können auch aus Acetatkonzentrat, das als einziges Konzentrat verwendet wird, hergestellt werden, das durch den Patienten zu Bicarbonat verstoffwechselt wird.

4.3.2 Zur Herstellung von Konzentraten verwendetes Wasser

Zur Herstellung von Konzentraten in einer Dialyseeinrichtung verwendetes Wasser muss die Anforderungen von ISO 23500-3 erfüllen. Jedes in einer Dialyseeinrichtung hergestellte Konzentrat muss ermöglichen, dass mit dem Dialysegerät Dialysierflüssigkeit hergestellt wird, die die Anforderungen von ISO 23500-5 erfüllt.

AVA Documents
Document Sharing Hub

Full document details: E DIN EN ISO 23500-1:2023-01

4.4 Anforderungen an die Dialysierflüssigkeit

4.4.1 Allgemeines

Die Anforderungen nach diesem Abschnitt gelten für eine Probe der Dialysierflüssigkeit, die so nahe wie möglich am Eintritt zum Dialysator entnommen wurde.

ISO 23500-5 definiert drei Reinheitsstufen der Dialysierflüssigkeit: Standard-Dialysierflüssigkeit, ultrareine Dialysierflüssigkeit und online hergestellte Substitutionsflüssigkeit für die Hämodiafiltration.

Die Standard-Dialysierflüssigkeit gilt als annehmbare Mindestqualität. Ultrareine Dialysierflüssigkeit dient zur weiteren Verbesserung der Biokompatibilität, zur Verringerung von Entzündungen und zur Vermeidung dialysebezogener Komplikationen.

Prüfungen auf bakterielles Wachstum und Endotoxine sind nicht erforderlich, wenn der Flüssigkeitsweg des Dialysegeräts mit einem Bakterien- und Endotoxin-Retentionsfilter von geeigneter Kapazität ausgestattet ist, der durch den Hersteller validiert sowie nach dessen Anweisungen betrieben und überwacht wird, es sei denn, der Hersteller verlangt in der Gebrauchsanweisung die entsprechenden Prüfungen.

4.4.2 Mikrobiologische Anforderungen an die Standard-Dialysierflüssigkeit

Die lebensfähige Gesamtkeimzahl und die Endotoxinkonzentration in der Standard-Dialysierflüssigkeit müssen den maximal zulässigen Gehalten von ISO 23500-5 entsprechen, die in Tabelle 4 wiedergegeben sind. Die Eingriffsgrenzen für die lebensfähige Gesamtkeimzahl und die Endotoxinkonzentration müssen auf der Grundlage der Kenntnis der in ISO 23500-5 festgelegten mikrobiellen Dynamik des Systems ebenfalls festgelegt werden. Typischerweise wird die Eingriffsgrenze mit 50 % des maximal zulässigen Gehalts der lebensfähigen Gesamtkeimzahl und Endotoxinen festgesetzt. Wird in der Dialysierflüssigkeit eine lebensfähige Gesamtkeimzahl oder Endotoxinkonzentration festgestellt, die an der Eingriffsgrenze oder darüber liegt, sollten umgehend Korrekturmaßnahmen, wie z. B. eine Desinfektion und erneute Prüfung, eingeleitet werden, um den Gehalt zu senken.

Prüfungen auf Bakterienwachstum und Endotoxine sind nicht erforderlich, wenn der Flüssigkeitsweg des Dialysegeräts mit einem vom Hersteller validierten Bakterien- und Endotoxin-Retentionsfilter mit angemessener Kapazität ausgestattet ist und gemäß den Anweisungen des Herstellers betrieben und überwacht wird, es sei denn, der Hersteller schreibt solche Tests in der Gebrauchsanweisung vor.

Tabelle 4 — Maximal zulässige Gehalte für die lebensfähige Gesamtkeimzahl (TVC) und die Endotoxine in Standard- und ultrareiner Dialysierflüssigkeit[a]

Schadstoff	Standard-Dialysierflüssigkeit		Ultrareine Dialysierflüssigkeit
	Maximal zulässiger Gehalt	Eingriffsgrenze[b]	Maximal zulässiger Gehalt
TVC	< 100 KBE/ml	50 KBE/ml	< 0,1 KBE/ml
Endotoxine	< 0,5 EU/ml	0,25 EU/ml	< 0,03 EU/ml

[a] Der Leser ist angehalten, die jeweils letzte Ausgabe von ISO 23500-5 heranzuziehen, um sicherzustellen, dass sich die Werte in dieser Tabelle nicht geändert haben.

[b] Typischerweise mit 50 % des maximal zulässigen Gehalts festgesetzt. Andere Werte dürfen festgesetzt werden.

Documents
Document Sharing Hub

Full document details: E DIN EN ISO 23500-1:2023-01

4.4.3 Mikrobiologische Anforderungen an ultrareine Dialysierflüssigkeit

Die lebensfähige Gesamtkeimzahl und die Endotoxinkonzentration in der ultrareinen Dialysierflüssigkeit müssen den maximal zulässigen Gehalten von ISO 23500-5 entsprechen, die in Tabelle 4 wiedergegeben sind. Werden diese Werte in der ultrareinen Dialysierflüssigkeit überschritten, sollten Korrektur-maßnahmen eingeleitet werden, um den Gehalt auf Werte innerhalb des annehmbaren Bereichs zu senken. Der Anwender trägt nach dem Einbau die Verantwortung für die Überwachung der Bakteriologie der Dialysierflüssigkeit für das Gesamtsystem.

Prüfungen auf bakterielles Wachstum und Endotoxine sind nicht erforderlich, wenn der Flüssigkeitsweg des Dialysegeräts mit einem Bakterien- und Endotoxin-Retentionsfilter von geeigneter Kapazität ausgestattet ist, der durch den Hersteller validiert sowie nach dessen Anweisungen des Herstellers betrieben und überwacht wird, es sei denn, der Hersteller verlangt in der Gebrauchsanweisung die entsprechenden Prüfungen.

4.4.4 Mikrobiologische Anforderungen an online hergestellte Substitutionsflüssigkeit

Die Empfehlungen in diesem Abschnitt gelten für die in das Blut des Patienten eintretende Substitutions-flüssigkeit.

Diese Flüssigkeit muss nach den Empfehlungen in ISO 23500-5 steril und nicht pyrogen sein.

Substitutionsflüssigkeit für konvektive Therapien, wie Hämodiafiltration und Hämofiltration, oder für das Priming eines extrakorporealen Blutkreislaufs oder die Bolusapplikation der Flüssigkeit während einer Behandlung darf online mithilfe eines Prozesses der Ultrafiltration mit Endotoxin-Retentionsfiltern hergestellt werden. Dieser Online-Prozess ist durch den Hersteller daraufhin zu validieren, dass er sterile und nicht pyrogene Substitutionsflüssigkeit erzeugt.

Der Anwender muss die Anweisungen des Herstellers zu Einbau, Anwendung, Wartung und Übereinstimmung des validierten Systems befolgen. Die Funktion des validierten Systems muss zum Zeitpunkt des Einbaus nach den Anweisungen des Herstellers verifiziert und danach vom Anwender durch regelmäßige Überwachung bestätigt werden. Die Überwachung muss eine Bestätigung beinhalten, dass das Dialyse-wasser und die Konzentrate, die vom validierten System zur Herstellung der Substitutionsflüssigkeit eingesetzt werden, weiterhin die Spezifikationen der ISO 23500-4 und ISO 23500-3 erfüllen.

4.5 Aufbewahrung der Aufzeichnungen

Die Aufzeichnungen zu Einbau, Überwachung, Wartung und Desinfektion der Systeme zur Wasser-aufbereitung und Herstellung der Dialysierflüssigkeit, zu medizinischen Beobachtungen und der Schulung des Personals müssen entsprechend den national gültigen Verordnungen aufbewahrt werden. Liegen keine derartigen Verordnungen vor, wird empfohlen, diese Aufzeichnungen ebenso lange aufzubewahren wie die klinischen Aufzeichnungen.

5 Systemauslegung und technische Überlegungen

5.1 Allgemeines

Die Herstellung der Dialysierflüssigkeit, vom Eintritt des kommunalen Wassers und der Beschaffung der Konzentrate bis zum Ablassen der verbrauchten Dialysierflüssigkeit in das Ablaufsystem, umfasst zahlreiche Komponenten, die gemeinsam ein System zur Handhabung der Dialysierflüssigkeit bilden.

Die technischen Merkmale der Wasseraufbereitungskomponente dieses Systems sollten auf den in ISO 23500-2 aufgelisteten Kriterien beruhen, unter besonderer Beachtung der Aspekte im Zusammenhang mit Dialysewasserqualität, Desinfektion und Wartung. Ergänzend zu den allgemeinen Spezifikationen sollte die Systemauslegung auch die lokalen Wasser- und Bauvorschriften einhalten. Die Wasseraufbereitung für Hämodialyse-Anwendungen ist ein energie- und ressourcenintensiver Prozess und bei der Auslegung des Systems sollte auch auf den optimalen Ressourceneinsatz, z. B. von Wasser und Energie, geachtet werden. Ein

AVA Documents
Document Sharing Hub

Full document details: E DIN EN ISO 23500-1:2023-01

Leitfaden zu diesen Aspekten der geltenden Vorschriften liegt außerhalb des Rahmens dieses Dokuments, und es sollte auf spezielle Anleitungen für die Planung und den Betrieb von Gebäude- und Ingenieurtechnik für das Gesundheitswesen verwiesen werden.

Konzentrate, die mit dem aufbereiteten Wasser für die Herstellung der Dialysierflüssigkeit verwendet werden, dürfen in gebrauchsfertiger Form vom Lieferanten bezogen oder in der Dialyseeinrichtung aus Dialysewasser und vorverpackten Salzen hergestellt werden. Die technischen Merkmale der Systemkomponente für die Herstellung und Verteilung der Konzentrate sollten auf den in ISO 23500-4 aufgelisteten Kriterien beruhen.

In Regionen, in denen mit Naturkatastrophen wie Erdbeben oder Unwettern zu rechnen ist, sollten Maßnahmen erwogen werden, die die Durchführung von Dialysebehandlungen nach solchen Ereignissen ermöglichen, z. B. die Berücksichtigung einer Notstrom- und Wasserversorgung [17,18].

Die verbrauchte Dialysierflüssigkeit wird unbehandelt in das öffentliche Abwassernetz eingeleitet. Desinfektionsflüssigkeiten dürfen auf die gleiche Weise entsorgt werden. Die Risiken für die öffentliche Gesundheit und die Umwelt durch diese Entsorgung sind vernachlässigbar, sie kann jedoch die Wirksamkeit häuslicher anaerober Gärsysteme beeinträchtigen.

5.2 Technische Aspekte

In Übereinstimmung mit den Anforderungen nach ISO 23500-2 sollten bei der Systemauslegung insbesondere die folgenden Punkte berücksichtigt werden:

a) bei der Auswahl des Wasseraufbereitungssystems sollten die folgenden Aspekte hinsichtlich der Bereitstellung des Speisewassers berücksichtigt werden:

   1) vollständige chemische Analyse des Speisewassers und Bestimmung des Verblockungsindexes (SDI);

   2) mikrobiologische Belastung, die einen zusätzlichen Chlorierungsschritt erfordern kann;

   3) Durchflussraten, Druck und Temperatur;

   4) durch den Anbieter des Speisewassers angewendete Aufbereitungsverfahren (beispielsweise Zugabe von Chloramin, Fluorid, Aluminiumsulfat oder andere Chemikalien). Da sich die Aufbereitungsverfahren ändern können, wird eine laufende Kommunikation mit dem Anbieter des Speisewassers empfohlen.

ANMERKUNG 1 Bei Quellenwasser wird davon ausgegangen, dass es sich um Trinkwasser handelt, das die nationalen Anforderungen an Trinkwasser erfüllt.

Wird das Aufbereitungssystem nicht direkt aus dem kommunalen Wassernetz versorgt, sondern aus einer krankenhauseigenen Wasserversorgung, sollten die potentiellen Risiken bedacht werden, die durch die mögliche Einleitung von Chemikalien in die Wasserversorgung des Krankenhauses durch Krankenhaustechniker entstehen können. Um negative Folgen solcher Vorgänge zu verhindern, sollte die Einleitung oder Zugabe von Chemikalien in die Wasserversorgung des Krankenhauses nur nach Rücksprache mit der Dialyseabteilung erfolgen. Es sollte ferner beachtet werden, dass wenn solche Chemikalien eingeleitet werden, zusätzliche Überwachungsmaßnahmen erforderlich sein können, bevor das Wasser für Dialyseanwendungen genutzt werden kann.

b) Produktwasserkapazität während der Desinfektion:

   ist für das System eine Heißdesinfektion vorgesehen, so wird die Verteilerleitung zusammen mit den Verbindungen von der Verteilerleitung bis zu den Dialysegeräten desinfiziert. Der Wasserbedarf bei dieser Desinfektion ist höher als der der Dialysegeräte im Betrieb;

Documents
Document Sharing Hub
Full document details: E DIN EN ISO 23500-1:2023-01

c) Produktwasserkapazität in den Wintermonaten:

die Kapazität von Umkehrosmosesystemen ist im Allgemeinen für eine bestimmte Wassereintrittstemperatur ausgelegt. Es sollte bedacht werden, dass diese Temperaturen in den Wintermonaten nicht unbedingt erreicht werden können und zu einer verringerten Effizienz des Systems führen. Um den Wasserbedarf zu decken, kann es erforderlich sein, das Speisewasser vorzuheizen oder ein System mit höherer Kapazität einzubauen, um die verringerte Umkehrosmoseeffizienz in den Wintermonaten zu kompensieren;

d) Desinfektion des Systems:

Desinfektion ist das einzige wirksame Mittel zur Verringerung und Deaktivierung der Mikroflora: Am wichtigsten ist dabei die Häufigkeit der Desinfektion. Die Desinfektion sollte regelmäßig erfolgen, um das Biofouling in den Flüssigkeitswegen des Systems zu begrenzen. Zweitens sollten sämtliche Oberflächen im Kreislauf in das Desinfektionsverfahren mit einbezogen werden. Dies umfasst die Umkehrosmosemembranen (insbesondere deren saubere Seite), die Verteilungsrohrleitungen, die Eintrittsleitungen zu den Dialysegeräten (vor dem Desinfektionskreis des Dialysegeräts angeordnet) und die Dialysegeräte (die ihren eigenen Desinfektionskreis und ihr eigenes Desinfektionsprogramm aufweisen). Drittens sollte das Desinfektionsverfahren bei Anwendung mit einer gegebenen Häufigkeit und unter Einbeziehung aller kritischen Bereiche in der Lage sein, die Auswirkungen des Biofoulings auf ein Mindestmaß zu verringern.

Die Desinfektion kann durch Hitze oder unter Anwendung von Chemikalien erfolgen. UV-Lampen können eingesetzt werden, um planktonische Zellen zu deaktivieren; sie sind jedoch wirkungslos gegen Biofilm, der sich im System gebildet hat.

Heißwasser darf zur Kontrolle der Vermehrung von Bakterien in Dialysewasserspeicher- und Verteilungssystemen eingesetzt werden. Die Einwirkzeit sollte den Herstelleranweisungen entsprechen. Der Wassererhitzer eines Heißwasser-Desinfektionssystems sollte in der Lage sein, Heißwasser mit der durch den Hersteller festgelegten Temperatur und für die durch diesen festgelegte Einwirkzeit an allen Stellen im Dialysewasserspeicher- und Verteilungssystem bereitzustellen. Die Anweisungen des Herstellers für die Anwendung von Heißwasser-Desinfektionssystemen sollten befolgt werden.

Wird eine chemische Desinfektion verwendet, so sollte die Dauer bis zur nächsten Dialysebehandlung ausreichend sein, dass die Chemikalien vollständig aus dem System gespült werden können.

Besteht die Möglichkeit, die Hämodialyse-Geräte gleichzeitig mit dem Verteilungsring zu desinfizieren, so sollte diese genutzt werden, da dies die einfachste Vorgehensweise ist.

e) Bereitstellung einer angemessenen Prozessüberwachung;

f) Instandhaltung und Wartung.

Sofern nicht das gesamte System zur Handhabung der Flüssigkeit von einem einzelnen Lieferanten bezogen wird, liegt es in der Verantwortung des Anwenders, sicherzustellen, dass die einzelnen Teile des Systems kompatibel sind. So ist es zum Beispiel wichtig, dass der Vorbehandlungsteil des Wasseraufbereitungssystems so ausgelegt ist, dass der Hauptreinigungseinrichtung (üblicherweise Umkehrosmose) Speisewasser zugeführt wird, das die Spezifikationen für die Einrichtung erfüllt, d. h. in Bezug auf Druck, Temperatur, Durchfluss und Qualität (z. B. Beseitigung von Chemikalien, die durch die Hauptreinigungseinrichtung nicht wirksam entfernt werden können oder diese beschädigen könnten).

ANMERKUNG 2 Es besteht eine Möglichkeit, dass lokale Wasser- und Bauvorschriften für die Systemauslegung existieren.

Documents
Document Sharing Hub
Full document details: E DIN EN ISO 23500-1:2023-01

5.3 Mikrobiologische Aspekte

Die erforderliche mikrobiologische Qualität des Dialysewassers und der Dialysierflüssigkeit wird durch Beobachtung der gesamten Kaskade der Wasseraufbereitung und Herstellung der Dialysierflüssigkeit einschließlich zentraler Konzentratsysteme erreicht. Daher sollte das System so ausgelegt sein, dass potentielle Kontaminationsquellen so weit wie möglich reduziert werden und eine wirksame Überwachung und Desinfektion der kritischen Teile möglich ist.

Sofern anwendbar, sollte die Ausrüstung regelmäßig betrieben werden, um Stagnation zu vermindern.

Das Verteilungssystem sollte so ausgelegt werden, dass die Qualität von Dialysewasser bzw. Dialysierflüssigkeit aufrechterhalten bleibt, und sollte daher die folgenden Kriterien erfüllen:

— der Verteilungskreis sollte so kurz wie möglich gehalten werden und keine Mehrfachverzweigungen und toten Enden umfassen;

— die Werkstoffe müssen mit den verschiedenen Betriebsbedingungen (d. h. Zufuhr, Desinfektion, Reinigung) kompatibel sein;

— es sollte nicht zu einer Freisetzung von Chemikalien und Nährstoffen für Mikroorganismen kommen;

— Temperaturanstiege oder Sonnenlichtexposition sollten minimiert werden.

Am Beginn und am Ende des Verteilungskreises sollten geeignete Probenahmeanschlüsse vorhanden sein. Es müssen mindestens Probenahmestellen am Ende der Verteilerschleife vorhanden sein. Zu Zwecken der Fehlersuche sollte auch eine zusätzliche Probenahmestelle am Anfang der Verteilerschleife vorhanden sein.

5.4 Umweltauswirkungen

Der Umweltauswirkungen der Hämodialyse ist beträchtlich in Bezug auf die verbrauchten Ressourcen wie z. B. Wasser und Strom. Bei der Planung der Wasseraufbereitung sollte darauf geachtet werden, dass so wenig Wasser wie möglich von der Umkehrosmoseanlage zurückgewiesen wird, z. B. durch den Einsatz eines Doppelpass-Systems, bei dem Wasser, das als Abwasser entsorgt werden würde, durch die semipermeable Membran zurückgeführt wird. Dies kann entweder durch den Einsatz von zwei völlig unterschiedlichen Umkehrosmosesystemen oder durch die Konfiguration eines einzigen Umkehrosmosesystems in einer Konfiguration mit zwei Durchgängen und/oder durch die Verwendung des abgeleiteten Wassers für Anwendungen, die kein Trinkwasser erfordern, z. B. für die Toilettenspülung, erreicht werden.

Die Patientenbehandlung kann in einem Krankenhaus, einer klinischen Einrichtung oder zu Hause stattfinden. Wird der Patient zu Hause behandelt, sollte bedacht werden, dass der Ablauf großer Flüssigkeitsmengen in Verbindung mit der Dialysebehandlung in Form verbrauchter Dialysierflüssigkeit oder von Desinfektionsprodukten in Verbindung mit der Wasseraufbereitung die Wirksamkeit häuslicher anaerober Gärsysteme beeinträchtigen kann. Es können auch lokale Vorschriften existieren, die solche Einleitungen in das öffentliche Abwassernetz beschränken.

6 Validierung der Systemleistung

6.1 Allgemeines

Der Validierungsprozess sollte einen dokumentarischen Nachweis dafür erbringen, dass das System durchgängig Dialysewasser und Dialysierflüssigkeit produziert, die die Qualitätsanforderungen nach ISO 23500-3 oder ISO 23500-5 erfüllen.

Der Validierungsprozess besteht aus Folgendem:

— Zuordnung der betrieblichen Verantwortung;

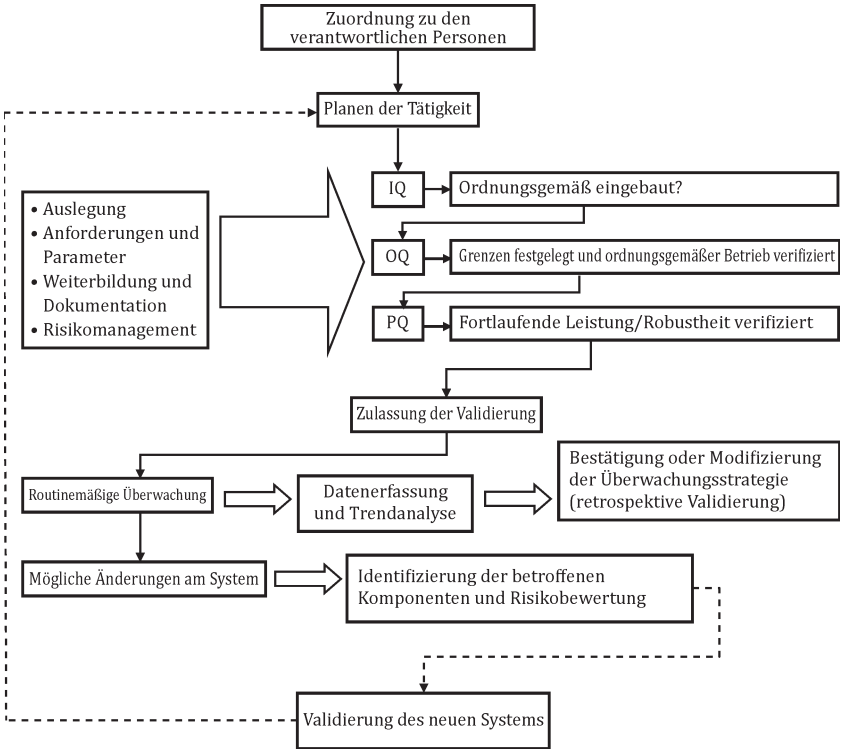
— Zuordnung der klinischen Verantwortung;

Documents
Document Sharing Hub
Full document details: E DIN EN ISO 23500-1:2023-01

— Zuordnung der rechtlichen Verantwortung;
— Validierungsplan;
— Installations- und Funktionsqualifizierung;
— Leistungsbeurteilung;
— Revalidierung auf der Grundlage der routinemäßigen Überwachung.

Anhang E enthält weitere Informationen über den Validierungsprozess.

Ein Beispiel für den Validierungsprozess ist in Bild 1 schematisch dargestellt



Legende
IQ Installationsqualifizierung (en: installation qualification)
OQ Funktionsqualifizierung (en: operational qualification)
PQ Leistungsqualifizierung (en: performance qualification)

Bild 1 — Beispiel eines Validierungsprozesses für ein System zur Herstellung und Verteilung von Flüssigkeiten

6.2 Validierungsplan

Beim Validierungsplan sollte es sich um ein klares und präzises Dokument handeln, das Folgendes behandelt:

— Beschreibung der relevanten Systeme, Ausrüstung oder Prozesse;

— aktueller Zustand dieser Systeme, Ausrüstung oder Prozesse;

— Verfahren für Änderungen an Systemen, Ausrüstung oder Prozessen;

— (zeitliche) Planung, einschließlich der Einführung neuer Systeme; durch Änderungen bedingte Tätigkeiten und regelmäßige Überarbeitung.

AVA Documents
Document Sharing Hub

Full document details: E DIN EN ISO 23500-1:2023-01

Der Validierungsplan sollte durch die Person in der Dialyseeinrichtung freigegeben werden, die die Gesamtverantwortung für die Dialysierflüssigkeiten trägt.

6.3 Installations- und Funktionsqualifizierung

Die Installationsqualifizierung definiert und liefert den dokumentierten Nachweis dafür, dass das System in Übereinstimmung mit den zugelassenen Plänen sowie den technischen Anforderungen und Spezifikationen des Herstellers eingebaut wurde. Bei Abschluss dieses Verfahrens sollte die vollständige Systemdokumentation vorliegen, einschließlich Flussdiagrammen und des Layouts des Systems, Logbüchern und Bedienerhandbüchern. Der Einbau sollte durch qualifiziertes Personal und entsprechend den dokumentierten Empfehlungen des Herstellers erfolgen.

Auf die Installationsqualifizierung sollte eine Funktionsqualifizierung folgen, bei der der ordnungsgemäße Betrieb des Systems verifiziert wird, einschließlich der Prüfung des Betriebsbereichs, des Einstellpunktes und der Verriegelung sowie der Funktionsprüfung, und bei der die Systemleistung mit den funktionalen Spezifikationen des Systems verglichen wird. Bei Abschluss dieser Phase sollten die folgenden Informationen vorliegen:

— Aufzeichnungen zu den Prüfungen;

— Aufzeichnungen zum Aufbau;

— Zeitplan für Kalibrierungen;

— Probenahmeverfahren;

— Pläne für Wartung (z. B. Desinfektion, Filterwechsel usw.) und Überwachung (z. B. Leitfähigkeit, mikrobiologische Analyse);

— Aufzeichnungen zur Bedienerschulung.

6.4 Leistungsqualifizierung

Die Leistungsqualifizierung ist vorgesehen, um die Einheitlichkeit und Robustheit des Systems unter den lokal vorliegenden Betriebsbedingungen nachzuweisen. Während dieser Phase werden Informationen zum Systemverhalten zusammengetragen sowie Eingriffsgrenzen überarbeitet oder definiert. Bei Abschluss der Leistungsqualifizierung sollten folgende Informationen vorliegen:

— Aufzeichnungen zu den Prüfungen;

— chemische und mikrobielle Analysen;

— Kennzahlen [zum Beispiel: Wirkungsgrad der Vorbehandlung; Ausbeute/Rückhalteraten der Umkehrosmose (UO)];

— (anfängliche) Trendanalyse.

Bei neu eingebauten Systemen darf die Person mit der klinischen Gesamtverantwortung für die Dialyse (möglicherweise unterstützt durch technische Experten) den Einsatz der Dialysierflüssigkeit für Behandlungen der Patienten zulassen, sobald chemische und mikrobiologische Analysen vorliegen, die einen Nachweis der vollständigen Einhaltung der Qualitätsanforderungen nach Abschnitt 4, der Herstellerspezifikationen und jeglicher regulatorischer Anforderungen liefern.

In manchen Fällen ist der in Bild 1 dargestellte schematische Ablauf nicht realisierbar und es kann eine begleitende Validierung, z. B. nach größeren Umrüstungen eines bestehenden Systems angebracht sein. Die Person mit der klinischen Gesamtverantwortung für die Dialyse (unterstützt durch technische Experten) kann

Documents
Document Sharing Hub

Full document details: E DIN EN ISO 23500-1:2023-01

die Verwendung von Dialysierflüssigkeit für die Patientenbehandlung genehmigen, sofern eine angemessene Risikobeurteilung durchgeführt und dokumentiert wurde.

Risikobeeinflussende Faktoren könnten mit folgenden Faktoren zusammenhängen:

— Art, Anwendung und Häufigkeit der Desinfektion;

— Integration von Versorgungsleitungen zu Dialysegeräten;

— Material und Alter des Dialyse-Wassersystems;

— Mikrobiologische Qualität der vorherigen Installation;

— Risiko der Unterbrechung einer Dialysesitzung oder der Änderung der Verschreibung (z. B. Dialysetechnik);

— Filtertechnik (z. B. Dialysegeräte mit Endotoxin-Retentionsfiltern).

6.5 Validierung

Zweck der Validierung ist der Nachweis der Angemessenheit des Systemdesigns sowie der Wirksamkeit der Wartungs- und Überwachungsprotokolle, wie sie im Rahmen der Operational Quantification (OQ) und Leistungsquantifizierung (PQ) unter lokalen Betriebsbedingungen festgelegt wurden.

6.5.1 Erstvalidierung.

Die Erstvalidierung (IQ, OQ, PQ-1 + PQ-2) des gesamten Systems wird bei neuen Systemen, völlig unbekannten Systemen oder Systemen mit größeren Reparaturen, bei denen die neue und die vorherige Version des Systems nicht vergleichbar sind (Werte der Validierungen sind nicht vergleichbar). Bei Systemen ohne größere Änderungen wird die Initial Validierung nur einmal während der Lebensdauer eines Systems durchgeführt. Die Erstvalidierung wird unterteilt in: Prospektive Initialvalidierung und gleichzeitige Initialvalidierung

6.5.2 Retrospektive (Jährliche) Validierung

Die erste retrospektive Validierung wird 12 Monate nach Ende der ersten Validierungsperiode durchgeführt und ist eine retrospektive Überprüfung der gesammelten Daten (es sind keine zusätzlichen Tests erforderlich). Sie wird danach wiederholt jährlich. Der Zweck dieser Überprüfung ist der Nachweis der Angemessenheit des Instandhaltungs- und Überwachungsplans unter den örtlichen Betriebsbedingungen. Die retrospektive (jährliche) Validierung sollte einen Bericht umfassen der der Person mit der klinischen Gesamtverantwortung für die Dialyse vorgelegt und von ihr genehmigt wird.

6.5.3 Revalidierung

Für ein bereits bestehendes Wasseraufbereitungssystem, das validiert wurde, wird empfohlen die Revalidierung nach folgenden Ereignissen durchzuführen:

— nach jeder Änderung der Wartungs- und Überwachungspläne (ggf. einschließlich PQ);

— nach jeder Änderung des Systems (einschließlich IQ, OQ und PQ);

— Änderungen der (gesetzlichen) Anforderungen an die Qualität der Dialysierflüssigkeit;

— und Veränderungen der Speisewasserqualität außerhalb der akzeptierten Grenzwerte;

— Änderungen der Desinfektionshäufigkeit;

— Änderungen der Probenahmehäufigkeit.

AVA Documents
Document Sharing Hub

Full document details: E DIN EN ISO 23500-1:2023-01

Wenn die mikrobiologischen Werte innerhalb der Auslösewerte und andere Werte unterhalb der Grenzwerte liegen, kann das System auf der Grundlage der verfügbaren Daten als validiert angesehen werden. Die Revalidierung sollte einen Bericht umfassen, der der Person mit der klinischen Gesamtverantwortung für die Dialyse vorgelegt und von ihr genehmigt wird.

6.6 Routinemäßige Überwachung

In diesem Unterabschnitt werden die überwachungsbezogenen Tätigkeiten beschrieben, die als Teil des Prozesses der Qualitätskontrolle und -sicherung auszuführen sind. Anhang C stellt weitere Information zum Überwachungsleitfaden für Wasserbehandlungsausrüstung, Verteilersysteme und Dialysierflüssigkeiten zur Verfügung. Eine Anleitung zu den Parametern, die der regelmäßigen Überwachung unterliegen sollten, steht in Tabelle C.1 zur Verfügung.

Die routinemäßige Überwachung sollte im Anschluss an die Beurteilung der Leistung (siehe 6.4) beginnen, um die laufende Einhaltung der in Abschnitt 4 festgelegten Anforderungen an die Qualität von Dialysewasser und Dialysierflüssigkeit sicherzustellen. Eine Trendanalyse auf der Grundlage der Überwachungsdaten sollte genutzt werden, um weiterführende Informationen zur Systemleistung bereitzustellen und auf diese Weise eine vorbeugende anstelle einer reaktiven Systemwartung zu ermöglichen.

Die Überwachung wird mithilfe von Online- und Offline-Messungen durchgeführt. Die Online-Überwachung geeigneter Parameter (z. B. der Leitfähigkeit) ermöglicht die sofortige Erkennung von Abweichungen von den üblichen Betriebsbedingungen, kann potentielle Probleme zu einem frühen Zeitpunkt feststellen und gezielte zusätzliche Offline-Messungen veranlassen. Ein rein zeitbasiertes Offline-Probenahmeprogramm weist inhärente Begrenzungen bei der Überwachung eines kontinuierlichen Produktionsprozesses auf, da zwischen den Proben Abweichungen auftreten können.

Flüssigkeitsproben für die mikrobiologische Prüfung sollten vor der Desinfektion oder frühestens 24 h nach der Desinfektion entnommen werden, um falsch negative Ergebnisse zu vermeiden. Sofern die Desinfektion an aufeinanderfolgenden Tagen oder häufiger durchgeführt wird, sollten die Proben vor einem Desinfektionsverfahren und so dicht an diesem wie möglich entnommen werden.

Proben für die routinemäßige mikrobiologische Überwachung sollten möglichst kurz vor der planmäßigen Desinfektion entnommen werden.

7 Qualitätsmanagement

7.1 Allgemeines

Verfahren der Qualitätskontrolle und -sicherung sollten erarbeitet werden, um die fortlaufende Einhaltung der Richtlinien und Verfahren in Bezug auf die Qualität der Flüssigkeiten sicherzustellen. In diesem Abschnitt werden einige der Überwachungstätigkeiten beschrieben, die als Teil des Qualitätssicherungs-prozesses in der Dialyseeinrichtung durchzuführen sind. Die in 8.3 und Tabelle 4 beschriebenen mikrobiologischen Überwachungsverfahren sollen Beispiele geeigneter Verfahren liefern. Andere Prüfverfahren dürfen angewandt werden, sofern sie angemessen validiert und mit den in 8.3 und Tabelle 4 angegebenen Verfahren vergleichbar sind. Die Häufigkeit der Überwachung wird im Allgemeinen durch den Hersteller der Ausrüstung oder lokale Organisationen empfohlen, die die Dialyseeinrichtungen betreuen. Sofern keine Herstellerempfehlungen vorliegen, ist in Anhang C eine Anleitung zu Prüfungen angegeben, die in ein Überwachungsprogramm zur Qualitätssicherung aufzunehmen sind. Diese Anleitung kann auch ergänzend zu den Empfehlungen des Herstellers genutzt werden.

Die Wasserversorgungsunternehmen sind vor allem verpflichtet, die privaten Verbraucher mit Wasser zu versorgen, das die Anforderungen der nationalen oder lokalen Trinkwasservorschriften erfüllt. Um solche Anforderungen zu erfüllen, kann das Wasserversorgungsunternehmen ohne vorherige Ankündigung an die Endverbraucher neue Aufbereitungs- oder Desinfektionsverfahren anwenden. Zwar ist es unwahrscheinlich, dass solche Neuerungen Auswirkungen für den häuslichen Verbraucher haben, solche Änderungen können

Documents
Document Sharing Hub
Full document details: E DIN EN ISO 23500-1:2023-01

jedoch Folgen für Dialyseanbeiter und Dialysepatienten haben. Die Klinik sollte eine zuverlässige Kommunikation mit dem Anbieter des Speisewassers unterhalten, damit dieser sich der Tatsache bewusst ist, dass das Speisewasser für die Herstellung von Dialysierflüssigkeit [d. h. die lebenserhaltende Behandlung von unter einer Nierenerkrankung im Endstadium (ESRD) leidenden Patienten] eingesetzt wird, und die Klinik sollte formale Verfahrensweisen verlangen, die vom Wasserversorger erarbeitet werden, auf deren Grundlage die Klinik ordnungsgemäß und rechtzeitig hinsichtlich jeglicher Veränderungen in der Qualität des angelieferten Wassers (z. B. Änderung der Quelle oder der Art der Aufbereitung des Rohwassers), Änderungen bei Chemikalien oder Verfahren die zur Desinfektion/Reinigung die bei Versorger von Versorgungswasser oder der Bereitstellung (z. B. Unterbrechungen der Wasserversorgung) informiert wird. Können derartige Verfahrensweisen nicht angewandt werden, wird dringend eine zusätzliche Überwachung der Speisewasserqualität empfohlen, um die Sicherheit der Patienten zu erhöhen.

7.2 Überwachung der Flüssigkeitsqualität

7.2.1 Überwachung der Dialysewasserqualität

Die Qualität des Dialysewassers muss regelmäßig hinsichtlich der in 4.2.2 und 4.2.4 aufgelisteten chemischen und mikrobiologischen Schadstoffe überwacht werden. Der Zeitplan für die Überwachung muss auf den Ergebnissen der Systemvalidierung beruhen. Bei einem bestehenden Wasseraufbereitungssystem, das unter stabilen Bedingungen arbeitet, sollten die chemischen Schadstoffe im Dialysewasser mindestens jährlich überwacht werden. Eine Ausnahme bildet das Gesamtchlor, das, wie in 7.3.5 beschrieben, überwacht werden sollte.

Verfahren zur Überwachung der chemischen und mikrobiologischen Schadstoffe in Dialysewasser sind in ISO 23500-3 beschrieben.

Für Wasseraufbereitungs- und Verteilungssysteme, die in ein einzelnes System integriert sind, und die daraufhin validiert wurden, Wasser zu erzeugen, das die Qualitätsanforderungen nach ISO 23500-3 erfüllt, dürfen die Herstellerempfehlungen zur Überwachung für die empfohlene maximale Einsatzdauer laut Gebrauchsanweisung befolgt werden, sofern sichergestellt werden kann, dass das System unter validierten Bedingungen betrieben wird.

7.2.2 Überwachung der Konzentratqualität

Bei der Verwendung handelsüblicher verpackter Chemikalien für die Herstellung flüssiger Konzentrate in einer Dialyseeinrichtung oder bei der Verwendung handelsüblicher flüssiger Konzentrate müssen die Anwender keine Prüfung der Konzentrate vornehmen, um die Einhaltung der Anforderungen nach ISO 23500-4 nachzuweisen, sofern die Konzentrate in Übereinstimmung mit den Anforderungen nach ISO 23500-4 hergestellt sind. Sofern der Anwender Konzentrate aus Rohchemikalien herstellt, sollten die hergestellten Konzentrate die Anforderungen nach ISO 23500-4 erfüllen.

7.2.3 Überwachung der Dialysierflüssigkeitsqualität

Die Qualität der Dialysierflüssigkeit muss regelmäßig auf die in 4.4.2 aufgelisteten mikrobiologischen Schadstoffe überwacht werden. Verfahren zur Überwachung mikrobiologischer Schadstoffe in Dialysierflüssigkeit sind in 8.3 beschrieben.

ANMERKUNG 1 Prüfungen auf bakterielles Wachstum und Endotoxine sind nicht erforderlich, wenn der Flüssigkeitsweg des Dialysegeräts mit einem Bakterien- und Endotoxin-Retentionsfilter von geeigneter Kapazität ausgestattet ist, der durch den Hersteller validiert sowie nach dessen Anweisungen betrieben und überwacht wird, es sei denn, der Hersteller verlangt in der Gebrauchsanweisung die entsprechenden Prüfungen.

ANMERKUNG 2 Mit den gegenwärtig verfügbaren Kultivierungsverfahren ist es nicht möglich, die Einhaltung der Anforderungen an die mikrobielle Qualität für Substitutionslösungen zu bestimmen (siehe A.8).

AVA Documents
Document Sharing Hub

Full document details: E DIN EN ISO 23500-1:2023-01

Da die Dialysierflüssigkeit aus Dialysewasser und Konzentraten hergestellt wird, die die Anforderungen an die Qualität nach ISO 23500-3 und ISO 23500-4 erfüllen, und da das Dialysewasserverteilungssystem und das Dialysierflüssigkeits-Verteilungssystem aus Werkstoffen bestehen müssen, die keine chemischen Schadstoffe ins Wasser abgeben, ist eine routinemäßige Überwachung der chemischen Schadstoffe in der Dialysierflüssigkeit nicht erforderlich.

7.3 Überwachung der Wasseraufbereitungsausrüstung

7.3.1 Allgemeines

Eine Kurzbeschreibung der einzelnen Wasseraufbereitungssysteme ist in Anhang B enthalten und die Anhänge C und G stellen weitere Informationen im Hinblick auf Überwachungsleitlinien der Wasseraufbereitungsausstattung, Verteilersysteme und Dialysierflüssigkeit zur Verfügung.

7.3.2 Überwachung von Sedimentfiltern

Es gibt keine einfache Prüfung zur Bestimmung der Wirksamkeit eines Sedimentfilters; der Druckabfall (ΔP) des Filters kann jedoch genutzt werden, um zu bestimmen, wann der Filter Feststoffe in einer Menge zurückhält, dass der erforderliche Wasserdurchfluss nicht mehr ohne eine übermäßige Verminderung des Drucks am Filterauslass möglich ist. Um Feststoffe aus dem Sedimentfilter zu entfernen und die Entwicklung eines übermäßigen Druckabfalls zu vermeiden, wird ein Rückspülzyklus als Vorbeugungsmaßnahme durchgeführt. Hinsichtlich der Häufigkeit der Rückspülung sollten die Herstellerempfehlungen befolgt werden. Die Überwachung der Sedimentfilter sollte eine Verifizierung dahingehend umfassen, dass der zur Auslösung der Rückspülzyklen eingesetzte Zeitgeber auf die korrekte Tageszeit eingestellt ist. Um die Messungen des Druckabfalls und die Verifizierungen des Zeitgebers aufzuzeichnen, sollte ein Betriebsprotokoll erarbeitet werden.

7.3.3 Überwachung von Kartuschenfiltern

Kartuschenfilter sollten regelmäßig überwacht werden. Es gibt keine einfache Prüfung zur Bestimmung der Wirksamkeit eines Kartuschenfilters für die Entfernung von Feststoffen; anhand des Druckabfalls (ΔP) des Filters kann jedoch festgestellt werden, wann der Filter Feststoffe in einer Menge zurückhält, dass der erforderliche Wasserdurchfluss nicht mehr ohne eine übermäßige Verminderung des Drucks am Auslass des Filters möglich ist. Ein beträchtlicher Abfall von ΔP ohne entsprechende Abnahme des Durchflusses kann auf einen Verlust der Filterintegrität hinweisen. Die Kartuschen werden üblicherweise ersetzt, wenn ΔP sich auf einen festgelegten Wert erhöht, oder in einem zuvor bestimmten Intervall. Um die Messungen des Druckabfalls aufzuzeichnen, sollte ein Betriebsprotokoll erarbeitet werden.

7.3.4 Überwachung von Enthärtungsanlagen

Die Überwachung von Enthärtungsanlagen besteht ausfolgenden Schritten: Prüfung des enthärteten Wassers auf die Resthärte; bei Enthärtungsanlagen mit automatischer Regeneration die Überprüfung, ob der Soletank eine ausreichende Menge an ungelöstem Natriumchlorid enthält; und für zeitgeregelte Enthärtungsanlagen die Überprüfung, ob der Zeitgeber die korrekte Tageszeit angibt. Die Häufigkeit der Überwachung sollte sich nach der Härte des Speisewassers, ausgedrückt entweder in Körnern/Gallone oder in Kalziumkarbonat ($CaCO_3$), und der Kapazität des Enthärters. Bei der Umkehrosmose sollte darauf geachtet werden, dass die für die Umkehrosmosemembran festgelegten Härtegrenzwerte nicht überschritten werden, da sich Kalziumkarbonatablagerungen auf der Umkehrosmosemembran bilden, die zu einer Verschlechterung der Produktwasserqualität führen und die Lebensdauer der Membran beeinflussen.

Die Härteprüfung sollte mithilfe einer Titration mit Ethylenediaminetetraessigsäure (EDTA), mit Schnelltestreifen (zum Eintauchen und Ablesen) oder einem vergleichbaren Verfahren vorgenommen werden. Online-Monitore für die Härteüberwachung sind ebenfalls erhältlich. Wird ein Online-Monitor verwendet, sollte er in Übereinstimmung mit den Anweisungen des Herstellers eingesetzt und gewartet werden. Unabhängig vom gewählten Verfahren sollten die Anwender sicherstellen, dass die Genauigkeit und Empfindlichkeit der Prüfung ausreichen, um die Anforderungen des Herstellers des Umkehrosmosesystems

Documents
Document Sharing Hub
Full document details: E DIN EN ISO 23500-1:2023-01

an die Härteüberwachung zu erfüllen, wenn die Enthärtungsanlage zur Vorbehandlung eines Umkehrosmosesystems eingesetzt wird.

Werden zeitgeregelte Enthärtungsanlagen eingesetzt, wird empfohlen, dass die Härte des aus der Enthärtungsanlage austretenden Wassers so nahe wie möglich am Ende des Arbeitszyklus gemessen wird. Die Härteprüfung am Ende des Arbeitszyklus zeigt die Gesamtwirksamkeit der Wasserenthärtungsanlage unter den ungünstigsten Bedingungen an und stellt sicher, dass die Enthärtungsanlage ordnungsgemäß bemessen und der Zeitplan für die Wasseraufbereitung angemessen ist. Die Zeitgeber sollten zu Beginn jedes Tages überprüft werden. Bei volumengeregelten Duplex-Enthärtungsanlagen kann die Härteprüfung zu jeder Tageszeit durchgeführt werden.

Der Soletank der Enthärtungsanlage sollte regelmäßig überwacht werden, um sicherzustellen, dass ausreichend Salz darin ist, um eine gesättigte Salzlösung mit ausreichendem Volumen für mindestens einen Wasseraufbereitungszyklus zu bilden. Das für die Wasseraufbereitung verwendete Salz sollte den Spezifikationen des Herstellers der Enthärtungsanlage entsprechen. Insbesondere sollte kein als Steinsalz bezeichnetes Salz für die Wasseraufbereitung der Enthärtungsanlage eingesetzt werden, da es nicht raffiniert ist und üblicherweise Sedimente und andere Unreinheiten enthält, die O-Ringe und Kolben beschädigen sowie Auslassöffnungen in der Steuer- und Regeleinheit der Enthärtungsanlage verstopfen können. Die Häufigkeit der Überwachung sollte auf der Länge des Arbeitszyklus beruhen (siehe Tabelle C.1).

Wasserenthärtungsanlagen sollten mit einem Mechanismus ausgestattet sein, der verhindert, dass das Wasser, das hohe Konzentrationen des für die Wasseraufbereitung verwendeten Natriumchlorids enthält, während der Wasseraufbereitung in die Produktwasserleitung eindringt.

Die Ergebnisse der Wasserhärteprüfungen sowie die Überprüfung der Einstellungen des Zeitgebers und die Beurteilung der ausreichenden Menge von Salzpellets nach den Herstellerempfehlungen sollten in einem Logbuch für die Wasserenthärtungsanlage aufgezeichnet werden.

7.3.5 Überwachung von Kohlenstoffmedien

Wenn Chlor nicht im Zufuhrwasser verwendet wird, wird die Leistungsfähigkeit des Kohlenstoffbetts durch Messung des Druckabfalls über das Kohlenstoffbett und zu jeder Zeit gebräuchlich.

Wenn Chlor im Zufuhrwasser verwendet wird, wird Leistung von Kohlenstoffbetten durch Messung der Gesamtchlor-Konzentration in dem Wasser überwacht, das das Kohlenstoffbett oder, im Falle eines in Reihe angeordneten Bettpaares, das erste Kohlenstoffbett verlässt. Der Gesamtchlorgehalt sollte 0,1 mg/l nicht übersteigen.

Die Prüfung auf Gesamtchlor kann mithilfe der Testkits auf der Grundlage von N,N-Diethyl-p-phenyldiamin (DPD), Schnellteststreifen auf der Grundlage von 4,4'-Bis(dimethylamino)-thiobenzophenon (MTK oder TMK) oder sonstigen Verfahren erfolgen, für die eine vergleichbare Empfindlichkeit und Spezifizität nachgewiesen werden kann. Zur Messung der Gesamtchlor-Konzentrationen können auch Online-Monitore verwendet werden. Wird ein Online-Monitor verwendet, sollte er in Übereinstimmung mit den Anweisungen des Herstellers eingesetzt und gewartet werden. Unabhängig davon, welches Prüfsystem genutzt wird, sollte es eine ausreichende Empfindlichkeit und Spezifizität aufweisen, um die in 4.2.2 beschriebenen maximalen Gehalte aufzulösen (siehe Tabelle 1).

Werden Offline-Prüfungen benutzt, sollte die Prüfung auf Gesamtchlor zu Beginn jedes Behandlungstages vor der Erstbehandlung des Patienten durchgeführt werden. Wird zur Desinfektion der Trinkwasser-versorgung Chloramin mit einem Gehalt von mindestens 1 mg/l genutzt, sollte die Prüfung vor Beginn jedes Patientendurchlaufs wiederholt werden; sind keine Patientendurchläufe festgelegt, sollte die Prüfung während des Betriebs etwa alle 4 h erfolgen. Eine häufigere Überwachung kann während des vorübergehenden Betriebs mit einem einzelnen Kohlenstoffbett angemessen sein, was bei einem Durchbruch des ersten Betts auftreten kann. In diesen Fällen erfolgt die Prüfung mit dem Wasser, das aus dem zweiten eines in Reihe angeordneten Kohlenbettpaares austritt. Die Entscheidung zur Änderung der Überwachungshäufigkeit sollte auf der vorherigen Leistung des Systems sowie darauf beruhen, ob

AVA Documents
Document Sharing Hub

Full document details: E DIN EN ISO 23500-1:2023-01

Änderungen in der Qualität des Speisewassers aufgetreten sind. Das System sollte für eine ausreichende Zeitdauer gespült werden, um sicherzustellen, dass das beprobte Wasser repräsentativ für das für die Aufbereitung eingesetzte Wasser ist. Ausreichendes Spülen ist erforderlich, um sicherzustellen, dass das beprobte Wasser sich nicht zwischen den Behandlungen im Entfernungssystem befunden hatte und dadurch eine Unterrepräsentation des Chloramingehalts verursacht, der beim normalen Betrieb auftreten würde. Die Mindestspüldauer sollte 15 Minuten betragen, sofern vom Hersteller des Geräts nichts anders angegeben. Die Analyse sollte vor Ort erfolgen, da der Gehalt an Gesamtchlor abnimmt, wenn die Probe nicht rasch untersucht wird.

Die Überwachungsergebnisse sollten in einem Betriebsprotokoll aufgezeichnet werden.

7.3.6 Überwachung von Chemikalieninjektionssystemen

Chemikalieninjektionssysteme sollten nach den Herstelleranweisungen überwacht werden. Sofern eine Einrichtung ihr eigenes Chemikalieninjektionssystem entwirft, sollten Verfahren entwickelt werden, um sicherzustellen, dass die Chemikalie ordnungsgemäß vorbereitet sowie die injizierte Chemikalie angemessen mit dem durch die Vorbehandlungskaskade fließenden Wasser gemischt und vor dem Wassereinsatzpunkt auf einen sicheren Konzentrationsgehalt jeglicher Chemikalienrückstände reduziert wird. Die Einrichtung sollte auch überprüfen, dass die injizierte Chemikalie nicht die Leistung nachgeschalteter Geräte, wie z. B. des Umkehrosmosesystems, beeinträchtigt. Die Überprüfung kann durch Untersuchung von Proben aus dem Chemikalienbehälter und der Wasserleitung hinter dem Injektionspunkt an mindestens drei Chemikalienchargen erfolgen.

Wird die zu injizierende Chemikalie in der Einrichtung aus Pulver oder durch Verdünnung eines flüssigen Konzentrats hergestellt, sollte der Aufbewahrungsbehälter der Chemikalieninjektion mit dem Namen der Chemikalie und deren Konzentration, dem Datum der Herstellung der Lösung und dem Namen der Person gekennzeichnet werden, die die Lösung gemischt hat. Jede Chemikaliencharge sollte vor dem Einsatz auf die ordnungsgemäße Formulierung überprüft werden. Eine Chemikaliencharge sollte nicht eingesetzt oder in den Aufbewahrungsbehälter des Injektionssystems überführt werden, bevor sämtliche Prüfungen abgeschlossen sind. Die Prüfergebnisse und die Prüfung, ob diese alle anwendbaren Kriterien erfüllen, sollten aufgezeichnet und durch das entsprechend geschulte Personal unterzeichnet werden, das die Prüfungen ausführt.

Werden Chemikalien für die Injektion in der Dialyseeinrichtung hergestellt, sollten eine Schutzbekleidung und eine angemessene Umgebung bereitgestellt werden, einschließlich einer Lüftung, die die anwendbaren Grenzen für die Umweltbeanspruchung sowie die nationalen Normen oder Verordnungen erfüllt.

7.3.7 Überwachung der Umkehrosmose

Umkehrosmosesysteme sollten mit kontinuierlich anzeigenden Monitoren überwacht werden, die die Leitfähigkeit des Produktwassers messen [teilweise als Gesamtgehalt an gelösten Feststoffen (TDS) angegeben]. Die Messungen können genutzt werden, um die Rückhalterate der gelösten Stoffe durch die Umkehrosmosemembran zu berechnen, und ein Maß der Ausrüstungsleistung bieten. Die prozentuale Rückhalterate wird nach Gleichung (1) berechnet:

$$\text{Rückhalterate (\%)} = \frac{\sigma_{\mathrm{F}} - \sigma_{\mathrm{P}}}{\sigma_{\mathrm{F}}} \times 100 \qquad (1)$$

Dabei ist

σ_{F} die Leitfähigkeit des Speisewassers (S/m);

σ_{P} die Leitfähigkeit des Permeats (S/m).

Viele Umkehrosmosesysteme besitzen eine direkte Anzeige der prozentualen Rückhalterate.

Documents
Document Sharing Hub
Full document details: E DIN EN ISO 23500-1:2023-01

Die Leitfähigkeit und die Rückhaltung des Permeats werden beide durch eine Reihe von Faktoren beeinflusst, z. B. den Salzgehalt und die Zusammensetzung des Speisewassers, die Wassertemperatur, den Gehalt an gelösten Gasen und den Druck im System. Daher sollten beide nicht als wahrer Indikator für die Eignung des Wassers für die Dialyse angesehen werden. Aus diesem Grund enthält ISO 23500-3 keine Grenzwerte für diese Parameter. Stattdessen sollten sie nicht als absolutes Maß für die Qualität, sondern dafür genutzt werden, über die Zeit auftretende Änderungen an der Leistung zu überwachen. Dies kann ausschließlich durch eine chemische Analyse des Produktwassers in Übereinstimmung mit ISO 23500-3 erreicht werden.

ANMERKUNG 1 Für zweistufige Umkehrosmosesysteme wird die prozentuale Rückhaltung aufgrund physikalisch-chemischer Phänomene auf der zweiten Stufe geringer ausfallen als auf der ersten.

Weitere Parameter, die gemessen werden sollten, sind z. B. die Produkt- und Retentatdurchflüsse sowie die verschiedenen Innendrücke in dem angesichts der Geräteausstattung des Systems möglichen Ausmaß. Obwohl diese Parameter keine direkte Anzeige der Qualität des behandelten Wassers bieten, kann deren Überwachung helfen, sicherzustellen, dass der Betrieb des Systems innerhalb der Herstellerspezifikationen liegt, und damit dazu beitragen, die Leistung der Umkehrosmosemembranen aufrechtzuerhalten. Die Durchflüsse können genutzt werden, um mithilfe von Gleichung (2) die prozentuale Wiederfindungsrate des Umkehrosmosesystems zu berechnen:

$$\text{Wiederfindungsrate (\%)} = \frac{qv_{\mathrm{P}}}{qv_{\mathrm{P}} + qv_{\mathrm{R}}} \times 100 \qquad (2)$$

Dabei ist

qv_{P} die Flussrate des Permeats;

qv_{R} die Flussrate des Retentats.

ANMERKUNG 2 Die prozentuale Wiederfindungsrate wird auch als „Ausbeute“ bezeichnet. Die Benennungen sind gleichbedeutend, wenn kein Anteil des Retentatstroms in den Speisewasserstrom zurückgeführt wird (siehe B.2.8). Für den Fall, dass ein Teil des Retentats zurückgeführt wird, liefert Gleichung (2) ein Maß für die Gesamtausnutzung des Wassers durch das Umkehrosmosesystem und nicht für die Wiederfindungsrate des Wassers bei einem Einzeldurchlauf durch das Membranmodul.

ANMERKUNG 3 Der Permeatdurchfluss schwankt mit dem Betriebsdruck und der Betriebstemperatur. Um Vergleiche unter unterschiedlichen Betriebsbedingungen zu ermöglichen, kann ein normalisierter Durchfluss des Permeats berechnet werden. Verfahren zur Berechnung des normalisierten Durchflusses des Permeats können von den Herstellern der Umkehrosmosemembranen bezogen oder ASTM D4516-00 (2010) entnommen werden.

Sofern die Umkehrosmose der abschließende Prozessschritt zur Entfernung chemischer Schadstoffe im Wasseraufbereitungssystem ist, sollte die Analyse auf die in Tabelle 1 und Tabelle 2 aufgelisteten Schadstoffe nach dem Einbau des Umkehrosmosesystems erfolgen, um sicherzustellen, dass die festgelegten Grenzen eingehalten werden. Darüber hinaus wird empfohlen, chemische Analysen durchzuführen, wenn folgende Situationen auftreten:

— es werden Informationen vom Wasserversorger erhalten, dass signifikante Änderungen, beispielsweise jahreszeitliche Schwankungen, im Quellenwasser aufgetreten sind;

— es werden signifikante Abweichungen bei den Prozessparametern, z. B. pH-Wert, Leitfähigkeit, Chlorkonzentration und Härte, beobachtet, die die Leistung der Komponenten des Wasseraufbereitungssystems beeinträchtigen können;

— die Rückhalteraten der Umkehrosmose nehmen um mehr als 10 % ab.

Alle Ergebnisse der Leistungsmessung der Umkehrosmose sollten täglich in einem Betriebs-Logbuch aufgezeichnet werden, das die Bestimmung von Trends sowie einen historischen Rückblick zulässt.

AVA Documents
Document Sharing Hub

Full document details: E DIN EN ISO 23500-1:2023-01

7.3.8 Überwachung der Entionisierung

Entionisierer sind durch Anwendung von Monitoren für den spezifischen Widerstand kontinuierlich zu überwachen, die Temperaturen von bis zu 25 °C kompensieren sowie mit hör- und sichtbaren Alarmen ausgestattet sind. Monitore für den spezifischen Widerstand müssen eine Mindestempfindlichkeit von 1 MΩ·cm (1 µS/cm oder 0,1 mS/m) aufweisen. Beträgt der spezifische Widerstand des Wassers am Auslass des Entionisierers weniger als 1 MΩ·cm, darf das Wasser nicht für die Dialyse verwendet werden. Wird die Entionisierung als primäres Verfahren für die Entfernung anorganischer Schadstoffe eingesetzt (es wird keine Umkehrosmose angewendet) oder ist die Entionisierung erforderlich, um das durch Umkehrosmose behandelte Wasser zu schönen, sollten beim Einbau des Systems chemische Analysen durchgeführt werden, um sicherzustellen, dass die Anforderungen nach 4.2.2 erfüllt sind. Ablesungen des Monitors für den spezifischen Widerstand sollten an jedem Behandlungstag zweimal in einem Betriebsprotokoll aufgezeichnet werden.

7.3.9 Überwachung der Endotoxin-Retentionsfilter

Die Leistung von Endotoxin-Retentionsfiltern in Dialysewasser- oder Bicarbonatkonzentrat-Verteilungssystemen oder Dialysierflüssigkeit-Verteilungssystemen kann durch Untersuchung der direkt aus dem Filter austretenden Flüssigkeit auf Bakterien und Endotoxine überwacht werden. Endotoxin-Retentionsfilter sollten mit einer Vorkehrung zur Beurteilung der Filterintegrität und des Foulings ausgestattet sein. Eine geeignete Vorgehensweise besteht darin, den Druckabfall (ΔP) über dem Filter für einen gegebenen Durchfluss der Produktflüssigkeit in Bezug auf den Eintritts- (Speise-) und den Austritts-(Produkt-)strom mithilfe von Druckmessgeräten zu überwachen. Alternativ kann der Durchfluss der Produktflüssigkeit für einen gegebenen Druckabfall gemessen werden. Eine derartige Überwachung kann eine Anzeige dafür liefern, wann das Membranfouling bis zu einem Punkt fortgeschritten ist, an dem der Ersatz oder eine Reinigung der Membran erforderlich ist. Die Überwachung ist auch erforderlich, um sicherzustellen, dass das Gerät in Übereinstimmung mit den Herstelleranweisungen betrieben wird. Im Querstrombetrieb arbeitende Endotoxin-Retentionsfilter sollten auch hinsichtlich der Flüssigkeitdurch-flussrate überwacht werden, die bei einem bestimmten Druckabfall in den Ablauf fließt. Die Ergebnisse der Druckmessungen und der Gehalte an Bakterien und Endotoxinen sollten in einem Betriebsprotokoll aufgezeichnet werden.

7.3.10 Überwachung von Wasserspeicherbehältern

Bei einem System, das das Dialysewasser an Dosiersysteme für einzelne Patienten verteilt, wird die routinemäßige Überwachung des Wasserspeicherbehälters auf die lebensfähige Gesamtkeimzahl und die Endotoxinkonzentration im Allgemeinen indirekt durch Überwachung des Dialysewassers am ersten Auslass zum Verteilungskreis erreicht. Für die routinemäßige Überwachung eines Speicherbehälters, der Dialysewasser an ein zentrales Dialysewasser-Verteilungssystem verteilt, oder für den Fall, dass die Direktüberwachung eines Speicherbehälters für Dialysewasser als Teil der Fehlersuche erfolgt, sollten die lebensfähige Gesamtkeimzahl und die Endotoxinkonzentration in Proben bestimmt werden, die an einem Probenahmeanschluss am Auslass des Speicherbehälters entnommen werden. Wurde eine Änderung an einem bestehenden Speicherbehälter vorgenommen, sollte eine häufigere Prüfung in Betracht gezogen werden, um zu verifizieren, dass die Bakterien- bzw. Endotoxingehalte durchgängig innerhalb der zulässigen Grenzen liegen. Das Erfordernis zusätzlicher Prüfungen sollte auf dem ursprünglichen Validierungsplan (siehe 6.2) und einer Risikoanalyse des wahrscheinlichen Einflusses der Änderung auf die Systemleistung beruhen. Alle Bestimmungen der lebensfähigen Gesamtkeimzahl und des Endotoxingehalts sollten in einem Betriebsprotokoll aufgezeichnet werden und einer Trendanalyse unterzogen werden.

7.3.11 Überwachung von Wasserverteilungssystemen

Die Rohrleitungssysteme für Dialysewasser müssen auf die Gesamtkeimzahl und die Endotoxinkonzentration überwacht werden, um die Eignung des in 8.2 beschriebenen Desinfektionsprogramms nachzuweisen. Die Gesamtkeimzahl und die Endotoxinkonzentration dürfen die in 4.2.4 und Tabelle 3 angegebenen Werte nicht überschreiten. Die Überwachung sollte durch die Entnahme von Proben im Verteilerkreislauf an einem Punkt vor der Rückführung des Wassers in die Umkehrosmoseanlage oder am letzten Auslass des Verteilerkreislaufs

Documents
Document Sharing Hub
Full document details: E DIN EN ISO 23500-1:2023-01

und an den Auslässen zur Versorgung von Wiederverwendungsanlagen und den Mischbehältern für die Bikarbonatkonzentrate erfolgen.

Sind die Ergebnisse dieser Untersuchungen nicht zufriedenstellend, sollte das Desinfektionsprogramm neu bewertet und zusätzliche Untersuchungen (beispielsweise Ein- und Auslass der Endotoxin-Retentionsfilter, Umkehrosmose-Produktwasser und Auslass des Speicherbehälters) als Teil der Fehlersuchstrategie vorgenommen werden, um die Quelle der Kontamination zu identifizieren; anschließend können die entsprechenden Korrekturmaßnahmen eingeleitet werden. Die Prüfung auf die lebensfähige Gesamtkeimzahl und den Endotoxingehalt sollte regelmäßig entsprechend den Validierungsdaten des Systems und den lokal gültigen Verordnungen sowie in Übereinstimmung mit 8.3 erfolgen. Wurde eine Änderung an einem bestehenden System vorgenommen, sollten häufigere Prüfungen in Betracht gezogen werden, um zu verifizieren, dass die Bakterien- bzw. Endotoxingehalte durchgängig innerhalb der zulässigen Grenzen liegen. Das Erfordernis zusätzlicher Prüfungen sollte auf dem ursprünglichen Validierungsplan (siehe 6.2) und einer Risikoanalyse des wahrscheinlichen Einflusses der Änderung auf die Systemleistung beruhen. Alle Ergebnisse der Bestimmung der lebensfähigen Gesamtkeimzahl und des Endotoxingehalts sollten in einem Betriebsprotokoll aufgezeichnet werden, um die Erkennung von Trends und die Feststellung von Korrekturmaßnahmen zu ermöglichen.

7.3.12 Überwachung der Geräte zur bakteriellen Kontrolle

7.3.12.1 Überwachung von Ultraviolett-Bestrahlungsanlagen

Ultraviolett-Bestrahlungsanlagen, die als direktes Mittel zur bakteriellen Kontrolle vorgesehen sind, sollten auf die abgegebene Strahlungsenergie überwacht werden. Es sind UV-Bestrahlungsanlagen verfügbar, die mit Sensoren für die Intensität der Strahlungsenergie ausgestattet sind. Um zu bestimmen, ob die UV-Lampe ausreichend Strahlungsenergie abgibt, ist sowohl ein visueller Alarm als auch ein Ausgabemessgerät annehmbar. UV-Bestrahlungsanlagen sollten mit der vom Hersteller empfohlenen Häufigkeit überwacht werden. Da die Strahlungsenergie mit der Zeit abnimmt, ist typischerweise jährlich ein Lampenaustausch erforderlich. In Abhängigkeit von der Wasserqualität kann auch eine periodische Reinigung des Quarzglasrohrs erforderlich sein. Um nachzuweisen, dass die Überwachung erfolgt ist, sollte ein Betriebsprotokoll genutzt werden.

7.3.12.2 Überwachung von Ozongeneratoren

Ozongeneratoren sollten daraufhin überwacht werden, dass die Ozonausgabe dem durch den Hersteller festgelegten Wert entspricht. Die Ausgabe des Ozongenerators sollte durch Messung der Ozonkonzentration im Wasser an dem am weitesten vom Ozongenerator entfernten Punkt bestimmt werden. Um die Ozonkonzentration zu messen, sollte eine Prüfung auf der Grundlage von Indigo-Trisulfonat-Chemie, DPD oder etwas Gleichwertigem oder Prüfstreifen zur Bestimmung von Ozon in Wasser verwendet werden. Es wird empfohlen, die Ozonkonzentration bei jeder Desinfektion zu messen. Regelmäßig sollte nach den Empfehlungen des Herstellers die Ozonkonzentration in der Umgebungsluft bestimmt werden, um die Einhaltung der nationalen Normen und der national gültigen Verordnungen für den zulässigen Expositionsgrenzwert sicherzustellen. Um nachzuweisen, dass die Überwachung erfolgt ist, sollte ein Betriebsprotokoll genutzt werden.

7.3.12.3 Überwachung von Heißwasser-Desinfektionssystemen

Heißwasser-Desinfektionssysteme sollten nach den Festlegungen des Herstellers auf die Temperatur und die Einwirkzeit des Heißwassers überwacht werden. Die Temperatur des Wassers sollte an dem am weitesten vom Wassererhitzer entfernten Punkt aufgezeichnet werden, d. h. an der Stelle, an der die Wassertemperatur wahrscheinlich am geringsten sein wird. Es wird empfohlen, die Wassertemperatur bei jedem Desinfektionszyklus zu messen. Es sollten Aufzeichnungen geführt werden, die den erfolgreichen Abschluss der Heißdesinfektion belegen. Die erfolgreiche Durchführung ist als Einhaltung der durch den Gerätehersteller festgelegten temperatur- und zeitbezogenen Anforderungen definiert.

ANMERKUNG 7.4.1 bis 7.4.3 beziehen sich auf Tabelle C.1 und dienen zu deren Verständnis.

Documents
Document Sharing Hub

Full document details: E DIN EN ISO 23500-1:2023-01

7.4 Überwachung der Konzentratherstellung

7.4.1 Überwachung der Mischsysteme

Systeme zur Herstellung von Bicarbonat- oder Säurekonzentrat aus Pulver oder sonstigen hochkonzentrierten Medien in einer Dialyseeinrichtung sollten nach den Anweisungen des Mischsystem-Herstellers überwacht werden, um eine angemessene Auflösung sicherzustellen. Sofern eine Einrichtung ihr eigenes System entwirft, wird es als Hersteller betrachtet, dies erfordert, dass Verifikation, Validierung und Überwachungsverfahren in einer einem Herstller gleichwertigen Art entwickelt und umgesetzt werden müssen.

Säure- und Bicarbonatkonzentrate dürfen durch Messung ihrer Leitfähigkeit, der Dichte mithilfe eines Dichtemessgeräts oder der spezifischen Dichte mithilfe eines Hydrometers nach den Herstelleranweisungen geprüft werden. Obwohl dies nicht gefordert ist, können einige Hersteller von Konzentratpulver oder sonstigen hochkonzentrierten Medien zulässige Bereiche für die Leitfähigkeit, die Dichte oder die spezifische Dichte der aus ihrem Pulver hergestellten Konzentrate angeben. Die alleinige Nutzung des pH-Werts als Indikator für die ausreichende Auflösung ist sowohl für Säure- als auch für Bicarbonatkonzentrate unangemessen, da große Schwankungen in der Konzentration nicht zu signifikanten Änderungen beim pH-Wert führen. Konzentrate sollten nicht eingesetzt oder in Speicher- oder Verteilungssysteme überführt werden, bevor sämtliche Prüfungen abgeschlossen sind. Die Prüfergebnisse und die Überprüfung, ob sie alle anwendbaren Kriterien erfüllen, sollten aufgezeichnet und die Aufzeichnungen durch die Personen unterzeichnet werden, die die Prüfungen durchführen.

7.4.2 Überwachung der Zusätze

Werden für einen bestimmten Patienten Zusätze verschrieben, sollte der die verschriebenen Konzentrate enthaltende Behälter mit dem Namen des Patienten, der endgültigen Konzentration des hinzugefügten Elektrolyts, dem Datum und dem Zeitpunkt der Mischung des verschriebenen Konzentrats und dem Namen der Person gekennzeichnet sein, die den Zusatz gemischt hat. Diese Angaben sollten ebenfalls in Übereinstimmung mit den Anforderungen in 4.5 aufgezeichnet werden. Das Etikett sollte zu Beginn des Mischprozesses am Behälter befestigt werden.

7.5 Überwachung der Konzentratverteilung

Sofern der Speicherbehälter nicht dauerhaft mit den zugehörigen Verteilungs-Rohrleitungen verbunden ist, wird empfohlen, täglich durch Überprüfung sicherzustellen, dass das korrekte Säure- und Bicarbonatkonzentrat an die entsprechende Konzentrat-Zufuhrleitung angeschlossen ist.

Sobald ein Bicarbonatverteilungssystem in Betrieb genommen wurde, sollte die Dialysierflüssigkeit wöchentlich überwacht werden, bis ausreichend Daten zusammengetragen wurden, um die Angemessenheit des Desinfektionsprogramms für das Bicarbonatverteilungssystem nachzuweisen. Dann darf die Überwachungshäufigkeit verringert werden, die Überwachung sollte jedoch weiterhin mindestens monatlich erfolgen. Werden erhöhte lebensfähige Gesamtkeimzahlen oder Endotoxingehalte in der Dialysierflüssigkeit festgestellt, sollte das Desinfektionsprogramm für alle an der Herstellung der Dialysierflüssigkeit beteiligten Systeme, einschließlich des Verteilungssystems für die Bicarbonatkonzentrate, bewertet und überarbeitet werden. Die Überwachungshäufigkeit sollte dann erhöht werden, bis nachgewiesen werden kann, dass mit dem überarbeiteten Desinfektionsprogramm Konzentrate bereitgestellt werden können, die die Herstellung einer Dialysierflüssigkeit zulassen, die die Qualitätsanforderungen nach ISO 23500-5 erfüllt.

Es liegen keine veröffentlichten Berichte zu Säurekonzentraten vor, die das bakterielle Wachstum fördern; daher müssen keine routinemäßigen Prüfungen auf die lebensfähige Gesamtkeimzahl und den Endotoxingehalt dieser Systeme durchgeführt werden. Dennoch sollte es möglich sein, diese Systeme zu desinfizieren.

Documents
Document Sharing Hub
Full document details: E DIN EN ISO 23500-1:2023-01

7.6 Überwachung der Dosierung der Dialysierflüssigkeit

Die Dosierung der Dialysierflüssigkeit sollte entsprechend den durch den Gerätehersteller festgelegten Vorgehensweisen erfolgen. Hat der Anwender besondere Anforderungen an die Überwachung der Dosierung der Dialysierflüssigkeit, beispielsweise, wenn die Einstellungen des Dialysegeräts geändert werden, um den Einsatz von Konzentraten mit einem anderen Dosierverhältnis zu ermöglichen, sollte der Anwender Vorgehensweisen für die routinemäßige Überwachung der Elektrolytwerte der Dialysierflüssigkeit entwickeln, beispielsweise durch Überwachung des Natriums (Na^+), des Kaliums (K^+) oder der Leitfähigkeit der Dialysierflüssigkeit.

8 Strategien für die mikrobiologische Kontrolle

8.1 Allgemeines

Die Strategie für die Kontrolle der Vermehrung von Mikroorganismen in Hämodialysesystemen umfasst vor allem die angemessene Auslegung und den angemessenen Betrieb des Systems sowie die regelmäßige Desinfektion des gesamten Flüssigkeitssystems. Dies umfasst die Umkehrosmosemembranen (insbesondere deren saubere Seite), die Verteilungs-Rohrleitungen, die Eintrittsleitungen zu den Dialysegeräten (vor dem Desinfektionskreis des Dialysegeräts angeordnet), und die Dialysegeräte (die ihren eigenen Desinfektionskreis und ihr eigenes Desinfektionsprogramm aufweisen). Ein entscheidendes Konzept für die Einhaltung der Anforderungen nach 4.2.4 und 4.4 besteht darin, dass die Desinfektionszeitpläne so ausgelegt werden sollten, dass eine mikrobielle Vermehrung verhindert wird, anstatt die Mikroorganismen erst zu beseitigen, wenn sie sich auf einen nicht mehr annehmbaren Gehalt vermehrt haben. Mit einer solchen Strategie dient die Überwachung der Konzentration an Mikroorganismen und Endotoxinen dem Nachweis der Wirksamkeit des Desinfektionsprogramms und nicht der Anzeige des Zeitpunkts, zu dem die Desinfektion erfolgen sollte.

Mikroorganismen in Flüssigkeiten bilden Kolonien an der Oberfläche, was zur Bildung eines Biofilms führt, selbst bei geringer mikrobieller Kontamination. In Biofilmen lebende Mikroorganismen bilden ein extrazelluläres Polysaccharid bzw. eine Schleimmatrix, die sie gegen Desinfektion schützt. Mikro-organismen scheiden auch einfache und komplexe Metaboliten aus. Deren Auswirkungen auf die Patienten und ob sie durch Endotoxin-Retentionsfilter entfernt werden, ist weitgehend unbekannt. Daher sollten jegliche Strategien für die mikrobielle Kontrolle des Systems proaktiv sein, um das mikrobielle Wachstum und die Biofilmbildung zu begrenzen und Biofouling zu verhindern. Es ist von größter Wichtigkeit, das Desinfektionsverfahren ab Beginn des Betriebs des Hämodialysesystems durchzuführen, denn hat sich erst einmal ein Biofilm gebildet, ist es schwierig, wenn nicht unmöglich, ihn zu entfernen.

Durch die Kombination von Desinfektion und Strategien zur bakteriellen Kontrolle können das mikrobiologische Wachstum und die Biofilmbildung auf ein Mindestmaß verringert werden.

8.2 Desinfektion

8.2.1 Allgemeines

Desinfektion ist das einzige wirksame Mittel zur Verringerung und Deaktivierung der Mikroflora.

Erstens und am wichtigsten ist dabei die Häufigkeit der Desinfektion. Die Desinfektion sollte regelmäßig erfolgen, um die Biofilmbildung zu verringern und Biofouling in den Flüssigkeitswegen des Systems zu begrenzen. In Abhängigkeit von den Umständen können unterschiedliche Grade der Desinfektion erforderlich sein, um die Anforderungen an die Flüssigkeitsqualität nach Abschnitt 4 zu erfüllen.

Zweitens sollten sämtliche Oberflächen im Kreislauf in das Desinfektionsverfahren mit einbezogen werden. Dies umfasst die Umkehrosmosemembranen (insbesondere deren saubere Seite), die Verteilungs-Rohrleitungen, die Eintrittsleitungen zu den Dialysegeräten (vor dem Desinfektionskreis des Dialysegeräts angeordnet), und die Dialysegeräte (die ihren eigenen Desinfektionskreis und ihr eigenes Desinfektionsprogramm aufweisen).

AVA Documents
Document Sharing Hub

Full document details: E DIN EN ISO 23500-1:2023-01

Drittens sollte das Desinfektionsverfahren bei Anwendung mit einer gegebenen Häufigkeit und unter Einbeziehung aller kritischen Bereiche in der Lage sein, die Auswirkungen des Biofoulings auf ein Mindestmaß zu verringern.

Die Desinfektion kann durch Hitze oder unter Anwendung von Chemikalien erfolgen. UV-Lampen können eingesetzt werden, um planktonische Zellen zu deaktivieren; sie sind jedoch wirkungslos gegen Biofilm, der sich im System gebildet hat.

8.2.2 Mikrobiologische Aspekte der Auslegung des Flüssigkeitssystems

Der Kreislauf hinter dem Umkehrosmosesystem, einschließlich der sauberen Seite der Umkehrosmose-membranen, der Verteilungs-Rohrleitungen, der Behälter und der Filter in den Verteilungs-Rohrleitungen und der Eintrittsleitungen in die Dialysegeräte, ist derart zu warten und zu desinfizieren, dass die mikrobiologischen Anforderungen von ISO 23500-5 und von ISO 23500-3 erfüllt werden können.

Beispiele einer guten Systemauslegung umfassen Folgendes:

— Einsatz eines Systems mit Regeneration;

— Vermeidung von toten Enden und Totraumbereichen;

— qualitativ hochwertige Oberflächenbehandlung der Verbindungen und Anschlüsse;

— Einsatz von Werkstoffen, die mit den geplanten Desinfektionsverfahren kompatibel sind;

— Vermeidung von Speicherbehältern. Ist ein Speicherbehälter erforderlich, sollte er so ausgelegt und konstruiert sein, dass er gereinigt und desinfiziert werden kann.

Sobald das Wasseraufbereitungssystem eingebaut wurde, sollte ein Wasserstrom aufrecht erhalten bleiben, um die Bildung eines Biofilms zu begrenzen.

ANMERKUNG 1 Die Bildung eines Biofilms auf einer Oberfläche ist abhängig vielen Faktoren einschließlich der Oberflächenrauheit und der Fließgeschwindigkeit. Experimentelle Studien haben gezeigt, dass ein turbulenter Fluss in einem Rohrleitungssystem die Biofilmbildung minimieren, aber nicht vollständig verhindern kann.

ANMERKUNG 2 In Dialyseeinrichtungen ist nicht zwangsläufig ein stetiger Durchfluss durch das System vorhanden, da die Patienten nicht unbedingt über Nacht behandelt werden oder das System gerade gewartet wird. Es ist daher nicht möglich, eine Mindestfließgeschwindigkeit anzugeben, bei der die Biofilmbildung und die bakterielle Verunreinigung wirksam eingedämmt werden. Auch wäre die Einhaltung einer solchen Fließgeschwindigkeit kein Ersatz für die regelmäßige Desinfektion des Verteilersystems.

Bei der Systemauslegung sollten auch die vorbeugende Wartung des Flüssigkeitsverteilungssystems sowie die Schulung und Weiterbildung des Personals berücksichtigt werden, um ein Bewusstsein für Desinfektion und mikrobiologische Kontrolle zu schaffen.

Das Desinfektionsprogramm könnte Schwächen in der Systemauslegung kompensieren, wird jedoch die Bildung eines Biofilms nicht vollständig verhindern, der schwer zu entfernen ist.

8.2.3 Desinfektionshäufigkeit

8.2.3.1 Allgemeines

Ein entscheidendes Konzept für die Einhaltung der Anforderungen nach 4.2.4 und 4.4.2 besteht darin, dass die Desinfektionszeitpläne so ausgelegt werden sollten, dass eine Vermehrung von Bakterien verhindert wird, anstatt die Bakterien erst zu beseitigen, wenn sie sich auf einen nicht mehr annehmbaren Gehalt vermehrt haben (d. h. oberhalb der Eingriffsgrenze liegen). Mit dieser Strategie dient die Überwachung der Konzentration an Bakterien und Endotoxinen dem Nachweis der Wirksamkeit des Desinfektionsprogramms und nicht der Anzeige des Zeitpunkts, zu dem die Desinfektion erfolgen sollte.

AVA Documents
Document Sharing Hub

Full document details: E DIN EN ISO 23500-1:2023-01

Die Desinfektionsstrategie ist präventiv und sollte von Beginn des Betriebs an durchgeführt werden. Die Desinfektionshäufigkeit darf auf der Grundlage von Ergebnissen verändert werden, die bei der Validierung und Revalidierung erhalten wurden. Jede derartige Veränderung sollte angemessen dokumentiert werden.

8.2.3.2 Dialysewasserspeicher- und Verteilungssysteme

Speicher- und Verteilungssysteme sollten auf der Grundlage eines Zeitplans desinfiziert werden, der es ermöglicht, die Empfehlungen hinsichtlich der Wasserqualität nach 4.2.4 routinemäßig zu erfüllen. Für integrierte Aufbereitungs- und Verteilungssysteme sollten die Herstelleranweisungen in Bezug auf die Desinfektion befolgt werden, vorausgesetzt die routinemäßige Überwachung zeigt, dass sie angemessen sind, um die Anforderungen nach 4.2.4 zu erfüllen. Bei Systemen, die aus einzelnen Komponenten zusammengesetzt sind, schwankt die für die größtmögliche Verminderung der Biofilmbildung erforderliche Desinfektionshäufigkeit mit der Systemauslegung und, bei bestehenden Systemen, mit dem Ausmaß des bereits vorliegenden Biofoulings. Anhang C stellt weitere Informationen zur Überwachung von Wasseraufbereitungsausstattung und Verteilersystemen bereit. Anhang D stellt weitere Informationen zu Stragetien zur mikrobiologischen Kontrolle bereit.

8.2.3.3 Konzentrat-Mischanlagen

Die Ausrüstung für das Mischen der Konzentrate sollte entweder

a) vollständig geleert sowie nach den Anweisungen des Herstellers gereinigt und/oder desinfiziert werden; oder

b) unter Anwendung eines Verfahrens gereinigt und/oder desinfiziert werden, für das die Einrichtung nachgewiesen hat, dass damit routinemäßig Konzentrate hergestellt werden können, die die Empfehlungen nach 4.3.1 erfüllen.

Die Daten zum Mischen und zur Desinfektion sollten für jeden Misch- und Desinfektionszyklus mithilfe eines speziell dafür vorgesehenen Protokolls aufgezeichnet werden.

8.2.3.4 Konzentratverteilungssysteme

Rohrleitungsgeführte Bicarbonatkonzentrat-Verteilungssysteme sollten nach den Herstelleranweisungen oder nach einem Verfahren desinfiziert werden, für das die Einrichtung nachgewiesen hat, dass damit routinemäßig Konzentrate hergestellt werden können, die die Empfehlungen nach 4.3.1 erfüllen. Sofern der Hersteller keine Desinfektionsverfahren bereitstellt, sollte der Anwender ein Desinfektionsprotokoll entwickeln und validieren. Eine routinemäßige Überwachung der Konzentratverteilungssysteme wird empfohlen.

Wird zentral hergestelltes Bicarbonatkonzentrat in wiederverwendbare Konzentratbehälter dekantiert, so sollten die Behälter und die Ansaugleitungen mindestens wöchentlich oder in anderen Abständen, die nach den lokalen Vorschriften verlangt werden, desinfiziert werden. Behälter für Bicarbonatkonzentrate und Konzentrat-Ansaugleitungen sollten am Ende jedes Behandlungstages mit aufbereitetem Wasser gespült, an der Luft getrocknet und umgedreht aufbewahrt werden. Da keine veröffentlichten Berichte dahingehend vorliegen, dass Säurekonzentrate das bakterielle Wachstum fördern, ist die Desinfektion von Verteilungssystemen für Säurekonzentrate üblicherweise nicht erforderlich. Dennoch sollte es möglich sein, diese Systeme zu desinfizieren.

8.3 Verfahren zur mikrobiologischen Überwachung

8.3.1 Allgemeines

Das Flüssigkeitssystem muss routinemäßig überwacht werden, um sicherzustellen, dass die mikrobiologischen Qualitätsindikatoren (Keimbelastung auf der Grundlage der Gesamtkeimzahl und der Endotoxinkonzentration) erfüllt werden.

AVA Documents
Document Sharing Hub

Full document details: E DIN EN ISO 23500-1:2023-01

Die Probenahmehäufigkeit sollte den lokal geltenden Empfehlungen entsprechen. Liegen keine derartigen Empfehlungen vor, wird Folgendes empfohlen:

a) Für das Wasserbehanldungssystem: Die Anzahl der Proben und die Probenahmestellen sollten die Komplexität und Größe desSystems berücksichtigen. Die Häufigkeit der Beprobung hängt von der Analyse der bei der Validierung und Revalidierung zusammengetragenen Daten ab. Am häufigsten ist eine monatliche Überwachung; eine geringere oder höhere Überwachungshäufigkeit darf jedoch aufgrund der bei der Validierung und Revalidierung zusammengetragenen Daten möglich sein.

b) Für Dialysierflüssigkeits-/Hämodialysegeräte ohne validierte Retentionsfilter für Bakterien und Endotoxine: Die Geräte sollten regelmäßig beprobt werden, um die Wirksamkeit des Desinfektionsprozesses zu verifizieren. Der Zeitplan für die Probenahme ist von der Art des angewandten Desinfektionsprozesses abhängig. Jedes Gerät sollte mindestens einmal jährlich beprobt werden, und es sollten jedes Mal unterschiedliche Geräte beprobt werden. Die monatliche Überwachung wird am häufigsten angewendet.

c) Für Hämodialysegeräte, die mit einem validierten Bakterien- und Endotoxin-Retentionsfilter ausgestattet sind und gemäß den Anweisungen des Herstellers betrieben und überwacht werden, ist es nicht erforderlich, Proben von ultrareiner Dialyseflüssigkeit oder Substitutionsflüssigkeiten zu nehmen, es sei denn, dies ist zur Einhaltung der Gebrauchsanweisung des Herstellers erforderlich. Dies ist beispielsweise der Fall, wenn in der Gebrauchsanweisung die Qualität der Flüssigkeit, die in den Filter gelangt, angegeben ist (siehe auch Anhang C, Anhang D und Anhang E).

Die Ergebnisse der Prüfung sollten einer Trendanalyse unterzogen werden. Wenn die Ergebnisse die Eingriffsgrenzen überschreiten, oder im Falle pyrogener Reaktionen oder vermuteter Bakteriämie/Fungiämie bei Patienten, sollten eine Analyse und eine Folgeuntersuchung eingeleitet werden. Diese Untersuchung kann zusätzliche Probenentnahmen und zusätzliche Desinfektionsverfahren nach den Empfehlungen des Herstellers umfassen.

8.3.2 Probenahme

8.3.2.1 Probenahmestellen für Dialysewasser

Die Proben sind nach den Anweisungen des Herstellers an den Auslässen des Verteilungssystems zu entnehmen.

Sind keine Herstelleranweisungen vorhanden, so darf folgendermaßen vorgegangen werden, um sicherzustellen, dass die Probe nicht durch mikrobielles Wachstum am Entnahmepunkt verunreinigt ist.

— Alle Schläuche sollten von der Entnahmestelle entfernt werden. Der Anschluss sollte mit steriler Gaze oder Wattestäbchen, die in 70-%-igem Isopropanol getränkt sind, gereinigt werden. Bleiche oder andere Desinfektionslösungen sollten nicht verwendet werden. Vor der sterilen Entnahme der Probe wird der Entnahmeanschluss geöffnet und die Flüssigkeit muss mindestens 60 s ablaufen, sofern der Hersteller des Anschlusses keine anderweitigen Anweisungen mitgeliefert hat. Das entnommene Probenvolumen sollte 5 ml bis 1 000 ml betragen, je nach der durchzuführenden Prüfung und/oder entsprechend der Vorgabe des Labors, das die Prüfung durchführt. Die Behälter für die zu kultivierenden Proben sollten steril und endotoxinfrei sein.

— Auch andere Probenahmeverfahren dürfen angewandt werden, sofern sie validiert wurden.

8.3.2.2 Proben der Dialysierflüssigkeit

Die Proben sollten entsprechend den Probenahmeanweisungen des Herstellers des Dialysierflüssigkeits-Verteilungssystems aus der Leitung für die Dialysierflüssigkeit entnommen werden. Sofern nichts anderes angegeben ist, darf die Außenseite des Entnahmeanschlusses (nicht das Lumen) durch Abwischen einem sterilen Gaze- oder Baumwolltupfer das mit 70-%-igem Isopropanol (Isopropylalkohol) befeuchtet wurde,

Documents
Document Sharing Hub
Full document details: E DIN EN ISO 23500-1:2023-01

desinfiziert werden. Bleiche oder andere Desinfektionslösungen sollten nicht verwendet werden. Die Probe sollte erst entnommen werden, wenn der gesamte Alkohol verdunstet ist, damit kein Desinfektionsrückstand in der Probe verbleibt.

Das entnommene Probenvolumen sollte 5 ml bis 1 000 ml betragen, je nach der durchzuführenden Prüfung und/oder entsprechend der Vorgabe des Labors, das die Prüfung durchführt.

Die Behälter für die zu kultivierenden Proben müssen steril und endotoxinfrei sein.

ANMERKUNG Ist das Dialysierflüssigkeits-Verteilungssystem mit einem Probenahmeanschluss für die Dialysierflüssigkeit ausgestattet, bei dem der Zugang mithilfe einer Spritze erfolgen kann, kann der Probenahmeanschluss mit Alkohol desinfiziert und luftgetrocknet werden. Mit einer sterilen Spritze sollte mindestens 10 ml Dialysierflüssigkeit aus dem Anschluss angesaugt werden. Die gefüllte Spritze wird dann entsorgt, und eine frische Probe der Dialysierflüssigkeit wird mithilfe einer neuen sterilen Spritze entnommen. Bei Probenahmeanschlüssen, die aus einem einfachen Septum bestehen, das mit einer Nadel durchstochen wird, ist keine zweite Spritze erforderlich. Falls keine Probennamheanschluss verfügbar ist und sofern es der Aufbau des Dialysegeräts ermöglicht, können die Proben unmittelbar hinter dem Dialysator entnommen werden, indem der Anschluss für die abfließende Flüssigkeit abgetrennt wird und eine „freie/saubere“ Auffangprobe unter aseptischen Bedingungen entnommen wird, nachdem die Dialysierflüssigkeit mindestens 60 s lang abgelaufen ist.

8.3.3 Keimzahlen heterotropher Organismen

8.3.3.1 Probenaufbewahrung

Die Analyse jeglicher Flüssigkeitsproben auf die Keimzahl sollte so rasch wie möglich nach der Entnahme erfolgen, um unvorhersehbare Veränderungen der mikrobiellen Population zu vermeiden. Proben, die für Keimzahlbestimmung vorgesehen sind, sollten nicht eingefroren werden, sondern bei einer Temperatur < 10 °C aufbewahrt werden, bis sie bereit zum Versand oder Abholung durch das Labor sind. Können die Proben nicht innerhalb von 4 h nach der Entnahme analysiert werden, sollten sie während des Transports bei < 10 °C gelagert werden. Eine Lagerung der Proben über mehr als 24 h sollte vermieden werden.

Die Aufbewahrung von Proben für die Endotoxinanalyse darf sich von der vorstehend beschriebenen unterscheiden, vorausgesetzt das Gesamtverfahren entspricht den Anweisungen des Herstellers für die Anwendung des LAL-Assays.

8.3.3.2 Analyseverfahren

Die empfohlenen Verfahren (z. B. Membranfiltration, Ausstrich- oder Gussplattenverfahren), Medien und Inkubationsbereiche gestatten jeder Dialyseeinrichtung die Entwicklung eines eigenen Überwachungsprogramms, das für die Einrichtung geeignet ist.

Die Auswahl des Kulturmediums und der Inkubationszeiten sollte sich nach der Art der zu analysierenden Flüssigkeit richten, also z. B. Standard-Dialysierflüssigkeit, Wasser für die Herstellung von Standard-Dialysierflüssigkeit, ultrareine Dialysierflüssigkeit, Wasser für die Herstellung ultrareiner Dialysier-flüssigkeit oder Flüssigkeit für Online-Therapien wie z. B. Hämodiafiltration. Bei der Auswahl des Verfahrens sollten die Vorteile, Nachteile und Empfindlichkeit jedes Verfahrens berücksichtigt werden. Es sollte auch sicherstellen, dass die Sicherheit des Patienten innerhalb von Einschränkungen durch Laborarbeitsmethoden und Erstattung gewährleistet wird.

8.3.3.2.1 Membranfiltration

Die Membranfiltration ist eine Filtration der Probe durch ein Membranfilter mit einem Porendurchmesser von höchstens 0,45 µm. Die Membranfiltration ist ein Verfahren, das angewandt wird, wenn die Probe konzentriert werden muss, um geringe Kontaminationsgrade (üblicherweise < 1 KBE/ml) nachzuweisen; ferner kann sie auch für die Quantifizierung von Hefe und fadenförmigen Pilzen eingesetzt werden, sollte dies erforderlich sein. Das zu filtrierende Volumen sollte auf der Grundlage des vermuteten Kontaminationsgehalts bestimmt werden und sollte zwischen 10 ml und 1 000 ml liegen.

AVA Documents
Document Sharing Hub

Full document details: E DIN EN ISO 23500-1:2023-01

ANMERKUNG Andere Membranfiltrationsverfahren können angewandt werden, sofern sie entsprechend validiert wurden und mit den in diesem Abschnitt beschriebenen Analyseverfahren vergleichbar sind.

8.3.3.2.2 Ausstrichverfahren

Mit einer Pipette werden 0,1 ml bis 0,3 ml einer Probe auf eine Petrischale (mit einem Durchmesser von typischerweise 90 mm) aufgetragen, die ein Agarmedium enthält, und über die Agaroberfläche ausgestrichen. Die Nachweisgrenze dieses Verfahrens beträgt 5 KBE/ml, wenn 0,2 ml der Probe als Inokulum verwendet werden.

ANMERKUNG Es können neue Verfahren entwickelt werden. Diese können angewandt werden, sofern sie entsprechend validiert wurden und mit den in diesem Abschnitt beschriebenen Analyseverfahren vergleichbar sind.

8.3.3.2.3 Gussplattenverfahren

Eine Probe (typischerweise 1 ml) wird in eine Petrischale gegeben und es werden 15 ml bis 20 ml verflüssigtes Medium hinzugefügt. Probe und Medium werden sorgfältig durch vorsichtiges Rotieren gemischt und sich absetzen gelassen. Die Zeit zwischen dem Hinzufügen der Probe und dem Hinzugeben des verflüssigten Mediums sollte 15 min nicht überschreiten. Die Platte wird dann umgedreht und inkubiert. Wird 1 ml Probe verwendet, beträgt die Nachweisgrenze dieses Verfahrens 1 KBE/ml.

Verflüssigte Medien sollten zum Zeitpunkt des Plattengusses eine Temperatur von < 45 °C aufweisen.

ANMERKUNG Es können neue Verfahren entwickelt werden. Diese können angewandt werden, sofern sie entsprechend validiert wurden und mit den in diesem Abschnitt beschriebenen Analyseverfahren vergleichbar sind.

8.3.3.2.4 Stechheber

Die gegenwärtig verfügbaren Stechheber sind nicht für den Einsatz in Dialyseanwendungen geeignet.

8.3.3.3 Kultivierungsverfahren und -bedingungen

Die empfohlenen Kultivierungsverfahren und -bedingungen sind in ISO 23500-3, ISO 23500-4 und ISO 23500-5 beschrieben. Bei den beschriebenen Verfahren werden Trypton-Glucose-Extrakt-Agar (TGEA) oder R2A-Agar (R2A) mit einer Inkubation über 7 Tage bei 17 °C bis 23 °C oder Trypticase-Soja-Agar (TSA) mit einer Inkubation über 48 h bei 35 °C für Kulturen von Standard-Dialysierflüssigkeit und Dialysewasser verwendet. Die Begründung für den Einsatz von TSA und seine Berücksichtigung ist in ISO 23500-3, Anhang A, (A.3 Mikrobiologie von Wasser) enthalten.

Die Kulturergebnisse, die unter Anwendung der beschriebenen Verfahren erhalten werden, stellen lediglich einen relativen Indikator für die Keimbelastung dar und liefern kein Maß der absoluten bakteriellen Belastung. Unterschiedliche Medientypen und Inkubationszeiten können zu unterschiedlichen Keimkonzentrationen und wiedergefundenen Mikroorganismenarten führen [19-22].

In einigen Studien wurde berichtet, dass beim Einsatz von R2A-Agar (R2A) höhere Keimzahlen als mit Trypticase-Soja-Agar (TSA) bei Kulturen von Wasserproben und Dialysierflüssigkeiten [21,22] ermittelt wurden. Bei der Verwendung von Trypton-Glukose-Extrakt-Agar (TGEA) wurde ebenfalls eine höhere Koloniezahl als bei TSA festgestellt [19].

In einer kürzlich erschienenen Veröffentlichung von Maltais et al. [20] wurde untersucht, ob die Kultur von Dialysewasser und -flüssigkeit mit TSA48h als "gleichwertig" mit der Kultur mit TGEA-7d oder R2A-7d angesehen werden kann. In der Studie wurden zwischen 2011 und 2014 Wasser- und Dialyseflüssigkeitsproben aus 41 US-amerikanischen Dialyseprogrammen gesammelt und in zwei US-amerikanischen Labors kultiviert. Die Bakterienkulturen wurden an 681 Dialysewasserproben (234 TSA-48h und TGEA-7d; 447 TSA-48h und R2A-7d) und 593 Dialyseflüssigkeitsproben (186 TSA-48h und TGEA-7d; 407 TSA-48h und R2A-7d) durchgeführt. Verglichen wurden die Anteile der Proben, bei denen die mit den verschiedenen Methoden ermittelten Auslösewerte überschritten wurden. Bei der TSA-48h-Methode wurde

Documents
Document Sharing Hub
Full document details: E DIN EN ISO 23500-1:2023-01