

DIN EN ISO 23500

ICS 11.040.20

Einsprüche bis 2015-05-20

Entwurf**Leitfaden für die Vorbereitung und das Qualitätsmanagement von Konzentraten für die Hämodialyse und verwandte Therapien (ISO 23500:2014);****Deutsche und Englische Fassung FprEN ISO 23500:2015**

Guidance for the preparation and quality management of fluids for haemodialysis and related therapies (ISO 23500:2014);

German and English version FprEN ISO 23500:2015

Directives concernant la préparation et le management de la qualité des fluides d'hémodialyse et de thérapies annexes (ISO 23500:2014);

Version allemande et anglaise FprEN ISO 23500:2015

Anwendungswarnvermerk

Dieser Norm-Entwurf mit Erscheinungsdatum 2015-03-20 wird der Öffentlichkeit zur Prüfung und Stellungnahme vorgelegt.

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

Stellungnahmen werden erbeten

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

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

Gesamtumfang 192 Seiten

DIN-Normenausschuss Medizin (NAMed)

Nationales Vorwort

Der Text von ISO 23500:2014 wurde vom Technischen Komitee ISO/TC 150 „Implants for surgery“ der Internationalen Organisation für Normung (ISO) erarbeitet und als FprEN ISO 23500:2015 durch das Technische Komitee CEN/TC 205 „Nicht aktive Medizinprodukte“ übernommen, dessen Sekretariat vom DIN (Deutschland) gehalten wird.

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

Um Zweifelsfälle in der Übersetzung auszuschließen, ist die englische Originalfassung der FprEN ISO 23500 beigelegt. Die Nutzungsbedingungen für den deutschen Text des Norm-Entwurfes gelten gleichermaßen auch für den englischen Text.

Leitfaden für die Vorbereitung und das Qualitätsmanagement von Konzentraten für die Hämodialyse und verwandte Therapien (ISO 23500:2014)

Directives concernant la préparation et le management de la qualité des fluides d'hémodialyse et de thérapies annexes (ISO 23500:2014)

Guidance for the preparation and quality management of fluids for haemodialysis and related therapies (ISO 23500:2014)

ICS:

Deskriptoren

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

STD Version 2.5a

Inhalt

Seite

Vorwort	6
Einleitung.....	7
1 Anwendungsbereich	9
1.1 Allgemeines	9
1.2 Einschlüsse	9
1.3 Ausschlüsse.....	9
2 Normative Verweisungen.....	9
3 Begriffe	10
4 Zusammenfassung der Qualitätsanforderungen nach ISO 13958, ISO 13959 und ISO 11663.....	17
4.1 Dialysewasser	17
4.1.1 Allgemeines.....	17
4.1.2 Chemische Schadstoffe in Dialysewasser.....	17
4.1.3 Mikrobiologische Schadstoffe im Dialysewasser	19
4.2 Anforderungen an Konzentrate.....	19
4.2.1 Chemische und mikrobiologische Schadstoffe in Konzentraten	19
4.2.2 Zur Herstellung von Konzentraten verwendetes Wasser	19
4.3 Anforderungen an die Dialysierflüssigkeit	19
4.3.1 Allgemeines.....	19
4.3.2 Mikrobiologische Anforderungen an die Standard-Dialysierflüssigkeit.....	20
4.3.3 Mikrobiologische Anforderungen an ultrareine Dialysierflüssigkeit	20
4.3.4 Mikrobiologische Anforderungen an online hergestellte Substitutionsflüssigkeit.....	20
4.4 Aufbewahrung der Aufzeichnungen.....	21
5 Kritische Aspekte der Systemauslegung.....	21
5.1 Technische Aspekte	21
5.2 Mikrobiologische Aspekte	22
6 Validierung der Systemleistung	22
6.1 Validierungsplan	23
6.2 Beurteilung von Einbau und Betrieb	24
6.3 Beurteilung der Leistung	24
6.4 Routinemäßige Überwachung und Neuvalidierung	24
7 Qualitätsmanagement	25
7.1 Allgemeines.....	25
7.2 Überwachung der Qualität der Flüssigkeiten	26
7.2.1 Überwachung der Qualität des Dialysewassers.....	26
7.2.2 Überwachung der Konzentrat-Qualität.....	26
7.2.3 Überwachung der Qualität der Dialysierflüssigkeit	26
7.3 Überwachung der Wasseraufbereitungsausrüstung	26
7.3.1 Allgemeines.....	26
7.3.2 Überwachung von Sedimentfiltern	27
7.3.3 Überwachung von Einsatzfiltern	27
7.3.4 Überwachung von Enthärtungsanlagen.....	27
7.3.5 Überwachung von Kohlenstoffmedien.....	28
7.3.6 Überwachung von Chemikalieninjektionssystemen.....	28
7.3.7 Überwachung der Umkehrosmose	29
7.3.8 Überwachung der Deionisation.....	30

7.3.9	Überwachung von Endotoxin-Retentionsfiltern	30
7.4	Überwachung der Dialysewasserspeicherung und -verteilung	30
7.4.1	Überwachung von Wasserspeicherbehältern	30
7.4.2	Überwachung von Wasserverteilungssystemen	31
7.4.3	Überwachung der Geräte zur bakteriellen Kontrolle	31
7.5	Überwachung der Konzentratherstellung	32
7.5.1	Überwachung der Mischsysteme	32
7.5.2	Überwachung der Zusätze	32
7.6	Überwachung der Konzentratverteilung	32
7.7	Überwachung der Dosierung der Dialysierflüssigkeit	33
8	Strategien für die mikrobiologische Kontrolle	33
8.1	Allgemeines	33
8.2	Desinfektion	33
8.2.1	Mikrobiologische Aspekte der Auslegung des Flüssigkeitssystems	34
8.2.2	Desinfektionshäufigkeit	34
8.3	Verfahren zur mikrobiologischen Überwachung	35
8.3.1	Allgemeines	35
8.3.2	Probenahme	36
8.3.3	Koloniezahl der heterotrophen Organismen	37
8.3.4	Bakterien-Endotoxin-Test	38
9	Umgebung	38
10	Personal	39
Anhang A (informativ) Begründung für die Entwicklung und die Bestimmungen dieser		
	Internationalen Norm	40
A.1	Anwendungsbereich	40
A.2	Chemische Schadstoffe im Dialysewasser	40
A.3	Mikrobiologische Schadstoffe in Dialysewasser	40
A.4	Anforderungen an Konzentrate	40
A.5	Mikrobiologische Schadstoffe in Dialysierflüssigkeit	41
A.6	Überwachung von Kohlenstoffmedien	41
A.7	Strategien für die mikrobiologische Kontrolle	42
A.8	Koloniezahl der heterotrophen Organismen	42
A.9	Kultivierungsbedingungen	43
A.10	Bakterien-Endotoxin-Test	43
Anhang B (informativ) Ausrüstung		44
B.1	Allgemeines	44
B.2	Wasseraufbereitungssysteme	44
B.2.1	Allgemeines	44
B.2.2	Sedimentfilter	45
B.2.3	Einsatzfilter	45
B.2.4	Enthärtungsanlagen	46
B.2.5	Kohlenstoffmedien	46
B.2.6	Chemikalieninjektionssysteme	48
B.2.7	Umkehrosmose	48
B.2.8	Deionisation	50
B.2.9	Endotoxin-Retentionsfilter	51
B.3	Dialysewasserspeicherung und -verteilung	51
B.3.1	Allgemeines	51
B.3.2	Wasserspeicherung	52
B.3.3	Wasserverteilung	52
B.3.4	Einrichtungen zur bakteriellen Kontrolle	53
B.4	Herstellung der Konzentrate	55
B.4.1	Allgemeines	55
B.4.2	Werkstoffkompatibilität	56
B.4.3	Kennzeichnung	56
B.4.4	Konzentrat-Mischsysteme	57
B.4.5	Zusätze	58

B.5	Konzentrat-Speicherung und -Verteilung	58
B.5.1	Werkstoffkompatibilität	58
B.5.2	Sammel-Speicherbehälter (Säurekonzentrat)	58
B.5.3	Verteilungssysteme	59
B.6	Dialysierflüssigkeits-Dosierung	60
B.7	Zentrale Dialysierflüssigkeits-Speicher- und -Verteilungssysteme	62
B.7.1	Allgemeines	62
B.7.2	Auslegung und Wartung	62
B.7.3	Dialysierflüssigkeits-Speicherung	63
B.7.4	Werkstoffkompatibilität	63
Anhang C (informativ) Leitlinien für die Überwachung der Wasseraufbereitungsausrüstung, der Verteilungssysteme und der Dialysierflüssigkeit.....		64
C.1	Überwachungssysteme	64
C.2	Reinigungs-/Desinfektionsstrategien	69
Anhang D (informativ) Strategien für die mikrobiologische Kontrolle		71
D.1	Allgemeines	71
D.2	Verfahren der mikrobiellen Überwachung	73
D.2.1	Allgemeines	73
D.2.2	Probenahme	74
D.2.3	Keimzahlen heterotropher Organismen	74
D.2.4	Bakterien-Endotoxin-Test	75
D.3	Auslegung der Ergebnisse der mikrobiellen Überwachung	75
Anhang E (informativ) Validierung		76
E.1	Allgemeines und Hintergrund	76
E.2	Validierungsprogramm	76
E.2.1	Allgemeines	76
E.2.2	Validierungsschritte	77
E.2.3	Validierungsplan	77
E.2.4	Beurteilung der Leistung	77
E.3	Auswirkungen der Überwachungsstrategie	78
Anhang F (informativ) Besondere Betrachtungen zur Heimhämodialyse		79
F.1	Allgemeines	79
F.2	Qualität der Flüssigkeit	79
F.3	Hilfsmittel	79
F.3.1	Wasserversorgung	80
F.3.2	Abfluss	81
F.3.3	Elektrische Verdrahtung und Stromversorgung	81
F.4	Umgebung	81
F.5	Ausrüstung	81
F.5.1	Allgemeines	81
F.5.2	Enthärtungsanlagen	82
F.5.3	Kohlenstoffmedien	82
F.5.4	Umkehrosmose	82
F.5.5	Deionisation	82
F.5.6	Dialysewasserverteilung	83
F.6	Konzentrat	83
F.6.1	Bicarbonatkonzentrat	83
F.6.2	Säurekonzentrat	83
F.7	Überwachung	83
F.7.1	Qualität von Dialysewasser und Dialysierflüssigkeit	83
F.7.2	Ausrüstung	84
Anhang G (informativ) Besondere Betrachtungen zur Akuthämodialyse		85
G.1	Allgemeines	85
G.2	Qualität der Flüssigkeit	85
G.3	Ausrüstung	86
G.3.1	Allgemeines	86
G.3.2	Rückflussverhinderung	86

G.3.3	Elektrische Sicherheit	86
G.3.4	Kohlenstoffmedien	87
G.3.5	Ionenaustausch	87
G.3.6	Umkehrosmose	88
G.3.7	Endotoxin-Retentionsfilter	89
G.4	Strategien der mikrobiellen Kontrolle	89
Literaturhinweise		90

Vorwort

Der Text von ISO 23500:2014 wurde vom Technischen Komitee ISO/TC 150 „Surgical implants“ der Internationalen Organisation für Normung (ISO) erarbeitet und als FprEN ISO 23500:2015 durch das Technische Komitee CEN/TC 205 „Nicht aktive Medizinprodukte“ übernommen, dessen Sekretariat vom DIN gehalten wird.

Dieses Dokument ist derzeit zum einstufigen Annahmeverfahren vorgelegt.

Anerkennungsnotiz

Der Text von ISO 23500:2014 wurde vom CEN als FprEN ISO 23500:2015 ohne irgendeine Abänderung genehmigt.

Einleitung

Diese Internationale Norm wurde vom ISO/TC 150/SC 2 erarbeitet. Das Ziel bestand darin, den Anwendern eine Anleitung für die Handhabung von Wasser und Konzentraten sowie für die Herstellung und Überwachung der für die Hämodialyse verwendeten Dialysierflüssigkeit zur Verfügung zu stellen. Die Erfordernis einer derartigen Anleitung beruht auf der kritischen Rolle der Qualität der Dialysierflüssigkeit bei der Bereitstellung einer sicheren und wirksamen Hämodialyse und der Erkenntnis, dass die Sicherstellung der tagtäglichen Qualität der Dialysierflüssigkeit unter der Kontrolle der im Gesundheitswesen tätigen, qualifizierten Personen liegt, die die Dialysetherapie bereitstellen.

Qualitätsbezogene Anforderungen an das Wasser und die Konzentrate zur Herstellung der Dialysierflüssigkeit sowie an die Dialysierflüssigkeit sind in ISO 13959, ISO 13958 bzw. ISO 11663 angegeben. Diese Internationale Norm behandelt keine klinischen Aspekte, die mit der unangemessenen 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 Wiederaufbereitung der Dialysatoren sollte durch die im Gesundheitswesen tätigen, qualifizierten Personen getroffen werden, die die Behandlung in Fällen des Nierenversagens bereitstellen und die sich auch der Probleme im Zusammenhang mit einer unangemessenen Qualität der Flüssigkeiten bei jeder dieser Therapien bewusst sein müssen.

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 diese Internationale Norm eine Anleitung zur Überwachung 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 enthält eine allgemeine Beschreibung der Systemkomponenten, die für die Wasseraufbereitung, die Konzentrate und die Herstellung der Dialysierflüssigkeit in einer Dialyseeinrichtung verwendet werden. Diese Beschreibungen sollen dazu dienen, dem Anwender ein grundlegendes Verständnis dafür zu geben, weshalb eine bestimmte Ausrüstung erforderlich sein kann und wie sie konfiguriert sein sollte; sie sind nicht als ausführliche auslegungsbezogene Normen vorgesehen. Anforderungen an die Wasseraufbereitungsausrüstung sind in ISO 26722 enthalten.

Die in dieser Internationalen Norm verwendeten Verbformen entsprechen dem in den ISO/IEC-Richtlinien, Teil 2:2004, Anhang H, beschriebenen Gebrauch. Für die Anwendung dieser Internationalen Norm gilt hinsichtlich der Hilfsverben Folgendes:

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

Die vorliegende Internationale Norm widerspiegelt die umfassenden Anstrengungen der im Gesundheitswesen tätigen, qualifizierten Personen, der Patienten und der Hersteller von Medizinprodukten hinsichtlich der Entwicklung von Empfehlungen zur Handhabung von Wasser und Konzentraten sowie zur Herstellung und Überwachung der Dialysierflüssigkeit für die Hämodialyse. Diese Internationale Norm richtet sich an die im Gesundheitswesen tätigen, qualifizierten Personen, die mit dem Management oder der routinemäßigen Pflege von Hämodialysepatienten betraut sind und die Verantwortung für die Qualität der Dialysierflüssigkeit tragen. Die in dieser Internationalen Norm enthaltenen Empfehlungen sind möglicherweise nicht unter allen Umständen anwendbar und sie sind nicht für den behördlichen Einsatz vorgesehen.

Die Leitlinien in dieser Internationalen Norm zielen darauf ab, dazu beizutragen, Hämodialysepatienten gegen die nachteiligen Auswirkungen bekannter chemischer und mikrobieller Schadstoffe zu schützen, die in unangemessen hergestellter Dialysierflüssigkeit vorliegen können. Dennoch liegt die abschließende Verantwortung dafür, sicherzustellen, dass die Dialysierflüssigkeit ordnungsgemäß formuliert ist und die Anforderungen aller anwendbaren Qualitätsnormen erfüllt, beim für die Dialyse zuständigen Arzt.

Die in dieser Internationalen Norm enthaltenen Begriffe sollten nicht als unflexibel oder statisch verstanden werden. Die hier angegebenen Empfehlungen sollten von Zeit zu Zeit überarbeitet werden, um ein verbessertes Verständnis der Rolle mit aufzunehmen, die die Reinheit der Dialysierflüssigkeit bei den Ergebnissen am Patienten und der technologischen Entwicklung spielt.

1 Anwendungsbereich

1.1 Allgemeines

Diese Internationale Norm stellt 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 diese Internationale Norm als Empfehlung für die Praxis.

1.2 Einschlüsse

Die vorliegende Internationale Norm behandelt die Verantwortung, die der Anwender für die Dialysierflüssigkeit übernimmt, sobald die für deren Herstellung verwendete Ausrüstung angeliefert und installiert wurde. Für die Anwendung dieser Internationalen Norm umfasst Dialysierflüssigkeit das für die Herstellung der Dialysier- und Substitutionsflüssigkeit verwendete Dialysewasser (siehe 3.18 für die Definition), das für die Herstellung der Konzentrate in der Einrichtung des Anwenders verwendete Dialysewasser sowie Konzentrate und die fertige Dialysier- und Substitutionsflüssigkeit.

Der Anwendungsbereich dieser Internationalen Norm 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 Ausrüstung zur Herstellung von Konzentraten aus Pulver oder anderen hochkonzentrierten Medien in der Dialyseeinrichtung;
- c) die Herstellung der fertigen Dialysier- oder Substitutionsflüssigkeit aus Dialysewasser und Konzentraten.

ANMERKUNG Da das zur Herstellung der Dialysierflüssigkeit verwendete Wasser meistens mit derselben Ausrüstung hergestellt und verteilt wird wie das Wasser zur Wiederaufbereitung der Dialysatoren, wird auch das zur Wiederaufbereitung der Dialysatoren verwendete Wasser in dieser Internationalen Norm behandelt.

1.3 Ausschlüsse

Sorbensbasierte Dialysierflüssigkeits-Wiederaufbereitungssysteme, in denen kleine Volumina der Dialysierflüssigkeit wiederaufbereitet 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 sind vom Anwendungsbereich dieser Internationalen Norm ausgenommen.

2 Normative Verweisungen

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

ISO 11663:2014, *Quality of dialysis fluid for haemodialysis and related therapies*

ISO 13958:2014, *Concentrates for haemodialysis and related therapies*

ISO 13959:2014, *Water for haemodialysis and related therapies*

ISO 26722:2014, *Water treatment equipment for haemodialysis applications and related therapies*

3 Begriffe

Für die Anwendung dieses Dokuments gelten die folgenden Begriffe.

3.1

Acetatkonzentrat

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

Anmerkung 1 zum Begriff: Acetatkonzentrat darf Glucose enthalten.

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

Anmerkung 3 zum Begriff: Acetatkonzentrat wird als Einzelkonzentrat eingesetzt.

3.2

Säurekonzentrat

A-Konzentrat

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

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

Anmerkung 2 zum Begriff: Das Säurekonzentrat darf Glucose enthalten.

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

3.3

Eingriffsgrenze

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

3.4

Zusatz

Aufstockung

geringe Menge einer einzelnen Chemikalie, die, wenn sie zum Konzentrat hinzugefügt wird, die Konzentration 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: Natriumbicarbonat ist auch als Natriumhydrogencarbonat bekannt.

Anmerkung 2 zum Begriff: Einige Bicarbonatkonzentrate enthalten auch Natriumchlorid.

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

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

3.6

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 in Hinblick auf die Wachstumsrate und die genetische Transkription einen veränderten Phänotyp aufweisen

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

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

3.7

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-Zufuhrsystem 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 Konzentratssystem

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-Zufuhrsystem

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

3.10

Chlor, gebunden

chemisch gebundenes Chlor, z. B. in Chloraminverbindungen

Anmerkung 1 zum Begriff: Es besteht 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

Chlor, frei

Chlor, das in Wasser als gelöstes molekulares Chlor (Cl_2), Hypochlorsäure (HOCl) und Hypochloritionen (OCl^-) vorliegt

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

3.12

Chlor, gesamt

Summe des freien und des gebundenen Chlors

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

Maß der Anzahl der Bakterien- oder Pilzzellen, die sich theoretisch aus einer einzelnen auf einem Festmedium wachsenden Zelle ergibt

Anmerkung 1 zum Begriff: Kolonien können sich auch aus Gruppen von Organismen bilden, wenn diese in Aggregaten auftreten.

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

Gerät

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

Anmerkung 1 zum Begriff: Diese Benennung ist synonym mit der Benennung „Komponente“, wie sie durch die US Food and Drug Administration angewendet wird (siehe Literaturhinweis [169]).

3.16

Dialysierflüssigkeit

Dialysat

Dialyselösung

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

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

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

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

3.17

Dialysierflüssigkeits-Zufuhrsystem

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

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

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

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

3.18

Dialysewasser

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

3.19

Desinfektion

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

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

3.20

Leerbettkontaktzeit

EBCT

en: empty-bed contact time

Zeit, die eine Flüssigkeit benötigt, um durch ein Leervolumen hindurchzugehen, das dem Volumen eines Partikelbetts entspricht

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

$$EBCT = V/Q$$

Dabei ist

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

Q die Durchflussrate des Wassers durch das Bett, in Kubikmeter 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.

3.21

Endotoxin

Hauptbestandteil der äußeren Zellwand gramnegativer Bakterien

Anmerkung 1 zum Begriff: Endotoxine sind Lipopolysaccharide, die aus einer kovalent an das Lipid A gebundenen Polysaccharidkette bestehen. Endotoxine können sowohl die humorale als auch die zelluläre Wirtsabwehr akut aktivieren, was zu einem Syndrom führt, das durch Fieber, Zittern, Schüttelfrost, niedrigen Blutdruck, Multiorganversagen und sogar Tod charakterisiert ist, sofern sie in ausreichend hoher Dosis in den Blutkreislauf eindringen können [siehe auch *Pyrogen* (3.36)].

3.22

Endotoxin-Retentionsfilter

ETRF

en: endotoxin-retentive filter

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 $\log_{10}(\text{Eingangskonzentration})/(\text{Ausgangskonzentration})$.

Anmerkung 2 zum Begriff: Endotoxin-Retentionsfilter dürfen in Querstrom- oder Durchlaufbetriebsart konfiguriert sein. Einige Endotoxin-Retentionsfilter entfernen Endotoxine auch durch Adsorption.

3.23

Endotoxineinheiten

EU

en: endotoxin units

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

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

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

3.24

Speisewasser

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

3.25

Germizid

keimtötendes Mittel

Agens, das Mikroorganismen abtötet

3.26

Hämodiafiltration

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

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

3.27

Hämodialyse

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

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

3.28

Hämofiltration

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

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

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

3.29

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

3.30

Limulus-Amöbozyten-Lysat-Test

LAL-Test

Assay zum Nachweis von Endotoxinen

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

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

3.31

Hersteller

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

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

3.32

mikrobiologische Kontamination

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

3.33

nicht pyrogen

keine pyrogene Reaktion hervorrufend

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

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

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

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

3.34

Produktwasser

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

3.35

Dosiersystem

Proportionierungssystem

Vorrichtung zur Dosierung von Dialysewasser und Hämodialysekonzentrat zur Herstellung von Dialysierflüssigkeit

3.36

Pyrogen

Fieber erzeugender Stoff

Anmerkung 1 zum Begriff: Bei Pyrogenen handelt es sich meistens um Lipopolysaccharide aus gramnegativen Bakterien [siehe auch *Endotoxin* (3.21)].

3.37

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 bei Konzentrationen eingesetzt, die durch die Gerätehersteller empfohlen werden.

3.38

Quellenwasser

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

Anmerkung 1 zum Begriff: Quellenwasser wird teilweise als Speisewasser bezeichnet.

3.39

steril

frei von lebensfähigen Mikroorganismen

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

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

3.40

Speicherbehälter

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

3.41

Substitutionsflüssigkeit

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

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

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

3.42

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 angewendet, um die Leistung vom Umkehrosmoseeinheiten zu beurteilen. 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].

3.43

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.

3.44

Anwender

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

3.45

Validierung

Prozess der Dokumentation, dass die Systeme zur Aufbereitung des Dialysewassers und zur Herstellung der Dialysierflüssigkeit bei Einbau und Betrieb nach den Empfehlungen des Herstellers fortlaufend 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: Die Benennung „Verifizierung“ wird ebenfalls genutzt und bezieht sich auf den Nachweis, dass das System den anwendbaren Verordnungen, Spezifikationen oder sonstigen Bedingungen entspricht. Eine Dialyseeinrichtung hat möglicherweise Interesse an sowohl der Validierung als auch der Verifizierung seiner Systeme zur Herstellung der Flüssigkeiten.

3.46

Wasseraufbereitungssystem

Zusammenstellung von Wasseraufbereitungsgeräten und den zugehörigen Rohren, Pumpen, Ventilen, Messgeräten usw., die gemeinsam Dialysewasser erzeugen, das die Anforderungen der ISO 13959 an Hämodialyseanwendungen erfüllt, und dieses Wasser an den Einsatzort liefern

4 Zusammenfassung der Qualitätsanforderungen nach ISO 13958, ISO 13959 und ISO 11663

Die in diesem Abschnitt angegebenen Qualitätsanforderungen wurden aus den Ausgaben der ISO 13958, ISO 13959 und ISO 11663 von jeweils 2014 übernommen. Vor der Umsetzung der Empfehlungen dieser Internationalen Norm sollten jeweils die letzten Ausgaben der genannten Internationalen Normen herangezogen werden, um zu überprüfen, ob Änderungen an diesen Anforderungen erfolgt sind.

4.1 Dialysewasser

4.1.1 Allgemeines

Die in diesem Abschnitt angegebenen Anforderungen beziehen sich auf Dialysewasser an dessen 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.

4.1.2 Chemische Schadstoffe in Dialysewasser

Dialysewasser darf keinen höheren Gehalt an Stoffen aufweisen, als in ISO 13959 (siehe Tabellen 1 und 2) aufgelistet. Der Hersteller oder Lieferant eines vollständigen Wasseraufbereitungssystems sollte ein System empfehlen, das in der Lage ist, diese Anforderungen auf der Grundlage einer Speisewasseranalyse zu erfüllen. Die Systemauslegung sollte mögliche jahreszeitliche Schwankungen in der Qualität des Speisewassers widerspiegeln. Der Hersteller oder Lieferant eines vollständigen Wasseraufbereitungs- und -verteilungssystems sollte nachweisen, dass das vollständige Wasseraufbereitungs-, -speicher- und -verteilungssystem zum Zeitpunkt des Einbaus in der Lage ist, die Anforderungen der ISO 13959 zu erfüllen.

ANMERKUNG Die maximal zulässigen Gehalte an Schadstoffen nach den Tabellen 1 und 2 umfassen die erwartete Unsicherheit im Zusammenhang mit den Analyseverfahren nach ISO 13959, Tabelle 3. Weitere Analyseverfahren können angewendet werden, vorausgesetzt sie wurden angemessen validiert und mit den aufgeführten Verfahren verglichen.

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 dieser Internationalen Norm.

Die Tabellen 1 und 2 wurden aus ISO 13959:2014 übernommen.

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	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 Chefarzt 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 der ISO 13959 heranzuziehen, um sicherzustellen, dass keine Änderungen an dieser Tabelle vorgenommen wurden. ^c Sofern nicht anders angegeben.	

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	0,0004
Cadmium	0,001
Chrom	0,014
Quecksilber	0,0002
Selen	0,09
Silber	0,005
Thallium	0,002
^a Der Leser ist angehalten, die jeweils letzte Ausgabe der ISO 13959 heranzuziehen, um sicherzustellen, dass keine Änderungen an den angegebenen maximalen Konzentrationen vorgenommen wurden.	

4.1.3 Mikrobiologische Schadstoffe im Dialysewasser

Die lebensfähige Gesamt-Keimzahl und die Endotoxinkonzentration im Dialysewasser müssen den maximal zulässigen Gehalten nach ISO 13959 (siehe Tabelle 3) entsprechen. Die Eingriffsgrenzen für die lebensfähige Gesamt-Keimzahl und die Endotoxinkonzentration sind auf der Grundlage der Kenntnis der mikrobiellen Dynamik des Systems ebenfalls festzulegen. Typischerweise wird die Eingriffsgrenze mit 50 % des maximal zulässigen Gehalts an Bakterien und Endotoxinen festgesetzt. Wird im Dialysewasser eine lebensfähige Gesamt-Keimzahl oder Endotoxinkonzentration an der Eingriffsgrenze oder darüber festgestellt, sollten umgehend Korrekturmaßnahmen eingeleitet werden, um den Gehalt zu senken. Der Hersteller oder Lieferant eines vollständigen Wasseraufbereitungs- und -verteilungssystems sollte nachweisen, dass das vollständige Wasseraufbereitungs-, -speicher- und -verteilungssystem zum Zeitpunkt des Einbaus in der Lage ist, die Anforderungen der ISO 13959 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 dieser Internationalen Norm, einschließlich der Anforderungen an die Eingriffsgrenzen.

Tabelle 3 ist an ISO 13959:2014 angelehnt.

Tabelle 3 — Maximal zulässige Gehalte für die lebensfähige Gesamt-Keimzahl (TVC, en: total viable microbial count) und die Endotoxinkonzentration 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 der ISO 13959 heranzuziehen, um sicherzustellen, dass keine Änderungen an den Werten dieser Tabelle erfolgt sind. ^b Typischerweise mit 50 % des maximal zulässigen Gehalts festgesetzt. Weitere Werte dürfen festgesetzt werden.		

4.2 Anforderungen an Konzentrate

4.2.1 Chemische und mikrobiologische Schadstoffe in Konzentraten

Die zur Herstellung von Dialysierflüssigkeit verwendeten Konzentrate müssen die Qualitätsanforderungen nach ISO 13958 erfüllen.

Bicarbonatkonzentrat kann zu Bakterienwachstum führen, daher sollte darauf geachtet werden, den Bakteriengehalt in Bicarbonatkonzentrat zu begrenzen.

4.2.2 Zur Herstellung von Konzentraten verwendetes Wasser

Zur Herstellung von Konzentraten in einer Dialyseeinrichtung verwendetes Wasser muss die Anforderungen nach ISO 13959 erfüllen. Jegliche in einer Dialyseeinrichtung hergestellten Konzentrate müssen das Dialysegerät in die Lage versetzen, Dialysierflüssigkeit herzustellen, die die Anforderungen nach ISO 11663 erfüllt.

4.3 Anforderungen an die Dialysierflüssigkeit

4.3.1 Allgemeines

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

ISO 11663 definiert drei Reinheitsstufen der Dialysierflüssigkeit: Standard-Dialysierflüssigkeit, ultrareine Dialysierflüssigkeit und online hergestellte Substitutionsflüssigkeit. Die Standard-Dialysierflüssigkeit gilt als mindestens annehmbare Qualität für die routinemäßige Hämodialyse. Für die routinemäßige Hämodialyse wird ultrareine Dialysierflüssigkeit empfohlen.

4.3.2 Mikrobiologische Anforderungen an die Standard-Dialysierflüssigkeit

Die lebensfähige Gesamt-Keimzahl und die Endotoxinkonzentration in der Standard-Dialysierflüssigkeit müssen den maximal zulässigen Gehalten nach ISO 11663 entsprechen, die in Tabelle 4 wiedergegeben sind. Die Eingriffsgrenzen für die lebensfähige Gesamt-Keimzahl und die Endotoxinkonzentration sind auf der Grundlage der Kenntnis der in ISO 11663 festgelegten mikrobiellen Dynamik des Systems ebenfalls festzulegen. Typischerweise wird die Eingriffsgrenze mit 50 % des maximal zulässigen Gehalts an Bakterien und Endotoxinen festgesetzt. Wird in der Dialysierflüssigkeit eine lebensfähige Gesamt-Keimzahl oder Endotoxinkonzentration an der Eingriffsgrenze oder darüber festgestellt, sollten umgehend Korrekturmaßnahmen, wie z. B. Desinfektion und erneute Prüfung, eingeleitet werden, um den Gehalt zu senken.

Tabelle 4 ist an ISO 11663:2014 angelehnt.

Tabelle 4 — Maximal zulässige Gehalte für die lebensfähige Gesamt-Keimzahl (TVC, en: total viable microbial count) und die Endotoxinkonzentration 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 der ISO 11663 heranzuziehen, um sicherzustellen, dass keine Änderungen an den Werten dieser Tabelle erfolgt sind.

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

4.3.3 Mikrobiologische Anforderungen an ultrareine Dialysierflüssigkeit

Die lebensfähige Gesamt-Keimzahl und die Endotoxinkonzentration in der ultrareinen Dialysierflüssigkeit müssen den maximal zulässigen Gehalten nach ISO 11663 entsprechen, die in Tabelle 4 wiedergegeben sind. Werden diese Werte in der ultrareinen Dialysierflüssigkeit überschritten, sollten Korrekturmaßnahmen 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 System.

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

4.3.4 Mikrobiologische Anforderungen an online hergestellte Substitutionsflüssigkeit

Die Empfehlungen in diesem Abschnitt gelten für die in das Blut des Patienten eintretende Substitutionsflüssigkeit.

Diese Flüssigkeit muss in Übereinstimmung mit den Empfehlungen nach ISO 11663 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.

Die Anwender sollten die Anweisungen des Herstellers zu Einbau, Anwendung, Wartung und Überwachung des validierten Systems befolgen. Die Funktion des validierten Systems sollte zum Zeitpunkt des Einbaus nach den Anweisungen des Herstellers verifiziert und danach vom Anwender durch regelmäßige Überwachung bestätigt werden. Die Überwachung muss die Bestätigung dessen umfassen, dass das Dialysewasser und die Konzentrate, die vom validierten System zur Herstellung der Substitutionsflüssigkeit eingesetzt werden, fortgesetzt die Spezifikationen der ISO 13958 und der ISO 13959 erfüllen.

4.4 Aufbewahrung der Aufzeichnungen

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

5 Kritische Aspekte der Systemauslegung

Die Herstellung der Dialysierflüssigkeit, vom eintretenden kommunalen Wasser und der Beschaffung der Konzentrate bis zum Ablassen der verbrauchten Dialysierflüssigkeit in das Abflusssystem, umfasst zahlreiche Komponenten, die gemeinsam ein System zur Handhabung der Dialysierflüssigkeit bilden. Die technischen Merkmale der Wasseraufbereitungskomponente dieses Systems sollten auf den in ISO 26722 aufgelisteten Kriterien beruhen, unter besonderer Beachtung der Aspekte im Zusammenhang mit der Qualität des Dialysewassers, der optimalen Verwendung der Ressourcen (z. B. Wasser und Energie) und der Durchführung der Desinfektion und Wartung. Konzentrate dürfen in gebrauchsfertiger Form vom Lieferanten bezogen oder in der Dialyseeinrichtung aus Dialysewasser und vorverpackten Salzen hergestellt werden. Die technischen Merkmale der Komponente dieses Systems zur Herstellung und Verteilung der Konzentrate sollten auf den in ISO 13958 aufgelisteten Kriterien beruhen.

5.1 Technische Aspekte

In Übereinstimmung mit den Anforderungen nach ISO 26722 sollten bei der Systemauslegung insbesondere die folgenden Punkte behandelt werden:

- Einhaltung der verbindlich vorgeschriebenen lokal gültigen Verordnungen;
- Fähigkeit zum Betrieb mit der verfügbaren Speisewasserversorgung und über den zu erwartenden Bereich von Schwankungen in der Qualität dieses Wassers, unter Einbeziehung sowohl der Schwankungen in der Qualität des durch den Anbieter des Speisewassers genutzten Quellenwassers als auch der durch den Anbieter bei der Aufbereitung dieses Wassers verursachten Schwankungen;

ANMERKUNG Bei dem Quellenwasser wird davon ausgegangen, dass es sich um Trinkwasser handelt.

- Bereitstellung einer angemessenen Prozessüberwachung;
- 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 Vorbehandlungsabschnitt des Wasseraufbereitungssystems so ausgelegt ist, dass der Haupt-Reinigungseinrichtung (üblicherweise Umkehrosmose) Speisewasser zugeführt wird, das die Spezifikationen für die Einrichtung erfüllt, d. h. in Bezug auf Druck, Temperatur, Durchfluss und Qualität (z. B. Eliminierung von Chemikalien, die durch die Haupt-Reinigungseinrichtung nicht wirksam entfernt werden können oder diese beschädigen können).

Bei der Auswahl des Wasseraufbereitungssystems sollten die folgenden Aspekte hinsichtlich der Bereitstellung des Speisewassers berücksichtigt werden:

- eine vollständige chemische Analyse des Speisewassers und Bestimmung des Verblockungsindex (SDI);
- mikrobiologische Belastung, die zur Durchführung eines zusätzlichen Chlorierungsschrittes führen könnte;
- Durchfluss, Druck und Temperatur;
- die durch den Anbieter des Speisewassers angewendeten Aufbereitungsverfahren (beispielsweise Zugabe von Chloramin, Fluorid, Aluminiumsulfat usw.). Da sich die Aufbereitungsverfahren ändern können, wird eine laufende Kommunikation mit dem Anbieter des Speisewassers empfohlen.

5.2 Mikrobiologische Aspekte

Die erforderliche mikrobiologische Qualität des Dialysewassers und der Dialysierflüssigkeit wird durch angemessene Beachtung der gesamten Kaskade der Wasseraufbereitung und Herstellung der Dialysierflüssigkeit erreicht. Daher sollte das System so ausgelegt sein, dass potentielle Kontaminationsquellen soweit 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 auf ein Mindestmaß verringert werden.

Am Beginn und am Ende des Verteilungskreises sollten geeignete Probenahmeanschlüsse vorhanden sein.

6 Validierung der Systemleistung

Der Validierungsprozess sollte einen dokumentarischen Nachweis dafür erbringen, dass das System fortlaufend Dialysewasser, Dialysierflüssigkeit oder Substitutionsflüssigkeit produziert, die die Qualitätsanforderungen nach ISO 13959 bzw. ISO 11663 erfüllen. Ein Beispiel des Validierungsprozesses ist schematisch in Bild 1 dargestellt.

ANMERKUNG Die Begründung für den Validierungsprozess ist in Anhang E gegeben.

Der Validierungsprozess besteht aus Folgendem:

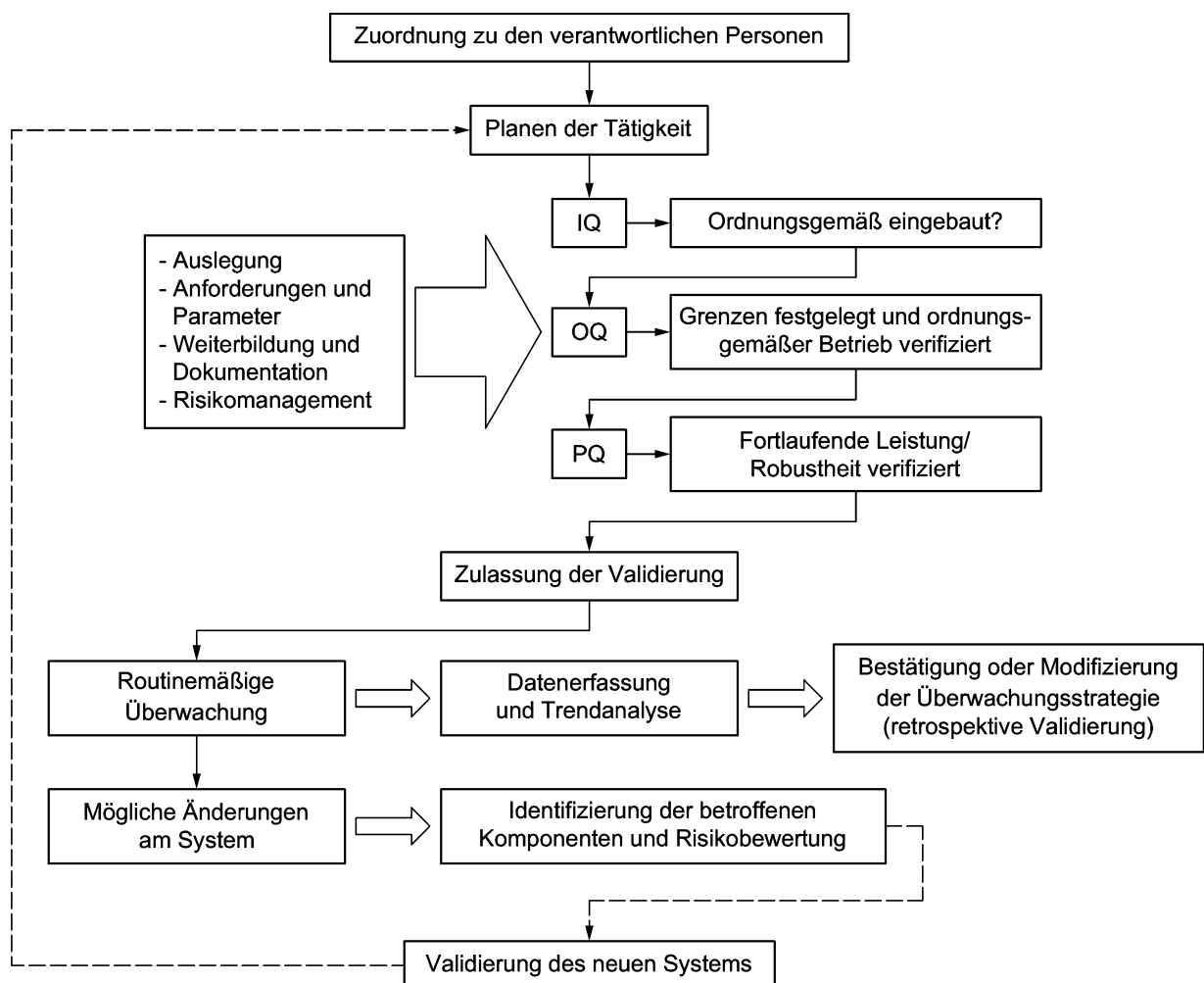
- Zuordnung der betrieblichen Verantwortung;
- Zuordnung der klinischen Verantwortung;
- Zuordnung der rechtlichen Verantwortung;
- Validierungsplan;
- Beurteilung von Einbau und Betrieb;
- Beurteilung der Leistung;
- Neuvalidierung auf der Grundlage der routinemäßigen Überwachung.

6.1 Validierungsplan

Bei dem 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 Hinzufügung neuer Systeme; durch Änderungen bedingte Tätigkeiten und regelmäßige Überarbeitung.

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



Legende

- IQ Beurteilung des Einbaus
OQ Beurteilung des Betriebs
PQ Beurteilung der Leistung

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

6.2 Beurteilung von Einbau und Betrieb

Die Beurteilung des Einbaus 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 von qualifiziertem Personal und entsprechend den Empfehlungen des Herstellers erfolgen.

Auf die Beurteilung des Einbaus sollte eine Beurteilung des Betriebs 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 Schulung der Bediener.

6.3 Beurteilung der Leistung

Die Beurteilung der Leistung sollte die Einheitlichkeit und Robustheit des Systems unter den lokal vorliegenden Betriebsbedingungen nachweisen. Während dieser Phase sollten Informationen zum Systemverhalten zusammengetragen sowie Eingriffsgrenzen überarbeitet oder definiert werden. Bei Abschluss der Beurteilung der Leistung sollten folgende Informationen vorliegen:

- Aufzeichnungen zu den Prüfungen;
- chemische und mikrobielle Analysen;
- Kennzahlen [zum Beispiel: Wirkungsgrad der Vorbehandlung; Wiederfindungs-/Zurückweisungsrate der Umkehrosmose (UO) usw.];
- (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 anwendbarer Verordnung liefern.

6.4 Routinemäßige Überwachung und Neuvalidierung

In diesem Unterabschnitt werden die überwachungsbezogenen Tätigkeiten beschrieben, die als Teil des Prozesses der Qualitätslenkung und -sicherung auszuführen sind.

Die routinemäßige Überwachung sollte im Anschluss an die Beurteilung der Leistung (siehe 6.3) beginnen, um die laufende Einhaltung der in Abschnitt 4 festgelegten Anforderungen an die Qualität von Dialysegewasser 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 erfolgt mithilfe von Online- und Offline-Messungen. Die Online-Überwachung geeigneter Parameter (wie der Leitfähigkeit) ermöglicht die sofortige Identifikation der Abweichungen von den üblichen Betriebsbedingungen, kann potentielle Probleme auf frühen Stufen feststellen und zu spezifischen zusätzlichen Offline-Messungen führen. 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 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.

Eine Anleitung zu den Parametern, die überwacht werden sollten, ist in Anhang C, Tabelle C.1, angegeben.

Eine Neuvalidierung sollte unter den folgenden Bedingungen durchgeführt werden:

- Modifizierung der Wartungs- und Überwachungspläne;
- Modifizierung des Systems;
- Änderungen bei den Anforderungen an die Qualität der Dialysierflüssigkeit.

Auch, wenn keine Modifizierungen des Systems erfolgen, ist eine regelmäßige Neuvalidierung erforderlich. Diese Neuvalidierung besteht aus der retrospektiven Beurteilung der routinemäßig gewonnenen Ergebnisse des vorangegangenen Jahres (für den Prozess der Neuvalidierung sind keine zusätzlichen Prüfungen erforderlich). Der Zweck dieser Überprüfung besteht darin, die Angemessenheit des Wartungs- und Überwachungsplans unter den lokal gegebenen Betriebsbedingungen nachzuweisen. Die Neuvalidierung sollte einen Bericht umfassen, der der Person mit der klinischen Gesamtverantwortung unterbreitet und von dieser zugelassen wird.

7 Qualitätsmanagement

7.1 Allgemeines

Verfahren der Qualitätslenkung und -sicherung sollten erarbeitet werden, um die fortlaufende Einhaltung der Vorgehensweisen und Verfahren in Bezug auf die Qualität der Flüssigkeiten sicherzustellen. In diesem Abschnitt werden einige der überwachungsbezogenen Tätigkeiten definiert, die als Teil des Qualitätssicherungsprozesses in der Dialyseeinrichtung durchzuführen sind. Die unter 7.2 beschriebenen Prüfverfahren stellen nicht die einzigen verfügbaren annehmbaren Verfahren dar, sondern sind Beispiele annehmbarer Verfahren. Die Häufigkeit der Überwachung wird im Allgemeinen durch den Hersteller der Ausrüstung oder lokale Organisationen empfohlen, die die Aufsicht über die Dialyseeinrichtungen ausüben. 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 Klinik sollte die Kommunikation mit dem Anbieter des Speisewassers führen, sodass 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, en: end-stage renal disease) leidenden Patienten] eingesetzt wird, und sie sollte die Erarbeitung formaler Vorgehensweisen verlangen, auf deren Grundlage die Klinik ordnungsgemäß und rechtzeitig hinsichtlich jeglicher Änderungen in der Qualität des angelieferten Wassers (z. B. Änderung der Quelle oder der Art der Aufbereitung des Rohwassers) oder der Bereitstellung (d. h. Unterbrechungen der Wasserversorgung) informiert wird. Können derartige Vorgehensweisen nicht umgesetzt werden, kann eine zusätzliche Überwachung der Qualität des Speisewassers erforderlich werden.

7.2 Überwachung der Qualität der Flüssigkeiten

7.2.1 Überwachung der Qualität des Dialysewassers

Die Qualität des Dialysewassers sollte regelmäßig hinsichtlich der in 4.1.2 und 4.1.3 aufgelisteten chemischen und mikrobiologischen Schadstoffe überwacht werden. Der Zeitplan für die Überwachung sollte 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 13959 enthalten (siehe auch 8.3).

Für Wasseraufbereitungs- und -verteilungssysteme, die in ein einzelnes System integriert sind und daraufhin validiert wurden, Wasser zu erzeugen, das die Qualitätsanforderungen nach ISO 13959 erfüllt, dürfen in Übereinstimmung mit der Gebrauchsanweisung die Herstellerempfehlungen zur Überwachung für die empfohlene maximale Einsatzdauer befolgt werden, vorausgesetzt es kann sichergestellt werden, dass das System unter validierten Bedingungen betrieben wird.

7.2.2 Überwachung der Konzentrat-Qualität

Bei der Verwendung handelsüblicher verpackter Chemikalien für den Einsatz zur 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 13958 nachzuweisen, vorausgesetzt die Konzentrate wurden in Übereinstimmung mit den Anforderungen nach ISO 13958 hergestellt. Sofern der Anwender Konzentrate aus Rohchemikalien herstellt, müssen die sich ergebenden Konzentrate die Anforderungen nach ISO 13958 erfüllen.

7.2.3 Überwachung der Qualität der Dialysierflüssigkeit

Die Qualität der Dialysierflüssigkeit sollte regelmäßig wie in 8.3.1 beschrieben, auf die in 4.3.2 aufgelisteten mikrobiologischen Schadstoffe hin 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 das System mit einem Endotoxin-Retentionsfilter ausgestattet ist, das 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 bakterielle Qualität für Substitutionslösungen zu bestimmen.

Da die Dialysierflüssigkeit aus Dialysewasser und Konzentraten hergestellt wird, die die Anforderungen an die Qualität nach ISO 13959 bzw. ISO 13958 erfüllen, und da das Dialysewasserverteilungssystem und das Dialysierflüssigkeits-Zufuhrsystem 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

Die folgenden Anforderungen beziehen sich auf die Anleitung nach Anhang C und helfen, diese zu erläutern. Eine Kurzbeschreibung der einzelnen Wasseraufbereitungsgeräte ist in Anhang B enthalten.

7.3.2 Überwachung von Sedimentfiltern

Es gibt keine einfache Prüfung zur Bestimmung der Wirksamkeit eines Sedimentfilters; der Druckabfall (ΔP) über das Filter kann jedoch genutzt werden, um zu bestimmen, wann das Filter Feststoffe in einer Menge zurückhält, dass es den erforderlichen Durchfluss des Wassers nicht länger ohne eine übermäßige Verminderung des Drucks am Auslass des Filters zulässt. 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 Logblatt erarbeitet werden.

7.3.3 Überwachung von Einsatzfiltern

Einsatzfilter sollten regelmäßig überwacht werden. Es gibt keine einfache Prüfung zur Bestimmung der Wirksamkeit eines Einsatzfilters bei der Entfernung von Feststoffen; der Druckabfall (ΔP) über das Filter kann jedoch genutzt werden, um zu bestimmen, wann das Filter Feststoffe in einer Menge zurückhält, dass es den erforderlichen Durchfluss des Wassers nicht länger ohne eine übermäßige Verminderung des Drucks am Auslass des Filters zulässt. 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 Logblatt erarbeitet werden.

7.3.4 Überwachung von Enthärtungsanlagen

Die Überwachung von Enthärtungsanlagen besteht aus Folgendem: Prüfung des enthärteten Wassers auf die Resthärte; bei Enthärtungsanlagen mit automatischer Wiederaufbereitung die Überprüfung daraufhin, dass der Soletank eine ausreichende Menge an ungelöstem Natriumchlorid enthält; und für zeitgeregelte Enthärtungsanlagen die Überprüfung, dass der Zeitgeber die korrekte Tageszeit angibt. Die Häufigkeit der Überwachung sollte auf der Härte des Speisewassers und der Kapazität der Enthärtungsanlage beruhen. Wird Umkehrosmose eingesetzt, sollte die Überwachung angewendet werden, um sicherzustellen, dass die durch den Hersteller der Umkehrosmosegeräte festgelegten Grenzwerte der Härte nicht überschritten werden. Ein vorübergehender Anstieg in der Härte hat nur minimale Auswirkungen auf die Leistung des Umkehrosmosesystems, da Calcium und Magnesium durch die Umkehrosmose entfernt werden.

Die Härteprüfung sollte mithilfe einer Titration mit Ethylenediaminetetraessigsäure (EDTA), mit Schnellteststreifen (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 Umkehrosmosegeräts an die Überwachung der Härte erfüllt werden, 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 Öffnungen in der Steuer- und Regeleinheit der Enthärtungsanlage verstopfen können. Die Häufigkeit der Überwachung sollte auf der Länge des Arbeitszyklus beruhen.

Wasserenthärtungsanlagen sollten mit einem Mechanismus ausgestattet sein, der verhindert, dass das Wasser, das die hohen Konzentrationen an für die Wasseraufbereitung verwendetem Natriumchlorid enthält, während der Wasseraufbereitung in die Produktwasserleitung eindringt.

Die Ergebnisse der Prüfungen auf die Wasserhärte sowie die Verifizierung der Einstellungen des Zeitgebers und das Vorliegen von Salzpellets sollten in einem Logbuch für die Wasserenthärtungsanlage aufgezeichnet werden.

7.3.5 Überwachung von Kohlenstoffmedien

Die Leistung von Kohlenstoffbetten wird durch Messung der Gesamtchlor-Konzentration in dem Wasser überwacht, das das Kohlenstoffbett oder, im Falle eines in Reihe verbundenen Paares von Betten, das erste Kohlenstoffbett verlässt. Es sollte beachtet werden, dass die Probenahme auf das Gesamtchlor (Summe aus freiem Chlor und Chloramin) und das Zulassen eines maximalen Gehalts von 0,1 mg/l Gesamtchlor einfacher ist als die getrennte Analyse auf freies Chlor und Chloramin.

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 Spezifität 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 Spezifität aufweisen, um die in 4.1.2 beschriebenen maximalen Gehalte aufzulösen (siehe Tabelle 1).

Werden Offline-Prüfungen genutzt, sollte die Prüfung auf das Gesamtchlor zu Beginn jedes Behandlungstages vor der Anfangsbehandlung des Patienten durchgeführt werden. Wird zur Desinfektion der Trinkwasserversorgung Chloramin mit einem Gehalt von mindestens 1 mg/l genutzt, sollte die Prüfung vor Beginn jeder Patientendurchläufs wiederholt werden; sind keine Patientenschichten 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, zu dem es nach dem Durchbruch des ersten Betts kommen kann. In diesen Fällen erfolgt die Prüfung im das zweite Kohlenstoffbett in einem Paar von in Reihe verbundenen Betten verlassenden Wasser. Die Entscheidung zur Änderung der Überwachungshäufigkeit sollte auf der vorherigen Leistung des Systems sowie darauf beruhen, ob Änderungen in der Qualität des Speisewassers aufgetreten sind. Proben sollten entnommen werden, wenn das System für mindestens 15 min gelaufen ist. Die Analyse sollte vor Ort erfolgen, da der Gehalt an Gesamtchlor abnimmt, wenn die Probe nicht rasch untersucht wird.

Die Überwachungsergebnisse sollte in einem Logblatt aufgezeichnet werden.

7.3.6 Überwachung von Chemikalieninjektionssystemen

Chemikalieninjektionssysteme sollten nach den Herstelleranweisungen überwacht werden. Sofern eine Einrichtung ihr eigenes Chemikalieninjektionssystem auslegt, 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 Einsatzpunkt des Wassers auf einen sicheren Konzentrationsgehalt jeglicher Chemikalienrückstände reduziert wird. Die Einrichtung sollte auch verifizieren, dass die injizierte Chemikalie nicht die Leistung nachgeschalteter Geräte, wie z. B. des Umkehrosmosesystems, beeinträchtigt. Die Verifizierung kann durch Untersuchung von Proben aus dem Chemikalienaufbewahrungsbehälter 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 des Injektionssystems 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 Verifizierung dahingehend, dass 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 mithilfe von 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 Zurückweisung der gelösten Stoffe durch die Umkehrosmosemembran zu berechnen, und ein Maß der Ausrüstungsleistung bieten. Die prozentuale Zurückweisung wird nach Formel (1) berechnet:

$$\text{Zurückweisung(\%)} = \frac{\text{Leitfähigkeit des Speisewassers} - \text{Leitfähigkeit des Permeats}}{\text{Leitfähigkeit des Speisewassers}} \times 100 \quad (1)$$

Viele Umkehrosmosesysteme weisen eine Direktablesung für die prozentuale Zurückweisung auf.

Die Leitfähigkeit und die Zurückweisung des Permeats werden beide durch eine Reihe von Faktoren beeinflusst, z. B. die Salinität und die Zusammensetzung des Speisewassers, die Wassertemperatur, den Gehalt an gelösten Gasen und den Druck im System. Daher sollten beide nicht als wahrer Indikator der Eignung des Wassers für die Dialyse angesehen werden. Daher enthält ISO 13959 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 13959 erreicht werden.

ANMERKUNG 1 Für zweistufige Umkehrosmosesysteme wird die prozentuale Zurückweisung 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 Innendrucke in dem aufgrund der Geräterausrüstung 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 helfen, die Leistung der Umkehrosmosemembranen aufrechtzuerhalten. Die Durchflüsse können genutzt werden, um mithilfe von Formel (2) die prozentuale Wiederfindungsrate des Umkehrosmosesystems zu berechnen:

$$\text{Wiederfindung(\%)} = \frac{\text{Durchflussrate des Permeats}}{\text{Durchflussrate des Permeats} + \text{Durchflussrate des Retentats}} \times 100 \quad (2)$$

ANMERKUNG 2 Die prozentuale Wiederfindungsrate ist auch als „Ausbeute“ bekannt. Die Benennungen sind gleichwertig, wenn kein Anteil des Retentatstroms in den Speisewasserstrom zurückgeführt wird (siehe B.2.7). Für den Fall, dass ein Teil des Retentats zurückgeführt wird, liefert Formel (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. [164]

Sofern die Umkehrosmose der abschließende Prozess zur Entfernung chemischer Schadstoffe im Wasseraufbereitungssystem ist, sollte die Analyse auf die in den Tabellen 1 und 2 aufgelisteten Schadstoffe nach dem Einbau des Umkehrosmosesystems erfolgen, um sicherzustellen, dass die in 4.1.2 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 Zurückweisungsraten 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.

7.3.8 Überwachung der Deionisation

Entsalzungsanlagen sind kontinuierlich unter Anwendung von Monitoren für den spezifischen Widerstand 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 einer Entsalzungsanlage weniger als 1 MΩ·cm, darf das Wasser nicht für die Dialyse verwendet werden. Wird die Deionisation als primäres Verfahren für die Entfernung anorganischer Schadstoffe eingesetzt (es wird keine Umkehrosmose angewendet) oder ist die Deionisation erforderlich, um das durch Umkehrosmose behandelte Wasser zu schönen, sollten beim Einbau des Systems chemische Analysen durchgeführt werden, um sicherzustellen, dass die Anforderungen nach 4.1.2 erfüllt sind. Ablesungen des Monitors für den spezifischen Widerstand sollten an jedem Behandlungstag zweimal in einem Logblatt aufgezeichnet werden.

7.3.9 Überwachung von Endotoxin-Retentionsfiltern

Die Leistung von Endotoxin-Retentionsfiltern in Dialysewasser- oder Bicarbonatkonzentrat-Verteilungssystemen oder Dialysierflüssigkeit-Zufuhrsystemen kann durch Untersuchung der das Filter direkt verlassenden Flüssigkeit auf Bakterien und Endotoxine überwacht werden. Endotoxin-Retentionsfilter sollten mit einer Vorrichtung zur Beurteilung der Filterintegrität und des Foulings ausgestattet sein. Eine geeignete Vorgehensweise besteht darin, den Druckabfall (ΔP) über das Filter für einen gegebenen Durchfluss der Produktflüssigkeit in Bezug auf den Eintritts- (Speise-) und den (Austritts-)Produktstrom 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. In der Querstrom-Betriebsweise arbeitende Endotoxin-Retentionsfilter sollten auch hinsichtlich des Durchflusses der Flüssigkeit überwacht werden, die bei einem gegebenen Druckabfall in Richtung Ablauf fließt. Die Ergebnisse der Druckmessungen und der Gehalte an Bakterien und Endotoxinen sollten in einem Logblatt aufgezeichnet werden.

7.4 Überwachung der Dialysewasserspeicherung und -verteilung

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

7.4.1 Überwachung von Wasserspeicherbehältern

Bei einem System, das das Dialysewasser an Dosiersysteme für einzelne Patienten verteilt, wird die routinemäßige Überwachung des Wasserspeicherbehälters auf die lebensfähige Gesamt-Keimzahl 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-Zufuhrsystem verteilt, oder für den Fall, dass die Direktüberwachung eines Speicherbehälters für Dialysewasser als Teil der Fehlersuche erfolgt, sollten die lebensfähige Gesamt-Keimzahl und die Endotoxinkonzentration an 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. Die Erfordernis zusätzlicher Prüfungen sollte auf dem ursprünglichen Validierungsplan (siehe 6.1) und einer Risikoanalyse des wahrscheinlichen Einflusses der Änderung auf die Systemleistung beruhen. Alle Bestimmungen der lebensfähigen Gesamt-Keimzahl und des Endotoxingehalts sollten in einem Logblatt aufgezeichnet werden und einer Trendanalyse unterzogen werden.

7.4.2 Überwachung von Wasserverteilungssystemen

Für Dialysewasser eingesetzte Verteilungs-Rohrleitungssysteme sollten auf die lebensfähige Gesamt-Keimzahl und die Endotoxinkonzentration untersucht werden, um die Angemessenheit des in 8.2 beschriebenen Desinfektionsprogramms nachzuweisen. Die lebensfähige Gesamt-Keimzahl und der Endotoxingehalt dürfen nicht die in 4.1.3 festgelegten Gehalte überschreiten. Die Überwachung sollte durch Entnahme von Proben am letzten Auslass des Verteilungskreises und an den Auslässen erfolgen, die die Ausrüstung zur Wiederverwendung und die Mischbehälter für die Bicarbonatkonzentrate versorgen. Sind die Ergebnisse dieser Untersuchungen nicht zufriedenstellend, sollten 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 angemessenen Korrekturmaßnahmen eingeleitet werden. Die Prüfung auf die lebensfähige Gesamt-Keimzahl und den Endotoxingehalt sollte regelmäßig entsprechend den Validierungsdaten des Systems und den lokal gültigen Verordnungen sowie in Übereinstimmung mit 8.3.3 und 8.3.4 erfolgen. Wurde eine Änderung an einem bestehenden System vorgenommen, sollte eine häufigere Prüfung in Betracht gezogen werden, um zu verifizieren, dass die Bakterien- bzw. Endotoxingehalte durchgehend innerhalb der zulässigen Grenzen liegen. Die Erfordernis zusätzlicher Prüfungen sollte auf dem ursprünglichen Validierungsplan (siehe 6.1) und einer Risikoanalyse des wahrscheinlichen Einflusses der Änderung auf die Systemleistung beruhen. Alle Bestimmungsergebnisse der lebensfähigen Gesamt-Keimzahl und des Endotoxingehalts sollten in einem Logblatt aufgezeichnet werden, um die Identifizierung von Trends und der Erfordernis von Korrekturmaßnahmen zu ermöglichen.

7.4.3 Überwachung der Geräte zur bakteriellen Kontrolle

7.4.3.1 Überwachung von Ultraviolett-Bestrahlungsanlagen

Ultraviolett-Bestrahlungsanlagen, die als direktes Mittel zur bakteriellen Kontrolle vorgesehen sind, sollten auf den Auslass an 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 Lampenersatz erforderlich. In Abhängigkeit von der Wasserqualität kann auch eine periodische Reinigung des Quarzglasrohrs erforderlich sein. Um anzugeben, dass die Überwachung erfolgt ist, sollte ein Logblatt genutzt werden.

7.4.3.2 Überwachung von Ozongeneratoren

Ozongeneratoren sollten daraufhin überwacht werden, dass die Ozonabgabe 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 Gleichwertigen 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 anzugeben, dass die Überwachung erfolgt ist, sollte ein Logblatt genutzt werden.

7.4.3.3 Überwachung von Heißwasser-Desinfektionssystemen

Heißwasser-Desinfektionssysteme sollten nach den Festlegungen des Herstellers auf die Temperatur und die Dauer der Exposition gegenüber heißem Wasser 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 Hitze-Desinfektion verifizieren. Der erfolgreiche Abschluss ist als Einhaltung der durch den Ausrüstungshersteller festgelegten temperatur- und zeitbezogenen Anforderungen definiert.

7.5 Überwachung der Konzentratherstellung

7.5.1 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 ein angemessenen Auflösen sicherzustellen. Sofern eine Einrichtung ihr eigenes System entwirft, sollten Vorgehensweisen entwickelt und nachgewiesen werden, um ein ordnungsgemäßes Mischen des Konzentrats sicherzustellen, einschließlich der Festsetzung annehmbarer Grenzen für Prüfungen auf die ordnungsgemäße Konzentration. In diesem Fall kann die Verifizierung durch Untersuchung einer Probe aus jeder über einen Zeitraum von drei Tagen hergestellten Charge erfolgen.

Säure- und Bicarbonatkonzentrate dürfen durch Messung der Leitfähigkeit, der Dichte mithilfe eines Dichtemessgeräts oder der spezifischen Dichte mithilfe eines Hydrometers nach den Herstelleranweisungen geprüft werden. Obwohl dies nicht gefordert ist, stellen einige Hersteller von Konzentratpulver oder sonstigen hochkonzentrierten Medien möglicherweise zulässige Bereiche für die Leitfähigkeit, die Dichte oder die spezifische Dichte der aus ihrem Pulver hergestellten Konzentrate bereit. Die alleinige Nutzung des pH-Werts als Indikator für das angemessene Auflösen 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 Verifizierung dahingehend, dass sie alle anwendbaren Kriterien erfüllen, sollten aufgezeichnet und die Aufzeichnungen durch die Personen unterzeichnet werden, die die Prüfungen durchführen.

7.5.2 Überwachung der Zusätze

Werden für einen bestimmten Patienten Zusätze verschrieben, sollte der die verschriebenen Konzentrate enthaltende Behälter mit dem Namen des Patienten, der Schlusskonzentration 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 nach 4.4 aufgezeichnet werden. Das Etikett sollte zu Beginn des Mischprozesses am Behälter befestigt werden.

7.6 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 aktiviert 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 Gesamt-Keimzahlen 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 das überarbeitete Desinfektionsprogramm in der Lage ist, Konzentrate bereitzustellen, die die Herstellung einer Dialysierflüssigkeit zulassen, die die Qualitätsanforderungen nach ISO 11663 erfüllt.

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

7.7 Überwachung der Dosierung der Dialysierflüssigkeit

Die Dosierung der Dialysierflüssigkeit sollte entsprechend den durch den Ausrüstungshersteller festgelegten Vorgehensweisen erfolgen. Sofern der Anwender spezifische Anforderungen an die Überwachung der Dosierung der Dialysierflüssigkeit stellt, beispielsweise, wenn die Einstellungen des Dialysegeräts geändert werden, um den Einsatz der Konzentrate 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^+), des osmotischen Drucks oder der Leitfähigkeit.

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 Schlüsselkonzept bei der Sicherstellung der Einhaltung der Anforderungen nach 4.1.3 und 4.3 besteht darin, die Desinfektionszeitpläne so auszulegen, dass die mikrobielle Vermehrung verhindert wird, anstatt sie so auszulegen, dass die Mikroorganismen erst eliminiert werden, wenn sie sich auf einen nicht mehr annehmbaren Gehalt vermehrt haben. Durch diese Strategie dient die Überwachung der Gehalte 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. Mikroorganismen scheiden auch einfache und komplexe Metaboliten aus. Deren Auswirkungen auf die Patienten sowie die Tatsache, ob sie durch Endotoxin-Retentionsfilter entfernt werden, ist weitgehend unbekannt. Daher sollten jegliche Strategien für die mikrobielle Kontrolle des Systems proaktiv sein, um das Biofouling (mikrobielles Wachstum und Biofilmbildung) zu begrenzen. Es ist von größter Wichtigkeit, das Desinfektionsverfahren vom Beginn des Betriebs des Hämodialysesystems an durchzuführen. Hat sich erst einmal ein Biofilm gebildet, ist es schwierig, wenn nicht unmöglich, ihn zu entfernen.

Die kombinierten Anstrengungen der Desinfektion und von Strategien zur bakteriellen Kontrolle ermöglichen es, das mikrobiologische Wachstum und die Bildung eines Biofilms auf ein Mindestmaß zu verringern.

Die in dieser Anleitung gegebenen Informationen sind für Folgendes gültig:

- Wassersysteme;
- Wiederaufbereitungssysteme für Dialysatoren;
- zentrale Dialysierflüssigkeits-Zufuhrsysteme;
- zentrale Herstellungs- und Verteilungssysteme für Natriumbicarbonatkonzentrate.

8.2 Desinfektion

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. 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).

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.

8.2.1 Mikrobiologische Aspekte der Auslegung des Flüssigkeitssystems

Der Kreislauf hinter dem Umkehrosmosesystem, einschließlich der sauberen Seite der Umkehrosmosemembranen, 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 der ISO 11663 und der ISO 13959 erfüllt werden können.

Beispiele einer guten Systemauslegung umfassen Folgendes:

- Einsatz eines Systems mit Rückführung;
- 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. Bei der Systemauslegung sollten auch die vorbeugende Wartung des Flüssigkeitsverteilungssystems sowie die Schulung und Weiterbildung des Personals berücksichtigt werden, um Bewusstsein für Desinfektion und mikrobiologische Kontrolle zu schaffen.

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

8.2.2 Desinfektionshäufigkeit

8.2.2.1 Allgemeines

Ein Schlüsselkonzept bei der Sicherstellung der Erfüllung der Anforderungen nach 4.1.3, 4.2.1 und 4.3 besteht darin, die Desinfektionszeitpläne so auszulegen, dass die Vermehrung der Bakterien verhindert wird, anstatt sie so auszulegen, dass die Bakterien erst eliminiert werden, wenn sie sich auf einen nicht mehr annehmbaren Gehalt vermehrt haben (d. h. oberhalb der Eingriffsgrenze liegen). Durch diese Strategie dient die Überwachung der Gehalte an Bakterien und Endotoxinen dem Nachweis der Wirksamkeit des Desinfektionsprogramms und nicht der Anzeige des Zeitpunkts, zu dem die Desinfektion erfolgen sollte.

Eine angemessene Desinfektionsstrategie muss präventiv sein und sollte vom Beginn des Betriebs an erfolgen. Die Desinfektionsstrategie darf auf der Grundlage von Ergebnisse modifiziert werden, die bei der Validierung und Neuvalidierung erhalten wurden.

Die Desinfektionshäufigkeit sollte nicht ausschließlich auf Erkenntnissen beruhen, die im ersten Monat des Betriebs gewonnen wurden, da das mikrobiologische Wachstum in einem Flüssigkeitssystem als Oberflächenwachstum beginnt (Biofilmbildung) und an Flüssigkeitsproben, die in diesem Zeitraum entnommen werden, möglicherweise nur wenig oder nichts davon sichtbar ist, selbst wenn keine Desinfektion erfolgt.

8.2.2.2 Dialysewasserspeicher- und -verteilungssysteme

Speicher- und -verteilungssysteme sollten auf der Grundlage eines Zeitplans desinfiziert werden, der es ermöglicht, die Empfehlungen hinsichtlich der Wasserqualität nach 4.1.3 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 4.1.3 zu erfüllen. Bei Systemen, die aus einzelnen Komponenten zusammengesetzt sind, schwankt die für die größtmögliche Verminderung des Biofoulings erforderliche Desinfektionshäufigkeit mit der Systemauslegung und, bei bestehenden Systemen, mit dem Ausmaß des bereits vorliegenden Biofoulings.

8.2.2.3 Konzentratmischsysteme

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 4.2.1 erfüllen.

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

8.2.2.4 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 4.2.1 erfüllen. Das Desinfektionsintervall sollte nicht eine Woche überschreiten. Sofern der Hersteller keine Desinfektionsverfahren bereitstellt, sollte der Anwender ein Desinfektionsprotokoll entwickeln und validieren. Eine routinemäßige Überwachung der Konzentratverteilungssysteme wird empfohlen. Werden zur Verteilung der Bicarbonatkonzentrate wiederverwendbare Behälter eingesetzt, sollten diese und die Ansaugrohre mindestens wöchentlich desinfiziert werden. Behälter für Bicarbonatkonzentrate sollten am Ende jedes Behandlungstages mit aufbereitetem Wasser gespült und umgedreht aufbewahrt werden. Ansaugrohre sollten ebenfalls am Ende jedes Behandlungstages mit aufbereitetem Wasser gespült und luftgetrocknet 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 sollte routinemäßig überwacht werden, um zu verifizieren, dass die Anforderungen an die Indikatoren der mikrobiologischen Qualität (Keimbelastung auf der Grundlage der Gesamt-Koloniezahl und der Endotoxinkonzentration) erfüllt werden.

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

- a) Wassersystem: Die Anzahl der Proben und die Probenahmestellen sollten auf der Komplexität und Größe des Wassersystems beruhen. Die Häufigkeit hängt von der Analyse der bei der Validierung und Neuvalidierung zusammengetragenen Daten ab. Die monatliche Überwachung wird am häufigsten angewendet; eine geringere Überwachungshäufigkeit kann jedoch aufgrund der bei der Validierung und Neuvalidierung zusammengetragenen Daten möglich sein.

- b) 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 angewendeten 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) Sofern die Herstellungswege von ultrareiner Dialysierflüssigkeit oder Substitutionsflüssigkeit mit Retentionsfiltern für Bakterien und Endotoxine ausgestattet sind, die durch den Hersteller validiert und nach dessen Anweisungen betrieben und überwacht werden, müssen sie nicht beprobt werden. In Abhängigkeit von den Anweisungen der Hersteller zum Einsatz von derartigen Retentionsfiltern für Bakterien und Endotoxine kann es erforderlich sein, Proben der Dialysierflüssigkeit zu entnehmen, wenn diese in die Filter eintritt; dies gilt z. B. wenn die Gebrauchsanweisung die Qualität der in das Filter eintretenden Flüssigkeit festlegen. (Siehe auch die Anhänge D und E).

Die Ergebnisse der Prüfung sollten einer Trendanalyse unterzogen werden. Wenn 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 Probenahme und zusätzliche Desinfektionsverfahren nach den Empfehlungen des Herstellers umfassen.

8.3.2 Probenahme

8.3.2.1 Probenahmestellen für Dialysewasser

Die Proben sind an den Auslässen des Verteilungssystems zu entnehmen.

Vor der Probenahme kann die Innenseite des Auslasses desinfiziert werden, insbesondere dann, wenn kein Hämodialysegerät angeschlossen ist. Der Grund für eine derartige Desinfektion besteht darin, dass die Wasserrückstände im Auslass mit der Zeit ein mikrobielles Wachstum fördern. Die Desinfektion kann durch Spülen der Innenseite des Auslasses mit 70%igem Ethanol oder Isopropylalkohol erfolgen. Ein mit Alkohol befeuchteter steriler Wattebausch kann ebenfalls verwendet werden. Die Expositionsdauer muss > 15 s betragen. Grundsätzlich ist es ausreichend, vor der Probenahme genug Wasser ablaufen zu lassen, um den Alkohol abzuspülen (200 ml bis 500 ml). Vor der aseptischen Entnahme einer Probe können alternativ die Schläuche von den Hähnen abgetrennt und die Hähne geöffnet und für 2 min bis 3 min laufen gelassen werden. Weitere Probenahmeverfahren können angemessen sein, vorausgesetzt sie wurden validiert.

Es sollten Probenvolumina von 5 ml bis 1 000 ml oder wie vom Laboratorium festgelegt genutzt werden. Die Behälter für die zu kultivierenden Proben sollten steril und endotoxinfrei sein.

8.3.2.2 Proben der Dialysierflüssigkeit

Die Proben sollten entsprechend den Probenahmeanweisungen des Herstellers des Dialysierflüssigkeits-Zufuhrsystems aus der Leitung für die Dialysierflüssigkeit entnommen werden.

ANMERKUNG Ist das Dialysierflüssigkeits-Zufuhrsystem mit einem Probenahmeanschluss für die Dialysierflüssigkeit ausgestattet, bei dem der Zugang mithilfe einer Injektionsspritze erfolgen kann, kann der Probenahmeanschluss mit Alkohol desinfiziert und luftgetrocknet werden. Eine sterile Spritze kann dann angewendet werden, um vor dem Füllen der Spritze Dialysierflüssigkeit aus dem Anschluss anzusaugen und in diesen einzuspritzen. Die gefüllte Spritze wird verworfen, 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 durchstoichen wird, ist keine zweite Spritze erforderlich.

Alternativ, und sofern es der Aufbau des Hämodialysegeräts ermöglicht, können die Proben unmittelbar hinter dem Dialysator entnommen werden, indem der Anschluss für die abfließende Flüssigkeit abgetrennt wird und eine „freie/saubere“ Auffangprobe aseptisch entnommen wird, nachdem die Dialysierflüssigkeit 30 s bis 60 s abgelaufen ist.

Es sollten Probenvolumina von 5 ml bis 1 000 ml oder wie vom Laboratorium festgelegt genutzt werden. Die Behälter für die zu kultivierenden Proben sollten steril und endotoxinfrei sein.

8.3.3 Koloniezahl der heterotrophen Organismen

8.3.3.1 Probenaufbewahrung

Die Analyse jeglicher Flüssigkeitsproben auf die Keimzahl sollte so rasch wie möglich nach der Entnahme erfolgen, um unvorhersagbare Änderungen in der mikrobiellen Population zu vermeiden. Können die Proben nicht innerhalb von 4 h nach der Entnahme analysiert werden, sind die Anweisungen des Laboratoriums hinsichtlich des Versands von Proben zu befolgen. Proben, die für die Bestimmung der Koloniezahlen vorgesehen sind, sollten nicht eingefroren 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

8.3.3.2.1 Membranfiltration

Die Membranfiltration ist eine Filtration der Probe durch ein Membranfilter mit einem Porendurchmesser von höchstens 0,45 µm. Bei der Membranfiltration handelt es sich um ein Verfahren, bei dem die Probe einzuengen ist, um geringe Kontaminationsgehalte (üblicherweise < 1 KBE/ml) nachzuweisen. Das zu filtrierende Volumen sollte auf der Grundlage des vermuteten Kontaminationsgehalts bestimmt werden und zwischen 10 ml und 1 000 ml liegen.

8.3.3.2.2 Spatelplattenverfahren

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.

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 nicht 15 min überschreiten. Die Platte wird 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.

8.3.3.2.4 Stechheber

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

8.3.3.3 Kultivierungsbedingungen

Ein Kultivierungsverfahren hat drei Elemente: das Kultivierungsmedium, die Inkubationstemperatur und die Inkubationsdauer. Geeignete Kultivierungsbedingungen können Tabelle 5 entnommen werden: Weitere Prüfverfahren dürfen angewendet werden, vorausgesetzt sie wurden angemessen validiert und mit den aufgeführten Verfahren verglichen.

Tabelle 1 — Kultivierungsverfahren

Kultivierungsmedium	Inkubations- temperatur	Inkubationsdauer
Trypton-Glucose-Extrakt-Agar (TGEA)	17 °C bis 23 °C	7 Tage
R2A-Agar (R2A)	17 °C bis 23 °C	7 Tage

ANMERKUNG 1 Für die routinemäßige Überwachung müssen nicht beide Medien eingesetzt werden.

Für zentrale Natriumbicarbonatherstellungs- und -verteilungssysteme sollte das Kultivierungsmedium mit 4 % Natriumbicarbonat ergänzt werden.

ANMERKUNG 2 Sofern die Dehydrierung der Kulturplatten ein Problem darstellen kann, können die Platten mithilfe von Dichtungen für Petrischalen dicht verschlossen oder während der Inkubation in geschlossene Kunststofftüten gegeben werden.

ANMERKUNG 3 Die Anzahl der Mikrobenkolonien in Flüssigkeitsverteilungssystemen und anderen Umweltproben stellen lediglich relative Zahlen dar. Die Zahlen schwanken in Abhängigkeit von der Inkubationsdauer und den Kultivierungsbedingungen. Unabhängig von den verschiedenen Einsatzbedingungen werden nicht alle lebensfähigen Zellen auf künstlichen Medien wachsen [beispielsweise lebensfähige, aber nicht kultivierbare (VBNC, en: viable but not culturable)].

8.3.4 Bakterien-Endotoxin-Test

Bakterielle Endotoxine werden unter Anwendung des *Limulus*-Amöbozyten-Lysat- (LAL-)Tests geprüft. Die aktuellen Pharmakopöen [US-amerikanische (USP), Europäische und Japanische Pharmakopöen] anerkennen sechs verschiedene Prüfverfahren.

Die Endotoxinprüfung erfordert eine bestimmte Ausbildung und sollte durch entsprechend geschultes Personal vorgenommen werden.

Gültige Prüfungen müssen den offiziell anwendbaren Anforderungen und den Herstelleranweisungen entsprechen.

ANMERKUNG Es ist wichtig, die korrekten Arten der Probenbehälter zu verwenden, die für die Aufbewahrung von Endotoxinproben gekennzeichnet oder validiert sind. Angemessene Behälter werden üblicherweise durch das Prüflaboratorium oder den Hersteller des LAL-Testkits festgelegt.

9 Umgebung

Das Wasseraufbereitungs- und -speichersystem sollte sich in einem sicheren Bereich befinden, der nur für das durch die Dialyseeinrichtung befugte Personal leicht zugänglich ist. Der Ort sollte mit dem Ziel der größtmöglichen Verringerung der Länge und Komplexität des Verteilungssystems gewählt werden. Der Zugang zum Aufbereitungssystem sollte auf die Personen beschränkt sein, die für die Überwachung und Wartung des Systems verantwortlich sind.

Der Aufbau des Wasseraufbereitungssystems sollte leichten Zugang zu allen Komponenten des Systems ermöglichen, einschließlich aller Messgeräte, Druckmessgeräte und Probenahmeanschlüsse, die zur Überwachung der Systemleistung genutzt werden. Weiterhin wird ein Bereich für die Bearbeitung der Proben und die Durchführung von Prüfungen vor Ort empfohlen. Kritische Alarme, wie z. B. solche für den Erschöpfungszustand der Entsalzungsanlagen oder geringe Wasserstände in einem Speicherbehälter, sollten so konfiguriert sein, dass das Personal sowohl im Patientenbehandlungsbereich als auch im Raum für die Wasseraufbereitung aufmerksam gemacht wird.

Wassersysteme sollten schematische Diagramme umfassen, die Komponenten, Ventile, Probenahmeanschlüsse und die Fließrichtung angeben. Darüber hinaus sollten die Rohrleitungen mit dem Inhalt der Leitung und der Fließrichtung gekennzeichnet sein. Der Einsatz von Etiketten mit Text, wie z. B. „UO-Wasser“ und farbcodiertem „Markierungsband mit Pfeilen“ bildet ein Hilfsmittel zur leichten Identifizierung von Leitungsinhalt und Fließrichtung.

Sofern nicht bereits durch die Hersteller des Wassersystems erfolgt, sollten die Anwender die wichtigsten Komponenten des Wassersystems identifizieren und deren Funktion beschreiben. Die Art der Verifizierung der Leistung und die im Falle einer nicht im annehmbaren Bereich liegenden Leistung einzuleitenden Maßnahmen sollten dem Anwender gut bekannt sein.

10 Personal

Verständliche und zugängliche Vorgehens- und Verfahrensweisen sind verbindlich vorgeschrieben, ebenso wie ein Schulungsprogramm, das Qualitätsprüfungen, die Risiken und Gefährdungen im Zusammenhang mit nicht ordnungsgemäß hergestellten Konzentraten sowie bakterielle Aspekte umfasst. Die Bediener sollten durch den Hersteller oder auf der Grundlage von durch diesen bereitgestelltem Material für die Anwendung der Ausrüstung geschult werden. Zusätzliche Schulungen auf der Grundlage von Materialien aus anderen Quellen dürfen vorgenommen werden. Die Schulungen sollten sich auf die jeweils ausgeführten Funktionen beziehen (d. h. Mischen, Desinfektion, Wartung und Reparatur). Regelmäßige Audits der Einhaltung der Verfahren durch den Bediener sollten durchgeführt werden. Der Anwender sollte ein laufendes Schulungsprogramm ausarbeiten, auf dessen Grundlage das Wissen und die Fertigkeiten des Bedieners aufrechterhalten werden.

Anhang A (informativ)

Begründung für die Entwicklung und die Bestimmungen dieser Internationalen Norm

A.1 Anwendungsbereich

Dieser Abschnitt liefert die Begründung für die Anforderungen nach Abschnitt 1. Seit langem ist bekannt, dass die chemische und mikrobiologische Kontamination der Dialysierflüssigkeit ein Risiko akuter und chronischer Nebenwirkungen für die Hämodialysepatienten darstellt. Von Anfang an wurde anerkannt, dass es ein Problem mit der Aufnahme von Anforderungen an die Qualität von Flüssigkeiten in eine Internationale Norm gibt, die sich an Hersteller von Wasseraufbereitungsanlagen oder Hämodialysegeräten richtet. Obwohl ein Hersteller die Verantwortung dafür tragen kann, eine Ausrüstung bereitzustellen, die nach dem Zusammenbau als System Wasser, Konzentrate oder Dialysierflüssigkeit produziert, die bestimmte Anforderungen an die Qualität erfüllen, hat der Hersteller keine Kontrolle mehr über die Ausrüstung, sobald sie eingebaut ist. So kann sich beispielsweise die Qualität des aufbereiteten Wassers ändern, wenn das Wasseraufbereitungssystem nicht angemessen gewartet wird oder es zu Änderungen beim kommunalen Wasser kommt, mit dem das System gespeist wird. Daher wurden die Qualitätsnormen für Flüssigkeiten unabhängig von den Normen für die Ausrüstung erarbeitet, die zur Herstellung der entsprechenden Flüssigkeiten eingesetzt wird. Da die tägliche Verantwortung für die Aufrechterhaltung der Flüssigkeitsqualität bei den im Gesundheitswesen tätigen, qualifizierten Personen in jeder Dialyseeinrichtung unter der Leitung des Chefarztes der Einrichtung liegt, wurde diese Internationale Norm mit dem Ziel erarbeitet, diesen Personen eine Anleitung zum Umgang mit Systemen zur Herstellung der entsprechenden Flüssigkeiten auf eine Weise zu bieten, dass die Anforderungen der Normen zur Flüssigkeitsqualität erfüllt werden können.

A.2 Chemische Schadstoffe im Dialysewasser

Dieser Abschnitt enthält die Begründung für die Anforderungen nach 4.1.2. ISO 13959 enthält die maximal zulässigen Gehalte an drei Kategorien von chemischen Schadstoffen: Chemikalien mit dokumentierter Toxizität bei Hämodialysepatienten, üblicherweise in der Dialysierflüssigkeit vorliegende Elektrolyte und Spurenelemente. Die Begründung für die Aufnahme bestimmter Chemikalien in die ISO 13959 und für die Festsetzung von maximal zulässigen Gehalten für diese wird in ISO 13959:2014, Anhang A, beschrieben.

A.3 Mikrobiologische Schadstoffe in Dialysewasser

Dieser Abschnitt enthält die Begründung für die Anforderungen nach 4.1.3. ISO 13959 enthält die maximal zulässigen Gehalte an Bakterien und Endotoxinen in Dialysewasser, zusammen mit den Eingriffsgrenzen für diese Schadstoffe. Die Begründung für die maximal zulässigen Gehalte an Bakterien und Endotoxinen wird in ISO 13959:2014, Anhang A, beschrieben.

A.4 Anforderungen an Konzentrate

Dieser Abschnitt enthält die Begründung für die Anforderungen nach 4.2. Anforderungen an handelsübliche Konzentrate sind in ISO 13958 angegeben. Es wurde die Entscheidung getroffen, für in der Einrichtung hergestellte Konzentrate keine Grenzwerte für Bakterien und Endotoxine zu empfehlen, auch nicht für Bicarbonatkonzentrate. Diese Entscheidung beruhte auf der Schwierigkeit der Herstellung von Kulturen und der Durchführung von Endotoxin-Assays mit Proben mit hohen Salzkonzentrationen. Hohe Bicarbonatkonzentrationen erfordern spezielle Kultivierungsverfahren und wirken sich beim LAL-Assay hemmend aus. Es wurde bestimmt, dass es unverhältnismäßig wäre, von jeder einzelnen Dialyseeinrichtung die

Bereitstellung der für die ordnungsgemäße Prüfung der Bicarbonatkonzentrate erforderlichen Bedingungen zu verlangen, und dass die Patienten auf der Grundlage der Empfehlungen für die Qualität des zur Herstellung der Konzentrate und der fertigen Dialysierflüssigkeit verwendeten Wassers angemessen geschützt seien. Für Anwender, die an der Bestimmung der Bakteriengehalte und Endotoxinkonzentrationen als Teil einer Fehlersuche interessiert sind, enthalten 8.3.3.3 und A.10 eine Anleitung zur Herstellung von Kulturen und der Durchführung von Endotoxin-Assays in Bicarbonatkonzentraten.

A.5 Mikrobiologische Schadstoffe in Dialysierflüssigkeit

Dieser Abschnitt enthält die Begründung für die Anforderungen nach 4.3. ISO 11663 enthält die maximal zulässigen Gehalte an Bakterien und Endotoxinen in drei Kategorien der Dialysierflüssigkeit: Standard-Dialysierflüssigkeit, ultrareine Dialysierflüssigkeit und online hergestellte Substitutionsflüssigkeit. Sofern angemessen, sind auch Eingriffsgrenzen für Bakterien und Endotoxine angegeben. Die Begründung für die maximal zulässigen Gehalte an Bakterien und Endotoxinen wird in ISO 11663:2014, Anhang A, beschrieben.

ISO 13959 setzt den maximal zulässigen Gehalt an Endotoxinen in Dialysewasser mit 0,25 EU/ml fest, während ISO 11663 den maximal zulässigen Gehalt an Endotoxinen in Dialysierflüssigkeit mit 0,5 EU/ml festsetzt. Der Gehalt für die Dialysierflüssigkeit wird in Anerkennung der Tatsache höher angesetzt als der für Dialysewasser, dass pulverförmige Konzentrate Endotoxine, jedoch kein Volumen zur fertigen Dialysierflüssigkeit beitragen können. Für Bakterien werden keine derartigen Anpassungen vorgenommen, da die meisten Bakterien in pulverförmigen Konzentraten nicht in lebensfähiger Form überleben.

A.6 Überwachung von Kohlenstoffmedien

Dieser Abschnitt enthält die Begründung für die Anforderungen nach 7.3.5. Aufgrund der langen Historie der mit Chloraminkontaminationen der Dialysierflüssigkeit verbundenen Nebenwirkungen wird eine intensive Überwachung von Kohlenstoffbetten empfohlen. [38] Die Chloraminkonzentration im kommunalen Wasser kann sich von Tag zu Tag ändern, und die Fähigkeit der Kohlenstoffbetten zur Entfernung des Chloramins kann mit dem pH-Wert und der Temperatur des Wassers, der Art der vorliegenden Chloraminverbindungen und dem Vorliegen anderer Stoffe im Wasser schwanken. Die Abhängigkeit der Entfernung des Chloramins von zahlreichen Faktoren macht die Leistung der Kohlenstoffbetten unvorhersehbar. Daher kann die Sicherheit der Patienten nur durch intensive Überwachung der Leistung der Kohlenstoffbetten sichergestellt werden. Die Anordnung der Kohlenstoffbetten in Reihe und die Probenahme an einem Probenahmeanschluss zwischen den beiden Betten bietet eine Schutzspanne gegen Chloramin-Durchbruch. Wenn das erste Chloramin im Ausfluss des ersten Bettes festgestellt wird, verfügt das zweite Bett noch über eine gewisse Kapazität für die Entfernung des Chloramins. Diese Reservekapazität ermöglicht es dem Anwender, das erschöpfte Bett einfach zu ersetzen, ohne den Patienten einem Risiko auszusetzen. Das erschöpfte Bett wird verworfen, das zweite Bett wird an die Stelle des ersten verschoben und ein neues Bett wird an der zweiten Position eingefügt. Für den Ersatz sollte ein neues Bett mit unbenutztem Kohlenstoff eingesetzt werden. Eine laufende Überwachung mit einem Online-Monitor bietet den besten Schutz für den Patienten. Der Online-Monitor sollte in der Lage sein, für den Fall, dass der Gesamt-Chlorgehalt 0,1 mg/l überschreitet, ein Hilfsmittel zur Ablenkung des Wassers vom Umkehrosmosesystem zu aktivieren, beispielsweise durch Abschalten des Umkehrosmosesystems.

In Situationen, in denen kein Chloramin zur Desinfektion des Wassers eingesetzt wird und der Ammoniakgehalt im Wasser gering ist, kann ein Kohlenstoffbett oder ein Kohlenstoff-Einsatzfilter mit einer kürzeren EBCT ausreichend sein. Kohlenstoff kann in einer Dialyseeinrichtung nicht wiederaufbereitet werden, und der Einsatz von wiederaufbereitetem Kohlenstoff ist verboten. Durch die Rückspülen der Kohlenstoffbetten wird der Kohlenstoff nicht wiederaufbereitet, obwohl sie durch Entfernung der Kanäle, die sich beim regelmäßigen Betrieb des Bettes bilden können, eine effizientere Kapazitätsausnutzung des Bettes ermöglichen kann. Die Empfehlung, dass das Wasserreinigungssystem mindestens 15 min laufen sollte, bevor Wasserproben aus einem Kohlenstoffbett entnommen werden, dient dazu, zu verhindern, dass versehentlich Proben aus Wasser entnommen werden, das sich bereits über einen längeren Zeitraum im Bett befunden hatte.

A.7 Strategien für die mikrobiologische Kontrolle

Dieser Abschnitt enthält die Begründung für die Anforderungen nach 8.1. Das Gesamt-Keimwachstum in einem Flüssigkeitssystem umfasst das Wachstum an den Oberflächen. In den meisten Fällen beginnt das Keimwachstum an den Oberflächen; folglich wird durch die Entnahme von Flüssigkeitsproben wenig oder keine Keimentwicklung für das Flüssigkeitssystem erfasst. Das Oberflächenwachstum tritt in den frühen Stufen fleckförmig auf und ist schwierig zu analysieren.

Keine Prüfung ist in der Lage, ein vollständiges Bild des bakteriellen Wachstums zu liefern, und die in dieser Internationalen Norm beschriebenen und in Bezug genommenen Prüfungen können nicht viele mikrobielle Schadstoffe messen; dies schließt Folgendes ein: Zellwandfragmente von Mikroorganismen, die Nukleinsäuren DNA und RNA sowie verschiedene Arten von Metaboliten.

Aus diesem Grund wird ein proaktives Desinfektionsprogramm empfohlen, um das bakterielle Wachstum in den Dialysewasser- und Dialysierflüssigkeits-Systemen zu bekämpfen.

A.8 Koloniezahl der heterotrophen Organismen

Dieser Abschnitt enthält die Begründung für die Anforderungen nach 8.3.3. Um die in Wasser zur Hämodialyse zulässigen niedrigen lebensfähige Gesamt-Keimzahlen zu messen, sollten empfindliche Kultivierungsverfahren angewendet werden. Das Membranfiltrationsverfahren ist insbesondere geeignet für diese Anwendung, da es die Untersuchung großer Flüssigkeitsvolumina zulässt. Da das Membranfiltrationsverfahren in klinischen Laboratorien möglicherweise nicht einfach verfügbar ist, können für Wasser und die Standard- Dialysierflüssigkeit alternativ das Spatelplatten- und das Gussplattenverfahren angewendet werden. [112]. Wird das Spatelplattenverfahren angewendet, sollte keine kalibrierte Impföse zum Aufbringen der Probe auf die Platte eingesetzt werden. Die Empfindlichkeit eines mit einer kalibrierten Impföse durchgeführten Assays ist gering. Eine genormte kalibrierte Impföse überführt 0,001 ml der Probe auf das Kulturmedium, sodass die Mindest-Empfindlichkeit des Assays 1 000 KBE/ml beträgt. Diese Empfindlichkeit ist unannehmbar, wenn der maximal zulässige Gehalt an Mikroorganismen 100 KBE/ml beträgt. Daher sollte bei Anwendung des Spatelplattenverfahrens eine Pipette eingesetzt werden, um 0,2 ml bis 0,5 ml Wasser oder Dialysierflüssigkeit auf das Kulturmedium zu überführen. Alternativ zum Spatelplattenverfahren darf das Gussplattenverfahren angewendet werden. Wird ein Probenvolumen von 1 ml angewendet, beträgt die Nachweisgrenze des Gussplattenverfahrens 1 KBE/ml.

Die Kulturergebnisse, die unter Anwendung der in dieser Internationalen Norm beschriebenen Verfahren erhalten werden, stellen lediglich einen relativen Indikator für die Keimbelastung in Dialysewasser oder Dialysierflüssigkeit dar und liefern kein Maß der absoluten bakteriellen Belastung. Für die ursprünglichen klinischen Beobachtungen, auf denen die mikrobiologischen Anforderungen beruhen, wurde Standardmethoden-Agar (SMA) eingesetzt, ein Medium, das relativ wenige Nährstoffe enthält. [75] Später wurde die Anwendung von Trypticase-Soja-Agar (TSA), eines Mehrzweck-Mediums zur Isolierung und Kultivierung anspruchsvoller Organismen, empfohlen, da es als geeigneter für die Kultivierung biocarbonathaltiger Dialysierflüssigkeit angesehen wurde. Mehrere Studien haben jedoch gezeigt, dass der Einsatz nährstoffarmer Medien, wie z. B. Trypton-Glucose-Extrakt-Agar (TGEA) oder R2A-Agar (R2A), zu einer erhöhten Wiederfindungsrate der Bakterien aus dem Wasser führt. [110][113][115][116] Die Verlängerung der Kultivierungsdauer auf bis zu 7 Tage und der Einsatz von Inkubationstemperaturen von 23 °C bis 28 °C haben ebenfalls nachgewiesenermaßen die Wiederfindungsrate der Bakterien im Vergleich zur Inkubation für 48 h bei 35 °C bis 37 °C erhöht. [110][113][116]

Bei der Überwachung auf mikrobielle Kontamination in ultrareiner Dialysierflüssigkeit erfordert der maximal zulässige Gehalt an Bakterien die Durchführung der Kultivierung mit dem Membranfiltrationsverfahren, wobei mindestens 10 ml ultrareiner Dialysierflüssigkeit durch das Filter hindurchgehen müssen. Der Einsatz größerer Volumina (bis zu 1 000 ml) liefert eine größere Empfindlichkeit; die verbesserte Empfindlichkeit muss jedoch gegen das erhöhte Risiko der Kontamination bei der Entnahme und Handhabung der Probe abgewogen werden. Die Zugabe von 2 % bis 8 % Natriumbicarbonat zum Medium kann die Wiederfindungsrate der Organismen erhöhen. [114] Selbst mit diesen empfindlicheren Verfahren kann die Einhaltung der strengen Anforderung, dass online hergestellte Substitutionsflüssigkeit steril sein muss, nicht durch Kultivierung nachgewiesen werden; dies muss durch Anwendung eines validierten Prozesses sichergestellt werden. Die Überwachung der Online-Herstellung der Substitutionsflüssigkeit hängt vom Herstellungssystem ab und sollte nach den Herstelleranweisungen erfolgen.

Die in dieser Internationalen Norm empfohlenen Kultivierungsbedingungen identifizieren darüber hinaus möglicherweise nicht das Vorliegen bestimmter Organismen. Genauer gesagt ist es möglich, dass mit den empfohlenen Verfahren nicht das Vorliegen verschiedener nicht tuberkulöser Mykobakterien nachgewiesen wird, die mit mehreren Ausbrüchen von Infektionen in Dialyseeinheiten in Zusammenhang gebracht wurden. [78][85] Weiterhin werden mit den empfohlenen Verfahren keine Pilze und Hefen nachgewiesen, für die gezeigt wurde, dass sie Wasser für Hämodialyseanwendungen verunreinigen. [82]

Die mikrobiologische Reinheit verpackter Flüssigkeitskonzentrate und Kartuschen für trockenes Pulver liegt in der Verantwortung des Herstellers. Die Überwachung von in einer Dialyseeinrichtung aus Pulver und Wasser hergestelltem Bicarbonatkonzentrat darf als Teil einer Fehlersuche vorgenommen werden, ist jedoch nicht routinemäßig gefordert. Der Natriumgehalt von TSA ist ausreichend für die Anwendung bei der Kultivierung von Bicarbonatkonzentraten ohne Zusätze. Salztoleranzstudien haben jedoch gezeigt, dass optimale Wachstumsbedingungen für Organismen in Bicarbonatkonzentraten auftraten, wenn die Natriumchloridkonzentration bei etwa 3 % bis 6 % lag. [81]. Daher sollten bei Einsatz eines Mediums mit geringem Salzgehalt, wie z. B. R2A-Agar oder TGEA, zur Überwachung der mikrobiellen Kontamination in Bicarbonatkonzentraten 4 % Natriumbicarbonat hinzugefügt werden.

A.9 Kultivierungsbedingungen

Dieser Abschnitt enthält die Begründung für die Anforderungen nach 8.3.3.3. Da die Dialyse zwischen der Probenahme und dem Erhalt der Prüfergebnisse nicht unterbrochen wird, stellt eine lange Inkubationszeit von 7 Tagen keinen Nachteil dar und spielt auch keine praktische Rolle. Signifikante Kontaminationen werden jedoch möglicherweise früher durch Ausführung von Zwischenzählungen (z. B. alle 2 Tage) bemerkt.

A.10 Bakterien-Endotoxin-Test

Dieser Abschnitt enthält die Begründung für die Anforderungen nach 8.3.4. Bicarbonatkonzentrat hemmt den LAL-Assay. Die Hemmung wird durch die hohe Konzentration an gelösten Stoffen im Konzentrat und den pH-Wert verursacht. Bei dem Gel-Clot-Assay führt diese Hemmung dazu, dass die Positivkontrolle nicht klumpt. Bei kinetischen Assays führt die Hemmung dazu, dass die Wiederfindung der Positivkontrolle mit einer Abweichung von -50 % bis +200 % vom Nennwert nicht erreicht wird.

Die Verdünnung des Bicarbonatkonzentrats mit Wasser stellt das übliche Verfahren zur Überwindung der Hemmung dar. Die erforderliche Mindestverdünnung beträgt 1:16; für empfindlichere Assays werden jedoch höhere Verdünnungen empfohlen. Bei Einsatz eines Assays mit einer Empfindlichkeit von 0,03 EU/ml wird beispielsweise eine Verdünnung von 1:20 empfohlen. Die Verdünnung verringert die Nachweisgrenze des Assays. Bei kinetischen Verfahren entspricht die Empfindlichkeit der niedrigsten zur Erstellung der Standard-Kurve eingesetzten Konzentration. Da kinetische Assays im Allgemeinen empfindlicher sind als Gel-Clot-Assays, wird zur Überwachung der Qualität von online hergestellter Substitutionsflüssigkeit die Anwendung kinetischer Assays empfohlen.

Genormte Gel-Clot-Assays werden bei 37 °C für die vom Hersteller empfohlene Zeit inkubiert. Am Ende der empfohlenen Zeit werden die Röhrchen umgedreht, um das Vorliegen eines Klumpens festzustellen. Bei einem positiven Test bildet sich ein Klumpen, der am Boden des Röhrchens verbleibt, solange dieses nicht geschüttelt oder nicht gegen es geklopft wird. Ein negativer Test weist keinen Klumpen, aber eine Neigung zum Herausfließen aus dem umgedrehten Röhrchen. Ein halbester, langsam fließender Klumpen wird als negativer Klumpen eingestuft. Wird beispielsweise Bicarbonatkonzentrat unter Anwendung eines Gel-Clot-Assays mit einer Empfindlichkeit von 0,03 EU/ml geprüft und das Konzentrat im Verhältnis 1:20 verdünnt (1,0 ml Konzentrat zuzüglich 19 ml LAL-Reagens-Wasser oder etwas Gleichwertiges), sollte die Positivkontroll-Probe klumpen und damit anzeigen, dass keine Hemmung des Assays vorliegt. Klumpt das verdünnte Bicarbonatkonzentrat, weist dies darauf hin, dass die Probe mindestens 0,6 EU/ml Endotoxine enthält. Eine neue Version des Gel-Clot-Assays verfügt über eine passende Positivkontrolle, was die Prüfung erleichtert und die Zuverlässigkeit der Ergebnisse erhöht.

Anhang B (informativ)

Ausrüstung

B.1 Allgemeines

Dieser Anhang enthält eine Kurzbeschreibung der verschiedenen Komponenten, die Teil der Systeme zur Aufbereitung und Verteilung von Dialysewasser und Dialysierflüssigkeit sowie zur Herstellung und Verteilung der Konzentrate für Hämodialyseanwendungen sein können. Es werden zwei Arten von Systemen eingesetzt: Systeme, bei denen das Dialysewasser zu einem Dialysegerät an einem individuellen Patientenbehandlungsplatz transportiert wird, das wiederum die Dialysierflüssigkeit für den Einsatz an diesem Behandlungsplatz herstellt und kontrolliert; und zentrale Dialysierflüssigkeits-Zufuhrsysteme, die die Dialysierflüssigkeit zentral herstellen und sie an Behandlungsplätze für mehrere Patienten verteilen. Da die Speisewasser-Qualität und die Anforderungen an das Produktwasser von Einrichtung zu Einrichtung schwanken können, sind nicht alle der in den folgenden Abschnitten beschriebenen Komponenten für jedes Wasseraufbereitungs- und -verteilungssystem erforderlich. Darüber hinaus werden die Konzentrate nicht in jeder Dialyseeinrichtung vor Ort hergestellt. Die Anforderungen an die für die Hämodialyse und verwandte Therapien eingesetzte Ausrüstung zur Wasseraufbereitung können ISO 26722 und die Anforderungen an die Ausrüstung zur Herstellung der Konzentrate in einer Dialyseeinrichtung ISO 13958 entnommen werden.

Da die Dialyse ohne angemessene Wasserversorgung nicht durchgeführt werden kann, erfordert die routinemäßige Dialyse ein gut funktionierendes Wasseraufbereitungs- und -verteilungssystem. Darüber hinaus sind bestimmte Komponenten des Wasseraufbereitungs- und -verteilungssystems kritisch für dessen Betrieb. Ein Beispiel einer derartigen kritischen Komponente ist die Umwälzpumpe in einem System mit indirekter Einspeisung. Eine Dialyseeinrichtung sollte Notfallpläne für den Fall eines Versagens ihres Wasseraufbereitungs- und -verteilungssystems oder einer kritischen Komponente dieses Systems entwickeln. Diese Notfallpläne sollten den Umgang mit Ereignissen beschreiben, die die Durchführung der Dialyse vollständig verhindern, beispielsweise der Ausfall der die Einrichtung beliefernden kommunalen Wasserversorgung oder der Energieversorgung nach einer Naturkatastrophe oder einem Bruch der Hauptwasserleitung. Weitere Pläne sollten den Umgang mit plötzlichen Änderungen in der Qualität des kommunalen Wassers sowie mit dem Ausfall kritischer Komponenten des Wasseraufbereitungs- und -verteilungssystems behandeln. Vergleichbare Notfallpläne sollten für den Umgang mit dem Ausfall von Konzentratherstellungssystemen entwickelt werden.

B.2 Wasseraufbereitungssysteme

B.2.1 Allgemeines

Wasseraufbereitungssysteme bestehen aus drei Hauptabschnitten: einem Vorbehandlungsabschnitt, in dem das zur Primär-Reinigungsvorrichtung beförderte Wasser konditioniert wird, und auf den weitere Vorrichtungen folgen dürfen, die die Qualität des fertigen Wassers erhöhen. Der Vorbehandlungsabschnitt umfasst üblicherweise ein Sedimentfilter, Einsatzfilter, die Partikeln verschiedener Größe zurückhalten können, eine Enthärtungsanlage und Kohlenstoffbetten. Der am häufigsten eingesetzte Primär-Reinigungsprozess ist die Umkehrosmose, auf die zur Schönung des Produktwassers aus dem Umkehrosmosesystem Deionisation und Ultrafiltration folgen dürfen. Die Tatsache, ob ein Wasseraufbereitungssystem eine spezielle Vorrichtung umfasst, wird durch die lokalen Bedingungen bestimmt.

Dieser Abschnitt enthält eine Kurzbeschreibung der Hauptausrüstung zur Reinigung des für die Hämodialyse eingesetzten Wassers. Die zur Aufbereitung des bei der Hämodialyse eingesetzten Wassers angewendeten Geräte sollten den Anforderungen der ISO 26722 entsprechen, einschließlich bestimmter Auslegungs- und Leistungsspezifikationen für einzelne Wasseraufbereitungsgeräten.

B.2.2 bis B.2.9 liefern allgemeine Informationen. Die Auslegung und Geräteausstattung der einzelnen Wasseraufbereitungsgeräte dürfen von diesen allgemeinen Beschreibungen abweichen. So dürfen beispielsweise Enthärtungsanlagen in Form einzelner Harzbetten konfiguriert werden, die außerhalb der üblichen Betriebszeiten der Dialyseeinheit wiederaufbereitet werden, oder sie dürfen eine Doppelbett-Konfiguration aufweisen, die es ermöglicht, ein Bett wiederaufzubereiten, während das andere Wasser für den normalen Dialysebetrieb liefert.

In Abhängigkeit von der Speisewasser-Qualität und den Anforderungen an das Produktwasser ist möglicherweise nicht jede der in diesem Abschnitt angegebenen Komponenten in einer bestimmten Einrichtung erforderlich. Ebenso können unter bestimmten Umständen zusätzliche Komponenten erforderlich sein. So ist es möglich, dass mit Kohlenstoff keine ausreichende Entfernung des Chloramins erfolgt, wenn das Wasser Stoffe enthält, wie z. B. Polyphosphate, die die reaktiven Stellen an den Kohlenstoffpartikeln maskieren. In diesen Situationen können weitere Prozesse, wie die Infusion von Natriumbisulfit nötig werden, um Produktwasser zu erhalten, das die Anforderungen nach 4.1.2 erfüllt.

Die Anwender sind aufgerufen, sich vom Hersteller oder Lieferanten des Wasseraufbereitungs- und -verteilungssystems ausführliche Beschreibungen aller Wasseraufbereitungs-Komponenten sowie Bedienungshandbücher und Informationen zu Wartungsverfahren zu beschaffen.

B.2.2 Sedimentfilter

Permanent eingebaute, rückspülbare Sedimentfilter, auch bekannt als „Filterbetten“, befinden sich häufig an den Wasseraufbereitungssystemen für die Hämodialyse oder in der Nähe von deren Anfang und sind dafür vorgesehen, relativ grobe Partikel aus dem hereinkommenden Wasser zu entfernen. Obwohl ein einzelnes Filtrationsmedium eingesetzt werden darf, werden als Multimedienfilter bekannte Filterbetten häufiger ausgewählt. Diese Einheiten umfassen mehrere Schichten, von denen jede jeweils kleinere Partikel zurückhält. Auf diese Weise wird das Bett soweit wie möglich ausgenutzt; die größten Partikel werden in der ersten mit dem Wasser in Kontakt stehenden Schicht entfernt und die kleinsten in der letzten Schicht.

Wenn sich im Bett Partikel ansammeln, beginnen offene Durchgänge sich zu verstopfen und der Widerstand gegen das durch das Filter fließende Wasser nimmt zu. Schließlich führt der erhöhte Fließwiderstand zu einer Verringerung der Wasserversorgung der nachgelagerten Komponenten. Um dies zu verhindern, werden Filterbetten durch regelmäßiges Rückspülen gereinigt, was entweder manuell oder mithilfe eines durch einen Zeitgeber aktivierten Regelventils erfolgt. Sedimentfilter sollten ein opakes Gehäuse oder eine andere Art der Hemmung der Vermehrung von Algen aufweisen. Filterbetten sollten mit Druckmessgeräten zur Bestimmung des hydrostatischen Drucks am Ein- und Auslass des Filters ausgestattet sein. Diese Werte können angesetzt werden, um den dynamischen Druckabfall über das Filter (Deltadruck bzw. ΔP) zu bestimmen, der als Index des Fließwiderstands dient und, gemeinsam mit den Herstellerempfehlungen, eine Grundlage für die Festsetzung der Rückspülhäufigkeit bietet.

B.2.3 Einsatzfilter

Einsatzfilter bestehen aus einer zylindrischen Kartusche, die das Filtermedium enthält, und einem zentralen Entwässerungskern. Die Kartusche ist in einem Filtergehäuse enthalten, das Dichtungen zur Trennung zwischen Speise- und Produktwasserströmen aufweist. In der Vorbehandlungskaskade können transparente Filtergehäuse von Nutzen sein, da sie jegliche Leckage von Kohlenstoff oder Harz sichtbar machen, ohne die Integrität des Systems zerstören zu müssen. Das Gehäuse kann beim Wechsel der Kartusche gereinigt werden, um jegliches Algenwachstum zu entfernen. Aus diesem Grund wird der Einsatz opaker Gehäuse empfohlen, ist jedoch nicht erforderlich. Werden transparente Gehäuse eingesetzt, sollten sie nicht dem Tageslicht ausgesetzt werden, um so die Vermehrung von Algen auf ein Mindestmaß zu verringern. Einsatzfilter sollten mit Druckmessgeräten zur Bestimmung des hydrostatischen Drucks am Ein- und Auslass des Filters ausgestattet sein. Obwohl Einsatzfilter am Eintritt eines Wasseraufbereitungssystems eingebaut werden dürfen, werden sie üblicherweise als abschließender Filtrationsschritt vor der Umkehrosmose eingesetzt. Der Fließwiderstand durch das Filter nimmt zu, wenn sich in der Kartusche Partikel ansammeln; dies wird durch einen Anstieg in der ΔP angezeigt. Wird die durch den Filterhersteller empfohlene maximale ΔP erreicht, sollte die Kartusche nach den Herstelleranweisungen ausgetauscht werden.

B.2.4 Enthärtungsanlagen

Wasser, das Calcium oder Magnesium enthält, kann zu relativ harten Ablagerungen führen und wird als „hartes Wasser“ bezeichnet. Wasser, bei dem diese Elemente mithilfe von Natriumionenaustausch ersetzt wurden, wird als „weiches Wasser“ bezeichnet; daher wird die Benennung „Enthärtungsanlagen“ verwendet. Enthärtungsanlagen entfernen auch andere polyvalente Kationen, vor allem Eisen und Mangan, obwohl sie in dieser Hinsicht relativ eingeschränkt sind. Sofern jedoch signifikante Konzentrationen an Eisen und Mangan vorliegen, sollten spezielle Verfahren angewendet werden, um diese Konzentrationen auf Gehalte zu verringern, die den Enthärtungsprozess nicht stören oder Membranfouling verursachen. Der Haupteinsatzzweck von Enthärtungsanlagen in Hämodialyse-Wassersystemen besteht darin, zu verhindern, dass Ablagerungen des harten Wassers Fouling auf den Umkehrosmosemembranen verursachen.

Eine Enthärtungsanlage ist ein Zylinder oder ein Gefäß, der/das unlösliche Kugeln enthält, die als „Harz“ bezeichnet werden, an denen Natriumionen haften. Während des Betriebs werden die austauschbaren Natriumionen im Harz zunehmend gegen Calcium- und Magnesiumionen ersetzt. Sobald die gesamten Natriumionen verbraucht wurden, hat das Harz einen Zustand erreicht, der als „Erschöpfung“ bezeichnet wird. Enthärtungsanlagen sollten vor der Erschöpfung wiederhergestellt werden, d. h. in einem als „Wiederaufbereitung“ bekannten Prozess werden neue austauschbare Natriumionen auf das Harz gegeben; dieser Prozess setzt das Harzbett einer hochkonzentrierten Natriumchloridlösung aus. Die konzentrierte Natriumchloridlösung wird in einem separaten Solebehälter hergestellt, aus dem die Lösung während des Wiederaufbereitungsprozesses abgezogen wird. Ein Stellventil an der Enthärtungsanlage reguliert die Wiederaufbereitungs- und Betriebszyklen.

Automatisch wiederaufbereitete Wasserenthärtungsanlagen sollten mit einem Mechanismus ausgestattet sein, der verhindert, dass das während der Wiederaufbereitung hohe Natriumchloridkonzentration aufweisende Wasser während der Wiederaufbereitung in die Produktwasser-Leitung eintritt. Bei Enthärtungsanlagen mit einem zeitgeregelten Wiederaufbereitungszyklus sollte die Vorderseite des Zeitgebers für den Anwender sichtbar sein. Betriebs-RS sollten so angeordnet werden, dass das Risiko einer unbeabsichtigten Rückstellung so gering wie möglich ist.

B.2.5 Kohlenstoffmedien

Kohlenstoffsysteme, die häufig als Kohlenstofffilter bezeichnet werden, stellen das wichtigste Hilfsmittel zur Entfernung von sowohl freiem Chlor als auch Chloramin dar. Die Entfernung von Chloramin auf einen maximalen Gehalt von 0,1 mg/l und von freiem Chlor auf einen maximalen Gehalt von 0,5 mg/l ist erforderlich, um Hämodialysepatienten vor Hämolyse zu schützen. Darüber hinaus kann freies Chlor auch einige Umkehrosmosemembranen schädigen, abhängig vom Membranmaterial. Die Bestimmung des Gehalts an Chloramin umfasst typischerweise die Messung sowohl des Gesamtchlors als auch des freien Chlors sowie das Zuschreiben der Differenz in der Konzentration zum Chloramin. Um die Anwendung einer einzelnen Prüfung zu ermöglichen, wurde der maximal zulässige Gehalt an Gesamtchlor gleich dem maximal zulässigen Gehalt an Chloramin gesetzt (0,1 mg/l).

Zusätzlich zur Entfernung von freiem Chlor und Chloramin absorbiert Kohlenstoff auch eine große Vielzahl weiterer Stoffe, was sowohl natürlicherweise vorkommende als auch synthetische organische Verbindungen einschließt. Die Kapazität des Kohlenstoffs zur Entfernung von freiem Chlor und Chloramin kann sich verringern, wenn andere Stoffe die reaktiven Stellen an den Kohlenstoffmedien „maskieren“. Darüber hinaus verringert sich die Geschwindigkeit der Entfernung von freiem Chlor und Chloramin, wenn der pH-Wert ansteigt oder die Temperatur abnimmt. Die Netto-Auswirkungen dieser Variablen bestehen darin, dass die endliche Kapazität von Kohlenstoffbetten zur Entfernung von freiem Chlor und Chloramin nicht genau vorhergesagt werden kann. Daher muss die Leistung häufig überwacht werden.

Kohlenstoffsysteme sollten speziell auf den maximal zu erwartenden Wasser-Durchfluss des Systems eingestellt werden. Wird Kohlenstoff für die Entfernung von Chloramin bei einem Gehalt von 1 mg/l oder mehr eingesetzt, sollten zwei Kohlenstoffbetten in Reihe angeordnet werden. Es sollte eine Vorrichtung bereitgestellt werden, um Proben aus dem Produktwasser im ersten Bett zu entnehmen. Auch sollte für den Fall, dass das Gesamtchlor durch das erste Bett hindurchbricht, hinter dem zweiten Bett ein Probenahmeanschluss angeordnet werden. In Situationen, in denen kein Chloramin zur Desinfektion des Wassers eingesetzt wird und der Ammoniumgehalt im Wasser gering ist, kann ein Kohlenstoffbett bzw. können Kohlenstoff-Einsatzfilter ausreichend sein. Erschöpfte Kohlenstoffmedien sollten entsprechend einem

auf der Grundlage einer regelmäßigen Überwachung bestimmten Zeitplan verworfen und durch neue Medien ersetzt werden. Weist z. B. die Prüfung zwischen den Betten darauf hin, dass das erste Bett erschöpft ist, sollte das zweite Bett an die Stelle des ersten verschoben und durch ein neues Bett ersetzt werden, und das erschöpfte Bett ist zu verwerfen. Sind Proben vom ersten Probenahmeanschluss positiv auf Gesamtchlor, darf der Betrieb für einen kurzen Zeitraum (bis zu 72 h) fortgesetzt werden, bis ein Ersatzbett eingebaut wurde, vorausgesetzt die Proben vom zweiten Probenahmeanschluss bleiben negativ. Es wurde anerkannt, dass es möglicherweise nicht umsetzbar ist, die Bettpositionen bei Installationen zu rotieren, die große, rückspülbare Kohlenstoffbetten einsetzen. Dennoch wurde die Besorgnis geäußert, dass die Kapazität des zweiten Bettes auf unvorhersehbare Weise abnehmen könnte, sodass im Falle des Durchbruchs des ersten Bettes nicht mehr ausreichend Reserve gegeben sei. Daher wurde für Fälle, in denen die Bettrotation nicht möglich ist, der Ersatz beider Betten empfohlen.

Körnige Aktivkohle mit einer Iodzahl größer 900 wird als optimal für die Entfernung von Chlor und Chloramin angesehen. Wird körnige Aktivkohle als Medium für die Entfernung von Chloramin aus Wasser eingesetzt, das > 1 mg/l Chloramin enthält, sollte jedes Bett beim maximalen Produktwasser-Durchfluss eine Leerbett-Kontaktzeit (EBCT) von mindestens 5 min aufweisen (eine Gesamt-EBCT von mindestens 10 min). Einige Quellenwässer, z. B. solche mit hohem organischem Gehalt, erfordern möglicherweise alternative Arten von Kohlenstoff, die widerstandsfähiger gegenüber organischem Fouling sind. Diese Arten von Kohlenstoff haben möglicherweise Iodzahlen von weniger als 900. Werden andere Arten von Kohlenstoff oder körniger Aktivkohle mit einer Iodzahl von weniger als 900 angewendet, sollte der Hersteller Leistungsdaten bereitstellen, um nachzuweisen, dass jedes Bett in der Lage ist, die Gesamtchlor-Konzentration im Speisewasser auf weniger als 0,1 mg/l zu verringern, wenn der Betrieb beim maximal zu erwartenden Durchfluss für die maximale Dauer zwischen den geplanten Prüfungen des Produktwassers auf Gesamtchlor erfolgt. Wiederaufbereiteter Kohlenstoff sollte nicht verwendet werden. Einige Arten von körniger Aktivkohle enthalten Aluminium, das aus dem Kohlenstoff eluiert und die Belastung an durch Umkehrosmose oder Ionenaustausch zu entfernendem Aluminium erhöhen kann. Die Anwendung von säuregewaschenem Kohlenstoff verringert diese Aluminiumquelle im Wasser auf ein Mindestmaß.

Sofern praktisch möglich, sollten tragbare Dialysesysteme, die mit Wasser versorgt werden, das bekanntermaßen Chloramin enthält, zwei in Reihe angeordnete Kohlenstoffbetten umfassen, die gemeinsam eine EBCT von 10 min bieten. Ist dies nicht möglich, können alternative Technologien angewendet werden, vorausgesetzt es liegt ein redundantes Mittel zur Entfernung von Chloramin vor und in einer vor jeder Behandlung hinter der Primärvorrichtung entnommenen Probe wird eine Gesamtkonzentration an Chlor von weniger als 0,1 mg/l verifiziert. Mögliche Alternativen umfassen: ein Bett mit körniger Aktivkohle, auf das ein dichter Kohlenstoffblock folgt; zwei in Reihe angeordnete Kohlenstoffblockfilter.

Für die Entfernung von freiem Chlor und Chloramin eingesetzte Kohlenstoffbetten werden teilweise als in Reihe verbundene Bettenpaare angeordnete, damit sie nicht übermäßig groß sein müssen. Die Betten in jedem Paar weisen die gleiche Größe auf und das Wasser fließt parallel durch sie hindurch. Für die Entfernung von Chloramin aus Wasser mit einem Gehalt von > 1 mg/l sollte jedes Bettenpaar beim maximalen Durchfluss durch das Bett eine Mindest-Leerbett-Kontaktzeit von 5 min aufweisen. Werden in Reihe verbundene Bettenpaare verwendet, sollten die Rohrleitungen so ausgelegt sein, dass die Differenzen im Fließwiderstand am Ein- und am Auslass zwischen jeder parallelen Bettenreihe auf ein Mindestmaß verringert ist, um sicherzustellen, dass durch alle Betten ein gleiches Wasservolumen fließt.

Obwohl die Aufbereitung von Wasser durch Kohlenstoff das Verfahren ist, das üblicherweise angewendet wird, um die Anforderungen nach 4.1.2 an den Gesamtchlor zu erfüllen, wurde anerkannt, dass in bestimmten Situationen Kohlenstoff das Chloramin möglicherweise nicht angemessen entfernt. Eine nicht angemessene Entfernung von Chloramin ist möglich, wenn Chloramine in Form natürlicherweise auftretender *N*-Chloramine vorliegen oder Vorgehensweisen wie die Anwendung eines hohen pH-Wertes oder die Aufnahme von Orthophosphat oder Polyphosphaten erfolgt. Liegt der pH-Wert des hereinkommenden Wassers außerhalb des durch den Hersteller festgelegten Bereichs, funktioniert der Kohlenstoff möglicherweise nicht ordnungsgemäß und reichert rasch ab. In anderen Situationen, wie z. B. der Akutdialyse mit tragbaren Wasseraufbereitungssystemen, ist es möglicherweise unpraktisch, ein Kohlenstoffvolumen einzusetzen, das erforderlich wäre, um eine angemessene Chloraminentfernung sicherzustellen. Unter diesen Umständen sind möglicherweise andere Strategien für die Entfernung von Chloramin erforderlich, um den Kohlenstoff zu ergänzen. Säureinjektion kann genutzt werden, um den pH-Wert zu verringern (siehe B.2.6), Anionenaustauscher (auch als organische Radikalfänger bekannt) können vor den Kohlenstoffbetten eingebaut werden, um organische Substanz und weitere Stoffe zu entfernen, die zu Fouling in den

Kohlenstoffbetten führen könnten, und Dealkalisatoren können eingesetzt werden, um die Alkalinität zu vermindern. Es ist bekannt, dass die Zugabe von Natriumbisulfit vor dem Umkehrosmosesystem zu einer erfolgreichen Eliminierung von Chloramin bei Hämodialyseanwendungen führt. Ascorbinsäure wurde ebenfalls zu dem Säurekonzentrat hinzugefügt, das eingesetzt wird, um Chloramin aus der fertigen Dialysierflüssigkeit zu entfernen. [38] Es sollte beachtet werden, dass Ascorbinsäure eine Mindest-Kontaktzeit benötigt, um Chloramin in Wasser zu neutralisieren. Wird Ascorbinsäure verwendet, um Chloramin zu neutralisieren, und tritt dabei unerklärlicherweise eine Zerstörung roter Blutzellen oder Anämie auf, sollte die Wirksamkeit der Neutralisierung des Chloramins durch die Ascorbinsäure untersucht werden. In der pharmazeutischen und Elektronikindustrie werden weitere Möglichkeiten der Entfernung von Chloramin, z. B. Medien auf der Grundlage von Redox-Legierungen und Ultraviolett-Bestrahlung, eingesetzt. Diese Verfahren werden derzeit hinsichtlich des Einsatzes bei Hämodialyseanwendungen evaluiert. Die abschließende Auswahl des Systems zur Chloraminentfernung bei der Hämodialyse ist von den lokalen Bedingungen abhängig und muss möglicherweise mehr als einen der vorstehend umrissenen Prozesse umfassen.

B.2.6 Chemikalieninjektionssysteme

Chemikalieninjektionssysteme dürfen im Vorbehandlungsabschnitt eines Wasserreinigungssystems eingesetzt werden, um die in den vorhergehenden Abschnitten beschriebenen physikalischen Reinigungsprozesse zu ergänzen. Anwendungen der Chemikalieninjektion umfassen die Zugabe von Natriumbisulfit zur Entfernung von Chloramin und die Zugabe von Säure zur Anpassung des pH-Wertes.

Chemikalieninjektionssysteme bestehen aus einem Vorratsbehälter, der die zu injizierende Chemikalie enthält, einer Dosierpumpe und einer Mischkammer in der Hauptwasserleitung. Chemikalieninjektionssysteme umfassen weiterhin Hilfsmittel zur Regulierung der Dosierpumpe für die Regelung der Chemikalienzugabe. Dieses System sollte für eine genaue Kontrolle der Chemikalienzugabe ausgelegt sein. Das Kontrollsystem sollte sicherstellen, dass eine Chemikalie nur zugegeben wird, wenn Wasser durch die Vorbehandlungskaskade fließt, und dass es in feststehenden Anteilen oder auf der Grundlage eines laufend überwachten Parameters, wie dem pH-Wert, und unter Anwendung eines automatischen Kontrollsystems zum Wasserstrom zugegeben wird. Wird ein automatisches Kontrollsystem angewendet, um die Chemikalie zu injizieren, sollte der Kontrollparameter unabhängig überwacht werden. Darüber hinaus sollte ein Hilfsmittel zur Verfügung stehen, mit dem verifiziert werden kann, dass die Konzentrationen jeglicher Rückstände der zum Wasser hinzugegebenen Chemikalie auf einen sicheren Gehalt reduziert werden, bevor das Wasser seinen Einsatzpunkt erreicht.

Wird Säure hinzugefügt, um den pH-Wert anzupassen, sollte eine mineralische Säure angewendet werden; organische Säuren können als Nährstoffe agieren und der Vermehrung von Bakterien dienen.

Es wurden Vorbehalte hinsichtlich der Zugabe von Chemikalien zum Wasser geäußert. Dennoch wurde anerkannt, dass die Zugabe von Chemikalien unter einigen Umständen für eine Einrichtung erforderlich sein kann, um die in 4.1.2 festgesetzten maximal zulässigen Schadstoffgehalte zu erreichen. Wenn beispielsweise das kommunale Wasser hohe Gehalte an *N*-Chloraminen oder Chloramin in Anwesenheit von Orthophosphat oder Polyphosphat enthält, kann die Injektion von Natriumbisulfit eine der wenigen verfügbaren Optionen für die Entfernung des Chloramins sein.

Wird die Chemikalieninjektion in der Vorbehandlungskaskade eingesetzt, sollten die Anwender sicherstellen, dass die Zugabe der Chemikalien nicht den Betrieb der nachfolgenden Reinigungsprozesse stört, einschließlich des primären Reinigungsprozesses. So kann z. B. die Leistung von Dünnschicht-Verbundmembranen zur Umkehrosmose durch den pH-Wert des Speisewassers beeinträchtigt werden. Bei pH-Werten unter 7 kann die Zurückweisung von Fluorid im Vergleich zur Zurückweisung bei einem pH-Wert von 8 beträchtlich verringert werden.

B.2.7 Umkehrosmose

Der Einsatz von Umkehrosmose- (UO-)Systemen ist heutzutage in Wasseraufbereitungsanlagen für die Hämodialyse weit verbreitet, vorwiegend weil diese Vorrichtungen sowohl anorganische und organische gelöste Stoffe als auch Bakterien und bakterielle Endotoxine entfernen.