

DIN EN ISO 23500-3

ICS 11.040.40

Einsprüche bis 2017-06-21
Vorgesehen als Ersatz für
DIN EN ISO 13959:2016-03

Entwurf

**Leitfaden für die Vorbereitung und das Qualitätsmanagement von
Konzentraten für die Hämodialyse und verwandte Therapien –
Teil 3: Wasser für die Hämodialyse und verwandte Therapien
(ISO/DIS 23500-3:2017);
Deutsche und Englische Fassung prEN ISO 23500-3:2017**

Guidance for the preparation and quality management of fluids for haemodialysis and related therapies –

Part 3: Water for haemodialysis and related therapies (ISO/DIS 23500-3:2017);
German and English version prEN ISO 23500-3:2017

Directives concernant la préparation et le management de la qualité des fluides d'hémodialyse et de thérapies annexes –

Partie 3: Eau pour hémodialyse et thérapies apparentées (ISO/DIS 23500-3:2017);
Version allemande et anglaise prEN ISO 23500-3:2017

Anwendungswarnvermerk

Dieser Norm-Entwurf mit Erscheinungsdatum 2017-04-21 wird der Öffentlichkeit zur Prüfung und Stellungnahme vorgelegt.

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

Stellungnahmen werden erbeten

- vorzugsweise online im Norm-Entwurfs-Portal von DIN unter www.din.de/go/entwuerfe bzw. für Norm-Entwürfe der DKE auch im Norm-Entwurfs-Portal der DKE unter www.entwuerfe.normenbibliothek.de, sofern dort wiedergegeben;
- oder als Datei per E-Mail an named@din.de möglichst in Form einer Tabelle. Die Vorlage dieser Tabelle kann im Internet unter www.din.de/go/stellungnahmen-norm-entwuerfe oder für Stellungnahmen zu Norm-Entwürfen der DKE unter www.dke.de/stellungnahme abgerufen werden;
- oder in Papierform an den DIN-Normenausschuss Medizin (NAMED), 10772 Berlin, 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 55 Seiten

DIN-Normenausschuss Medizin (NAMED)

Nationales Vorwort

Dieses Dokument (prEN ISO 23500-3:2017) wurde vom Technischen Komitee ISO/TC 150 „Implants for surgery“ der Internationalen Organisation für Normung (ISO) in Zusammenarbeit mit dem Technischen Komitee CEN/TC 205 „Nicht aktive Medizinprodukte“ erarbeitet, dessen Sekretariat vom DIN (Deutschland) gehalten wird.

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

Um Zweifelsfälle in der Übersetzung auszuschließen, ist die englische Originalfassung beigefügt. Die Nutzungsbedingungen für den deutschen Text des Norm-Entwurfs gelten gleichermaßen für den englischen Text.

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

ISO 23500-1*)	siehe DIN EN ISO 23500-1*)
ISO 23500-4*)	siehe DIN EN ISO 23500-4*)
ISO 23500-5*)	siehe DIN EN ISO 23500-5*)

Änderungen

Gegenüber DIN EN ISO 13959:2016-03 wurden folgende Änderungen vorgenommen:

- a) Implementierung in eine neue Normenreihe, in der Richtlinien für die Zubereitung und das Qualitätsmanagement von Flüssigkeiten für Hämodialyse und verwandte Therapien, Wasserqualität, Konzentrate zur Zubereitung von Dialysierflüssigkeit sowie Qualität von Dialysierflüssigkeit behandelt werden;
- b) Norm redaktionell überarbeitet.

*) ist in Erarbeitung

Nationaler Anhang NA (informativ)

Literaturhinweise

DIN EN ISO 23500-1^{*)}, *Leitfaden für die Vorbereitung und das Qualitätsmanagement von Konzentraten für die Hämodialyse und verwandte Therapien — Teil 1: Allgemeine Anforderungen*

DIN EN ISO 23500-4^{*)}, *Leitfaden für die Vorbereitung und das Qualitätsmanagement von Konzentraten für die Hämodialyse und verwandte Therapien — Teil 4: Konzentrate für die Hämodialyse und verwandte Therapien*

DIN EN ISO 23500-5^{*)}, *Leitfaden für die Vorbereitung und das Qualitätsmanagement von Konzentraten für die Hämodialyse und verwandte Therapien — Teil 5: Qualität von Konzentraten für die Hämodialyse und verwandte Therapien*

— Leerseite —

**Leitfaden für die Vorbereitung und das Qualitätsmanagement von
Konzentraten für die Hämodialyse und verwandte Therapien — Teil 3:
Wasser für die Hämodialyse und verwandte Therapien (ISO/DIS 23500-
3:2017)**

Directives concernant la préparation et le management de la qualité des fluides d'hémodialyse et de thérapies annexes — Partie 3 : Eau pour hémodialyse et thérapies apparentées (ISO/DIS 23500-3:2017)

Guidance for the preparation and quality management of fluids for haemodialysis and related therapies — Part 3: Water for haemodialysis and related therapies (ISO/DIS 23500-3:2017)

ICS:

Deskriptoren:

Dokument-Typ: Europäische Norm
Dokument-Untertyp:
Dokumentstufe: parallele Umfrage
Dokumentsprache: D

STD Version 2.8f

Inhalt

	Seite
Europäisches Vorwort	3
Vorwort	4
Einleitung	5
1 Anwendungsbereich	6
2 Normative Verweisungen	6
3 Begriffe	6
4 Anforderungen	6
5 Prüfungen der Erfüllung der mikrobiologischen und chemischen Anforderungen	9
Anhang A (informativ) Begründung für die Entwicklung und die Bestimmungen dieser Internationalen Norm	15
Literaturhinweise	24

Europäisches Vorwort

Dieses Dokument (prEN ISO 23500-3:2017) wurde vom Technischen Komitee ISO/TC 150 „Implants for surgery“ in Zusammenarbeit mit dem Technischen Komitee CEN/TC 205 „Nicht aktive Medizinprodukte“ erarbeitet, dessen Sekretariat vom DIN gehalten wird.

Dieses Dokument ist derzeit zur parallelen Umfrage vorgelegt.

Dieses Dokument wird EN ISO 13959:2015 ersetzen.

Anerkennungsnotiz

Der Text von ISO/DIS 23500-3:2017 wurde vom CEN als prEN ISO 23500-3:2017 ohne irgendeine Abänderung genehmigt.

Vorwort

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

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

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

Jeder in diesem Dokument verwendete Handelsname wird als Information zum Nutzen der Anwender angegeben und stellt keine Anerkennung dar.

Eine Erläuterung der Bedeutung ISO-spezifischer Benennungen und Ausdrücke, die sich auf Konformitätsbewertung beziehen, sowie Informationen über die Beachtung der WTO-Grundsätze zu technischen Handelshemmnissen (TBT, en: Technical Barriers to Trade) durch ISO enthält der folgende Link: www.iso.org/foreword-supplementary-information.html

Das für dieses Dokument verantwortliche Komitee ist ISO/TC 150, *Implants for surgery*, Subcommittee SC 2, *Cardiovascular implants and extracorporeal systems*.

Dieses Dokument, ISO 23500-3, ersetzt ISO 13959:2014, Es wurde technisch überarbeitet und neu nummeriert, um Teil einer neuen Normenreihe zu werden, die als Leitfaden für die Vorbereitung und das Qualitätsmanagement von Flüssigkeiten für die Hämodialyse und verwandte Therapien dient (ISO 23500-1, vormals ISO 23500); Wasseraufbereitungssystem (ISO 23500-2, vormals ISO 26722); Konzentrate für die Vorbereitung von Dialysierflüssigkeit (ISO 23500-4, vormals ISO 13958); und Qualität der Dialysierflüssigkeit (ISO 23500-5, vormals ISO 11663).

Einleitung

Die Gewährleistung einer angemessenen Wasserqualität ist eine der wichtigsten Aspekte für eine sichere und effektive Hämodialyse, Hämodiafiltration oder Hämofiltration.

Diese Internationale Norm enthält chemische und mikrobiologische Mindestanforderungen an das Wasser, das für die Vorbereitung von Dialysierflüssigkeiten, Konzentraten und für die Wiederaufbereitung von Hämodialysatoren verwendet werden soll, sowie die notwendigen Schritte, um sicherzustellen, dass diese Anforderungen erfüllt werden.

Die Hämodialyse und verwandte Therapien wie die Hämodiafiltration kann den Patienten über die halbdurchlässige Membran des Hämodialysators oder Hämodiafilters mehr als 500 l Wasser pro Woche aussetzen. Gesunde Personen haben selten eine orale Aufnahme von mehr als 12 l pro Woche. Diese über 40-fache Zunahme der Exposition erfordert eine Kontrolle und Überwachung der Wasserqualität, um Überschreitungen bekannter oder mutmaßlicher Schadstoffe zu vermeiden. Da die Erkenntnisse über mögliche Verletzungen durch Spurenelemente und Verunreinigungen mikrobiologischen Ursprungs über lange Zeiträume noch zunehmen und Techniken zur Aufbereitung von Trinkwasser ständig weiterentwickelt werden, wird diese Internationale Norm weiterentwickelt und entsprechend präzisiert. Die physiologischen Wirkungen durch organische Verunreinigungen in Dialysewasser sind wichtige Forschungsgebiete. Die Wirkung solcher Verunreinigungen auf Patienten, die eine regelmäßige Dialysebehandlung erhalten, ist jedoch weitgehend unbekannt. Deshalb wurden keine Grenzwerte für zulässige organische Verunreinigungen in Wasser, das für die Vorbereitung von Dialysierflüssigkeiten, Konzentraten und für die Wiederaufbereitung von Hämodialysatoren verwendet wird, in diesem überarbeiteten Dokument festgelegt.

In dieser Internationalen Norm werden die zum Zeitpunkt der Veröffentlichung gängigen Messtechniken genannt. Weitere Standardverfahren dürfen angewendet werden, vorausgesetzt sie wurden angemessen validiert und mit den aufgeführten Verfahren verglichen.

Die fertige Dialysierflüssigkeit wird aus Konzentraten oder Salzen erzeugt, die nach ISO 23500-4 hergestellt, verpackt und etikettiert werden, gemischt mit Wasser, das die Anforderungen dieser Internationalen Norm erfüllt. Für den Betrieb der Wasseraufbereitungsausrüstung und der Hämodialysesysteme einschließlich der fortlaufenden Überwachung der Qualität des Wassers, das für die Vorbereitung der Dialysierflüssigkeiten verwendet wird, und die Handhabung der Konzentrate und Salze ist die Hämodialyseeinrichtung verantwortlich. Diese Punkte werden in ISO 23500-1 behandelt. Das Hämodialyse-Fachpersonal wählt die Anwendung (Hämodialyse, Hämodiafiltration, Hämofiltration) aus und sollte bei jeder Anwendung die jeweiligen Risiken und die Sicherheitsanforderungen an die Flüssigkeiten kennen.

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

- „muss“ bedeutet, dass die Übereinstimmung mit einer Anforderung oder einer Prüfung Pflicht ist, um mit dieser Internationalen Norm übereinzustimmen,
- „sollte“ bedeutet, dass eine Übereinstimmung mit einer Anforderung oder Prüfung empfohlen wird, jedoch nicht Pflicht ist, um mit dieser Internationalen Norm übereinzustimmen, und
- „darf“ wird verwendet, um einen zulässigen Weg zum Erzielen der Übereinstimmung mit einer Anforderung oder Prüfung zu beschreiben.

Diese Internationale Norm richtet sich an Hersteller und Anbieter von Wasseraufbereitungssystemen sowie an Hämodialyseeinrichtungen.

1 Anwendungsbereich

Diese Internationale Norm legt Mindestanforderungen an Wasser fest, das in der Hämodialyse und in verwandten Therapien verwendet werden soll.

Diese Internationale Norm erfasst Wasser, das in der Vorbereitung von Konzentraten, Dialysierflüssigkeiten für die Hämodialyse, die Hämodiafiltration, die Hämofiltration und die Wiederaufbereitung von Hämodialysatoren verwendet werden soll.

Der Betrieb von Wasseraufbereitungsausrüstungen und die endgültige Mischung von aufbereitetem Wasser mit Konzentraten, um Dialysierflüssigkeit herzustellen, sind von dieser Internationalen Norm ausgeschlossen. Dafür ist alleinig Dialyse-Fachpersonal verantwortlich. Diese Internationale Norm gilt nicht für Dialysierflüssigkeits-Aufbereitungssysteme.

2 Normative Verweisungen

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

ISO 23500-4^{N1)}, *Guidance for the preparation and quality management of fluids for haemodialysis and related therapies — Part 4: Concentrates for haemodialysis and related therapies*

ISO 23500-5^{N1)}, *Guidance for the preparation and quality management of fluids for haemodialysis and related therapies — Part 5: Quality of dialysis fluid for haemodialysis and related therapies*

ISO 23500-1^{N1)}, *Guidance for the preparation and quality management of fluids for haemodialysis and related therapies — Part 1: General requirements*

3 Begriffe

Die auf dieses Dokument anwendbaren Begriffe werden in ISO 23500-1 aufgeführt.

4 Anforderungen

4.1 Anforderungen an die Qualität des Dialysewassers

Die Qualität des Dialysewassers nach 4.2 und 4.3 muss bei der Installation eines Wasseraufbereitungssystems geprüft werden. Danach muss die Qualität des Dialysewassers überwacht werden.

ANMERKUNG Im weiteren Verlauf dieses Dokuments wird davon ausgegangen, dass das aufbereitete Wasser Trinkwasser ist und deshalb die entsprechenden gesetzlichen Anforderungen für solches Wasser erfüllt. Wenn die Wasserversorgung aus einer alternativen Quelle wie z. B. einem privaten Bohrloch stammt, kann es sein, dass der Verschmutzungsgrad nicht so streng kontrolliert wird.

^{N1)} Nationale Fußnote: zurzeit in Erarbeitung

4.2 Anforderungen hinsichtlich chemischer Schadstoffe

Das Dialysewasser darf keine chemischen Schadstoffe in Konzentrationen oberhalb der in den Tabellen 1 und 2 oder wie von nationalen oder regionalen Gesetzen oder Verordnungen gefordert enthalten. Tabelle 1 enthält keine Empfehlung bezüglich organischen Kohlenstoffs, Pestiziden und anderen Chemikalien wie z. B. pharmazeutischen Disruptoren, die in Speisewasser vorhanden sein können. Es ist technisch schwierig und teuer, solche Stoffe routinemäßig zu messen. Ihre Wirkung auf Hämodialysepatienten ist schwierig zu definieren, und die Folgen einer Exposition sind wahrscheinlich erst langfristig absehbar. Außerdem kann ihre weit verbreitete Präsenz in Wasser nicht nachgewiesen werden, obwohl allgemein anerkannt wird, dass unbeabsichtigte Einleitungen möglich sind. Angesichts dessen ist es derzeit nicht möglich, Grenzen für ihre Anwesenheit in Wasser, das für die Vorbereitung von Dialysierflüssigkeit verwendet wird, zu definieren.

Nanofiltration und Umkehrosmose können viele solche Verbindungen erheblich zurückhalten. Körnige Aktivkohle (en: Granular Activated Carbon, GAC) ist auch sehr wirksam beim Entfernen eines Großteils dieser Chemikalien. Allerdings wird körnige Aktivkohle zwar häufig zum Entfernen von Chlor/Chloramin verwendet, ihre Verwendung beim Entfernen von organischen Kohlenstoffen, Pestiziden und anderen Chemikalien hängt aber von der Größe der Kohlenstofffilter und/oder -betten ab. Die Anwender müssen auf eine angemessene Dimensionierung achten, da die meisten Kohlenstoff-Wertigkeiten schon besetzt sein können und nicht für weitere Entfernungsaktivitäten zur Verfügung stehen.

ANMERKUNG 1 Siehe A.2 für eine Erklärung der angegebenen Werte.

ANMERKUNG 2 Die maximal zulässigen Gehalte an Schadstoffen nach den Tabellen 1 und 2 umfassen die zu erwartende Unsicherheit im Zusammenhang mit den Analyseverfahren nach Tabelle 3.

Wenn das Dialysewasser für die Wiederaufbereitung von Hämodialysatoren verwendet wird (Reinigung, Prüfung und Mischung von Desinfektionsmitteln), ist der Anwender angehalten, dass das Dialysewasser die Anforderungen dieser Internationalen Norm erfüllen muss. Das Dialysewasser sollte am Eingang der Aufbereitungsausrüstung für Dialysatoren gemessen werden.

Tabelle 1 — Maximal zulässige Gehalte an toxischen Chemikalien und Elektrolyten von Dialysierflüssigkeit in Dialysewasser^a

Schadstoff	Maximale Konzentration mg/l ^b
Schadstoffe mit dokumentierter Toxizität bei der Hämodialyse	
Aluminium	0,01
Gesamtchlor ¹	0,1
Kupfer	0,1
Fluorid	0,2
Blei	0,005
Nitrat (als N)	2
Sulfat	100
Zink	0,1

Schadstoff	Maximale Konzentration mg/l ^b
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 Sofern nicht anders angegeben. ¹ Wenn Chlor in Wasser gegeben wird, reagiert ein Teil des Chlors mit organischen Stoffen und Metallen im Wasser und steht nicht für die Desinfektion zur Verfügung (die Chlorzehrung des Wassers). Das verbleibende Chlor ist das gesamte Chlor. Es ist die Summe des freien bzw. nicht gebundenen Chlors und des gebundenen Chlors. Es gibt kein direktes Verfahren für die Messung von Chloramin. Es wird im Allgemeinen durch Messen der Konzentration des gesamten und des freien Chlors und der Berechnen der Differenz festgestellt. Wenn Gesamtchlorprüfungen als einzige Analyse verwendet werden, sollte der maximale Gehalt für Chlor und Chloramin 0,1 mg/l nicht überschreiten. Da es keine Unterscheidung zwischen Chlor und Chloramin gibt, wird hierbei sicher davon ausgegangen, dass das gesamte vorhandene Chlor Chloramin ist. ^e Wenn die Entfernung von Desinfektionsmittel aus der Dialyseausrüstung geprüft wird, ist die Messung von freiem Chlor im Abwasser in den vom Hersteller festgelegten Grenzen akzeptabel.	

Tabelle 2 — Maximal zulässige Gehalte an weiteren Spurenelementen in Dialysewasser

Schadstoff	Maximale Konzentration mg/l
Antimon	0,006
Arsen	0,005
Barium	0,1
Beryllium	0,000 4
Cadmium	0,001
Chrom	0,014
Quecksilber	0,000 2
Selen	0,09
Silber	0,005
Thallium	0,002

4.2.1 Organischer Kohlenstoff, Pestizide und andere Chemikalien

Die Präsenz von organischen Verbindungen wie etwa Pestiziden und polyzyklischen aromatischen Kohlenwasserstoffen sowie anderen Chemikalien wie etwa pharmazeutischen Produkten und endokrinen Disruptoren bezüglich Hämodialysepatienten ist schwer zu definieren. Die Folgen einer Exposition sind wahrscheinlich erst langfristig absehbar und es ist technisch schwierig und teuer, diese Stoffe routinemäßig zu messen. Außerdem kann ihre weit verbreitete Präsenz in Wasser nicht nachgewiesen werden, obwohl allgemein anerkannt wird, dass unbeabsichtigte Einleitungen möglich sind. Angesichts dessen ist es derzeit nicht möglich, Grenzen für ihre Präsenz in Wasser, das für die Vorbereitung von Dialysierflüssigkeit verwendet wird, zu definieren.

Nanofiltration und Umkehrosmose können viele solche Verbindungen erheblich zurückhalten. Körnige Aktivkohle (en: Granular Activated Carbon, GAC) ist auch sehr wirksam beim Entfernen eines Großteils dieser Chemikalien. Allerdings wird körnige Aktivkohle zwar häufig zum Entfernen von Chlor/Chloramin verwendet, ihre Verwendung beim Entfernen von organischen Kohlenstoffen, Pestiziden und anderen Chemikalien hängt aber von der Größe der Kohlenstofffilter und/oder -betten ab. Die Anwender müssen auf eine angemessene Dimensionierung achten, da die meisten Kohlenstoff-Wertigkeiten schon besetzt sein können und nicht für weitere Entfernungsaktivitäten zur Verfügung stehen.

4.3 Mikrobiologische Anforderungen an das Dialysewasser

Die lebensfähige Gesamt-Keimzahl in Dialysewasser muss unter 100 KBE/ml liegen, oder niedriger, wenn von nationalen oder regionalen Gesetzen gefordert. Es muss eine Eingriffsgrenze auf der Grundlage des Wissens über die mikrobielle Dynamik des Systems festgelegt werden. Normalerweise liegt die Eingriffsgrenze bei 50 % des maximal zulässigen Gehalts.

Der Endotoxingehalt in Dialysewasser muss unter 0,25 EU/ml liegen, oder niedriger, wenn von nationalen oder regionalen Gesetzen gefordert. Es ist eine Eingriffsgrenze festzusetzen, die normalerweise bei 50 % des maximal zulässigen Gehalts liegt.

Im Dialysewasser können Pilze (Hefe und fadenförmige Pilze) neben Bakterien und Endotoxin existieren. Weitere Studien über die Präsenz von Pilzen in Hämodialyse-Wassersystemen, ihre Rolle in der Bildung von Biofilm und ihre klinische Bedeutung sind erforderlich, und angesichts dessen werden keine Empfehlungen bezüglich der zulässigen Höchstgrenzen gemacht.

ANMERKUNG Siehe A.1 für eine Historie dieser Anforderungen.

5 Prüfungen der Erfüllung der mikrobiologischen und chemischen Anforderungen

5.1 Mikrobiologie des Dialysewassers

Dort wo die Dialysegeräte an den Wasserverteilungskreis angeschlossen sind, müssen an einem Entnahmepunkt im distalen Segment des Kreises oder an der Einlaufstelle des Wassers in den Mischbehälter Proben entnommen werden.

Die Proben sollten so bald wie möglich nach der Entnahme analysiert werden, um unvorhersehbare Änderungen in der mikrobiellen Population zu vermeiden. Können die Proben nicht innerhalb von 4 h nach der Entnahme analysiert werden, sollten sie frostfrei bei < 10 °C gelagert werden, bis sie bereit für den Transport ins Labor für die Analyse sind. Eine Probenlagerung von mehr als 24 h sollte vermieden werden und der Probenversand sollte in Übereinstimmung mit den Laboranweisungen erfolgen.

Die Bestimmung der lebensfähigen Gesamt-Keimzahlen (Standardplattenzählung) muss mit herkömmlichen, mikrobiologischen Assay-Verfahren (Gussplatten-, Nährbodenplatten-, Membranfilterverfahren) erfolgen. Die Membranfiltration ist das bevorzugte Verfahren für diese Prüfung. Weitere Verfahren können angewendet werden, vorausgesetzt sie wurden angemessen validiert und mit den aufgeführten Verfahren verglichen. Die Verwendung des Verfahrens mit der kalibrierten Impf-Öse ist nicht akzeptabel.

5.2 Prüfverfahren für mikrobielle Schadstoffe

Das Verfahren zur Bestimmung des mikrobiellen Schadstoffgehalts kann Tabelle 3 entnommen werden. Diese Verfahren liefern nur eine relative Angabe der bakteriellen Keimbelastung und kein absolutes Maß.

Empfohlene Verfahren und Kultivierungsbedingungen können auch ISO 23500-4 und ISO 23500-5 sowie diesem Dokument (Tabelle 3) entnommen werden. Das angegebene Verfahren verwendet Trypton-Glucose-Extrakt-Agar (TGEA) und R2A-Agar (R2A), bei 17 °C bis 23 °C für einen Zeitraum von 7 Tagen inkubiert, und Trypticase-Soja-Agar (TSA) bei einer Inkubationstemperatur von 35 °C bis 37 °C und einer Inkubationsdauer von 48 h. [46] Der Hintergrund für die Einbeziehung von TSA für Standardwasser und Standard-Dialysierflüssigkeit, die in der Standard-Dialyse verwendet werden, wird detailliert in ISO 23500-3 Anhang A.3 erläutert.

Verschiedene Medienarten und Inkubationszeiträume können zu schwankenden Koloniekonzentrationen und erhaltenen Arten von Mikroorganismen führen. (46, 43, 51, Es hat sich in vorherigen Studien gezeigt, dass die Verwendung von R2A-Agar (R2A) zu höheren Keimzahlen als Trypticase-Soja-Agar (TSA) in Proben von Wasser und Dialysierflüssigkeiten führt. (51, 49, 57) In einer neueren Veröffentlichung aus dem Jahr 2016 gaben die Autoren an, dass es keine bedeutenden Unterschiede bei Vergleichen der bakteriellen Belastung von Standard-Dialysewasser und Standard-Dialysierflüssigkeit gibt. Es ergaben sich Keimzahlen von ≥ 50 CFU/ml bei einem Assay mit R2A und TSA unter den unten angegebenen Bedingungen. (46) Vergangene Studien mit Trypton-Glucose-Extrakt-Agar (TGEA), bei 17 °C bis 23 °C für einen Zeitraum von 7 Tagen inkubiert, ergaben auch höhere Keimzahlen als TSA (126). Maltais et al (46) zeigten in ihrem Vergleich dieses Mediums mit TSA, dass sich der Anteil von Standard-Dialysewasserproben, die Keimzahlen von ≥ 50 KBE/ml ergaben, erheblich von dem unterschied, der sich bei Verwendung von TSA bei einer Inkubationstemperatur von 35 °C bis 37 °C und einer Inkubationsdauer von 48 Stunden ($p = 0,001$) ergab. Die Anteile von Dialysierflüssigkeitsproben, in denen die mikrobielle Belastung ≥ 50 KBE/ml betrug, unterschieden sich nicht erheblich bei den beiden Medien und Inkubationsbedingungen.

Die Auswahl des Kulturmediums und der Inkubationsdauer sollte auf der zu analysierenden Flüssigkeitsart basieren, z. B. Standard-Dialysierflüssigkeit, für die Vorbereitung von Standard-Dialysierflüssigkeit verwendetes Wasser, ultrareine Dialysierflüssigkeit, für die Vorbereitung von ultrareiner Dialysierflüssigkeit verwendetes Wasser oder für Online-Therapien wie etwa Hämodiafiltration verwendete Flüssigkeit. Die Auswahl des Verfahrens sollte auf der Analyse der Vor- und Nachteile sowie der Empfindlichkeit der oben genannten Verfahren beruhen. Bei der Entscheidung für eine längere Inkubationsdauer sollte zwischen der Notwendigkeit rechtzeitiger Informationen einerseits und der Art der erforderlichen Korrekturmaßnahmen bei Überschreitung der Alarm- oder Eingriffsgrenze mit der Rückgewinnung der relevanten Mikroorganismen andererseits abgewogen werden. Die Vorteile einer längeren Inkubationsdauer wie z. B. die Rückgewinnung geschädigter Mikroorganismen, langsam wachsender Mikroorganismen oder anspruchsvollerer Mikroorganismen sollte abgewogen werden gegen die Notwendigkeit einer rechtzeitigen Untersuchung und das Ergreifen von Korrekturmaßnahmen sowie die Fähigkeit dieser Mikroorganismen, sich schädlich auf Produkte oder Prozesse auszuwirken [z. B. Patientensicherheit] [76].

Alternative Medien, Inkubationsbedingungen und Koloniezählzeiten können verwendet werden, wenn sie gegen die aktuell empfohlenen Verfahren validiert wurden. Blut- oder Schokoladenagar darf nicht verwendet werden.

Derzeit gibt es keine Anforderungen an die routinemäßige Überwachung der Präsenz von Pilzen (d. h. Hefe und fadenförmige Pilze), die neben anderen mikrobiellen Spezies existieren können. Wenn jedoch die Angabe ihrer Präsenz erforderlich ist, ist die Membranfiltration das bevorzugte Verfahren für den Erhalt einer Probe, die sich für die Analyse eignet. Als Nährmedien sollten Sabouraud oder Malzextrakttagarmen (MEA) verwendet werden. Andere Medien, die nachweislich gleichwertige Ergebnisse liefern, können auch verwendet werden. Es werden eine Inkubationstemperatur von 17 bis 23 °C und eine Inkubationsdauer von 168 Stunden (7 Tagen) empfohlen. Es dürfen andere Inkubationsdauern und -temperaturen verwendet werden, sofern nachgewiesen wurde, dass solche Verfahren gleichwertige Ergebnisse liefern.

Die Präsenz von Endotoxinen muss durch einen *Limulus*-Amöbozyten-Lysat-(LAL-)Assay oder ein anderes validiertes Verfahren bestimmt werden.

Tabelle 3 — Kultivierungsverfahren

Kulturmedium	Inkubationstemperatur	Inkubationsdauer
Trypton-Glucose-Extrakt-Agar (TGEA)	17 °C bis 23 °C	7 Tage
R2A-Agar (R2A)	17 °C bis 23 °C	7 Tage
Sabouraud oder Malzextrakt-Agar ^A	17 °C bis 23 °C	7 Tage
Trypticase-Soja-Agar (TSA)	35 °C bis 37 °C	48 Stunden

^A vorgesehen für die Quantifizierung von Hefe und fadenförmigen Pilzen.
Derzeit gibt es in dieser Norm keine Anforderungen an ihre routinemäßige Überwachung. Sie sind aus Gründen der Vollständigkeit aufgenommen worden.

5.3 Prüfverfahren für chemische Schadstoffe

Die Einhaltung der Anforderungen nach Tabelle 1 kann durch die Verwendung chemischer Analyseverfahren nachgewiesen werden, die durch ISO, die American Public Health Association [6], die US Environmental Protection Agency [52] oder in anwendbaren Pharmakopöen angeführt werden, oder durch andere gleichwertige validierte Analyseverfahren.

Die Einhaltung der Anforderungen nach Tabelle 2 kann auf eine von drei Arten nachgewiesen werden:

- Sofern die entsprechenden Prüfungen verfügbar sind, können die einzelnen Schadstoffe nach Tabelle 2 unter Anwendung chemischer Analyseverfahren bestimmt werden, die durch ISO, die American Public Health Association [6] oder die US Environmental Protection Agency [52] angeführt werden, oder durch andere gleichwertige Analyseverfahren.
- Sind die Prüfungen auf die einzelnen Spurenelemente nach Tabelle 2 nicht verfügbar und es kann nachgewiesen werden, dass das Quellenwasser die durch die WHO oder durch lokal gültige Verordnungen definierten Normen für Trinkwasser erfüllt, kann eine Analyse auf des Gesamtgehalts an Schwermetallen durchgeführt werden, wobei der maximal zulässige Gehalt 0,1 mg/l beträgt.
- Steht keine dieser Optionen zur Verfügung, können die Anforderungen nach Tabelle 2 erfüllt werden, indem Wasser, das nachweislich die durch die WHO (siehe Referenzdokument 55) oder durch lokal gültige Verordnungen definierten Normen für Trinkwasser erfüllt, sowie ein Umkehrosmosesystem verwendet wird, dessen Zurückweisung > 90 % beträgt, nachgewiesen auf der Grundlage der Leitfähigkeit, des spezifischen Widerstands oder des TDS. Die Proben sind am Ende der Wasserreinigungskaskade oder am entferntesten Punkt in jedem Wasserverteilungskreis zu entnehmen.

In Tabelle 3 werden geeignete Prüfverfahren für jeden Schadstoff zusammen mit einer entsprechenden Verweisung aufgeführt.

Tabelle 4 — Analytische Prüfverfahren für chemische Schadstoffe

Schadstoff	Analyseverfahren	Verweisung, Nummer des Verfahrens
Aluminium	Massenspektrometrie mit induktiv gekoppeltem Plasma oder Atomabsorption (elektrothermisch)	ISO 17294-2:2003 American Public Health Assn, #3113
Antimon	Massenspektrometrie mit induktiv gekoppeltem Plasma oder Atomabsorption (Plattform)	ISO 17294-2:2003 US EPA, #200.9
Arsen	Massenspektrometrie mit induktiv gekoppeltem Plasma oder Atomabsorption (gasförmige Hydride)	ISO 17294-2:2003 American Public Health Assn, #3114
Barium	Massenspektrometrie mit induktiv gekoppeltem Plasma oder Atomabsorption (elektrothermisch)	ISO 17294-2:2003 American Public Health Assn, #3113
Beryllium	Massenspektrometrie mit induktiv gekoppeltem Plasma oder Atomabsorption (Plattform)	ISO 17294-2:2003 US EPA, #200.9
Cadmium	Massenspektrometrie mit induktiv gekoppeltem Plasma oder Atomabsorption (elektrothermisch)	ISO 17294-2:2003 American Public Health Assn, #3113
Calcium	Massenspektrometrie mit induktiv gekoppeltem Plasma oder Titration mit EDTA (Ethylendiamintetraessigsäure) oder Atomabsorption (direkte Aspiration) oder ionenspezifische Elektrode	ISO 17294-2:2003 American Public Health Assn, #3500-Ca D American Public Health Assn, #3111B
Gesamtchlor	Titrimetrisches Verfahren mit DPD (N-Diethyl-p-Phenyldiamin) zur Bestimmung von Eisen oder kolorimetrisches Verfahren mit DPD (N-Diethyl-p-Phenylenediamin) Kolorimetrisches Verfahren mit Thio-Michler- Keton (TMK/MTK)	American Public Health Assn, #4500-Cl F American Public Health Assn, #4500-Cl G
Chrom	Massenspektrometrie mit induktiv gekoppeltem Plasma oder Atomabsorption (elektrothermisch)	ISO 17294-2:2003 American Public Health Assn, #3113

Schadstoff	Analyseverfahren	Verweisung, Nummer des Verfahrens
Kupfer	Massenspektrometrie mit induktiv gekoppeltem Plasma oder Atomabsorption (direkte Aspiration) oder Neocuproin-Verfahren	ISO 17294-2:2003 American Public Health Assn, #3111 American Public Health Assn, #3500-Cu D
Fluorid	Ionenchromatographie oder Verfahren mit ionenselektiver Elektrode oder Verfahren mit Natrium 2-(Parasulfophenylazo)-1,8-dihydroxy-3,6- naphthalindisulfonsäure (SPADNS)	ISO 10304-1:2007 ISO 10359-1:1992 American Public Health Assn, #4500-F ⁻ C American Public Health Assn, #4500-F ⁻ D
Blei	Massenspektrometrie mit induktiv gekoppeltem Plasma Atomabsorption (elektrothermisch)	ISO 17294-2:2003 American Public Health Assn, #3113
Magnesium	Massenspektrometrie mit induktiv gekoppeltem Plasma oder Atomabsorption (direkte Aspiration) Ionenchromatographie	ISO 17294-2:2003 American Public Health Assn, #3111 EPA 300.7:1986
Quecksilber	Flammenloses Kaltdampfverfahren (Atomabsorption)	American Public Health Assn, #3112
Nitrat	Ionenchromatographie oder Spektrophotometrisches Verfahren mit Sulfosalicylsäure oder Cadmiumreduktionsverfahren	ISO 10304-1:2007 ISO 7890-3:1988 American Public Health Assn, #4500-NO ₃ E
Kalium	Massenspektrometrie mit induktiv gekoppeltem Plasma oder Atomabsorption (direkte Aspiration) oder flammenphotometrisches Verfahren oder ionenspezifische Elektrode	ISO 17294-2:2003 American Public Health Assn, #3111 American Public Health Assn, #3500-K D American Public Health Assn, #3500-K E
Selen	Massenspektrometrie mit induktiv gekoppeltem Plasma oder Atomabsorption (gasförmige Hydride) oder Atomabsorption (elektrothermisch)	ISO 17294-2:2003 American Public Health Assn, #3114 American Public Health Assn, #3113
Silber	Massenspektrometrie mit induktiv gekoppeltem Plasma oder Atomabsorption (elektrothermisch)	ISO 17294-2:2003 American Public Health Assn, #3113
Natrium	Massenspektrometrie mit induktiv gekoppeltem Plasma oder Atomabsorption (direkte Aspiration) oder flammenphotometrisches Verfahren oder ionenspezifische Elektrode	ISO 17294-2:2003 American Public Health Assn, #3111 American Public Health Assn, #3500-Na D