

DIN EN ISO 23500-3



ICS 11.040.40

Entwurf

Einsprüche bis 2023-01-18
Vorgesehen als Ersatz für
DIN EN ISO 23500-3:2019-11

**Herstellung und Qualitätsmanagement von Flüssigkeiten für die
Hämodialyse und verwandte Therapien –
Teil 3: Wasser für die Hämodialyse und verwandte Therapien
(ISO/DIS 23500-3:2022);
Deutsche und Englische Fassung prEN ISO 23500-3:2022**

Preparation and quality management of fluids for haemodialysis and related therapies –
Part 3: Water for haemodialysis and related therapies (ISO/DIS 23500-3:2022);
German and English version prEN ISO 23500-3:2022

Préparation et management de la qualité des liquides d'hémodialyse et de thérapies
annexes –
Partie 3: Eau pour hémodialyse et thérapies apparentées (ISO/DIS 23500-3:2022);
Version allemande et anglaise prEN ISO 23500-3:2022

Anwendungswarnvermerk

Dieser Norm-Entwurf mit Erscheinungsdatum 2022-11-18 wird der Öffentlichkeit zur Prüfung und Stellungnahme vorgelegt.

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

Stellungnahmen werden erbeten

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

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

Gesamtumfang 56 Seiten

DIN-Normenausschuss Medizin (NAMed)

Nationales Vorwort

Dieses Dokument (prEN ISO 23500-3:2022) wurde vom Technischen Komitee ISO/TC 150 „Implants for surgery“ in Zusammenarbeit mit dem Technischen Komitee CEN/TC 205 „Nicht aktive Medizinprodukte“ erarbeitet, dessen Sekretariat von DIN (Deutschland) gehalten wird.

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

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

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

ISO 10304-1	siehe	DIN EN ISO 10304-1
ISO 17294-2	siehe	DIN EN ISO 17294-2
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

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

Änderungen

Gegenüber DIN EN ISO 23500-3:2019-11 wurden folgende Änderungen vorgenommen:

- a) Aufnahme von alternativen Wasserbehandlungstechnologien (z. B. Reverse Osmose Vorbehandlung mit Ultrafiltration);
- b) Aufnahme von alternativen zu klassischen analytischen Verfahren [Prüfung auf Endotoxins mittels rFC(tp)].

Nationaler Anhang NA (informativ)

Literaturhinweise

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

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

DIN EN ISO 23500-1, *Herstellung und Qualitätsmanagement von Flüssigkeiten für die Hämodialyse und verwandte Therapien — Teil 1: Allgemeine Anforderungen*

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

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

– *Entwurf* –

E DIN EN ISO 23500-3:2022-12

– Leerseite –

Herstellung und Qualitätsmanagement von Flüssigkeiten für die Hämodialyse und verwandte Therapien – Teil 3: Wasser für die Hämodialyse und verwandte Therapien (ISO/DIS 23500-3:2022)

Preparation and quality management of fluids for haemodialysis and related therapies – Part 3: Water for haemodialysis and related therapies (ISO/DIS 23500-3:2022)

Préparation et management de la qualité des liquides d'hémodialyse et de thérapies annexes – Partie 3: Eau pour hémodialyse et thérapies apparentées (ISO/DIS 23500-3:2022)

Inhalt

	Seite
Europäisches Vorwort	3
Vorwort	4
Einleitung	5
1 Anwendungsbereich	6
2 Normative Verweisungen	6
3 Begriffe	6
4 Anforderungen	6
4.1 Anforderungen an die Qualität des Dialysewassers	6
4.2 Anforderungen hinsichtlich chemischer Schadstoffe	6
4.2.1 Allgemeines	6
4.2.2 Organischer Kohlenstoff, Pestizide und andere Chemikalien	8
4.3 Mikrobiologische Anforderungen an das Dialysewasser	8
5 Prüfungen der mikrobiologischen und chemischen Anforderungen	9
5.1 Mikrobiologie des Dialysewassers	9
5.2 Prüfverfahren für mikrobielle Schadstoffe	9
5.3 Prüfverfahren für chemische Schadstoffe	11
Anhang A (informativ) Begründung für die Entwicklung und die Bestimmungen dieses Dokuments	14
A.1 Allgemeines	14
A.2 Speisewasser	14
A.3 Chemische Schadstoffe im Dialysewasser	15
A.3.1 Allgemeines	15
A.3.2 Chemikalien mit bekannter Toxizität für Dialysepatienten	15
A.3.3 Physiologische Substanzen	17
A.3.4 Spurenmetalle und andere Verbindungen	17
A.4 Mikrobiologie des Dialysewassers	20
Literaturhinweise	23

Tabellen

Tabelle 1 — Maximal zulässige Gehalte an toxischen Chemikalien und Elektrolyten von Dialysierflüssigkeit in Dialysewasser ^a	7
Tabelle 2 — Maximal zulässige Gehalte an weiteren Spurenelementen in Dialysewasser	8
Tabelle 3 — Kultivierungsverfahren	10
Tabelle 4 — Analytische Prüfverfahren für chemische Schadstoffe	11

Europäisches Vorwort

Dieses Dokument (prEN ISO 23500-3:2022) wurde vom Technischen Komitee ISO/TC 150 „Implants for surgery“ in Zusammenarbeit mit dem Technischen Komitee CEN/TC 205 „Nicht aktive Medizinprodukte“ erarbeitet, dessen Sekretariat von DIN gehalten wird.

Dieses Dokument ist derzeit zur parallelen Umfrage vorgelegt.

Dieses Dokument wird EN ISO 23500-3:2019 ersetzen.

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

Anerkennungsnotiz

Der Text von ISO/DIS 23500-3:2022 wurde von CEN als prEN ISO 23500-3:2022 ohne irgendeine Abänderung genehmigt.

Vorwort

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

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

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

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

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

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

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

- Die Verwendung der WHO-Trinkwasserleitlinie als Referenz für die Trinkwasserqualität, die die zuvor verwendeten EPA-Wasserqualitätsanforderungen ersetzt.
- Die Überarbeitung der Liste chemischer Verunreinigungen anderer Spurenelemente in Dialysewasser mit dem Ergebnis, dass Thallium von der Liste der Verunreinigungen gestrichen wurde, da es keine veröffentlichten Studien gibt, die darauf hinweisen, dass diese Verunreinigung im Rahmen der Hämodialyse von besonderer Bedeutung ist.
- Die Einbeziehung von Alternativen zu den klassischen mikrobiellen Analysemethoden [Endotoxintest mit rFC (tp)].

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

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

Einleitung

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

Dieses Dokument 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 semi-permeable Membran des Hämodialysators oder Hämodiafilters mehr als 500l Wasser je Woche aussetzen. Gesunde Personen haben selten eine orale Aufnahme von mehr als 12l je Woche. Diese über 40-fache Zunahme der Exposition erfordert eine Kontrolle und regelmäßige Überwachung der Wasserqualität, um Überschreitungen bekannter oder mutmaßlicher Schadstoffe zu vermeiden. Da die Erkenntnisse über mögliche Schäden über lange Zeiträume durch Spurenelemente und Verunreinigungen mikrobiologischen Ursprungs noch zunehmen und Techniken zur Aufbereitung von Trinkwasser ständig weiterentwickelt werden, wird dieses Dokument weiterentwickelt und entsprechend präzisiert. Die physiologischen Wirkungen durch organische Verunreinigungen in Dialysewasser sind wichtige Forschungsgebiete, jedoch ist die Wirkung solcher Verunreinigungen auf Patienten, die eine regelmäßige Dialysebehandlung erhalten 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 diesem Dokument werden die zum Zeitpunkt der Veröffentlichung gängigen Messtechniken genannt. Weitere Standardverfahren können angewendet werden, vorausgesetzt sie wurden angemessen validiert und sind mit den aufgeführten Verfahren vergleichbar.

Die fertige Dialysierflüssigkeit wird aus Konzentraten oder Salzen erzeugt, die nach ISO 23500-4 hergestellt, verpackt und gekennzeichnet werden, gemischt mit Wasser, das die Anforderungen dieses Dokuments 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 jeweils verwendeten Flüssigkeiten kennen.

Dieses Dokument richtet sich an Hersteller und Anbieter von Wasseraufbereitungssystemen sowie an Hämodialyseeinrichtungen.

Begründung für die Entwicklung und die Bestimmungen dieses Dokuments sind in Anhang A aufgeführt.

1 Anwendungsbereich

Dieses Dokument legt Mindestanforderungen an Wasser fest, das in der Hämodialyse und in verwandten Therapien verwendet werden soll.

Dieses Dokument erfasst Wasser, das in der Herstellung von Konzentraten, Dialysierflüssigkeiten für die Hämodialyse, die Hämodiafiltration, die Hämofiltration und die Wiederaufbereitung von Hämodialysatoren verwendet werden soll.

Dieses Dokument gilt nicht für den Betrieb von Wasseraufbereitungsanlagen und die endgültige Mischung von aufbereitetem Wasser mit Konzentraten, um Dialysierflüssigkeit herzustellen. Dafür ist alleinig das Dialyse-Fachpersonal verantwortlich. Dieses Dokument gilt nicht für Dialysierflüssigkeits-Aufbereitungssysteme.

2 Normative Verweisungen

Die folgenden Dokumente werden im Text in solcher Weise in Bezug genommen, dass einige Teile davon oder ihr gesamter Inhalt Anforderungen des vorliegenden Dokuments darstellen. Bei datierten Verweisungen gilt nur die in Bezug genommene Ausgabe. Bei undatierten Verweisungen gilt die letzte Ausgabe des in Bezug genommenen Dokuments (einschließlich aller Änderungen).

ISO 23500-1, *Preparation and quality management of fluids for haemodialysis and related therapies — Part 1: General requirements*

3 Begriffe

Für die Anwendung dieses Dokuments gelten die Begriffe nach ISO 23500-1.

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

- ISO Online Browsing Platform: verfügbar unter <https://www.iso.org/obp>
- IEC Electropedia: verfügbar unter <https://www.electropedia.org/>

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 regelmäßig überwacht werden.

ANMERKUNG In diesem Dokument 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 oder Brunnen stammt, können die Verschmutzungsgrade nicht so streng kontrolliert werden.

4.2 Anforderungen hinsichtlich chemischer Schadstoffe

4.2.1 Allgemeines

Das Dialysewasser darf keine chemischen Schadstoffe in Konzentrationen oberhalb der in Tabelle 1 und Tabelle 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 Produkten und endokrine 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, festzulegen.

Nanofiltration und Umkehrosmose sind in der Lage viele solcher Verbindungen erheblich zurückzuhalten. 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.3 für eine Erklärung der angegebenen Werte.

ANMERKUNG 2 Die maximal zulässigen Gehalte an Schadstoffen nach Tabelle 1 und Tabelle 2 umfassen die zu erwartende Unsicherheit im Zusammenhang mit den Analyseverfahren nach Tabelle 4.

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 in diesem Dokument 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
Üblicherweise in der Dialysierflüssigkeit vorliegende Elektrolyte	
Calcium	2 (0,05 mmol/l)
Magnesium	4 (0,15 mmol/l)
Kalium	8 (0,2 mmol/l)

Tabelle 1 (*fortgesetzt*)

Schadstoff	Maximale Konzentration mg/L ^b
Natrium	70 (3,0 mmol/l)
<p>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.</p> <p>Es gibt keine direkte Methode zur Messung von Chloramin. Der Gehalt wird im Allgemeinen durch Messung der Konzentrationen an gesamtem und freiem Chlor und Berechnung der Differenz ermittelt. Wenn Prüfungen für den Gesamtchlorgehalt als einzige Analyseart verwendet werden, darf der maximale Gehalt sowohl für Chlor als auch für Chloramin 0,1 mg/l nicht überschreiten. Da kein Unterschied zwischen Chlor und Chloramin gemacht wird, wird auf diese Weise sicherheitshalber angenommen, dass das gesamte vorhandene Chlor in Form von Chloramin vorliegt.</p>	
<p>^a Der für die Dialyse zuständige Arzt trägt die letztendliche Verantwortung, die Qualität des für die Dialyse verwendeten Wassers sicherzustellen.</p> <p>^b Sofern nicht anders angegeben.</p>	

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

4.2.2 Organischer Kohlenstoff, Pestizide und andere Chemikalien

Die Wirkungen von organischen Verbindungen, wie etwa Pestiziden und polyzyklischen aromatischen Kohlenwasserstoffen, sowie anderen Chemikalien wie etwa pharmazeutischen Produkten und endokrinen Disruptoren auf Hämodialysepatienten sind 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 sind keine Nachweise dafür vorhanden, dass diese Stoffe im Wasser weit verbreitet sind, obwohl allgemein anerkannt wird, dass unbeabsichtigte Einleitungen möglich sind. Angesichts dessen ist es derzeit nicht möglich, Grenzen für ihre Gegenwart in Wasser, das für die Vorbereitung von Dialysierflüssigkeit verwendet wird, zu definieren.

4.3 Mikrobiologische Anforderungen an das Dialysewasser

Die lebensfähige Gesamtkeimzahl in Dialysewasser muss unter 100 KBE/ml liegen, oder niedriger, wenn von nationalen oder regionalen Gesetzen gefordert. Es muss auf Grundlage der Kenntnis der mikrobiellen Dynamik des Systems eine Eingriffsgrenze 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 Endotoxinen koexistieren. Weitere Studien über das Vorhandensein von Pilzen in Hämodialyse-Wassersystemen, ihre Rolle bei der Biofilmbildung und ihre klinische Bedeutung sind erforderlich. Angesichts dessen werden keine Empfehlungen bezüglich der zulässigen Höchstgrenzen gemacht.

ANMERKUNG Siehe A.4 für den Hintergrund dieser Anforderungen.

5 Prüfungen der mikrobiologischen und chemischen Anforderungen

5.1 Mikrobiologie des Dialysewassers

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

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 $< 10\text{ °C}$ 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 Gesamtkeimzahlen (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 sind mit den aufgeführten Verfahren vergleichbar. 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 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 und einer Inkubation von sieben Tagen, und Trypticase-Soja-Agar (TSA) bei einer Inkubationstemperatur von 35 °C bis 37 °C und einer Inkubation von 48 h [11]. Der Hintergrund für die Einbeziehung von TSA für Wasser und Dialysierflüssigkeit, die in der Standard-Dialyse verwendet werden, wird detailliert in A.4 erläutert.

Verschiedene Medienarten und Inkubationszeiträume können zu schwankenden Koloniekonzentrationen und erhaltenen Arten von Mikroorganismen führen [11–13]. 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 [13–15]. In einer neueren Veröffentlichung gaben die Autoren an, dass es bei Vergleichen der mikrobiellen Belastung von Wasser und Dialysierflüssigkeit die für die Standarddialyse verwendet werden keine bedeutenden Unterschiede gibt. Es ergaben sich Keimzahlen von $\geq 50\text{ KBE/ml}$ bei einem Assay mit R2A und TSA nach Bedingungen wie im vorhergehenden Absatz dieses Unterabschnitts angegeben [11].

Vergangene Studien mit Trypton-Glucose-Extrakt-Agar (TGEA), bei 17 °C bis 23 °C und einer Inkubation von sieben Tagen, ergaben auch höhere Keimzahlen als TSA [16]. Maltais et al. [11] zeigten in ihrem Vergleich dieses Mediums mit TSA, dass sich der Anteil von Standard-Dialysewasserproben, die Keimzahlen von $\geq 50\text{ KBE/ml}$ 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. Nach der Pharmacopeia der Vereinigten Staaten sollte „bei der Entscheidung für eine längere Inkubationsdauer 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).

Andere Verfahren dürfen verwendet werden, wenn sie angemessen validiert wurden und mit den aufgeführten Verfahren vergleichbar sind. Blut- oder Schokoladenagar darf nicht verwendet werden.

Derzeit gibt es keine Anforderungen an die routinemäßige Überwachung des Vorhandenseins von Pilzen (d. h. Hefen und fadenförmige Pilze), die neben anderen mikrobiellen Spezies existieren können. Wenn jedoch der Nachweis ihres Vorhandenseins erforderlich ist, ist die Membranfiltration das bevorzugte Verfahren für den Erhalt einer Probe, die sich für die Analyse eignet. Als Nährmedien sollten Sabouraud- oder Malzextraktagarmedien (MEA) verwendet werden. Andere Verfahren dürfen verwendet werden, wenn sie angemessen validiert wurden und mit den aufgeführten Verfahren vergleichbar sind. Es werden eine Inkubationstemperatur von 17 °C bis 23 °C und eine Inkubationsdauer von 168 Stunden (7 d) empfohlen. Andere Inkubationszeiten und Temperaturen können verwendet werden, wenn nachgewiesen werden konnte, dass die Verfahren angemessen validiert wurden und mit den aufgeführten Verfahren vergleichbar sind.

Mikrobielle Endotoxine werden mit dem Limulus-Amöbozyten-Lysat-Test (LAL) untersucht. In den aktuellen Arzneibüchern [USP, europäisches und japanisches Arzneibuch] werden unterschiedliche Testverfahren angeführt.

Der am häufigsten verwendete Test für bakterielle Endotoxine, der LAL-Test (Limulus-Amöbozyten-Lysat-Test), basiert auf der humoralen Gerinnungskaskade des Hufeisenkrebses *Limulus polyphemus*. Das erste Enzym in dieser Gerinnungskaskade reagiert mit Endotoxin und heißt Faktor C. Dieser Faktor wird inzwischen rekombinant (biotechnologisch) hergestellt und als rFC-Test von mehreren Herstellern zur Bestimmung bakterieller Endotoxine angeboten. Im Vergleich zum LAL-Test hat sich der rFC-Test als mindestens genauso empfindlich und zuverlässig, aber weniger anfällig für bestimmte Störfaktoren und Chargenschwankungen gezeigt. Aufgrund der biotechnologischen Produktion werden keine lebenden Tiere als Blutspender benötigt.

Dieses neue Verfahren wurde in das Europäische Arzneibuch aufgenommen (2.6.32 "Test auf bakterielle Endotoxine mit rekombinantem Faktor C (rFC)") und soll auch in das Arzneibuch der Vereinigten Staaten aufgenommen werden (<1085.1> Verwendung rekombinanter Reagenzien im Test auf bakterielle Endotoxine — photometrische und fluorometrische Methoden mit rekombinant gewonnenen Reagenzien).

Tabelle 3 — Kultivierungsverfahren

Kulturmedium	Inkubationstemperatur	Inkubationsdauer
Trypton-Glucose-Extrakt-Agar (TGEA)	17 °C bis 23 °C	7 d
R2A-Agar (R2A)	17 °C bis 23 °C	7 d

Tabelle 3 (fortgesetzt)

Kulturmedium	Inkubationstemperatur	Inkubationsdauer
Sabouraud oder Malzextrakt-Agar ^a	17 °C bis 23 °C	7 d
Trypticase-Soja-Agar (TSA) ^b	35 °C bis 37 °C	48 h
^a Vorgesehen für die Quantifizierung von Hefe und fadenförmigen Pilzen. Derzeit gibt es in diesem Dokument keine Anforderungen an ihre routinemäßige Überwachung. Sie sind aus Gründen der Vollständigkeit aufgenommen worden.		
^b Die Verwendung von TSA wurde nur für Dialysewasser und Standard-Dialyseflüssigkeit validiert [11].		

5.3 Prüfverfahren für chemische Schadstoffe

Die Einhaltung der Anforderungen nach den Tabellen 1 und Tabelle 2 kann mit den in Tabelle 4 aufgeführten chemischen Analysemethoden oder mit einer anderen gleichwertigen validierten Analysemethode nachgewiesen werden. Ist eine Untersuchung auf die einzelnen in Tabelle 2 aufgeführten Spurenelemente nicht möglich und kann nachgewiesen werden, dass das Quellwasser den von der WHO oder den örtlichen Vorschriften [10] festgelegten Normen für Trinkwasser entspricht, kann eine Analyse auf Gesamtschwermetalle mit einem zulässigen Höchstwert von 0,1 mg/L durchgeführt werden. Steht keine dieser Optionen zur Verfügung, kann die Einhaltung der Anforderungen nach der Tabelle 2 durch die Verwendung von Wasser erreicht werden, das nachweislich den Trinkwasseranforderungen der WHO oder der örtlichen Vorschriften entspricht, sowie durch ein Umkehrosmosesystem mit einer Rückhaltung von > 90 % auf der Grundlage von Leitfähigkeit, Widerstand oder TDS. Die Proben sind am Ende der Wasserreinigungskaskade oder am entferntesten Punkt jedes Wasserverteilungskreislaufs zu entnehmen.

Tabelle 4 — Analytische Prüfverfahren für chemische Schadstoffe

Schadstoff	Analyseverfahren	Verweisung, Nummer des Verfahrens
Aluminium	Massenspektrometrie mit induktiv gekoppeltem Plasma oder Atomabsorption (elektrothermisch)	ISO 17294-2:2016 American Public Health Assn, #3113
Antimon	Massenspektrometrie mit induktiv gekoppeltem Plasma oder Atomabsorption (Plattform)	ISO 17294-2:2016 US EPA, #200.9
Arsen	Massenspektrometrie mit induktiv gekoppeltem Plasma oder Atomabsorption (gasförmige Hydride)	ISO 17294-2:2016 American Public Health Assn, #3114
Barium	Massenspektrometrie mit induktiv gekoppeltem Plasma oder Atomabsorption (elektrothermisch)	ISO 17294-2:2016 American Public Health Assn, #3113
Beryllium	Massenspektrometrie mit induktiv gekoppeltem Plasma oder Atomabsorption (Plattform)	ISO 17294-2:2016 US EPA, #200.9
Cadmium	Massenspektrometrie mit induktiv gekoppeltem Plasma oder Atomabsorption (elektrothermisch)	ISO 17294-2:2016 American Public Health Assn, #3113

Tabelle 4 (fortgesetzt)

Schadstoff	Analyseverfahren	Verweisung, Nummer des Verfahrens
Calcium	Massenspektrometrie mit induktiv gekoppeltem Plasma oder Titration mit EDTA (Ethylendiamintetraessigsäure) oder Atomabsorption (direkte Aspiration) oder ionenspezifische Elektrode	ISO 17294-2:2016 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)	American Public Health Assn, #4500-Cl F American Public Health Assn, #4500-Cl G
	kolorimetrisches Verfahren mit Thio-Michler-Keton (TMK/MTK)	
Chrom	Massenspektrometrie mit induktiv gekoppeltem Plasma oder Atomabsorption (elektrothermisch)	ISO 17294-2:2016 American Public Health Assn, #3113
Kupfer	Massenspektrometrie mit induktiv gekoppeltem Plasma oder Atomabsorption (direkte Aspiration) oder Neocuproin-Verfahren	ISO 17294-2:2016 American Public Health Assn, #3111 American Public Health Assn, #3500-Cu D
Fluorid	Ionenchromatographie oder	ISO 10304-1:2007 ISO 10359-1:1992 American Public Health Assn, #4500-F ⁻ C American Public Health Assn, #4500-F ⁻ D
	Verfahren mit ionenselektiver Elektrode oder Verfahren mit Natrium 2-(Parasulfophenylazo)-1,8-dihydroxy-3,6-naphthalindisulfonsäure (SPADNS)	
Blei	Massenspektrometrie mit induktiv gekoppeltem Plasma Atomabsorption (elektrothermisch)	ISO 17294-2: 2016 American Public Health Assn, #3113
Magnesium	Massenspektrometrie mit induktiv gekoppeltem Plasma oder Atomabsorption (direkte Aspiration) Ionenchromatographie	ISO 17294-2:2016 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 17294-2:2016 American Public Health Assn, #3111 American Public Health Assn, #3500-K D American Public Health Assn, #3500-KE

Tabelle 4 (fortgesetzt)

Schadstoff	Analyseverfahren	Verweisung, Nummer des Verfahrens
Selen	Massenspektrometrie mit induktiv gekoppeltem Plasma oder Atomabsorption (gasförmige Hydride) oder Atomabsorption (elektrothermisch)	ISO 17294-2:2016 American Public Health Assn, #3114 American Public Health Assn, #3113
Silber	Massenspektrometrie mit induktiv gekoppeltem Plasma oder Atomabsorption (elektrothermisch)	ISO 17294-2:2016 American Public Health Assn, #3113
Natrium	Massenspektrometrie mit induktiv gekoppeltem Plasma oder Atomabsorption (direkte Aspiration) oder flammenphotometrisches Verfahren oder ionenspezifische Elektrode	ISO 17294-2: 2016 American Public Health Assn, #3111 American Public Health Assn, #3500-Na D
Sulfat	Ionenchromatographie oder turbidimetrisches Verfahren	ISO 10304-1:2007 American Public Health Assn, #4500-SO ₄ ²⁻ - E
Gesamtgehalt an Schwermetallen	kolorimetrisch	Europäische Pharmakopöe, 2.4.8 US Pharmacopoeia, <231>
Zink	Massenspektrometrie mit induktiv gekoppeltem Plasma oder Atomabsorption (direkte Aspiration) oder Verfahren mit Dithizon	ISO 17294-2:2016 American Public Health Assn, #3111 American Public Health Assn, #3500-Zn D