DIN EN ISO 23500-5

ICS 11.040.40

Einsprüche bis 2017-06-21
Vorgesehen als Ersatz für
DIN EN ISO 11663:2016-02

Entwurf

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 (ISO/DIS 23500-5:2017); Deutsche und Englische Fassung prEN ISO 23500-5:2017

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/DIS 23500-5:2017);
German and English version prEN ISO 23500-5:2017

Directives concernant la préparation et le management de la qualité des fluides d'hémodialyse et de thérapies annexes –
Partie 5: Qualité des fluides de dialyse pour hémodialyse et thérapies apparentées
(ISO/DIS 23500-5:2017);
Version allemande et anglaise prEN ISO 23500-5:2017

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 48 Seiten

DIN-Normenausschuss Medizin (NAMed)

© DIN Deutsches Institut für Normung e. V. · Jede Art der Vervielfältigung, auch auszugsweise, nur mit Genehmigung des DIN Deutsches Institut für Normung e. V., Berlin, gestattet.
Alleinverkauf der Normen durch Beuth Verlag GmbH, 10772 Berlin

Preisgruppe 13
www.din.de
www.beuth.de

Documents
Document Sharing Hub
2654469

Full document details: E DIN EN ISO 23500-5:2017-05

Nationales Vorwort

Dieses Dokument (prEN ISO 23500-1:2017) 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 von 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-Entwurfes gelten gleichermaßen auch 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 23500-2*)	siehe DIN EN ISO 23500-2*)
ISO 23500-3*)	siehe DIN EN ISO 23500-3*)
ISO 23500-4*)	siehe DIN EN ISO 23500-4*)

Änderungen

Gegenüber DIN EN ISO 11663:2016-02 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.

*) zurzeit in Erarbeitung

Documents
Document Sharing Hub

Full document details: E DIN EN ISO 23500-5:2017-05

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 23500-2*), *Leitfaden für die Vorbereitung und das Qualitätsmanagement von Konzentraten für die Hämodialyse und verwandte Therapien — Teil 2: Ausstattung zur Wasseraufbereitung zur Verwendung in der Hämodialyse und in verwandten Therapien*

DIN EN ISO 23500-3*), *Leitfaden für die Vorbereitung und das Qualitätsmanagement von Konzentraten für die Hämodialyse und verwandte Therapien — Teil 3: Wasser für die Hämodialyse und verwandte Therapien*

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*

Documents
Document Sharing Hub

Full document details: E DIN EN ISO 23500-5:2017-05

— Leerseite —

Documents
Document Sharing Hub

Full document details: E DIN EN ISO 23500-5:2017-05

– Entwurf –

CEN/TC 205

Datum: 2017-04

prEN ISO 23500-5:2017

CEN/TC 205

Sekretariat: DIN

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 (ISO/DIS 23500-5:2017)

Directives concernant la préparation et le management de la qualité des fluides d'hémodialyse et de thérapies annexes — Partie 5 : Qualité des fluides de dialyse pour hémodialyse et thérapies apparentées (ISO/DIS 23500-5:2017)

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/DIS 23500-5:2017)

ICS:

Deskriptoren:

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

STD Version 2.8f

Documents
Document Sharing Hub

Full document details: E DIN EN ISO 23500-5:2017-05

Inhalt

Seite

Europäisches Vorwort ... **3**

Vorwort ... **4**

Einleitung ... **5**

1 Anwendungsbereich ... **6**

2 Normative Verweisungen ... **6**

3 Begriffe ... **6**

4 Anforderungen ... **6**
4.1 Mikrobiologische Schadstoffe in der Dialysierflüssigkeit ... **6**
4.1.1 Allgemeines ... **6**
4.1.2 Mikrobiologische Anforderungen an die Standard-Dialysierflüssigkeit ... **7**
4.1.3 Mikrobiologische Anforderungen an ultrareine Dialysierflüssigkeit ... **7**
4.1.4 Mikrobiologische Anforderungen an online hergestellte Substitutionsflüssigkeit ... **7**
4.2 Chemische Schadstoffe in der Dialysierflüssigkeit ... **8**

5 Prüfungen auf Einhaltung der mikrobiologischen Anforderungen ... **8**
5.1 Probenahme ... **8**
5.2 Kultivierungsverfahren ... **8**

Anhang A (informativ) Begründung für die Entwicklung und die Bestimmungen dieser Internationalen Norm ... **11**
A.1 Mikrobiologische Schadstoffe in der Dialysierflüssigkeit ... **11**
A.2 Chemische Schadstoffe in der Dialysierflüssigkeit ... **12**
A.3 Prüfungen auf Einhaltung der mikrobiologischen Anforderungen ... **13**

Anhang B (informativ) Bezugstabellen aus ISO 23500-3 ... **15**

Literaturhinweise ... **19**

Documents
Document Sharing Hub

Full document details: E DIN EN ISO 23500-5:2017-05

Europäisches Vorwort

Dieses Dokument (prEN ISO 23500-5:2017) wurde vom Technischen Komitee ISO/TC 150 „Chirurgische Implantate“ 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 11663:2016 ersetzen.

Anerkennungsnotiz

Der Text von ISO/DIS 23500-5:2017 wurde vom CEN als prEN ISO 23500-5:2017 ohne irgendeine Abänderung genehmigt.

Documents
Document Sharing Hub

Full document details: E DIN EN ISO 23500-5:2017-05

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 Grundsätze der Welthandelsorganisation (WTO) zu technischen Handelshemmnissen (TBT, en: Technical Barriers to Trade) durch ISO enthält der folgende Link: www.iso.org/iso/foreword.html.

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

Diese dritte Ausgabe ersetzt die frühere Ausgabe (ISO 11663:2014). Sie wurde technisch überarbeitet und ihre Nummerierung geändert, um Teil einer neuen Normenreihe zu sein, die einen Leitfaden für die Vorbereitung und das Qualitätsmanagement von Konzentraten für die Hämodialyse und verwandte Therapien (ISO 23500-1, früher ISO 23500) bietet und sich mit einer Ausstattung zur Wasseraufbereitung (ISO 23500-2, früher ISO 26722), der Wasserqualität (ISO 23500-3, früher ISO 13959), der Qualität von Dialysierflüssigkeiten (ISO 23500-5, früher ISO 11663) und bei der Vorbereitung von Dialysierflüssigkeit verwendeten Konzentraten (ISO 23500-4, früher ISO 13958) befasst.

Documents
Document Sharing Hub

Full document details: E DIN EN ISO 23500-5:2017-05

Einleitung

Hämodialysepatienten sind großen Volumina an Dialysierflüssigkeit direkt ausgesetzt, wobei die Dialysatormembran die einzige Barriere gegenüber der Übertragung gefährlicher Schadstoffe aus der Dialysierflüssigkeit zum Patienten darstellt. Es ist seit Langem bekannt, dass das zur Herstellung der Dialysierflüssigkeit verwendete Wasser und die dazu verwendeten Konzentrate gefährliche Schadstoffe enthalten können. Um diese Gefährdung auf ein Mindestmaß zu verringern, legen ISO 23500-3 und ISO 23500-4 Qualitätsanforderungen an das Wasser und die Konzentrate zur Herstellung der Dialysierflüssigkeit fest. Wird die Dialysierflüssigkeit jedoch nicht sorgfältig hergestellt, kann sie unannehmbare Gehalte an Schadstoffen aufweisen, obwohl sie aus Wasser und Konzentraten hergestellt wurde, die die Anforderungen nach ISO 13958 und ISO 13959 erfüllen. Darüber hinaus kann die Dialysierflüssigkeit als Ausgangsmaterial für die Online-Herstellung von Flüssigkeiten eingesetzt werden, die für die Infusion des Patienten vorgesehen sind, beispielsweise bei Therapien wie der Online-Hämodiafiltration. Daher wurde diese Internationale Norm zur Qualität der Dialysierflüssigkeit mit dem Ziel erarbeitet, die bestehenden Internationalen Normen zu Wasser und Konzentraten, ISO 23500-3 bzw. ISO 23500-4, zu ergänzen. Leitlinien, die den Anwender dabei unterstützen sollen, routinemäßig die Anforderungen dieser Internationalen Norm und von ISO 23500-3 zu erfüllen, können ISO 23500-1 entnommen werden.

In den genannten Internationalen Normen werden Messverfahren aufgeführt, die zum Zeitpunkt der Erarbeitung der Normen gängig waren. Weitere genormte Verfahren können angewendet werden, vorausgesetzt, sie wurden angemessen validiert und mit den aufgeführten Verfahren verglichen.

Die vorliegende Internationale Norm spiegelt die umfassenden Anstrengungen der im Gesundheitswesen tätigen, qualifizierten Personen, der Patienten und der Hersteller von Medizinprodukten hinsichtlich der Entwicklung von Empfehlungen zur Qualität der Dialysierflüssigkeit wider. Diese Internationale Norm richtet sich an die im Gesundheitswesen tätigen, qualifizierten Personen, die mit dem Management von Dialyseeinrichtungen und der routinemäßigen Pflege der in diesen Einrichtungen versorgten Patienten betraut sind, da sie die Verantwortung für die abschließende Herstellung der Dialysierflüssigkeit tragen. Die in dieser Internationalen Norm enthaltenen Empfehlungen sind nicht für den behördlichen Einsatz vorgesehen.

Die Anforderungen dieser Internationalen Norm zielen darauf ab, dazu beizutragen, Hämodialysepatienten gegen die nachteiligen Auswirkungen bekannter chemischer und mikrobiologischer Schadstoffe zu schützen, die in unangemessen hergestellter Dialysierflüssigkeit vorliegen können. Dennoch liegt die endgültige Verantwortung, dass die Dialysierflüssigkeit richtig zusammengesetzt ist und die Anforderungen aller anwendbaren Qualitätsnormen erfüllt sind, beim für die Dialyse zuständigen Arzt.

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;

— „darf“ wird verwendet, um einen zulässigen Weg zum Erzielen der Übereinstimmung mit einer Anforderung oder Prüfung zu beschreiben.

Die in dieser Internationalen Norm enthaltenen Konzepte sollten nicht als unflexibel oder statisch verstanden werden. Die hier angegebenen Empfehlungen sollten regelmäßig überprüft werden, um von den Patienten erlangten Resultaten ein besseres Verständnis für die Rolle der Reinheit der Dialysierflüssigkeit und der technologischen Entwicklung aufzunehmen.

AVA Documents
Document Sharing Hub

Full document details: E DIN EN ISO 23500-5:2017-05

1 Anwendungsbereich

Diese Internationale Norm legt Mindestanforderungen an die Qualität von Dialysierflüssigkeiten fest, die bei der Hämodialyse und verwandten Therapien zum Einsatz kommen.

Die vorliegende Internationale Norm umfasst Dialysierflüssigkeiten, die für die Hämodialyse und die Hämodiafiltration eingesetzt werden, einschließlich der Substitutionsflüssigkeit für die Hämodiafiltration und die Hämofiltration.

Diese Internationale Norm behandelt nicht die Anforderungen an das Wasser und die Konzentrate sowie die Ausrüstung zur Herstellung der Dialysierflüssigkeit. Diese Aspekte werden durch weitere Internationale Normen abgedeckt.

Sorbent-basierte 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 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 23500-3[N1)], *Guidance for the preparation and quality management of fluids for haemodialysis and related therapies — Part 3: Quality of water 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*

ISO 23500-2[N1)], *Guidance for the preparation and quality management of fluids for haemodialysis and related therapies — Part 2: Water treatment equipment for haemodialysis applications and related therapies*

3 Begriffe

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

4 Anforderungen

4.1 Mikrobiologische Schadstoffe in der Dialysierflüssigkeit

4.1.1 Allgemeines

Die Anforderungen in diesem Abschnitt gelten für eine Probe der Dialysierflüssigkeit, die am Eintritt zum Dialysator oder am Punkt der Reinfusion entnommen wurde.

[N1)] Nationale Fußnote: zurzeit in Erarbeitung

Documents
Document Sharing Hub
Full document details: E DIN EN ISO 23500-5:2017-05

4.1.2 Mikrobiologische Anforderungen an die Standard-Dialysierflüssigkeit

Die Standard-Dialysierflüssigkeit muss eine lebensfähige Gesamt-Keimzahl von weniger als 100 KBE/ml (bei Prüfung in Übereinstimmung mit Abschnitt 5) und eine Endotoxinkonzentration von weniger als 0,5 EU/ml (bei Prüfung in Übereinstimmung mit Abschnitt 5) aufweisen.

Die Eingriffsgrenzen für die lebensfähige Gesamt-Keimzahl und die Endotoxinkonzentration in der Dialysierflüssigkeit sollten ebenfalls auf der Grundlage der Kenntnis der mikrobiellen Dynamik des Systems festgesetzt werden. Typischerweise werden die Eingriffsgrenzen mit 50 % der maximal zulässigen Gehalte für die lebensfähige Gesamt-Keimzahl und die Endotoxinkonzentration festgesetzt; andere Grenzen dürfen festgesetzt werden.

Werden über die Eingriffsgrenzen hinausgehende Keimzahlen in der Dialysierflüssigkeit beobachtet, sollten rasch Korrekturmaßnahmen, wie z. B. Desinfektion und erneute Prüfung, eingeleitet werden, um die Werte zu senken.

Wenn in der Dialysierflüssigkeit Bakterien und Endotoxin vorliegen, liegen wahrscheinlich auch Pilze (Hefen und fadenförmige Pilze) vor. Nach ausführlicher Besprechung hat die Arbeitsgruppe keine Höchstgrenzwerte für diese Schadstoffe empfohlen.

Prüfungen auf bakterielles Wachstum und Endotoxine sind nicht erforderlich, wenn der Flüssigkeitsweg des Dialysegeräts mit einem Retentionsfilter für Bakterien und Endotoxine geeigneter Kapazität 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.

4.1.3 Mikrobiologische Anforderungen an ultrareine Dialysierflüssigkeit

Ultrareine Dialysierflüssigkeit muss eine lebensfähige Gesamt-Keimzahl von weniger als 0,1 KBE/ml (bei Prüfung in Übereinstimmung mit Abschnitt 5) und eine Endotoxinkonzentration von weniger als 0,03 EU/ml (bei Prüfung in Übereinstimmung mit Abschnitt 5) aufweisen. Werden diese Grenzwerte in der ultrareinen Dialysierflüssigkeit überschritten, sollten Korrekturmaßnahmen eingeleitet werden, um die Gehalte auf einen annehmbaren Bereich abzusenken. Der Anwender trägt die Verantwortung für die Überwachung der Bakteriologie der Dialysierflüssigkeit im System nach dem Einbau. Es obliegt dem Anwender, eine Routine der regelmäßigen Überwachung einzuführen.

Prüfungen auf bakterielles Wachstum und Endotoxine sind nicht erforderlich, wenn der Flüssigkeitsweg des Dialysegeräts mit einem Retentionsfilter für Bakterien und Endotoxine geeigneter Kapazität 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.

4.1.4 Mikrobiologische Anforderungen an online hergestellte Substitutionsflüssigkeit

Die Anforderungen in diesem Abschnitt gelten für online hergestellte Flüssigkeit, die dafür vorgesehen ist, über das Blut in den Körper des Patienten infundiert zu werden.

Diese Flüssigkeit muss steril und nicht pyrogen sein.

Substitutionsflüssigkeit für konvektive Therapien, wie die Hämodiafiltration und die Hämofiltration, darf online unter Anwendung eines Prozesses der Ultrafiltration mithilfe von Retentionsfiltern für Bakterien und Endotoxine hergestellt werden. Dieser Online-Prozess ist daraufhin zu validieren, dass er sterile und nicht pyrogene Flüssigkeiten erzeugt.

Die Übereinstimmung online hergestellter Flüssigkeit mit den Anforderungen dieser Internationalen Norm kann nicht mit herkömmlichen Prüfverfahren nachgewiesen werden. Daher ist die Übereinstimmung mit dieser Internationalen Norm auf der Grundlage des ordnungsgemäßen Betriebs eines validierten Systems sicherzustellen, das nach den Anweisungen des Herstellers zum Zeitpunkt des Einbaus verifiziert wurde und

Documents
Document Sharing Hub
Full document details: E DIN EN ISO 23500-5:2017-05

durch den Anwender auf der Grundlage eines regelmäßigen Überwachungs- und Wartungsplans bestätigt wird. Der Anwender muss die Anweisungen des Herstellers bezüglich des Einsatzes des validierten Systems befolgen, und der Überwachungs- und Wartungsplan des Anwenders muss so ausgelegt sein, dass bestätigt wird, dass das Wasser und die Konzentrate zur Herstellung der Substitutionsflüssigkeit weiterhin die Spezifikationen nach ISO 23500-3 und ISO 23500-4 erfüllen.

4.2 Chemische Schadstoffe in der Dialysierflüssigkeit

Die Dialysierflüssigkeit muss aus Wasser, das die Anforderungen der ISO 23500-3 erfüllt, sowie aus Säure- und Bicarbonatkonzentraten hergestellt werden, die die Anforderungen der ISO 23500-4 erfüllen. Das Wasser und die Konzentrate müssen unter Anwendung einzelner Dialysierflüssigkeits-Zufuhrsysteme oder eines zentralen Dialysierflüssigkeits-Zufuhrsystems kombiniert werden, die aus Werkstoffen hergestellt sind, die keine chemischen Schadstoffe in die fertige Dialysierflüssigkeit eintragen. Die maximal zulässigen Gehalte an chemischen Schadstoffen in Wasser zur Herstellung von Dialysierflüssigkeit und -konzentraten sind in den Tabellen B.1 und B.2 angegeben.

5 Prüfungen auf Einhaltung der mikrobiologischen Anforderungen

5.1 Probenahme

Bei einigen neueren Dialysegeräten kommt es zu einem Anhalten des Durchflusses der Dialysierflüssigkeit, wenn die Abflussleitung vom Dialysator getrennt wird. In diesen Fällen sind die Geräte mit Probenahmeanschlüssen für die Dialysierflüssigkeit ausgestattet, wobei der Zugang mithilfe einer Injektionsspritze erfolgen kann. Probenahmeanschlüsse können 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 durchstochen wird, ist keine zweite Spritze erforderlich. Alternativ, und sofern es der Aufbau des Dialysegeräts ermöglicht, können die Proben unmittelbar hinter dem Dialysator entnommen werden, indem der Anschluss für die abfließende Flüssigkeit abgetrennt wird und eine „freie/saubere“ Auffangprobe aseptisch entnommen wird, nachdem die Dialysierflüssigkeit mindestens 60 s abgelaufen ist, es sei denn, die Herstellerangaben lauten anders.

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, sollten sie bei < 10 °C — ohne eingefroren zu werden — gelagert werden, bis sie bereit sind für den Transport zum Laboratorium, wo sie analysiert werden. Eine Probenlagerung von mehr als 24 h sollte vermieden werden und der Probenversand sollte in Übereinstimmung mit den Anweisungen des Laboratoriums erfolgen.

5.2 Kultivierungsverfahren

Eine genaue mikrobiologische Überwachung ist wichtig bei der Angabe des mikrobiellen Gehalts in Dialysewasser und Dialysierflüssigkeit. Die Kulturergebnisse, die unter Anwendung der in dieser Internationalen Norm beschriebenen Verfahren erhalten werden, stellen lediglich einen relativen Indikator für die Keimbelastung dar und liefern kein absolutes Maß der absoluten bakteriellen Belastung.

Die Bestimmung der lebensfähigen Gesamt-Keimzahlen (Standard-Koloniezahlen) muss unter Anwendung herkömmlicher mikrobiologischer Prüfverfahren (Gussplatten- oder Spatelplattenverfahren, Membranfilterverfahren) erfolgen. Das Verfahren mit der kalibrierten Impföse darf nicht angewendet werden.

Documents
Document Sharing Hub
Full document details: E DIN EN ISO 23500-5:2017-05

Bevorzugte Verfahren und Probenahmevolumina sind wie folgt:

Standard-Dialysierflüssigkeit, Routineprüfung:

— Spatelplatte, 0,1 ml bis 0,3 ml;

— Gussplatte, typischerweise 1 ml.

Ultrareine Dialysierflüssigkeit, Routineprüfung:

— Membranfiltration, 10 ml bis 1 000 ml.

Substitutionsflüssigkeit:

— die Sterilität kann nicht durch die Probenahme nachgewiesen werden.

Unterschiedliche Medienarten und Inkubationszeiten können dazu führen, dass unterschiedliche Koloniekonzentrationen und Mikroorganismusarten wiedergefunden werden. [34][30][40]

In früheren Studien hat sich gezeigt, dass der Einsatz von R2A-Agar bei Wasser- und Dialysierflüssigkeitsproben zu höheren Koloniezahlen führt als mit Trypton-Soja-Agar (TSA). [51][49][57] In einer aktuelleren Veröffentlichung von 2016 wiesen die Autoren darauf hin, dass es bei der Analyse mit R2A und TSA unter den oben genannten Bedingungen keine signifikanten Unterschiede beim Vergleich der bakteriellen Belastung von Standard-Dialysierflüssigkeit und Standard-Dialysierflüssigkeit mit sich ergebenden Koloniezahlen von $\geq$ 50 KBE/ml gab. [46] Bei 17 °C bis 23 °C für eine Dauer von 7 Tagen inkubiertes Trypton-Glukose-Extrakt-Agar (TGEA) hat auch höhere Koloniezahlen als TSA ergeben. [126] Maltais et al [128] zeigten in ihrem Vergleich dieses Mediums mit TSA, dass sich der Anteil an Standard-Dialysewasserproben mit sich ergebenden Koloniezahlen von $\geq$ 50 KBE/ml signifikant von dem unterschied, der unter Verwendung von TSA bei einer Inkubationstemperatur von 35 °C bis 37 °C und einer Inkubationsdauer von 48 Stunden ($p = 0{,}001$) ermittelt wurde. Die Anteile an Dialysierflüssigkeitsproben, in denen die mikrobielle Belastung $\geq$ 50 KBE/ml betrug, unterschieden sich bei den zwei Medien und Inkubationsbedingungen nicht signifikant.

Das ausgewählte Kulturmedium und die ausgewählten Inkubationsdauern sollten auf der Art der zu analysierenden Flüssigkeit basieren, z. B. Standard-Dialysierflüssigkeit, zur Herstellung von Standard-Dialysierflüssigkeit verwendetes Wasser, ultrareine Dialysierflüssigkeit, zur Herstellung von ultrareiner Dialysierflüssigkeit verwendetes Wasser oder für Online-Therapien wie Hämodiafiltration verwendete Flüssigkeit. Das gewählte Verfahren sollte auf der Analyse der Vorteile, Nachteile und Empfindlichkeit jeder der vorgeschlagenen Verfahren basieren. Es sollte zudem die Sicherheit des Patienten gewährleisten und die Berücksichtigung lokaler Laborarbeitsweisen sowie die Erfüllung lokaler behördlicher und Erstattungsanforderungen ermöglichen.

Blut- oder Schokoladenagar darf nicht verwendet werden.

Tabelle 1 — 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
Trypton-Soja-Agar (TSA)	35 °C bis 37 °C	48 Stunden

Documents
Document Sharing Hub
Full document details: E DIN EN ISO 23500-5:2017-05

ANMERKUNG Salztoleranzstudien haben gezeigt, dass optimale Wachstumsbedingungen für Organismen in Bicarbonat-Dialysierflüssigkeit auftraten, wenn die Natriumchloridkonzentration bei etwa 3 % bis 6 % lag. Daher sollten bei Einsatz eines Mediums mit geringem Salzgehalt, wie z. B. R2A-Agar oder TGEA, zur Überwachung der mikrobiellen Kontamination 4 % Natriumbicarbonat hinzugefügt werden. Der Natriumgehalt von TSA ist ausreichend für die Anwendung ohne Zusätze.

Es können andere Medien, Inkubationsbedingungen und Koloniezählzeiten genutzt werden, wenn sie gegenüber den derzeit empfohlenen Verfahren validiert wurden.

Es bestehen derzeit keine Anforderungen für die routinemäßige Überwachung in Hinsicht auf das Vorliegen von Pilzen (d. h. Hefen und fadenförmige Pilze), wenn jedoch eine quantitative Bestimmung erforderlich ist, wird die Membranfiltration als Verfahren zum Erhalt einer zur Analyse geeigneten Probe vorgeschlagen. Für Kulturen werden Sabouraud- oder Malzextrakt-Agar (MEA) empfohlen.

Das Vorliegen von Endotoxinen muss durch einen *Limulus*-Amöbozyten-Lysat-Test (LAL-Test) oder ein anderes validiertes Verfahren festgestellt werden.

Die Übereinstimmung mit den Normen zur Keimzahlbestimmung für online mit einem validierten System hergestellte ultrareine Dialysier- und Substitutionsflüssigkeit kann durch Erfüllung der durch den Hersteller des Dialysierflüssigkeits-Zufuhrsystems gestellten Anforderungen und Befolgen von dessen Anweisungen erreicht werden.

Documents
Document Sharing Hub

Full document details: E DIN EN ISO 23500-5:2017-05

Anhang A
(informativ)

Begründung für die Entwicklung und die Bestimmungen dieser Internationalen Norm

A.1 Mikrobiologische Schadstoffe in der Dialysierflüssigkeit

ANMERKUNG Die Informationen in diesem Abschnitt sollen dem Leser eine historische Perspektive der Entwicklung der Keimzahlgrenzen für die vorliegende Internationale Norm geben.

Pyrogene Reaktionen werden durch Lipopolysaccharide oder Endotoxine verursacht, die mit gramnegativen Bakterien im Zusammenhang stehen. Darüber hinaus hat sich gezeigt, dass gramnegative Wasserbakterien die Fähigkeit haben, sich in verschiedenen mit dem Krankenhausbetrieb im Zusammenhang stehenden Flüssigkeiten, einschließlich destilliertem, deionisiertem, Umkehrosmose- und enthärtetem Wasser, die alle in der Vergangenheit als Speisewasser für Hämodialysesysteme verwendet wurden, rasch zu vervielfältigen. Die Dialysierflüssigkeit, bei der es sich um eine mit diesem Wasser hergestellte ausgewogene Salzlösung handelt, bietet ebenfalls ein sehr gutes Wachstumsmedium für diese Bakterienarten. In mehreren Studien wurde nachgewiesen, dass das Auftreten pyrogener Reaktionen direkt mit der Anzahl der Bakterien in der Dialysierflüssigkeit im Zusammenhang stehen kann. [11][14][15] Selbst bei niedrigen Graden der bakteriellen Kontamination wurde von pyrogenen Reaktionen berichtet, wenn die Endotoxinquelle außerhalb des Dialysesystems lag (d. h. in der kommunalen Wasserversorgung). [20]

Mehrere Forscher [22][24] haben gezeigt, dass Bakterien, die in der Dialysierflüssigkeit wachsen, Produkte erzeugen können, die durch die Dialysemembranen hindurchgehen. Auch wurde gezeigt [17][39], dass in der Dialysierflüssigkeit wachsende gramnegative Bakterien Endotoxine erzeugen, die wiederum die Entstehung von Endotoxin-Antikörpern bei den Hämodialysepatienten anregen. Diese Daten weisen darauf hin, dass bakterielle Endotoxine tatsächlich durch die Dialysemembranen hindurchgehen, und zwar entweder in intakter Form oder als Fragmente. [18] Der Einsatz hochpermeabler Membranen, die als Hochflussmembranen bekannt sind, hat zu einer größeren Wahrscheinlichkeit des Durchgangs von Endotoxinen in die blutführenden Teile geführt. Mehrere Studien stützen diese Behauptung. Vanholder et al. [58] beobachteten einen Anstieg in den Plasma-Endotoxin-Konzentrationen bei der Dialyse mit Dialysierflüssigkeit mit einem Gehalt von 10^3 KBE/ml bis 10^4 KBE/ml an *Pseudomonas*-Spezies. Bei *In-vitro*-Studien mit sowohl radioaktiv markierten Lipopolysacchariden als auch biologischen Assays wurde nachgewiesen, dass biologisch aktive Stoffe aus in der Dialysierflüssigkeit vorliegenden Bakterien durch eine Reihe von Dialysemembranen hindurchgehen können. [18][29][13][32][55][10][49][59][50] Weiterhin wird bei mit Hochflussmembranen behandelten Patienten von höheren Gehalten an Endotoxin-Antikörpern berichtet als bei Gesunden oder bei Patienten, die mit herkömmlichen Niederflussmembranen behandelt werden. [60] Schließlich gibt es Berichte dahingehend, dass der Einsatz von Hochfluss-Dialysatoren einen signifikanten Risikofaktor für pyrogene Reaktionen darstellt. [52] Obwohl einige Forscher nicht in der Lage waren, einen Endotoxintransfer über die Dialysemembranen nachzuweisen, [7][9] unterstützt die überwiegende Anzahl der Berichte inzwischen die Fähigkeit der Endotoxine, unter bestimmten Betriebsbedingungen durch wenigsten einige Hochflussmembranen hindurchzugehen. Darüber hinaus lag in einer Studie der Japanischen Gesellschaft für Dialysetherapie (JSDT) die 1-Jahres-Mortalitätsrate in Einrichtungen, in denen die Endotoxinkonzentration in der Dialysierflüssigkeit $> 0{,}100$ EU/ml betrug, signifikant höher [19][23]. Folglich scheint es angemessen, eine Obergrenze für den Endotoxingehalt von Dialysewasser und Dialysierflüssigkeit festzulegen. Durch die AAMI wurde 2001 für Endotoxine eine Obergrenze von 2 EU/ml gewählt, da diese Werte mit den zu der Zeit angewendeten Wasseraufbereitungssystemen, bei denen Umkehrosmose, Ultrafiltration oder beides zum Einsatz kam, leicht erreichbar waren. Gleichzeitig wählte die Europäische Gemeinschaft einen maximal zulässigen Endotoxingehalt von 0,25 EU/ml für Dialysewasser. Als die ISO 13959 im Jahre 2009 überarbeitet wurde, wurde die Grenze von 0,25 EU/ml für Dialysewasser mit aufgenommen. Bei der Erarbeitung dieser

AVA Documents
Document Sharing Hub

Full document details: E DIN EN ISO 23500-5:2017-05