

DIN EN ISO 23500-5



ICS 11.040.40

Einsprüche bis 2023-01-18
Vorgesehen als Ersatz für
DIN EN ISO 23500-5:2019-11

Entwurf

**Herstellung und Qualitätsmanagement von Flüssigkeiten für die
Hämodialyse und verwandte Therapien –
Teil 5: Qualität von Flüssigkeiten für die Hämodialyse und verwandte
Therapien (ISO/DIS 23500-5:2022);
Deutsche und Englische Fassung prEN ISO 23500-5:2022**

Preparation and quality management of fluids for haemodialysis and related therapies –
Part 5: Quality of dialysis fluid for haemodialysis and related therapies
(ISO/DIS 23500-5:2022);
German and English version prEN ISO 23500-5:2022

Préparation et management de la qualité des liquides d'hémodialyse et de thérapies
annexes –
Partie 5: Qualité des liquides de dialyse pour hémodialyse et thérapies apparentées
(ISO/DIS 23500-5:2022);
Version allemande et anglaise prEN ISO 23500-5:2022

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 42 Seiten

DIN-Normenausschuss Medizin (NAMed)

Nationales Vorwort

Dieses Dokument (prEN ISO 23500-5:2022) 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 17294-2	siehe	DIN EN ISO 17294-2
ISO 23500-1	siehe	DIN EN ISO 23500-1
ISO 23500-2:2019	siehe	DIN EN ISO 23500-2:2019-11
ISO 23500-3	siehe	DIN EN ISO 23500-3
ISO 23500-4	siehe	DIN EN ISO 23500-4

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 23500-5:2019-11 wurden folgende Änderungen vorgenommen:

- a) Aufnahme von Alternativen zu klassischen mikrobiologischen Analyseverfahren [Nachweis auf Endotoxine mittels rFC (tp)];
- b) Norm redaktionell überarbeitet.

Nationaler Anhang NA (informativ)

Literaturhinweise

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 23500-2:2019-11, *Herstellung und Qualitätsmanagement von Flüssigkeiten für die Hämodialyse und verwandte Therapien — Teil 2: Ausstattung zur Wasseraufbereitung zur Verwendung in der Hämodialyse und in verwandten Therapien (ISO 23500-2:2019); Deutsche Fassung EN ISO 23500-2:2019*

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

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

– *Entwurf* –

E DIN EN ISO 23500-5:2022-12

– Leerseite –

Herstellung und Qualitätsmanagement von Flüssigkeiten für die Hämodialyse und verwandte Therapien – Teil 5: Qualität von Flüssigkeiten für die Hämodialyse und verwandte Therapien (ISO/DIS 23500-5:2022)

Preparation and quality management of fluids for haemodialysis and related therapies – Part 5: Quality of dialysis fluid for haemodialysis and related therapies (ISO/DIS 23500-5:2022)

Préparation et management de la qualité des liquides d'hémodialyse et de thérapies annexes – Partie 5: Qualité des liquides de dialyse pour hémodialyse et thérapies apparentées (ISO/DIS 23500-5:2022)

Inhalt

	Seite
Europäisches Vorwort	3
Vorwort	4
Einleitung	5
1 Anwendungsbereich	6
2 Normative Verweisungen	6
3 Begriffe	6
4 Anforderungen	6
4.1 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 dieses Dokuments	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	12
Anhang B (informativ) Bezugstabellen	14
Literaturhinweise	18

Tabellen

Tabelle 1 — Kultivierungsverfahren	9
Tabelle B.1 — Maximal zulässige Gehalte an toxischen Chemikalien und Elektrolyten von Dialysierflüssigkeit in Dialysewasser ^a	14
Tabelle B.2 — Maximal zulässige Gehalte an weiteren Spurenelementen in Dialysewasser	15
Tabelle B.3 — Analytische Prüfverfahren für chemische Schadstoffe	15

Europäisches Vorwort

Dieses Dokument (prEN ISO 23500-5:2022) 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 23500-5:2019 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 23500-5:2022 wurde von CEN als prEN ISO 23500-5:2022 ohne irgendeine Abänderung genehmigt.

Vorwort

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

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

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

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

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

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

Diese zweite Ausgabe ersetzt ISO 23500-5:2019, die technisch überarbeitet wurde. Die wesentlichen Änderungen im Vergleich zur Vorgängerausgabe sind folgende:

- Aufnahme von Alternativen zu klassischen mikrobiologischen Analyseverfahren [Nachweis auf Endotoxine mittels 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

Hämodialysepatienten sind großen Volumina an Dialysierflüssigkeit direkt ausgesetzt, wobei die Dialysator-membran 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 23500-3 und ISO 23500-4 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 dieses Dokument 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 dieses Dokuments 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 sind mit den aufgeführten Verfahren vergleichbar. Eine Begründung für die Entwicklung dieses Dokuments wird in Anhang A gegeben.

Dieses Dokument 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. Dieses Dokument 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 diesem Dokument enthaltenen Empfehlungen sind nicht für den behördlichen Einsatz vorgesehen.

Dieses Dokument bezweckt es 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 diesem Dokument enthaltenen Konzepte sollten nicht als unflexibel oder statisch verstanden werden. Die hier angegebenen Anforderungen und 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.

1 Anwendungsbereich

Dieses Dokument legt Mindestanforderungen an die Qualität von Dialysierflüssigkeiten fest, die bei der Hämodialyse und verwandten Therapien zum Einsatz kommen.

Dieses Dokument umfasst Dialysierflüssigkeiten, die für die Hämodialyse und die Hämodiafiltration eingesetzt werden, einschließlich der Substitutionsflüssigkeit für die Hämodiafiltration und die Hämofiltration.

Dieses Dokument 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 dieses Dokuments ausgenommen.

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*

ISO 23500-3, *Preparation and quality management of fluids for haemodialysis and related therapies — Part 3: Quality of water for haemodialysis and related therapies*

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

3 Begriffe

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

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

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

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.

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 können 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 mikrobielles 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 eine annehmbare Stufe 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 mikrobielles 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, kann online unter Anwendung eines Prozesses der Ultrafiltration mithilfe von Retentionsfiltern für Bakterien und Endotoxine hergestellt werden. Dieser Online-Prozess muss daraufhin validiert werden, dass er sterile und nicht pyrogene Flüssigkeiten erzeugt.

Die Übereinstimmung online hergestellter Flüssigkeit mit den Anforderungen in diesem Dokument kann nicht mit herkömmlichen Prüfverfahren nachgewiesen werden. Daher ist die Übereinstimmung mit diesem Dokument auf der Grundlage des ordnungsgemäßen Betriebs eines validierten Systems sicherzustellen, das nach den Anweisungen des Herstellers zum Zeitpunkt des Einbaus verifiziert wurde und 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 ISO 23500-3 und auch im informativen Anhang B dieses Dokuments (Tabellen B.1 und Tabelle B.2) zusammen mit den Verfahren ihrer Bestimmung (Tabelle B.3) angegeben. Andere äquivalente Verfahren können verwendet werden. Falls die Prüfung für ein bestimmtes, in Tabelle B.2 enthaltenes Spurenelement nicht angegeben ist, kann eine Analyse der Gesamtschwermetalle mit einem Höchstgehalt von 0,1 mg/l verwendet werden.

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 sollte verwendet werden, um mindestens 10 ml der Dialysierflüssigkeit aus dem Anschluss anzusaugen. 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. Falls kein Probenahmeanschluss verfügbar ist und sofern es der Aufbau des Dialysegeräts ermöglicht, können die Proben unmittelbar vor dem Dialysator entnommen werden, indem der Anschluss für die zufließende 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 $< 10^{\circ}\text{C}$, ohne eingefroren zu werden, gelagert und zum Laboratorium transportiert 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 diesem Dokument und in Tabelle 1 beschriebenen Verfahren erhalten werden, stellen lediglich einen relativen Indikator für die Keimbelastung dar und liefern kein absolutes Maß der absoluten mikrobiellen 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.

Bevorzugte Verfahren und Probenahmevolumina sind wie folgt:

Standard-Dialysierflüssigkeit:

- Spatelplatte, 0,1 ml bis 0,3 ml;
- Gussplatte, typischerweise 1 ml.

Ultrareine Dialysierflüssigkeit:

- 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 Mikroorganismenarten wiedergefunden werden.

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) [9][10]. In einer aktuelleren Veröffentlichung aus dem Jahr 2016 [8] wiesen die Autoren darauf hin, dass es bei der Analyse mit R2A und TSA unter den in Tabelle 1 genannten Bedingungen keine signifikanten Unterschiede beim Vergleich der bakteriellen Belastung von Standard-Dialysierwasser und Standard-Dialysierflüssigkeit mit sich ergebenden Koloniezahlen von ≥ 50 KBE/ml gab.

Bei 17 °C bis 23 °C für eine Dauer von sieben Tagen inkubiertes Trypton-Glukose-Extrakt-Agar (TGEA) haben in früheren Studien auch höhere Koloniezahlen als TSA ergeben [9][10]. Maltais et al. zeigten in ihrem Vergleich dieses Mediums mit TSA, dass sich der Anteil an Standard-Dialysewasserproben mit sich ergebenden Koloniezahlen von ≥ 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 h ($p = 0,001$) ermittelt wurde. Die Anteile an Dialysierflüssigkeitsproben, in denen die mikrobielle Belastung ≥ 50 KBE/ml betrug, unterschieden sich bei den zwei Medien und Inkubationsbedingungen nicht signifikant [11].

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 sicherstellen 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 d
R2A-Agar (R2A)	17 °C bis 23 °C	7 d
Trypton-Soja-Agar (TSA) ^a	35 °C bis 37 °C	48 h
^a Die Verwendung von TSA wurde nur für Dialysewasser und Normdialyseflüssigkeiten validiert.		

Es können andere Medien, Inkubationsbedingungen und Koloniezählzeiten genutzt werden, vorausgesetzt, dass gezeigt wurde, dass solche Verfahren ausreichend validiert wurden und mit den angegebenen Verfahren vergleichbar sind.