

# DIN EN ISO 23500-1:2025-03 (D)

## Herstellung und Qualitätsmanagement von Flüssigkeiten für die Hämodialyse und verwandte Therapien - Teil 1: Allgemeine Anforderungen (ISO 23500-1:2024); Deutsche Fassung EN ISO 23500-1:2024

---

Inhalt	Seite
Europäisches Vorwort.....	11
Vorwort.....	12
Einleitung .....	14
1 Anwendungsbereich.....	16
2 Normative Verweisungen .....	16
3 Begriffe .....	17
4 Qualitätsanforderungen.....	26
4.1 Allgemeines.....	26
4.2 Dialysewasser.....	26
4.2.1 Allgemeines.....	26
4.2.2 Chemische Schadstoffe im Dialysewasser .....	26
4.2.3 Organischer Kohlenstoff, Pestizide und andere Chemikalien .....	29
4.2.4 Mikrobiologische Schadstoffe im Dialysewasser .....	29
4.3 Anforderungen an Konzentrate.....	30
4.3.1 Chemische und mikrobiologische Schadstoffe in Konzentraten.....	30
4.3.2 Zur Herstellung von Konzentraten verwendetes Wasser .....	30
4.4 Anforderungen an die Dialysierflüssigkeit.....	30
4.4.1 Allgemeines.....	30
4.4.2 Mikrobiologische Anforderungen an die Standard-Dialysierflüssigkeit .....	30
4.4.3 Mikrobiologische Anforderungen an ultrareine Dialysierflüssigkeit.....	31
4.4.4 Mikrobiologische Anforderungen an online hergestellte Substitutionsflüssigkeit.....	31
4.5 Aufbewahrung der Aufzeichnungen.....	32
5 Systemauslegung und technische Überlegungen.....	32
5.1 Allgemeines.....	32
5.2 Technische Aspekte .....	32
5.3 Mikrobiologische Aspekte .....	34
5.4 Umweltauswirkungen.....	34
6 Validierung der Systemleistung .....	35
6.1 Allgemeines.....	35
6.2 Validierungsplan .....	36
6.3 Installations- und Betriebsvalidierung.....	37
6.4 Leistungsqualifizierung.....	37
6.5 Validierung.....	38
6.5.1 Allgemeines.....	38
6.5.2 Erstvalidierung .....	38
6.5.3 Retrospektive (jährliche) Validierung .....	38
6.5.4 Revalidierung .....	39
6.6 Kontrolle und routinemäßige Überwachung.....	39
7 Qualitätsmanagement.....	40
7.1 Allgemeines.....	40
7.2 Überwachung der Flüssigkeitsqualität .....	40
7.2.1 Überwachung der Dialysewasserqualität .....	40

7.2.2	Überwachung der Konzentratqualität .....	41
7.2.3	Überwachung der Dialysierflüssigkeitsqualität .....	41
7.3	Überwachung der Wasseraufbereitungs-ausrüstung.....	41
7.3.1	Allgemeines.....	41
7.3.2	Überwachung von Sedimentfiltern.....	41
7.3.3	Überwachung der Kartuschenfilter.....	41
7.3.4	Überwachung von Enthärtungsanlagen.....	42
7.3.5	Überwachung von Kohlenstoffmedien .....	43
7.3.6	Überwachung von Chemikalieninjektionssystemen .....	44
7.3.7	Überwachung der Umkehrosmose .....	44
7.3.8	Überwachung der Deionisierung .....	45
7.3.9	Überwachung der Bakterien- und Endotoxin-Retentionsfilter.....	46
7.3.10	Überwachung von Dialysewasserlagerung und -verteilung.....	46
7.3.11	Überwachung der Geräte zur bakteriellen Kontrolle.....	47
7.4	Überwachung der Konzentratherstellung .....	48
7.4.1	Überwachung der Mischsysteme .....	48
7.4.2	Überwachung der Zusätze .....	48
7.5	Überwachung der Konzentratverteilung.....	48
7.6	Überwachung der Dosierung der Dialysierflüssigkeit.....	49
8	Strategien für die mikrobiologische Kontrolle.....	49
8.1	Allgemeines.....	49
8.2	Desinfektion.....	49
8.2.1	Allgemeines.....	49
8.2.2	Mikrobiologische Aspekte der Auslegung des Flüssigkeitssystems .....	50
8.2.3	Desinfektionshäufigkeit.....	51
8.3	Verfahren zur mikrobiologischen Überwachung .....	52
8.3.1	Allgemeines.....	52
8.3.2	Probenahme.....	53
8.3.3	Keimzahlbestimmung heterotropher Organismen.....	54
8.3.4	Bakterieller Endotoxin-Test.....	57
8.3.5	Bestimmung von Hefe und Schimmel.....	57
9	Lage und Zugänglichkeit zum Wasseraufbereitungssystem .....	57
10	Personal .....	58
<b>Anhang A (informativ) Begründung für die Entwicklung und die Bestimmungen dieses</b>		
	Dokuments .....	59
A.1	Allgemeines.....	59
A.2	Chemische Schadstoffe .....	59
A.3	Mikrobiologische Schadstoffe .....	60
A.4	Anforderungen an Konzentrate.....	60
A.5	Mikrobiologische Schadstoffe in Dialysierflüssigkeit .....	60
A.6	Überwachung von Kohlenstoffmedien .....	60
A.7	Strategien für die mikrobiologische Kontrolle.....	61
A.8	Keimzahlbestimmung heterotropher Organismen.....	62
A.9	Kultivierungsbedingungen .....	63
A.10	Bakterien-Endotoxin-Test.....	63
A.11	Aufkommende Alternativen zur heterotropen Keimzahlbestimmung .....	64
A.11.1	Allgemeines.....	64
A.11.2	Durchflusszytometrie .....	64
A.11.3	Adenosintriphosphat (ATP)-Biolumineszenztest.....	65
A.11.4	Autofluoreszenz.....	65
<b>Anhang B (informativ) Ausrüstung.....</b>		
B.1	Allgemeines.....	66
B.2	Wasseraufbereitungssysteme .....	66
B.2.1	Allgemeines.....	66
B.2.2	Sedimentfilter.....	67

B.2.3	Kartuschenfilter .....	67
B.2.4	Enthärtungsanlagen .....	68
B.2.5	Kohlenstoffmedien .....	68
B.2.6	Chemikalieninjektionssysteme .....	70
B.2.7	Ultrafiltration .....	71
B.2.8	Umkehrosmose .....	71
B.2.9	Deionisierung .....	73
B.2.10	Bakterien- und Endotoxin-Retentionsfilter .....	74
B.3	Dialysewasserspeicherung und -verteilung .....	75
B.3.1	Allgemeines .....	75
B.3.2	Wasserspeicherung .....	75
B.3.3	Wasserverteilung .....	76
B.3.4	Einrichtungen zur bakteriellen Kontrolle .....	77
B.4	Herstellung der Konzentrate .....	80
B.4.1	Allgemeines .....	80
B.4.2	Kompatibilität der Werkstoffe .....	80
B.4.3	Kennzeichnung .....	81
B.4.4	Konzentrat-Mischanlagen .....	82
B.4.5	Zusätze .....	83
B.5	Konzentratspeicherung und -verteilung .....	83
B.5.1	Kompatibilität der Werkstoffe .....	83
B.5.2	Sammelspeicherbehälter (Säurekonzentrat) .....	84
B.5.3	Verteilungssysteme .....	84
B.6	Dialysierflüssigkeits-Dosierung .....	86
B.7	Zentrale Dialysierflüssigkeitsspeicher- und Verteilungssysteme .....	88
B.7.1	Allgemeines .....	88
B.7.2	Auslegung und Wartung .....	88
B.7.3	Dialysierflüssigkeitsspeicherung .....	89
B.7.4	Kompatibilität der Werkstoffe .....	89
<b>Anhang C (informativ) Leitlinien für die Überwachung der Wasseraufbereitungsausrüstung, der Verteilungssysteme und der Dialysierflüssigkeit .....</b>		<b>90</b>
C.1	Überwachungssysteme .....	90
C.2	Reinigungs-/Desinfektionsstrategien .....	97
<b>Anhang D (informativ) Strategien für die mikrobiologische Kontrolle .....</b>		<b>99</b>
D.1	Allgemeines .....	99
D.2	Verfahren zur mikrobiellen Überwachung .....	101
D.2.1	Allgemeines .....	101
D.2.2	Probenahme .....	102
D.2.3	Keimzahlen heterotropher Organismen .....	102
D.2.4	Prüfung auf Endotoxine .....	103
D.3	Ergebnisauswertung der mikrobiellen Überwachung .....	104
D.3.1	Dialysewasser .....	104
D.3.2	Dialyseflüssigkeit .....	104
D.3.3	Auswertung der Ergebnisse und Korrekturmaßnahmen .....	105
<b>Anhang E (informativ) Validierung .....</b>		<b>111</b>
E.1	Allgemeines und Hintergrund .....	111
E.2	Validierungsprogramm .....	111
E.2.1	Allgemeines .....	111
E.2.2	Validierungsschritte .....	112
E.2.3	Validierungsplan .....	112
E.2.4	Leistungsqualifizierung .....	112
E.2.5	Routineüberwachung .....	114
E.3	Auswirkungen auf die Überwachungsstrategie .....	116
E.4	Hinweise zum technischen Bedarf nach typischen technischen Eingriffen .....	116
<b>Anhang F (informativ) Besondere Betrachtungen zur Heimhämodialyse .....</b>		<b>122</b>
F.1	Allgemeines .....	122

F.2	Qualität der Flüssigkeit .....	122
F.3	Versorgungsnetze .....	122
F.3.1	Allgemeines .....	122
F.3.2	Wasserversorgung .....	122
F.3.3	Wasserablauf .....	124
F.3.4	Elektrische Verdrahtung und Stromversorgung .....	124
F.4	Umgebung .....	124
F.5	Ausrüstung .....	124
F.5.1	Allgemeines .....	124
F.5.2	Enthärtungsanlagen .....	125
F.5.3	Kohlenstoffmedien .....	125
F.5.4	Umkehrosmose .....	125
F.5.5	Deionisation .....	125
F.5.6	Dialysewasserverteilung .....	126
F.5.7	Rückflussverhinderung .....	126
F.5.8	Elektrische Sicherheit .....	126
F.6	Konzentrat .....	127
F.6.1	Bicarbonatkonzentrat .....	127
F.6.2	Säurekonzentrat .....	127
F.7	Überwachung .....	127
F.7.1	Qualität von Dialysewasser und Dialysierflüssigkeit .....	127
F.7.2	Ausrüstung .....	128
F.8	Personal .....	129
<b>Anhang G (informativ) Besondere Betrachtungen zur Akuthämodialyse .....</b>		<b>130</b>
G.1	Allgemeines .....	130
G.2	Qualität der Flüssigkeit .....	130
G.3	Ausrüstung .....	130
G.3.1	Allgemeines .....	130
G.3.2	Rückflussverhinderung .....	131
G.3.3	Elektrische Sicherheit .....	132
G.3.4	Kohlenstoffmedien .....	132
G.3.5	Ionenaustausch .....	133
G.3.6	Umkehrosmose .....	134
G.3.7	Bakterien- und Endotoxin-Retentionsfilter .....	134
G.4	Strategien für die mikrobielle Kontrolle .....	135
<b>Anhang H (informativ) Weitere Überlegungen zu den verschiedenen Ansätzen der Wasserqualitätsüberwachung .....</b>		<b>136</b>
<b>Anhang I (informativ) Weitere Überlegungen zur Risikobewertung .....</b>		<b>138</b>
I.1	Allgemeines .....	138
I.2	Beispiel für eine Risikobewertung zu einem gleichzeitigen Validierungsergebnis .....	139
<b>Literaturhinweise .....</b>		<b>142</b>
 <b>Bilder</b>		
<b>Bild 1 — Beispiel eines Validierungsprozesses für ein Flüssigkeitszubereitungs- und Verteilungssystem .....</b>		<b>36</b>
<b>Bild 2 — Beispiel für ein Flussdiagramm und die entsprechende mikrobiologische Qualität einer Flüssigkeit .....</b>		<b>53</b>
<b>Bild D.1 — Bewertung der Ergebnisse der mikrobiellen Überwachung und vorgeschlagene Korrekturmaßnahmen .....</b>		<b>108</b>

<b>Bild D.2 — Bewertung der Ergebnisse der mikrobiellen Überwachung von Dialysewasser und vorgeschlagene Korrekturmaßnahmen.....</b>	<b>109</b>
<b>Bild D.3 — Bewertung der Ergebnisse der mikrobiellen Überwachung von Dialysierflüssigkeit und vorgeschlagene Korrekturmaßnahmen .....</b>	<b>109</b>
<b>Tabellen</b>	
<b>Tabelle 1 — Maximal zulässige Gehalte an toxischen Chemikalien und Elektrolyten von Dialysierflüssigkeit in Dialysewasser<sup>a b</sup> .....</b>	<b>27</b>
<b>Tabelle 2 — Maximal zulässige Gehalte an weiteren Spurenelementen in Dialysewasser<sup>a</sup> .....</b>	<b>28</b>
<b>Tabelle 3 — Maximal zulässige Gehalte für die lebensfähige Gesamtkeimzahl (TVC) und die Endotoxine in Dialysewasser<sup>a</sup> .....</b>	<b>29</b>
<b>Tabelle 4 — Maximal zulässige Gehalte für die lebensfähige Gesamtkeimzahl und die Endotoxine in Standard- und ultrareiner Dialysierflüssigkeit<sup>a</sup> .....</b>	<b>31</b>
<b>Tabelle B.1 — Typische nominale Rückhalteeigenschaften von Dünnschicht-Verbundumkehrosiose-Membranen (übernommen von Boccato et al, 2015)[71] .....</b>	<b>73</b>
<b>Tabelle B.2 — Leitlinien zur Auswahl der Rohrleitungswerkstoffe für Dialysewasserverteilungssysteme und deren Kompatibilität mit üblichen Desinfektionsmitteln.....</b>	<b>76</b>
<b>Tabelle B.3 — Symbole und Farbcodierung für verschiedene Konzentrat-Dosierverhältnisse .....</b>	<b>87</b>
<b>Tabelle C.1 — Empfohlener Rahmen für die Überwachung der Wasseraufbereitungsausrüstung, das Verteilungssystem und der Dialysierflüssigkeit.....</b>	<b>91</b>
<b>Tabelle C.2 — Zusammenfassung der Reinigungs-/Desinfektionsstrategien für Dialysewasseraufbereitungssysteme, Dialysewasserspeicher- und Verteilungssysteme, Konzentratverteilungssysteme und Dialysierflüssigkeits-Verteilungssysteme.....</b>	<b>97</b>
<b>Tabelle E.1 — PQ-Aktivitäten: Beispiel für Desinfektions- und Routineüberwachungsintervalle .....</b>	<b>115</b>
<b>Tabelle E.2 — Verfahren, die nach technischen Eingriffen in das Wasseraufbereitungssystem und das Konzentratverteilungssystem durchgeführt werden.....</b>	<b>118</b>
<b>Tabelle H.1 — Vergleich von Online- und Offline-Überwachung (angepasst von Boccato et al, 2015) [71] .....</b>	<b>137</b>
<b>Tabelle I.1 — Risikobewertungsansatz: Beispiel für Wahrscheinlichkeits- und Schweregradkategorien .....</b>	<b>138</b>
<b>Tabelle I.2 — Risikobewertungsansatz: Beispiel für eine Risikobewertung.....</b>	<b>139</b>