

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
Anhang A (informativ) Begründung für die Entwicklung und die Bestimmungen dieses		
	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
Anhang B (informativ) Ausrüstung.....		
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
Anhang C (informativ) Leitlinien für die Überwachung der Wasseraufbereitungsausrüstung, der Verteilungssysteme und der Dialysierflüssigkeit		90
C.1	Überwachungssysteme	90
C.2	Reinigungs-/Desinfektionsstrategien	97
Anhang D (informativ) Strategien für die mikrobiologische Kontrolle		99
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
Anhang E (informativ) Validierung		111
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
Anhang F (informativ) Besondere Betrachtungen zur Heimhämodialyse		122
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
Anhang G (informativ) Besondere Betrachtungen zur Akuthämodialyse		130
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
Anhang H (informativ) Weitere Überlegungen zu den verschiedenen Ansätzen der Wasserqualitätsüberwachung		136
Anhang I (informativ) Weitere Überlegungen zur Risikobewertung		138
I.1	Allgemeines	138
I.2	Beispiel für eine Risikobewertung zu einem gleichzeitigen Validierungsergebnis	139
Literaturhinweise		142
 Bilder		
Bild 1 — Beispiel eines Validierungsprozesses für ein Flüssigkeitszubereitungs- und Verteilungssystem		36
Bild 2 — Beispiel für ein Flussdiagramm und die entsprechende mikrobiologische Qualität einer Flüssigkeit		53
Bild D.1 — Bewertung der Ergebnisse der mikrobiellen Überwachung und vorgeschlagene Korrekturmaßnahmen		108

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