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 Validierungplan ... 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 Wasseraufbereitungsausrüstung ... 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 ... 66
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 Validierungsereignis ... 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-Verbundumkehrosmose-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 Verteilungssystems 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