



Fresenius Medical Care

Zukünftige Anforderungen an die Wasseraufbereitung in Dialyseeinrichtungen

M. Fischer



Welche Qualität/Vorschrift gilt für

- Permeat
- Konzentrat
- Dialysierflüssigkeit ?



Rechtsgrundlagen

- EU-Richtlinien
- Gesetze
- Rechtsverordnungen

- Standards
 - Europäisches Arzneibuch Ph. Eur.
 - Normen
- Leitlinien
 - Richtlinie des Robert-Koch-Instituts (RKI-Richtlinie)
 - European Best Practice Guideline (EBPG)
 - Leitlinie für angewandte Hygiene in Dialyseeinheiten

Welche Wasserqualität ?

ERA-EDTA, Best Practice Guidelines (2002) Europäische Pharmakopoe 2005

- aqua purificata
- aqua ad dilutionem solutionum concentratarum ad haemodialysim
- solutiones ad haemodialysim
- solutiones ad haemocolaturam haemodiacolaturamque
- aqua ad iniectabilia

Schwedische Pharmakopoe 2001

Robert-Koch-Institut 1994

EN 13867 (2004)

ANSI/AAMI 2004

ANSI/AAMI 2001

ANSI/AAMI 2000

WHO



- Sammlung anerkannter pharmazeutischer Regeln über die Qualität, Prüfung und Lagerung, Abgabe und Bezeichnung von Arzneimitteln und den bei ihrer Herstellung verwendeten Stoffen.

Beispiel: Monografie „Wasser zum Verdünnen konzentrierter Hämodialyselösungen“

Robert-Koch-Institut (RKI)

- Zentrale Überwachungs- und Forschungseinrichtung der Bundesrepublik Deutschland, die direkt dem Bundesministerium für Gesundheit (BMG) unterstellt ist.
- Auftrag u.a.:
 - die zentrale Einrichtung des BMG im Bereich des **Öffentlichen (staatlichen) Gesundheitsdienstes**.

Beispiel: RKI-Richtlinie

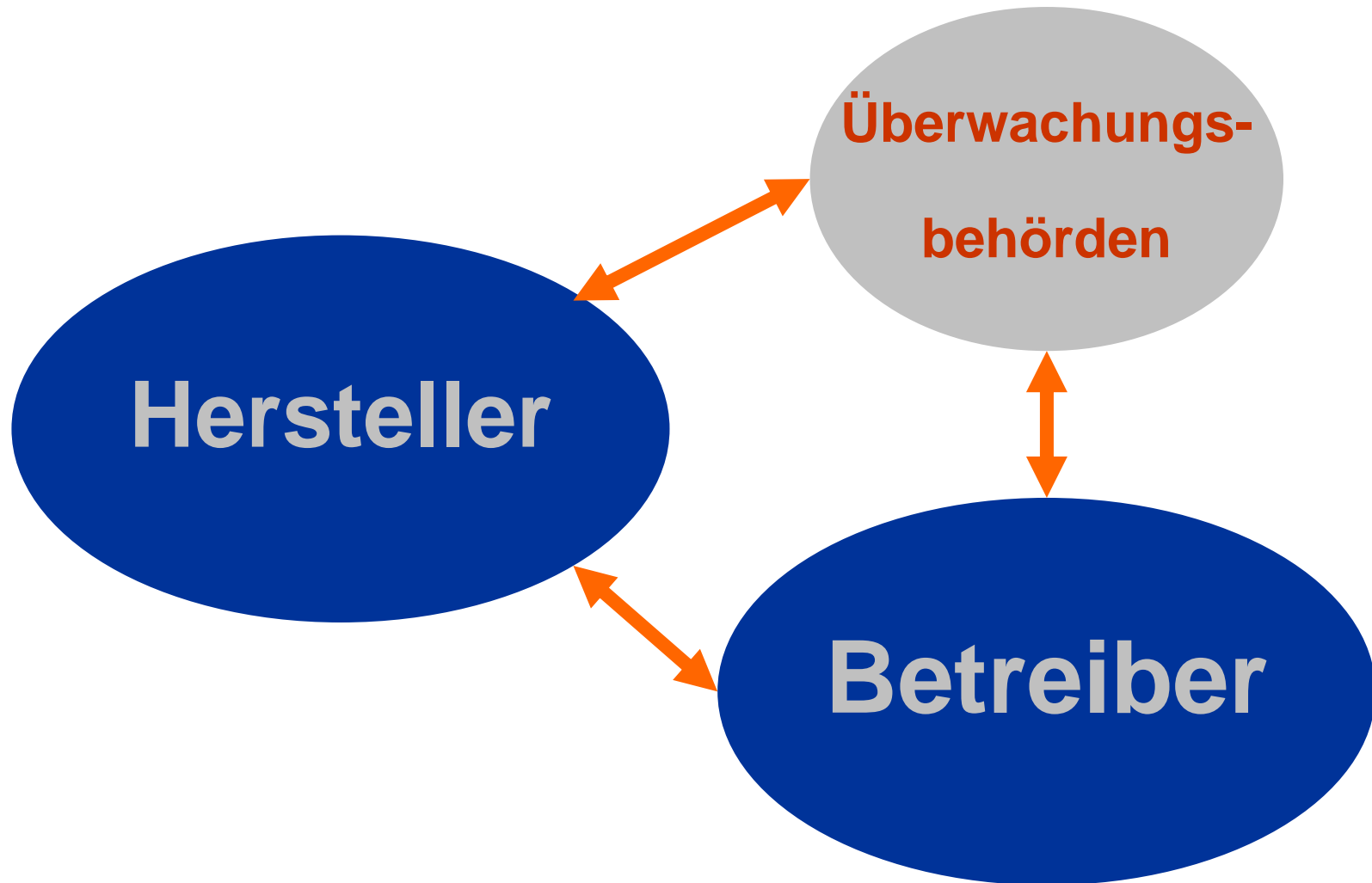
Mikrobiologische Qualitäts-Standards

		Koloniezahl CFU/mL	Endotoxinkonzentration /mL
ERA-EDTA, Best Practice Guidelines (2002)	Dialysierflüssigk. Wasser	„mindestens mikrobiol. Standards der Europ. Pharmacopoeia“	„mindestens mikrobiol. Standards der Europ. Pharmacopoeia“
Ph. Eur. 2005	Konzentrat Wasser	- ≤ 100	< 0.5 IU nach Verdünnung < 0.25 IU
Schwedische Ph. 2001	Dialysierflüssigk. Wasser Konzentrat	≤ 100 + Hefen/Pilze: ≤ 10 ≤ 100 + Hefen/Pilze: ≤ 10 -	< 0.25 IU < 0.25 IU < 0.5 IU nach Verdünnung
Robert-Koch-Institut 1994 (D)	Dialysierflüssigk. Wasser	≤ 100 } + kein ≤ 100 } Ps. aeruginosa in 100 mL	- -
EN 13867 (2002)	Konzentrat	≤ 100	≤ 0.5 IU nach Verdünnung
ANSI/AAMI 2004 ANSI/AAMI 2001 ANSI/AAMI 2000	Dialysierflüssigk. Wasser Konzentrat	≤ 200 (AL **: 50) < 200 (AL **: 50) ≤ 200* (nur Bicarbonat)	≤ 2 EU (AL **: 1) < 2 EU (AL **: 1) ≤ 2 EU vor Verdünnung
Wasser hochrein		≤ 0.1	≤ 0.03 IU
Steriles Wasser		≤ 0.000001	≤ 0.03 IU

* am Ende der vom Hersteller spezifizierten Haltbarkeit

** Action Level

Überwachung



**Checkliste
für Dialyseeinrichtungen**

Am: _____ **von:** _____ **bis:** _____

Name und Anschrift der Einrichtung: _____

An der Überprüfung haben teilgenommen: _____

4. Medizinprodukte

4.1 Medizinproduktebuch

Einweisungsnachweise der Mitarbeiter
Nachweise von Reparaturen, Defekten, Wartung
Medizinproduktebestandsverzeichnis

ja nein
ja nein
ja nein
ja nein

4.2 Dialysegeräte

4.2.1 Hämodialysegeräte

Hersteller:

ältere Geräte Bauartzulassung nach MedGV
neuere Geräte CE Kennzeichnung nach MPBetrV
Oberflächendesinfektion, Regelung

ja nein
ja nein
ja nein

therm. Desinfektion nach festgelegten Standards (nach jeder Dialysebehandlung)

chem. Desinfektion nach festgelegten Kriterien
Regelung zur Rückführung von gelben in weißen Zustand
Kontrollen der Desinfektionsmittelfreiheit

ja nein
ja nein
ja nein
ja nein

Indikatoren:

Filtertest vor jeder Dialyse
Herstellung der Dialysierflüssigkeit
Dialysierflüssigkeitsfilter

ja nein
ja nein

Filterwechsel alle 12 Wo. (Chargennr.)
bzw. nach 100 Behandlungszyklen

ja nein
ja nein

Dokumentation im Gerätebuch (Datum/Chargennr.)

ja nein

Wartungsnachweise

ja nein

4.2.2 Dialysatoren

Art der verwendeten Dialysatoren:
Wiederaufbereitung von Dialysatoren
Dokumentation der Chargennummer

ja nein
ja nein

4.2.2 Peritonealdialysegeräte (APD) vorhanden

Hersteller:
CE Kennzeichnung (nach MPBetrV)
Wartung

ja nein
ja nein
ja nein

4.2.3 Mikrobiolog. Kontrollen:

Permeat (Abnahmestellen an der Osmoseanlage) ¼-½ jährlich *
Dialysierflüssigkeit (am Dialysegerät) ¼-½ jährlich *
(*und nach Eingriffen im Leitungssystem)

ja nein
ja nein

CFU < 100/ml bei 36°, Pseudom. in 100 ml nicht enth.

ja nein

Dokumentation

ja nein

Neue Herausforderungen

Aktuelle Normentwürfe, die die Wasserqualität betreffen:

- DRAFT ISO 23500
Fluids for haemodialysis and related therapies
- DRAFT ISO 26722
Water treatment equipment for haemodialysis and related therapies
- DRAFT ISO 13958
Concentrates for haemodialysis and related therapies
- DRAFT ISO 13959
Water for haemodialysis and related therapies

Draft ISO 23500



DRAFT INTERNATIONAL STANDARD ISO/DIS 23500

ISO/TC 150/SC 2

Secretariat: **ANSI**

Voting begins on:
2006-03-22

Voting terminates on:
2006-08-22

INTERNATIONAL ORGANIZATION FOR STANDARDIZATION • МЕЖДУНАРОДНАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ ПО СТАНДАРТИЗАЦИИ • ORGANISATION INTERNATIONALE DE NORMALISATION

Fluids for haemodialysis and related therapies

Fluides d'hémodialyse et de thérapies annexes

Anforderungen / Grenzwerte

- Chemische Kontaminationen
- Mikrobielle Kontaminationen
- In Wasser, Konzentrat und Dialysierflüssigkeit

MONITORING

- Wasseraufbereitungsanlage
- Sedimentfilter
- Aktivkohlefilter
- Enthärter
- R.O.
- Ringleitungen usw.

Strategien / Methoden

- Desinfektion
- Design
- Validierung der Installation
- Mikrobiologische Monitoring-Methoden
- Probenahme etc.

Draft ISO 23500:2006 – Anforderungen

...an chemische Kontaminationen in Wasser

- „In Wasser zum Herstellen von Dialysierflüssigkeit ... Dürfen keine chemischen Verunreinigungen enthalten sein, welche die Grenzwerte von Tabelle 1 überschreiten“
- „Das Anlagendesign sollte mögliche saisonale Schwankungen der Rohwasserqualität berücksichtigen“
- „Der Hersteller ... muss nachweisen, dass die komplette Anlage ... in der Lage ist, die Anforderungen der ISO 13959 zum Zeitpunkt der Installation zu erfüllen“
- Im Anschluss an die Installation ... ist der Betreiber verantwortlich für die kontinuierliche Überwachung chemischer Verunreinigungen im Wasser und für das Einhalten der Anforderungen dieser Norm.

Draft ISO 23500:2006 – Grenzwerte (Auszug)

Für die Dialyse tox. Bestandteile	Max. Konzentration (mg/L)
Aluminium	0,01
Chloramin	0,1
Freies Chlor	0,5
Kupfer	0,1
Fluorid	0,2
Blei	0,005
Nitrat (als N)	2
Sulfat	100
Zink	0,1

Der Arzt hat die letztendliche Verantwortung, die für die Dialyse erforderliche Qualität sicherzustellen.

Draft ISO 23500:2006 – Grenzwerte (Auszug)

Andere chem. Verunreinigungen
Antimon
Arsen
Barium
Beryllium
Cadmium
Chrom
Quecksilber
Selen
Silber
Thallium

Reaktionen auf zukünftige Rahmenbedingungen

Mikrobiologisches UND chemisches Monitoring



bisheriger Fokus eines QM-Systems:

**mikrobiologische Wasserqualität
(Mikrobiologisches Monitoring)**

Veränderung:

- Betrachtung des Gesamtsystems
- Anlagen-Validierung im Rahmen eines QM-Systems

PLANUNGSPHASE

- Berücksichtigung von Installationsvoraussetzungen
- Berücksichtigung von gesetzlichen Bestimmungen
- Berücksichtigung von Direktiven und weiteren Anforderungen
- Benennung eines Qualitätsbeauftragten
- Durchführung von Schulungen
- Definition von Kommunikationswegen (Wasserversorger, Lieferanten, Labor)

REALISIERUNGSPHASE

- **INSTALLATIONSQUALIFIZIERUNG (INSTALLATION QUALIFICATION IQ)**
 - Überprüfung der Anlagenqualifizierung
 - Aufbau, Bauart, Räumlichkeiten, Installation, Beprobungsstellen
 - IQ und Dokumentation gem. Validierungsplan (Tests, Einstellungen)
- **MACHBARKEITSSTUDIEN (OPERATIONAL QUALIFICATION OQ)**
 - Nachweis, dass die Anlage innerhalb der Herstellerspezifikationen betrieben wird und Ermittlung der optimalen Prozesseinstellungen, z.B. Ausbeute, Rückhalterate
 - Chemische und mikrobiologische Beprobung
- **LEISTUNGSFÄHIGKEITSSTUDIEN (PROCESS QUALIFICATION PQ)**
 - Erste routinemäßige Überprüfung der Prozessparameter sowie der chemischen und mikrobiologischen Qualität der Dialyseflüssigkeiten

Validierung von Anlagen

PRÜFUNGSSPHASE

- **Bewertung von Testergebnissen unter Berücksichtigung von Trends**

HANDLUNGSPHASE

- **Festlegung von Korrektur- und Vorbeugemaßnahmen**
- **Freigabe des Systems**

PLANUNGSPHASE

- **Festlegung von Korrektur- und Vorbeugemaßnahmen**
- **Freigabe des Systems**

Revalidierung von Anlagen

Solange der Prozess beherrscht abläuft und falls seit der Validierung keine Prozessänderungen (Anforderungen an die Anlage und / oder Dialyseflüssigkeiten) durchgeführt wurden, erfolgt die Revalidierung durch

- retrospektive Bewertung der Ergebnisse der Routinekontrollen

- **IQ und OQ der Anlage**

- Analyse der Abweichungen zwischen den Anforderung und dem aktuellen Status der Anlage
- Ergebnissen von STK, Wartung und Kalibrierung sowie der Bewertung der Anlagenhistorie (Ausfälle, Abweichungen, Implementierung von Korrektur- und Vorbeugemaßnahmen)

- **OQ und PQ der Anlage und der Dialyseflüssigkeit**

- retrospektive Bewertung der Ergebnisse von Routinekontrollen von Anlage und Dialyseflüssigkeit während des letzten Jahres/Halbjahres (Trends, Abweichungen), z.B. Feststellung einer Zunahme der Keimzahlen, Bewertung der Vollständigkeit der Beprobung, etc.

- Analyse von zusätzlichen Kontrollen