

Bringen neue Verfahren höhere Wasserqualität?

Dr. Stephan Krietemeyer

Lauer Membran Wassertechnik GmbH
Industriegebiet Speichermatt
D – 79599 Wittlingen

Gesetzliche Rahmenbedingungen

- EG Richtlinie 93/42 „Medizinprodukte“ vom 14. Juni 1993 gibt allen Mitgliedsländern bindende Vorgaben für den Verkehr von Medizinprodukten vor.
- In Deutschland wurde diese Richtlinie durch das Gesetz über Medizinprodukte (MPG, vom 2. August 1994 (BGBl. I S. 1963)) in nationales Recht umgesetzt.
- Das MPG regelt u.A. Entwicklung, Produktion, Vertrieb und die Marktbeobachtung von Medizinprodukten in Deutschland.

Dialysewasser - Standards

- European Pharmacopoeia (01/2005: 1167).
HD solutions, concentrated, water for dilution
- ERA-EDTA: European Best Practice Guidelines for Haemodialysis: VIII Dialysis fluid purity
- EDTNA/ERCA Guidelines Section 3, technical (2001)
- Leitlinie für Angewandte Hygiene in Dialyseeinheiten (2005 Papst publishers)
- Frankreich: DGS/DH/AFSSAPS no 2000-311
- ANSI/AAMI RD62: 2001 Water treatment equipment for haemodialysis applications

Dialysewasser - Anforderungen

- Alle Standards definieren die minimalen Anforderungen an die Qualität des Endprodukts.
- Einige Standards definieren die grundsätzlichen Anforderungen an die Funktionalität der dazu benötigten Medizinprodukte.
- Der Vorgang der Herstellung und der Überwachung wird in keinem Standard beschrieben.

Dialysewasser – Qualitätsmanagement

- Qualität kann nicht in ein Produkt hereingetestet werden.
- Der Herstellungsprozeß des Dialysewassers muß beherrscht werden, um eine gute Produktqualität zu erzielen.
- Die geeignete Konfiguration einzelner Medizinprodukte bestimmt langfristig die Permeatqualität

Mindestforderungen der EDTA Sect. IV .2

- Vorbehandlung (Enthärter; Aktivkohle; Mikrofiltration).
- Umkehrosmose.
- „Direct Feed“ Ringleitung, möglichst keinen Tank.
- Einfache Desinfizierbarkeit

Quelle: Nephrol Dial Transplant (2002) 17 [Suppl 7]: 45 - 62

Bausteine der Wasseraufbereitung

Klassischer Aufbau einer Dialysewasseraufbereitung:

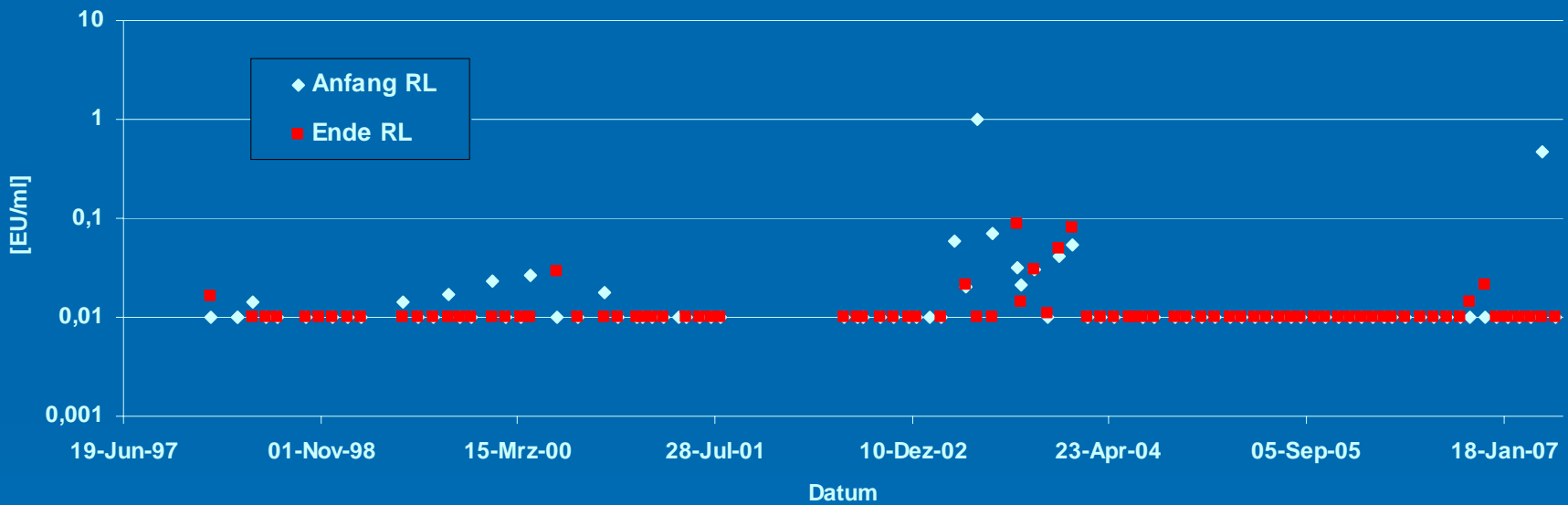


1. Vorstufe (Enthärter, Feinfilter, AK)
2. Einstufiger RO
3. Ringleitung (Edelstahl, PEX, PVDF, PVC)

Bei bestimmungsgemäßem Gebrauch lässt sich mit dieser Konfiguration „Wasser zum Verdünnen konzentrierter HD Lösung“ gem. PH Europ. (01/2005: 1167) herstellen.

10 Jahre Endotoxin Studie: Doppel RO mit Totraum freier PVC RL

LMW Kunde ID 962



Empfehlungen der ERA – EDTA¹

- Ultrareines Wasser sollte immer dann eingesetzt werden, wenn high-flux Dialysatoren verwendet werden.
- Ultrareines Wasser ist Voraussetzung zur Herstellung von Substitutionslösungen für die Online Hämofiltration oder Hämodiafiltration.

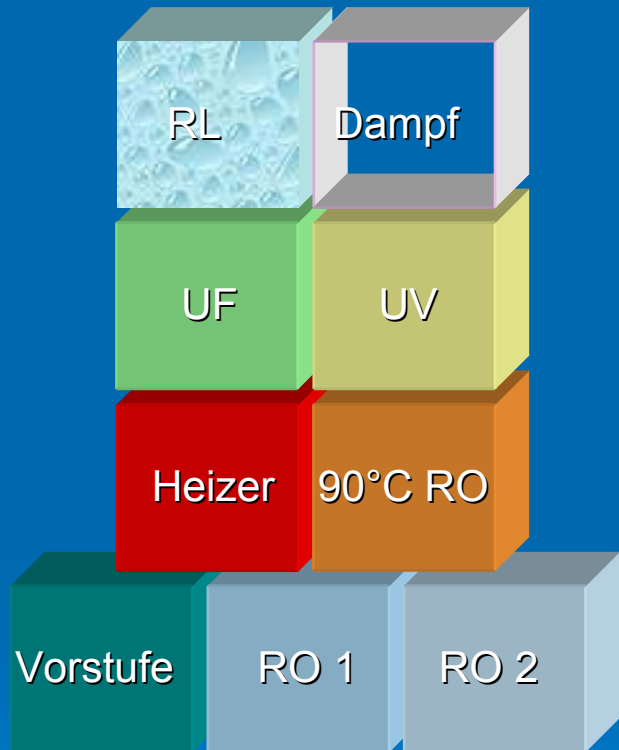
1: Nephrol. Dial Transplant (2002) 17 [Suppl. 7]: 45-62

UP Wasser Empfehlungen der EDTA Sect. IV .2

- Vorbehandlung (Enthärter; Aktivkohle; Mikrofiltration).
- Doppel Umkehrosmose ($> 1,5 \text{ M}\Omega\text{hm}$).
- Totraumfreie „Direct Feed“ Ringleitung, möglichst keinen Tank. Hohe Scherkräfte
- Einfache Desinfizierbarkeit
(Ziel: $< 0,1 \text{ CFU/ml}$; $< 0,03 \text{ IU/ml}$)

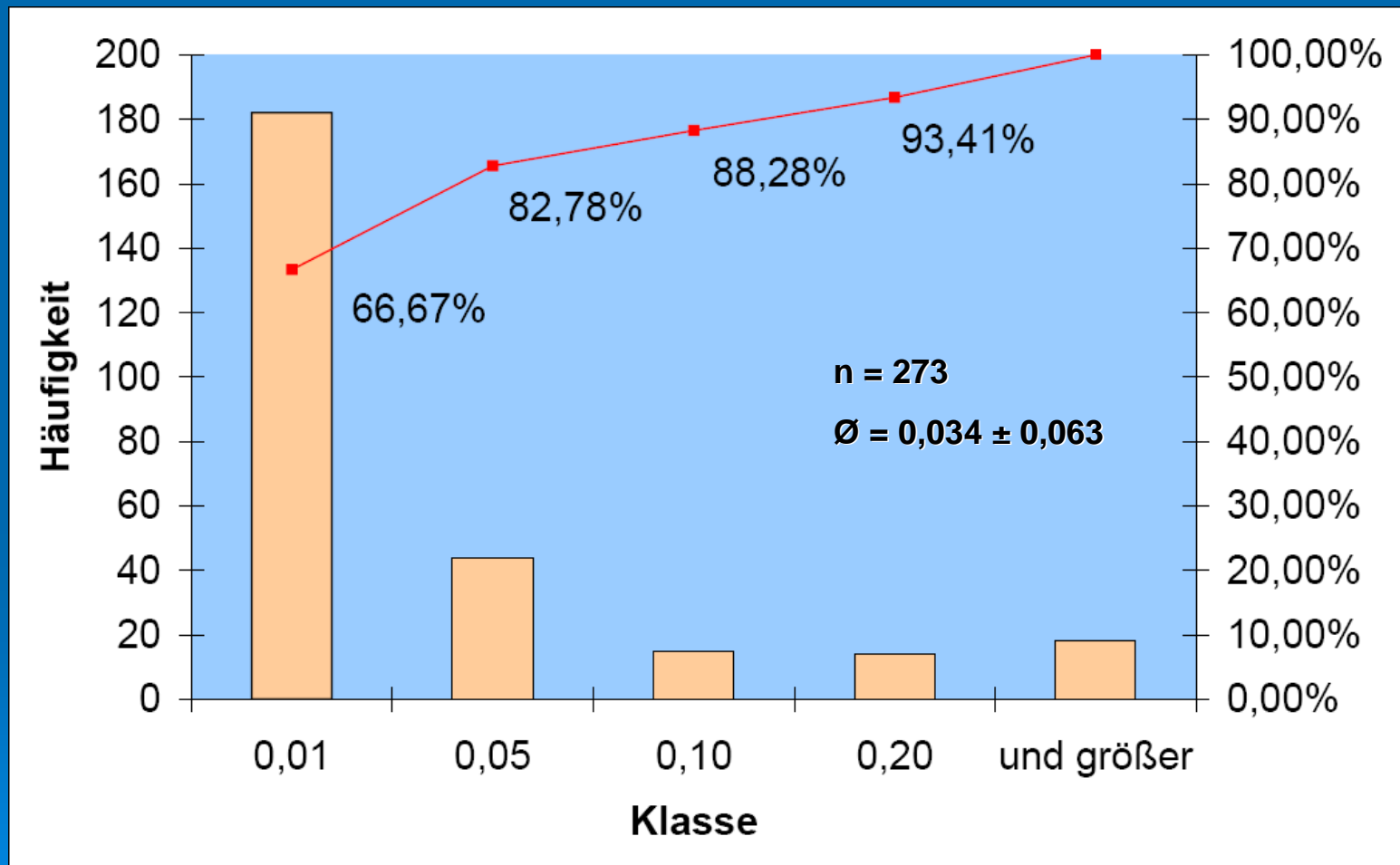
Quelle: Nephrol Dial Transplant (2002) 17 [Suppl 7]: 45 - 62

Bausteine der Wasseraufbereitung

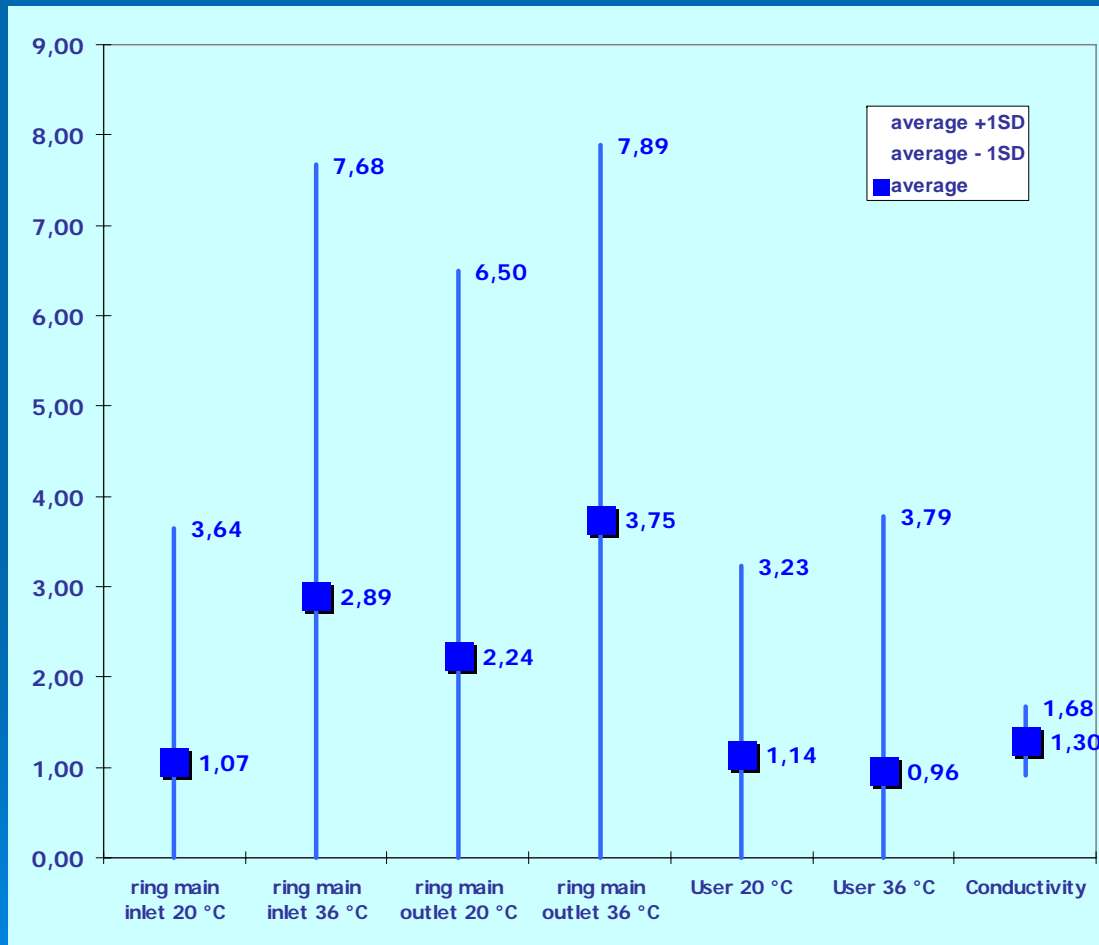


1. Sind LF < 2,00µS/cm gefordert ist i.d.R. die Verwendung von doppelstufigen ROs notwendig
2. In den letzten Jahren werden Heißreinigungen für die RL vermehrt eingesetzt, um die Betriebskosten für die automatisierte DI gering zu halten
3. Die Einbeziehung der RO in die automatische Sanitisierung ist ein weiterer, logischer Entwicklungsschritt
4. UF / UV Polyzisten werden in einigen europäischen Ländern als zusätzliche Sicherheit für HF / HDF verlangt.
5. Aus der Pharmaindustrie wurde die Dampfsterilisation der RL übernommen um WFI Qualitäten zu erzielen

Endotoxingehalt Permeat Doppel RO



Ermittlung eines eigenen Alarmwertes: Kantonsspital Basel



Daten von A. Cerminara,
KBS 2003

EDTNA/ERCA Guidelines (sec.3, technical, Aug. 2001)

- Idealerweise sollte ein heute installiertes Wasseraufbereitungs und -versorgungssystem so konzipiert sein, daß es die zukünftigen Anforderungen an das Permeat der nächsten 7 – 10 Jahre erfüllt.
- Auch wenn nicht vorhergesagt werden kann wie sich die Anforderungen an Permeat in Zukunft entwickeln werden, ist es sehr wahrscheinlich, daß die Grenzwerte für KBE und Endotoxine sinken werden.

EDTNA/ERCA Guidelines (sec.3, technical, Aug. 2001)

EDTNA/ERCA Guidelines (sec.3, technical, Aug. 2001)

- Regelmäßige Desinfektionen sind teuer, können aber die Permeatqualität verbessern.
- Häufiges Probenehmen, um Probleme in schlecht geplanten Systemen zu überwachen sind ebenfalls teuer, verbessern jedoch die Permeatqualität nicht.

EDTNA/ERCA Guidelines (sec.3, technical, Aug. 2001)

EDTNA/ERCA Guidelines (sec.3, technical, Aug. 2001)

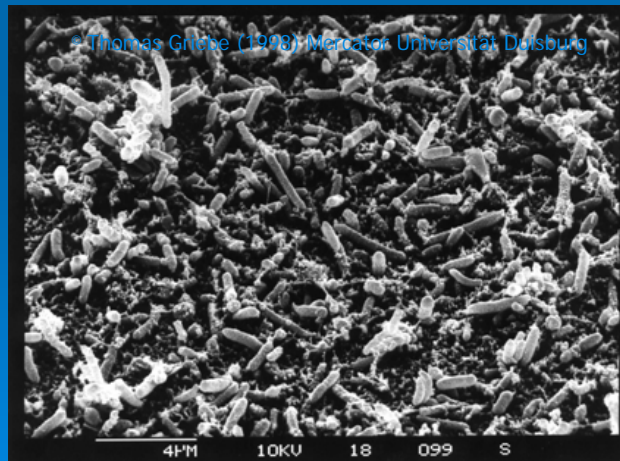
Die Kosten für die Installation einer Wasseraufbereitung mit einer täglichen Heißdesinfektion sind minimal wenn sie als Kosten pro Behandlung über die Lebensdauer der Anlage kalkuliert werden.

EDTNA/ERCA Guidelines (sec.3, technical, Aug. 2001)

Anforderungen an Oberflächen

- Alle inneren Oberflächen sollen glatt und ohne Spalten sein, damit eine bakterielle Besiedlung erschwert wird (z.B. Edelstahl, PVDF).
- Alle inneren Oberflächenflächen dürfen sich durch die Einwirkung von Desinfektionen nicht verändern.
- Es dürfen keine unerwünschten Stoffe in das Wasser abgegeben werden.
- Hohe Strömungsgeschwindigkeiten und niedrige Wassertemperaturen verhindern Biofilmbildung.

Verhinderung von Biofilm



- Die Bildung von Biofilm in einem Wasseraufbereitungssystem soll durch Maßnahmen im Vorfeld der Planung verhindert werden.
- Regelmäßige Desinfektionen sollen dem Aufbau eines Biofilms entgegen wirken.

Sterilverbindungen im Permeatbereich



- Totraumfreie Rohrverbindungen und Ringleitungen tragen dazu bei, die bakterielle Besiedlung zu minimieren.
- Eine fachgerechte Beprobung des Systems muß mit einfachen Mitteln möglich sein.

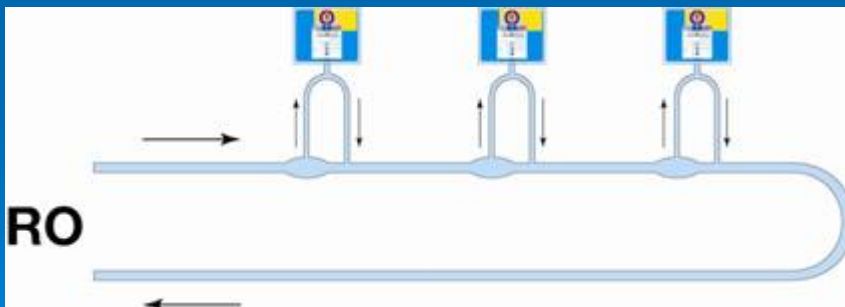
Totraumfreie Ringleitungen

- Das Permeat wird über eine Ringleitung zum Verbraucher geführt.
- Beim Durchströmen der Ringleitung darf die Permeatqualität nicht negativ beeinflusst werden.
- An die Materialwahl und das tottraumfreie Design werden die gleichen Anforderungen wie an die Umkehrosmose gestellt.

Totraumfrei Ringleitungen



- Die Integration der Zulaufschläuche in den Desinfektionszyklus sollte bei Neuinstallationen realisiert werden.



- Stichleitungen zu den Dialysegeräten stellen Toträume dar.

WFI Qualität in der Dialyse ?



Mit freundlicher Genehmigung der A.ö. Krankenhaus St. Joseph Braunau GmbH

- Doppelstufige Umkehrosmose
- TOC Überwachung
- Heißreinigung
- Totraumfreie Edelstahlringleitung
- Dampfsterilisation der RL
- Bedampfbare Sterilfilter in der Produktleitung zu Herstellung eigener Säurekonzentrate + Bikarbonat



Keimzahlbestimmung bei großen Probevolumina



Keimzahlbestimmung bei großen Probevolumina



- Zur Untersuchung großer Probevolumina wird die Membranfiltration eingesetzt.
- Mit Hilfe geeigneter Beprobungsinstrumente können beliebig große Wassermengen untersucht werden.
- Dabei werden Nachweisgrenzen von < 1 KBE / 100ml erzielt werden.

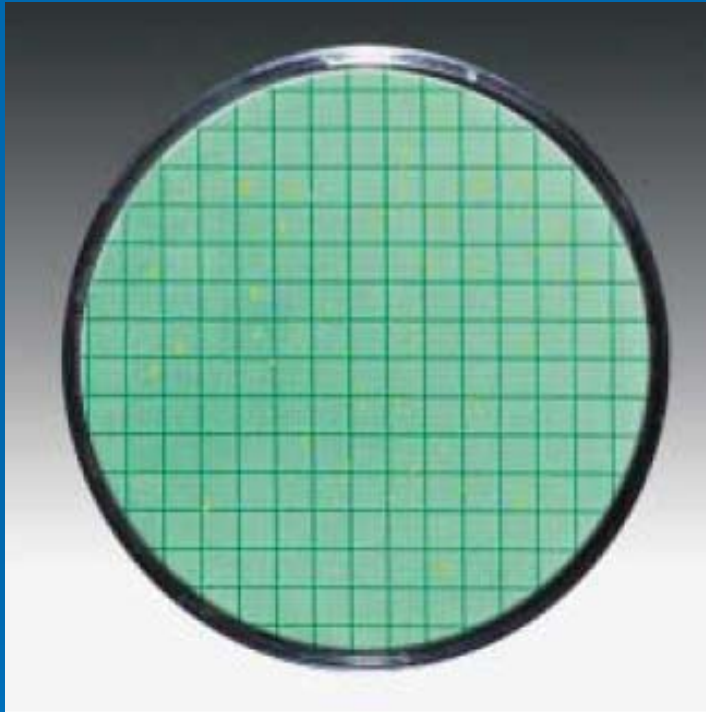
Keimzahlbestimmung - Methode

- Die Empfehlungen in der „Leitlinie für angewandte Hygiene in Dialyseeinheiten“ berücksichtigen die Tatsache, daß Wasserkeime besser bei 22°C als bei 30 – 35°C nachweisbar sind¹.
- Abweichend von der Ph. Europ. (2005)² wird deshalb die Bebrütung bei Raumtemperatur empfohlen.

1: Ledebø I., Nystrand R.: Defining the microbiological quality of dialysis fluid. Artificial Organs 1999 Jan.23(1); 37-43

2: European Pharmacopoeia 5.0: 01/2005. Total viable count – plate counts (2.6.12)

Auswertung der Keimzahlbestimmung



- Auf R2A Medium wachsen vorwiegend Bakterienkolonien verschiedener Größe und Färbung, die meisten jedoch weiß oder farblos mit unter 1 mm Durchmesser.

Quelle: Sartorius AG: Mikrobiologische Auswertung von Lebensmitteln, Getränken und pharmazeutischen Produkten.
Publication Number: SM 4017-d03055

Ultrareines Wasser¹

- Keimzahl: < 0,1 KBE / ml
(= 10 KBE /100ml)
- Endotoxine < 0,03 IU /ml
- Leitfähigkeit < 1,5 M Ω hm

- Häufigkeit der Beprobung: 3 mtl.
(Umkehrosmose, Jedes Dialysegerät)

1: Nephrol. Dial Transplant (2002) 17 [Suppl. 7]: 45-62

Zusammenfassung

- Mit herkömmlichen Installation kann bei ordnungsgemäßem Gebrauch Wasser zum Verdünnen konzentrierter HD Lösungen hergestellt werden.
- Ultrapure Qualität (UP) des Wassers für alle Behandlungsvarianten ist wünschenswert.
- Zum Herstellen von UP Wasser ist ein erhöhter technischer Aufwand notwendig. Insbesondere der Aufwand für die qualitätssichernden Maßnahmen (Sanitisierung) steigt.
- Darüber hinausgehende Permeatqualitäten (z.B. WFI-Qualität) sind machbar, der dazu notwendige Aufwand muss sich im Einzelfall rechnen.