

Mikrobiologisch-hygienische Untersuchungen im Rahmen der Überwachung von Herstellungsprozessen

Gliederung:

1. Leitlinien für die Bewertung der Prüfberichte als Begutachtungsbaustein für den Notified Body
2. Qualifikation des Personals, das die Prüfpläne festlegt und das die Prüfungen durchführt/ Anforderungen an das Prüflabor
3. Allgemeines zur Arbeitsweise des Labors
 - 3.1. Validierung der Methoden und spezieller Prozesse
 - 3.2. Bioindikatoren
 - 3.3. Inkubationsdauer Sterilitätstest
 - 3.4. Mikrobiologische Wareneingangskontrolle von Nährmedien/Hilfsstoffen
4. Anforderungen bei speziellen Prüfungen/Fragestellungen
 - 4.1. Prozeßüberwachung
 - 4.1.1. SOP für Probenzug
 - 4.1.2. Produktionshygiene
 - 4.1.3. Stellenwert von Kontaminationen-Produktionsumfeld-Rohstoffe
 - 4.1.4. Schulung von Personal in der Produktion
 - 4.2. Bewertung des Bioburdens (Anzahl/Homogenität) - Auswahl des Sterilisationsverfahrens
 - 4.2.1. Probenaufbereitung (fest-halbfest-flüssig/Oberflächenzugänglichkeit)
 - 4.2.2. Korrekturfaktoren
 - 4.2.3. Notwendigkeit des Nachweises anaerober Keime
 - 4.2.4. Notwendigkeit von Keimdifferenzierungen
 - 4.3. Bildung von Produktgruppen - repräsentative Auswahl
 - 4.4. Frequenz von Revalidierungen
5. Sonstiges
 - 5.1. Pyrogene
 - 5.2. Prüfung auf ausreichende antimikrobielle Konservierung-Gebrauchs-/Aufbrauchstest
 - 5.3. Prüfung der Effektivität von Reinigungs- und Desinfektionsverfahren

Problemstellung

1. Leitlinien für die Bewertung der Prüfberichte durch die Benannte Stelle	Normativer Verweis	Kommentare
Die generierten Prüfergebnisse müssen stets durch die Benannte Stelle auf Ihre Aussagekraft bewertet werden. Falls ein Prüfbericht eines akkreditierten Labors vorgelegt wird: Ist das Prüflabor auch für die Durchführung dieses Tests akkreditiert? Ist der Prüfbericht tatsächlich aussagekräftig in Bezug auf die grundlegenden Anforderungen bzw. Normen (z.B. Bioburdenbestimmung nach DIN EN 1174 unter Angabe der Validierungsschritte) oder handelt es sich um eine „Billigprüfung“ des Bioburden ohne jede Validierung? Enthält der Prüfbericht die Elemente, die in der DIN EN 45001 gefordert werden? Sind die Methoden ausreichend genau beschrieben?	DIN EN 46001, 4.6 DIN EN ISO 9001, 4.6.1; 4.6.2	

2. Qualifikation des Personals, das die Prüfpläne festlegt und das die Prüfungen durchführt/Anforderungen an das Prüflabor

Normativer Verweis

Kommentare

Die Qualifikation der Person, die beim Hersteller den Prüfumfang und die Art der mikrobiologischen Prüfungen festlegt (siehe dazu Anhang EN 724 B.3), muß nachgewiesen werden. Dies gilt auch, wenn der Hersteller diese Aufgabe einem externen Experten, z.B. dem Leiter eines Prüflabors, überträgt.

EN 45001

Gleiches gilt für das Labor selbst, sei es intern oder extern, das die Prüfungen durchführt.

Es ist nachzuweisen, daß die Anforderungen der DIN EN 45001, vor allem bezüglich der Qualifikation und der Unabhängigkeit erbracht werden: Akkreditierung oder andere gleichwertige Qualifikationen.

Wenn keine Qualifikation vorhanden ist, muß das Labor entsprechend der Prüfbausteine der EN 45001 bezogen auf die Testsysteme auditiert werden.

3. Allgemeines zur Arbeitsweise des Labors

3.1. Validierung der Methoden und spezieller Prozesse

Normativer Verweis

Kommentare

Alle Methoden und speziellen Prozesse, die validierbar sind, müssen validiert werden.

siehe Kommentar

Bioburdenuntersuchung: siehe DIN EN 1174-1, 6.4

z.B. Validierung der Bioburden-Bestimmung, der Prüfung auf antimikrobielle Eigenschaften eines Produktes usw.

Umgebungsmonitoring: siehe ISO / CD 14698-1, 9

Bei erstmaliger Prüfung eines Produktes ist eine Validierung immer notwendig; Für Produkte, die in ihren Eigenschaften vergleichbar sind (Oberfläche, Geometrie, antimikrobielle Eigenschaften usw.) reicht eine Validierung des worst-case Produktes (Bildung von Produktgruppen).

Obwohl eine Methode nicht validierbar ist, kann die Notwendigkeit der Anwendung bestehen (z.B. bei Luftkeimzahl-Bestimmungen).

Bei Anwendung dieser Methoden sollte besonderer Wert auf den Nachweis der Eignung und Standardisierung der Methode gelegt werden.

siehe ISO CD 14698

3.2. Bioindikatoren

Normativer Verweis

Kommentare

Der Indikator sollte mit Nährbouillon bedeckt sein (mindestens 10 ml bei Sporenstreifen). DIN EN 866

Bei inokulierten Produkten, sollte das Produkt vollständig bedeckt sein.

Bei Gas-Sterilisation ist zu beachten, daß Rückstände von sterilisierenden Agenzien bzw. Spaltprodukten wachstumsinhibierend wirken können (Beispiel Ethylenoxid wirkt im Nährmedium als Ethylenglycol weiter).

Bei inokulierten Produkten ist eine Inkubation für 2 -3 h bei 55°C oder im Vakuum zur Entgasung empfehlenswert.

Ein Wachstum des Bioindikators nach Sterilisation mit verringertem Letalitätsprodukt (F-Wert) ist als Nachweis zu bewerten, daß die Inkubationsbedingungen ausreichend sind (= Sterilisationsleistung).

3.3. Inkubationsdauer Sterilitätstest

Normativer Verweis

Kommentare

Die Inkubationszeit von Bioindikatoren beträgt gemäß der Angabe des Hersteller der Bioindikatoren 7 Tage. EN 868

Sterilitätstests mittels Membranfiltration erfolgen über 7 Tage, mit Direktbe- schickung über 14 Tage. DAB 1997, USP 23

3.4. Mikrobiologische Wareneingangskontrolle von Nährmedien/ Hilfsstoffen

Normativer Verweis

Kommentare

Eine Wareneingangskontrolle (zumindest visuelle Beurteilung) von allen Hilfsstoffen ist notwendig.

Eine mikrobiologische Qualitätskontrolle der Nährmedien (jeder autoklavierten Charge) ist notwendig (Sterilitätstest, Wachstumstest). Nach DAB 1997 und allgemeiner Interpretation der EN 1174 gilt das angebrochene Gebinde als zu überprüfen. Der Prüfungsaufwand der Autoklaviercharge richtet sich auch nach den "In-Prozesskontrollen" bei der Herstellung (Druck, Temperaturverlauf etc.).

Bioindikatoren: Überprüfung der Keimzahl, der Identität, der Reinheit der Population

Alle anderen verwendeten Teststämmen neben den Bioindikatoren müssen ebenso auf Identität überprüft werden.

Referenzsubstanzen müssen überprüft werden

z.B. Lysatempfindlichkeit für den LAL-Test

4. Anforderungen bei speziellen Prüfungen/Fragestellungen

Normativer Verweis

Kommentare

4.1. Prozeßüberwachung

Definition Produktionsbedingungen und der sich daraus ableitenden hygienischen Maßnahmen (Hygienekonzept/Hygieneplan)

DIN EN 46001/2, 4.9 Prozeßlenkung

sterile Produkte:

DIN EN 724, Abs. 4.+ Anhang A

Grundsätzlich muß eine Bewertung bzgl. durchzuführender Prüfungen vorgenommen werden;

Die Notwendigkeit der mikrobiologischen Qualifizierung von Produkten ergibt sich aus der Norm DIN EN 46001/2 und 724 Abs. 4.9 (Prozeßlenkung). Nähere Anleitungen siehe Anhang A der DIN EN 724.

Der Einfluß auf die mikrobiologische Qualität des Produktes bei Grenzwert-Überschreitung muß bewertet werden

keimarme Produkte:

Maßnahmen und Prüfumfang liegen in der Verantwortung des Herstellers; Ausschluß spezifischer Keime (z.B. DAB 1997) hängt vom späteren Verwendungszweck und den Eigenschaften des jeweiligen Produktes ab z.B. Ausschluß von *Clostridium perfringens* auf Wundverbänden

Je nach Einstufung des Produktes sind die Monographien zu beachten

Beispiele: EKG-Gel, Pflaster-Produkte, Tupfer mit Ethanol, Kondome usw.

Die prinzipielle Notwendigkeit für die Durchführung von Bio-burdenuntersuchungen ist bei Sterilprodukten durch die DIN EN 550 (Einleitung + 6.4), 552 (Einleitung + 4.2), 554 (Einleitung) gegeben!

a) Nachweis der Eignung des Sterilisationsverfahrens

b) als Indikator für die Gesamtheit aller produktionshygienischen Maßnahmen

c) zur Überwachung des mikrobiologischen Zustandes von Rohstoffen/Produktionshilfstoffen (vgl. DIN EN 1174-1, Einleitung);

Prinzipiell sollen in der Produktionsspezifikation die mikrobiologischen Anforderungen festgelegt werden.

4.1.1. SOP für Probenzug

Normativer Verweis

Kommentare

Der Probenzug muß in einem Plan z.B. einer SOP oder einem Prüfplan geregelt sein.

siehe Kommentar

Bioburdenuntersuchung: DIN EN 1174-2, 5.2.3
Umgebungsmonitoring: ISO/CD 14698-2

4.1.2 Produktionshygiene

Normativer Verweis

Kommentare

Die Erstellung eines Hygieneplans und die Dokumentation der entsprechenden Maßnahmen (z.B. Umgebungsmonitoring wie Luft- und Oberflächenkeimzahlbestimmungen usw.) sind notwendig.

siehe ISO/CD 14698

4.1.3. Stellenwert von Kontaminationen-Produktionsumfeld-Rohstoffe

Normativer Verweis

Kommentare

normativer Verweis

Rohstoffe, Einsatzmaterialien inkl. Primärverpackung, Hilfsstoffe (z.B. Lösungsmittel, Wasser, Druckluft) müssen unter mikrobiologischen Gesichtspunkten bewertet werden.

Falls notwendig werden mikrobiologische Untersuchungen durchgeführt;

DIN EN 1174
ISO 11737-1
ISO / CD 14698-1
DIN 46001/2, Abs. 4.9
DIN EN 724, Abs. 4.9

4.1.4. Schulung von Personal in der Produktion

normative Forderung, Hinweis auf besondere Bedeutung dieses Punktes;

Normativer Verweis

DIN EN ISO 9000, 18
DIN EN 46 000, 18
DIN EN 1174-1, 4.2
DIN EN 724, 4.18,
Anhang B

Kommentare

4.2. Bewertung des Bioburdens (Anzahl/Homogenität) -Auswahl des Sterilisationsverfahrens

Bei Auftreten von erhöhten Bioburden-Werten (Überschreitung des Grenzwertes) ist die Kontaminationsquelle zu identifizieren.

Bei der Bewertung der Bioburden-Daten ist sowohl die durchschnittliche Keimzahl als auch das Auftreten einzelner hoher Werte d.h. Inhomogenitäten ebenso wie Auffälligkeiten im Keimspektrum zu berücksichtigen.

Es sind korrektive Maßnahmen (z.B. Erhöhung der Frequenz der Bioburdenuntersuchungen) zu ergreifen bzw. eine Bewertung bzgl. des Einflusses auf den SAL vorzunehmen.

Normativer Verweis

DIN EN 1174-1
DIN EN 1174-2
ISO 11737-1

Kommentare

Hinweis auf zukünftigen Teil 4 der DIN EN 1174

4.2.1. Probenaufbereitung (fest-halbfest-flüssig/Oberflächenzugänglichkeit) Normativer Verweis Kommentare

Die Eignung der Methode ist über eine Validierung nachzuweisen. DIN EN 1174-3
 Bei unzureichender Wiederfindung, ist die Methode zu optimieren; ISO 11737-1
 Normativer Hinweis auf die Notwendigkeit der Verwendung mehrerer Kultivierungs- DAB 1997
 bedingungen
 Die Auswahl der Kulturbedingungen muß ebenfalls begründet sein und ist ggf. zu
 optimieren (vgl. DIN EN 1174-3).
 Enthält das Produkt antimikrobielle Bestandteile, so sind diese durch eine
 geeignete Methode z.B. einen Enthemmer zu entfernen bzw. zu neutralisieren
 (Validierung hier besonders wichtig).

4.2.2. Korrekturfaktoren Normativer Verweis Kommentare

Die Bestimmung der Recoveryrate im Rahmen der Validierung von Bioburden- DIN EN 1174-3
 bestimmungen ist Bestandteil einer harmonisierten Norm. ISO 11737-1
 Es ist notwendig sich über die Grenzen der Methode klar zu sein und die
 erhaltenen Werte vor diesem Hintergrund zu interpretieren.
 Besonders bei Produkten mit sehr schwer zugänglichen Oberflächen, porösem
 Gut oder Produkten mit wachstumsinhibierenden Eigenschaften ist die Kenntnis
 der Wiederfindungsrate notwendig.

4.2.3. Notwendigkeit des Nachweises anaerober Keime

Die DIN EN 1174-3 fordert eine Optimierung der Kulturbedingungen, wenn diese nur das Wachstum eines Bruchteils der zu vermutenden Organismen zulassen.

Normativer Verweis

Kommentare

4.2.4. Notwendigkeit von Keimdifferenzierungen

Keimdifferenzierung im Rahmen von Bioburden-Untersuchungen:
Eine Charakterisierung der Keime (z.B. gram- und Sporen-Färbung) soll durchgeführt werden. Anteil der Sporenbildner ist wichtig.
Allgemein müssen Keimdifferenzierungen bei Auffälligkeiten, bei Grenzwertüberschreitungen sowie bei Sonderfällen durchgeführt werden.

Normativer Verweis

siehe Kommentar

Kommentare

Bioburdenuntersuchungen:
DIN EN 1174-1, 9.2
Umgebungsmonitoring:
ISO/CD 14698-1 5.5.2

4.3. Bildung von Produktgruppen - repräsentative Auswahl

normativer Verweis

Normativer Verweis

DIN EN 1174-2, 5.2.2

Kommentare

Die WG 2 des ISO/TS 198 erarbeitet derzeit ein CD mit dem Titel "Sterilization of health care products - Radiation sterilization - Variations of ISO dose setting procedures in relation to the design of verification dose experiments and dose audits". Dieses enthält Vorschläge zur Zusammenfassung von Produktgruppen, die sinnvoll sind.

4.4. Frequenz von Revalidierungen

Eine Überprüfung des Validierungsberichtes in definierten Intervallen ist erforderlich;
Bei Änderungen der Produkteigenschaften, welche die mikrobiologische Qualität des Produktes bzw. die Sterilisierbarkeit beeinflussen, bei Änderung des Produktionsprozesses, der Standard-Beladung des Sterilisators, der Prozessparameter der Sterilisation usw. kann eine erneute Validierung notwendig sein;
Eine Revalidierung der Bioburden-Bestimmung kann bei geänderten Materialeigenschaften sowie bei geänderter Konfiguration des Produktes notwendig sein.

Normativer Verweis

DIN EN 550
DIN EN 552
DIN EN 554
ISO 11737
AAMI ST 32

Kommentare

Die Richtlinie für die Dampf-Sterilisation der DGKH spezifiziert ein Intervall von einem Jahr für die Durchführung von erneuten Leistungsbeurteilungen.

5. Sonstiges

5.1. Pyrogene

Hinweis, daß Pyrogene und Endotoxine nicht synonym sind.
Alle Produkte, die Kontakt zu Kreislaufblut haben, Produkte mit großflächigem Kontakt zu verletzten Gewebe, ophtalmologische Produkte und craniale Produkte müssen auf Pyrogene untersucht werden.

Normativer Verweis

Richtlinie für die Validierung des LAL-Tests als Endprodukt-Endotoxintest für Human- und Veterinär-Med. Parenteralia, biolog. Prod. und med. Geräte (FDA-Richtlinie, Dez. 1987)
DAB 1997, EP 1997, USP 23, EN 30993, Teil 11

Kommentare

5.2. Prüfung auf ausreichende antimikrobielle Konservierung-Gebrauchs-/Aufbrauchstest

Normativer Verweis

Kommentare

Eine Prüfung auf ausreichende antimikrobielle Konservierung ist notwendig bei Produkten, bei denen eine Konservierung erforderlich ist.
Der Test wird gemäß DAB 1997/USP 23/EP 1997 durchgeführt.
Der Konservierungsbelastungstest muß mit der Konzentration des Konservierungsmittels durchgeführt werden, die am Ende der Haltbarkeit noch vorhanden ist.
z.B. Kontaktlinsenpflegemittel, EKG-Creme, medizinisches Gleitmittel
Im Einzelfall ist auch ein Gebrauchstest bzw. ein repetitiver Belastungstest sinnvoll (z.B. Kontaktlinsen-Pflegemittel).

DAB 1997, EP 1997,
USP 23

Konkrete Anforderung bei
Kontaktlinsenpflegemitteln in
der DIN EN ISO 13212

5.3. Prüfung der Effektivität von Reinigungs- und Desinfektionsverfahren

Normativer Verweis

Kommentare

Bei wiederverwendbaren Medizinprodukten, die durch Reinigung und/ oder Desinfektion wieder aufbereitet werden, muß die Effektivität der Reinigung und/oder der Desinfektion nachgewiesen werden.

ASTM E.35.15
(Draft)

Gliederung des Validierungsberichtes gemäß DIN EN 550 für die Sterilisation mit Ethylenoxid

Vorwort

Diese Gliederung wurde von der Arbeitsgruppe Sterilisation mit Ethylenoxid des horizontalen Sektorkomitees Sterilisation bei der ZLG erarbeitet.

Die Zielsetzung ist, für die durchzuführende Validierung des Sterilisationsprozesses mit Ethylenoxid eine Vereinheitlichung der Bewertungskriterien im Rahmen von Konformitätsbewertungsverfahren zu erreichen.

Die Gliederung kann sowohl im industriellen Bereich als auch in Krankenhäusern, die gemäß § 10, Abs. 3 Medizinproduktegesetz Inverkehrbringer sind, angewandt werden.

Der Validierungsbericht gemäß dieser Gliederung ist vom Inverkehrbringer zu erstellen. Sofern die Sterilisation an Unterauftragsnehmer vergeben wurde, sind die dort erarbeiteten Daten im Bericht zu integrieren. Es wird ausdrücklich auf die Möglichkeit hingewiesen, einzelne Punkte durch Hinweise auf DIN EN ISO 9000 ff. und DIN EN ISO 46000 ff. nachzuweisen.

Der Aufbau der Gliederung ist nicht verbindlich. Sie enthält jedoch die Mindestangaben zur Überprüfung der formalen Übereinstimmung mit den Anforderungen der DIN EN 550. Entsprechend dem jeweiligen individuellen Prozeß können einzelne Punkte nicht zutreffen.

1 Deckblatt

- 1.1 Herstellerangaben (Name, Adresse)
- 1.2 ggf. Anlagenbetreiber (Name, Adresse)
- 1.3 Betroffene(s) Produkt(e) oder Produktgruppe(n)
- 1.4 Angabe des Zyklus (z.B. Mischgutzyklus Nr. 9)
- 1.5 Datum der Validierung
- 1.6 An der Validierung beteiligte Personen, Gesamtverantwortlichkeit(en) Name, Position, Qualifikation
- 1.7 Genehmigung / Freigabevermerk für die Validierung
- 1.8 Datum der nächsten Prüfung des Validierungsberichtes auf Gültigkeit
- 1.9 ggf. Datum der nächsten Revalidierung
- 1.10 Anlaß der Validierung (Erst-/Revalidierung, Produktänderung etc.)

2 Inhaltsverzeichnis

Chronologie des Validierungsablaufes einschließlich der durchgeführten Vorlaufversuche.

- 2.1 Produktbeschreibung
- 2.2 Beschreibung der Beladung
- 2.3 Beschreibung des Sterilisators
- 2.4 Zyklusbeschreibung (Spezifikation der Sollparameter)
- 2.5 Angaben zur Kommissionierung
- 2.6 Angaben zur physikalischen Leistungsbeurteilung
- 2.7 Angaben zur mikrobiologischen Leistungsbeurteilung
- 2.8 Zusammenfassung/Ergebnis der Validierung
- 2.9 Beschreibung der Routineüberwachung
- 2.10 Anhang, Literatur

3 Detaillierte Angaben zu den einzelnen Punkten des Inhaltsverzeichnisses

3.1 Produktbeschreibung

- 3.1.1 Beschreibung des/der Produkte (ggf. Zeichnung/Muster), Nachweis der Tauglichkeit für die Sterilisation mit Ethylenoxid
- 3.1.2 Bei Produktgruppen Angabe des am schwersten sterilisierbaren Produktes ("worst-case Produktes") mit Begründung, ggf. experimentell belegt (Verweis)
- 3.1.3 Kennzeichnung der schwerststerilisierbaren Stelle, ggf. experimentell belegt (Verweis)
- 3.1.4 Beschreibung der Steril-Verpackung, Nachweis der Tauglichkeit für die Sterilisation mit Ethylenoxid
- 3.1.5 Angaben zur Keimbelastung, zulässiger Grenzwert für Bioburden
- 3.1.6 Kurze Angaben zu den Herstellbedingungen (Reinraum, Klasse)
- 3.1.7 Zulässiger Restgehalt an Ethylenoxid nach ISO 10993 - 7

3.2 Beschreibung der Beladung

- 3.2.1 Angaben zur Verpackung (Primär-, Um-, Transportverpackung, evtl. Sterilisations-container)
- 3.2.2 Angaben zur Beladung und Platzierung in der Vorkonditionierung, Sterilisationskammer(n), Nachkonditionierung (falls jeweils zutreffend, ggf. mit Skizzen), Anzahl Produktpackungen und ggf. Referenzproduktpackungen

3.3 Beschreibung des Sterilisators

Verweis auf interne Dokumentation möglich

- 3.3.1 Lagerbereiche vor der Sterilisation
- 3.3.2 Vorkonditionierung
- 3.3.3 Konditionierung
- 3.3.4 Sterilisationskammer
- 3.3.5 Nachkonditionierung
- 3.3.6 Lagerbereiche nach der Sterilisation

3.4 Zyklusbeschreibung (Spezifikation der Sollparameter)

- 3.4.1 ggf. Angaben zum Transport (vom Hersteller zum Sterilisationsunternehmen)
- 3.4.2 Beschreibung der Vorkonditionierung soweit angewendet.
Angabe der folgenden Parameter und der zulässigen Grenzwerte, die für den zu validierenden Zyklus innerhalb der Beladung erreicht werden müssen:
 - 3.4.2.1 Minimale Eintrittstemperatur des Produkts
 - 3.4.2.2 Temperatur
 - 3.4.2.3 relative Feuchte
 - 3.4.2.4 Zeit
- 3.4.3 Beschreibung der Konditionierung soweit angewendet.
Angabe der folgenden Parameter und der zulässigen Grenzwerte, die für den zu validierenden Zyklus innerhalb der Beladung erreicht werden müssen:
 - 3.4.3.1 Max. Zeit zwischen Vorkonditionierung und Beginn des Prozesses
 - 3.4.3.2 Temperatur
 - 3.4.3.3 relative Feuchte
 - 3.4.3.4 Zeit
 - 3.4.3.5 Druckverlauf
- 3.4.4 Beschreibung der Ethylenoxid - Einwirkzeit.
Angabe der folgenden Parameter und der zulässigen Grenzwerte, die für den zu validierenden Zyklus innerhalb der Beladung erreicht werden müssen:
 - 3.4.4.1 Temperatur
 - 3.4.4.2 relative Feuchte (incl. Druckverlauf)
 - 3.4.4.3 Ethylenoxid-Konzentration (incl. Druckverlauf, EO-Volumen/Gewicht- Abnahme bei Zufuhr)
 - 3.4.4.4 Zeit
- 3.4.5 Beschreibung der Lüftung und Nachkonditionierung.
Angabe der folgenden Parameter und der zulässigen Grenzwerte, die für den zu validierenden Zyklus innerhalb der Beladung erreicht werden müssen:
 - 3.4.5.1 Temperatur
 - 3.4.5.2 Anzahl der Luftwechsel/Stunde
 - 3.4.5.3 ggf. Druck
 - 3.4.5.4 Zeit

3.5 Angaben zur Kommissionierung

- 3.5.1 Datum der letzten Kommissionierung
- 3.5.2 Angabe, daß zum Zeitpunkt der Validierung alle Meß- und Regeleinrichtungen gewartet bzw. kalibriert waren (mit Datum der letzten Wartung/Kalibrierung)
- 3.5.3 Angabe, wo die Kommissionierungsdaten eingesehen werden können

3.6 Angaben zur physikalischen Leistungsbeurteilung

- 3.6.1 Beschreibung der Meßgeräte (Typ, Meßbereich, Genauigkeit, Kalbrierdatum. Diese Daten sollten zur Einsicht vorliegen)
- 3.6.2 Beschreibung der Verteilung der Meßfühler (incl. Positionierung am/im Produkt/innerhalb der Beladung unter Beachtung der kritischen Stellen)
- 3.6.3 Dokumentation der (korrigierten) Meßergebnisse der unter 3.4 festgelegten Soll-Prozeßparameter
- 3.6.4 Nachweis der Einhaltung des unter 3.1.7 spezifizierten EO-Restgehaltes (auch unter Berücksichtigung einer möglichen Resterilisation)

Anmerkung: Dieser Nachweis kann in den meisten Fällen erst bei Routineläufen erbracht werden.

3.7 Angaben zur mikrobiologischen Leistungsbeurteilung

- 3.7.1 Angaben zum gewählten Verfahren (Halbzyklus,...)
- 3.7.2 Beschreibung der eingesetzten Bioindikatoren (Stamm, Keimzahl, D-Wert, ggf. z-Wert, Verweis auf EN 866-2)
- 3.7.3 Anzahl und Verteilung der Bioindikatoren (incl. Positionierung im Produkt, Einsatz von Sporenstreifen oder Sporensuspension)
- 3.7.4 Beschreibung der Entnahme der Bioindikatoren (Entnahmezeiten)
- 3.7.5 Zeiten/Temperaturen zwischen Entnahme und Inkubation, ggf. Zwischenlagerungsbedingungen (ggf. Rückgewinnungsmethode)
- 3.7.6 Angaben zum Inkubationsverfahren (Medium, Medienvolumen, Inkubationsdauer, Inkubationstemperatur)
- 3.7.7 ggf. Ergebnisse der überlebenden Keime (Methode A, Pkt. 7.2.1.2)
- 3.7.8 Berechnung der EO-Einwirkzeit
- 3.7.9 ggf. Nachweis der Eignung des provozierenden Prüfkörpers

3.8 Zusammenfassung/Ergebniss der Validierung

- 3.8.1 Zusammenfassung der Ergebnisse der Kommissionierung (die Kommissionierung hat die Übereinstimmung aller Parameter mit den Spezifikationen der Sterilisationsanlage gezeigt. Erklärung eventueller Abweichungen und deren Bewertung)
- 3.8.2 Zusammenfassung der physikalischen Leistungsbeurteilung (die physikalische Leistungsbeurteilung hat gezeigt, daß alle Einflußgrößen innerhalb der zulässigen Grenzen liegen, wenn nachstehende Kontrollparameter innerhalb ihrer spezifizierten Grenzen liegen. Erklärung eventueller Abweichungen und deren Bewertung)

3.8.3 Zusammenfassung der mikrobiologischen Leistungsbeurteilung (die mikrobiologische Leistungsbeurteilung hat gezeigt, daß auf Basis der zulässigen Keimbelastung von KBE /Muster eine Sterilisationssicherheit von mindestens 10^6 erreicht wird)

3.8.4 Angabe der Grenzen der Kontrollparameter innerhalb derer die Routinebehandlung ablaufen darf

3.9 Beschreibung der Routineüberwachung

3.9.1 ggf. Parametrische Freigabe

3.9.2 Anzahl/Verteilung der Bioindikatoren

3.9.3 Bioburden

3.9.4 Verweis auf notwendige Kontrollparameter / Freigabekriterien

3.9.5 Verantwortlichkeit für die Freigabe

3.9.6 Verweis/Beschreibung auf/von Verhalten bei Abweichungen

3.9.7 Kontrollplan für ETO-Rückstandsbestimmungen

3.10 Anhang / Literatur

3.10.1 Meßprotokolle

3.10.2 Literaturangaben

Deutsche Gesellschaft für Krankenhaushygiene e. V. (DGKH)

Empfehlung für die Validierung und Routineüberwachung von Sterilisationsprozessen mit feuchter Hitze für Medizinprodukte¹

Juli 1997

1 Einleitung²

Bei der Sterilisation mit feuchter Hitze sind für das Herstellen, Errichten und Betreiben von Sterilisatoren und die Validierung von Sterilisationsprozessen das Medizinproduktegesetz und die Europäischen Normen zur Sterilisation von Medizinprodukten, insbesondere DIN EN 285, DIN EN 554 und DIN EN 556 maßgeblich.

Die Empfehlung für die Validierung und Routineüberwachung von Sterilisationsprozessen mit feuchter Hitze für Medizinprodukte wurde für eine einheitliche Durchführung der Validierung von Sterilisationsprozessen nach der DIN EN 554 erarbeitet. Zusätzlich enthält sie Hinweise zur Routineüberwachung und für den sicheren Betrieb von Sterilisatoren, die nicht dem heutigen Stand der Technik entsprechen.

Sie soll Hinweise für die Durchführung der Validierung nach der DIN EN 554 geben und außerdem sicherstellen, daß Medizinprodukte, die im Krankenhaus bzw. anderen Einrichtungen des Gesundheitsdienstes aufbereitet (gereinigt, desinfiziert, verpackt, sterilisiert, gelagert) werden, dieselbe Sicherheit bezüglich der Sterilität aufweisen, wie industriell hergestellte und in Verkehr gebrachte sterile Medizinprodukte. Dabei muß für Gegenstände, Stoffe und Zubereitungen, die am Menschen angewandt werden und von denen aus medizinischer Sicht Sterilität gefordert wird, nach DIN EN 556 eine Sterility Assu-

rance Level (SAL) von 10^{-6} oder weniger garantiert sein.

Die Empfehlung dient der Qualitätssicherung der Sterilisation von Medizinprodukten.

Die Empfehlung enthält die Grundsätze für die Validierung der Sterilisationsprozesse mit feuchter Hitze. Im Anhang 3 befinden sich Formulare, die verwendet werden können, um die erforderlichen Daten übersichtlich zu erfassen und die Vollständigkeit der Erfassung zu prüfen. Hinweise zur praktischen Durchführung der Validierung werden im Anhang 1 veröffentlicht.

Die mit der Durchführung der Validierung befaßten Stellen (Anforderungen s. a. Anhang 2) werden durch diese Empfehlung leichter in die Lage versetzt, auf der Grundlage der unten genannten Normen die Vorbedingungen zu prüfen, die Kommissionierung vorzunehmen sowie Messungen zur Leistungsbeurteilung durchzuführen, zu beurteilen und einen Validierungsbericht zu erstellen und diesen, sofern gefordert, zu bewerten.

Die Empfehlung der DGKH unterbreitet Vorschläge, die geeignet sind, den Umfang der Validierung und dadurch die Kosten auf das unbedingt erforderliche Maß zu reduzieren.

Diese Empfehlung ist nicht als Beschränkung bei der Entwicklung neuer Konzepte oder Technologien gedacht. Sie wird überarbeitet, sobald das notwendig ist. Aktualisierende Änderungen sind beabsichtigt.

Hinweise zur Aktualisierung, Ergänzungen und Erfahrungen bei ihrer Anwendung sind an folgende Anschrift erbeten:

Deutsche Gesellschaft für Krankenhaushygiene (DGKH) e.V.
Sektion Sterilisation,
Arbeitskreis Validierung
Landeshygieneinstitut Mecklenburg - Vorpommern, Außenstelle Neustrelitz,

Schloßstraße 8, 17235 Neustrelitz
Tel.: 03981/2720, Fax: 03981/204545
E-mail:
machmert@goofy.zdv.uni-mainz.de

2 Geltungsbereich

Diese Empfehlung gilt für das Betreiben von Dampf-Sterilisatoren, die der DIN EN 285 oder einer anderen geeigneten Spezifikation entsprechen (s. a. Anhang 1, Punkt 10.1.2).

Sie gilt *nicht* für die Sterilisation von Flüssigkeiten und von Produkten in Flüssigkeiten sowie die Inaktivierung von Prionen.

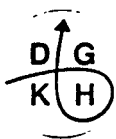
3 Grundsätze

Die Kinetik der Keimtötung erlaubt es infolge des exponentiellen Verlaufs der Absterbekurven nicht, die Sterilität jedes einzelnen Medizinproduktes nachzuweisen. Vielmehr können unter Berücksichtigung der Keimbelastung der Produkte vor der Sterilisation nur Aussagen über das Erreichen des Sterility Assurance Level (SAL) nach einem Sterilisationsprozeß gemacht werden. Die Sterilisation als Beispiel eines speziellen Verfahrens nach DIN EN 46000 ist vor der Anwendung zu validieren, die Leistung des Verfahrens routinemäßig zu überwachen und die Ausrüstung zu warten.

Im Rahmen der Qualitätssicherung ist es deshalb notwendig, durch eine Validierung die Effizienz des Sterilisationsprozesses und dessen Reproduzierbarkeit festzustellen. Dieses geschieht durch die Erfassung und Bewertung der den Prozeßablauf beeinflussenden Parameter (Druck und Temperatur, deren zeitlicher Verlauf und die Sattedampfqualität). Ferner müssen weitere Leistungseigenschaften des Sterilisators, Einflüsse der Umgebung, Betriebsmittelversorgung,

¹ Die vollständigen Empfehlungen mit allen Anhängen werden in der Loseblattsammlung der DGKH „Krankenhaushygiene im interdisziplinären Dialog“ abgedruckt, die voraussichtlich im März 1998 erscheint. Bitte beachten Sie den Bestellcoupon auf der Seite 583.

² Die Einleitung wurde für den Abdruck in HYGIENE+ MEDIZIN verändert.



Art und Menge der Sterilisiergüter sowie deren Verpackung und die Beladung der Sterilisierkammer erfaßt, wenn notwendig gemessen, dokumentiert und bewertet werden.

Unter Berücksichtigung der Keimbelastung der Produkte und Resistenz der Keime gilt bei Nachweis der Effizienz und Reproduzierbarkeit der Sterilisationsverfahren nach Punkt 5.3.2 der DIN EN 554 der geforderte SAL nach DIN EN 556 als erreicht.

Um dies nach der Validierung bei jedem Sterilisationszyklus bis zur Rekommisionierung und erneuten Leistungsbeurteilung zu garantieren, sind Routinekontrollen und Wartungen erforderlich.

Für Betreiber von Sterilisatoren (z. B. Krankenhäuser), die Sterilisiergüter für den Eigenbedarf sterilisieren und diese nicht in den Verkehr bringen, gründet sich die Notwendigkeit der Validierung bzw. Qualitätssicherung der Sterilisation auf den § 22 (1) des Medizinproduktegesetzes (MPG) und weitere gesetzliche Regelungen (§ 854 des Bürgerlichen Gesetzbuches, Betreiberverordnung zum MPG - z. Zt. im Entwurf, Produkthaftungsgesetz, Sozialgesetzbuch V, Landeskrankenhausgesetze, etc.).

Die Validierung kann vom Betreiber selbst durchgeführt werden, sofern die erforderliche Qualifikation und Ausrüstung vorhanden sind (s. a. Anhang 2). Anderenfalls ist es notwendig, ein externes Prüflaboratorium hinzuzuziehen.

4 Begriffe

(nach MPG, DIN EN 285, DIN EN 554, DIN EN 556 und DIN EN 1174)

Ausgleichszeit

Die Zeitspanne zwischen dem Erreichen der Sterilisiertemperatur in der Sterilisierkammer und dem Erreichen der Sterilisiertemperatur an allen Punkten der Beladung.

Benannte Stelle

Eine für die Durchführung von Prüfungen und die Erteilung von Bescheinigungen vorgesehene Stelle, die der Kommission der EG, anderen Mitglieds- oder Vertragsstaaten von einem Mitglieds- oder Vertragsstaat benannt worden ist.

Erneute Leistungsbeurteilung

Verfahren, um die während der Leistungsbeurteilung aufgezeichneten Daten zu bestätigen.

Haltezeit

Zeitspanne, in der die Temperatur an allen Punkten der Sterilisatorbeladung in-

nerhalb des Sterilisationstemperaturbandes gehalten wird.

Kalibrierung

Maßnahmen, die unter vorgegebenen Bedingungen die Abweichungen zwischen den Daten bzw. Anzeigen der eingebauten bzw. verwendeten Meßgeräte zu den Daten bzw. Anzeigen von Referenzmeßgeräten ermitteln.

Kammertemperatur

Die niedrigste Temperatur, die in der Sterilisierkammer vorliegt.

Keimbelastung (Bioburden)

Die Anzahl von lebensfähigen Mikroorganismen auf einem Produkt und/oder der Verpackung.

Kommissionierung

Erbringen und Dokumentieren des Nachweises, daß die Ausstattung, entsprechend ihrer Spezifikation, bereitgestellt und installiert wurde, und daß sie innerhalb vorgesehener Grenzen ihre Funktion erfüllt, wenn entsprechend der Betriebsanweisungen gearbeitet wird.

Die Kommissionierung beinhaltet im wesentlichen die technische Abnahme. Der Begriff Ausstattung umfaßt die Sterilisationsanlage mit Zubehör.

Konfiguration

Faktoren, die den Prozeß während eines Sterilisierprogrammes beeinflussen:

- Sterilisiergut,
- Sterilisierverpackung und
- Beladungsmuster (nach Sterilisierereinheiten, Menge und Anordnung).

Bei allen Programmen ergibt jede Änderung von Sterilisiergut, Sterilisierverpackung oder Beladungsmuster eine neue Konfiguration.

Leistungsbeurteilung

Erbringen und Belegen des Nachweises, daß die kommissionierte Ausstattung akzeptable (sterile) Produkte erzeugt, wenn entsprechend der Verfahrenspezifikation gearbeitet wird.

Nichtkondensierbare Gase

Luft und/oder andere Gase, die unter den Bedingungen der Dampfsterilisation nicht kondensieren.

Nutzraum

Raum der Sterilisierkammer, der zur Aufnahme der Sterilisatorbeladung verfügbar und durch keinerlei feste Teile eingeschränkt ist.

Plateauzeit

Zusammenfassung von Ausgleichszeit und Haltezeit.

Referenzbeladung

Spezifizierte Beladung, die die schwierigste Kombination von zu sterilisierenden Produkten darstellt.

Referenzmeßstelle

Eine Referenzstelle, für die ein dokumentierter Nachweis verfügbar ist, daß sie eine bekannte Beziehung zur Temperatur an der kältesten Stelle der Sterilisierkammer hat (z. B. Strömungsleitung).

Rekommissionierung

Verfahren, um zu bestätigen, daß der Sterilisator entsprechend seiner Spezifikation funktioniert, und daß die während der Kommissionierung ermittelten Daten gültig bleiben.

Routineüberwachung

Die regelmäßige Kontrolle und Dokumentation der Übereinstimmung der Prozeßparameter und deren Abweichungen von den Validierungsergebnissen.

SAL (Sterility Assurance Level)

Wahrscheinlichkeit für die Existenz eines lebensfähigen Mikroorganismus auf einer Einheit des Endproduktes nach der Sterilisation (normalerweise angegeben als 10^{-n}).

Steril

Zustand eines Medizinproduktes, welches frei von lebensfähigen Mikroorganismen ist. Ein in der Endverpackung sterilisiertes Medizinprodukt kann als steril (STERILE, Kennzeichnung nach DIN EN 980 - Grafische Symbole zur Kennzeichnung von Medizinprodukten 08.96) betrachtet werden, wenn nicht mehr als ein lebensfähiger Mikroorganismus in 1×10^6 sterilisierten Einheiten des Endproduktes vorhanden ist.

Sterilisierereinheit (STE)

Ein Quader mit den Maßen: 300 mm × 300 mm × 600 mm

Sterilisierkammer

Der Teil des Sterilisators, der die Sterilisatorbeladung aufnimmt.

Sterilisationstemperatur

Mindesttemperatur des Sterilisationstemperaturbandes.

Sterilisationstemperaturband

Temperaturbereiche, ausgedrückt als Sterilisationstemperatur und maximal erlaubte Temperatur, die innerhalb der Beladung und an der Referenzmeßstelle während der Haltezeit auftreten dürfen.

Sterilisationszyklus

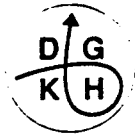
Automatische Abfolge von Verfahrensschritten, die zum Zweck der Sterilisation in einem Sterilisator ablaufen.

Sterilität

Zustand, frei von lebensfähigen Mikroorganismen.

Validierung

Ein dokumentiertes Verfahren zum Erbringen, Aufzeichnen und Interpretieren



der Ergebnisse, die benötigt werden, um zu zeigen, daß ein Verfahren dauerhaft mit den vorgegebenen Spezifikationen übereinstimmt.

Bei der Sterilisation mit feuchter Hitze wird die Validierung als vollständiges Programm, das aus Kommissionierung (technische Abnahme) und Leistungsbeurteilung besteht, betrachtet. Der Anspruch, daß ein Verfahren dauerhaft mit den vorgegebenen Spezifikationen übereinstimmt, kann nur durch den Nachweis der Reproduzierbarkeit des Prozeßablaufes erbracht werden.

Medizinproduktegesetz (MPG)

§ 2 (1)

Dieses Gesetz gilt für das Herstellen, das Inverkehrbringen, das Inbetriebnehmen, das Ausstellen, das Errichten, das Betreiben und das Anwenden von Medizinprodukten sowie deren Zubehör. Zubehör wird als Medizinprodukt behandelt.

§ 10 (3) *

Wer Systeme oder Behandlungseinheiten gemäß Absatz 1 oder 2 oder andere Medizinprodukte, die eine CE-Kennzeichnung tragen, für die der Hersteller eine Sterilisation vor ihrer Verwendung vorgesehen hat, für das Inverkehrbringen sterilisiert, wird dafür nach Maßgabe der Rechtsverordnung nach § 14 Abs. 3 ein Konformitätsbewertungsverfahren durchführen und eine Erklärung abgeben.

§ 22 (1, Satz 1)

Aktive Medizinprodukte dürfen nur ihrer Zweckbestimmung entsprechend, nach den Vorschriften dieses Gesetzes und hierzu erlassener Rechtsverordnungen, den allgemein anerkannten Regeln der Technik sowie den Arbeitsschutz- und Unfallverhütungsvorschriften errichtet, betrieben und angewendet werden.

§ 23 (1)

Die Vorschriften des § 22 Abs. 1 gelten für nichtaktive Medizinprodukte entsprechend.

Bürgerliches Gesetzbuch (BGB)

Besitz

§ 854

(1) Der Besitz einer Sache wird durch die Erlangung der tatsächlichen Gewalt über die Sache erworben.

(2) Die Einigung des bisherigen Besitzers und des Erwerbers genügt zum Erwerb, wenn der Erwerber in der Lage ist, die Gewalt über die Sache auszuüben.

Sozialgesetzbuch V

Zweiseitige Verträge und Rahmenempfehlungen über Krankenhausbehandlung

§ 112

(1) Die Landesverbände der Krankenkassen und die Verbände der Ersatzkassen

gemeinsam schließen mit der Landeskrankenhausgesellschaft oder mit den Vereinigungen der Krankenträger im Land gemeinsam Verträge, um sicherzustellen, daß Art und Umfang der Krankenhausbehandlung den Anforderungen dieses Gesetzbuchs entsprechen.

(2) Die Verträge regeln insbesondere

3. Verfahren- und Prüfungsgrundsätze für Wirtschaftlichkeit- und Qualitätsprüfungen,

5 Festlegung der Sterilisationsbedingungen

Zweck der Sterilisation ist die Abtötung bzw. irreversible Inaktivierung der nach der Reinigung und Desinfektion auf dem Sterilisiergut befindlichen lebensfähigen Mikroorganismen. Die Sterilisationsbedingungen werden prinzipiell durch folgende Zusammenhänge charakterisiert:

Für eine ermittelte Sterilisiertemperatur T wird die zugehörige Haltezeit $Z(T)$ wie folgt berechnet:

$$Z(T) = 6 \cdot D(T) \text{ mit}$$

$$D(T) = 10^{(121 - T)/z} \cdot D(121 \text{ } ^\circ\text{C}).$$

Dabei gilt $D(121 \text{ } ^\circ\text{C}) = 2,5 \text{ min}$ und $z = 8 \text{ K}$ (für den Temperaturbereich bis $128 \text{ } ^\circ\text{C}$). Mit z wird die Temperaturabhängigkeit der Keimtötung charakterisiert und in K angegeben. Bezogen auf $121 \text{ } ^\circ\text{C}$ ergeben sich beispielsweise für die $Z(116 \text{ } ^\circ\text{C}) = 63,3 \text{ min}$ und für $Z(128 \text{ } ^\circ\text{C}) = 2,0 \text{ min}$. Die unter 5.1 genannten Sterilisationsparameter sind per Norm festgelegt. Bei Temperaturen über $128 \text{ } ^\circ\text{C}$ ist ein anderer zugeordneter z -Wert zu verwenden.

Folgt die Temperatur reproduzierbar einem vorgegebenen Profil $T = f(t)$, so können die Wirkungen der Temperaturen entsprechend der Meßintervalle summiert werden. Es gilt:

$$\lg(N_0/N) = \sum_{t_1}^{t_2} (1/D_i(T)) \cdot \Delta t$$

mit

N_0 - Ausgangskeimzahl

N - Keimzahl nach Ende des Prozesses

Δt - Meßintervall ($< 2,5 \text{ s}$)

t_1 - Zeitpunkt bei Erreichen der jeweiligen Sterilisiertemperatur im Sterilisiergut

t_2 - Zeitpunkt beim Unterschreiten der jeweiligen Sterilisiertemperatur im Sterilisiergut

D_i - Berechnung nach vorn genannter Gleichung

Wenn $\lg(N_0/N) > 6$ ist, gilt der erforderliche SAL von 10^{-6} als erreicht und das aufbereitete Medizinprodukt kann als steril (STERILE) bezeichnet werden.

Ist bei Sondergütern eine thermoelektrische Prüfung an kritischen Stellen nicht möglich, muß zusätzlich zur physikalischen eine mikrobiologische Prüfung erfolgen. Dabei sind die Sensoren so nahe wie möglich am jeweiligen schwer zugänglichen Prüfort zu positionieren. Hinweise zur mikrobiologischen Testmethode und zur halbierten Haltezeit sind im Anhang 1, Punkt 10.1.3 enthalten.

Zur Erfüllung der Anforderung der DIN EN 556 kann unter Verwendung o. g. Beziehungen die Auswahl wirksamer Sterilisationsverfahren auf verschiedenen Wegen erfolgen.

5.1 Verfahren mit genormten Sterilisationsparametern

Nach DIN EN 285, Punkt 8.3.1 sind festgelegt:

- $121 \text{ } ^\circ\text{C}$ mit einer Mindesthaltezeit von 15 min,
- $126 \text{ } ^\circ\text{C}$ mit einer Mindesthaltezeit von 10 min oder
- $134 \text{ } ^\circ\text{C}$ und einer Mindesthaltezeit von 3 min.

Für ordnungsgemäß aufbereitete Sterilisiergüter (Hinweise dazu werden gegenwärtig in einer Europäischen Norm erarbeitet) gelten die aufgeführten Kombinationen von Temperatur und Zeit als ausreichend wirksam, um den SAL zu erreichen.

Für die aufgeführten Sterilisationstemperaturen und Haltezeiten

- darf die jeweilige Temperatur nicht unterschritten werden,
- darf die Ausgleichszeit 15 s (bei Sterilisatoren $> 800 \text{ l}$ bis 30 s) nicht überschreiten,
- müssen die Temperaturen an allen Stellen des Normprüfpaketes innerhalb des Temperaturbandes (Sterilisationstemperatur und diese Temperatur $+ 3 \text{ K}$) liegen und
- dürfen die Abweichungen zwischen den Meßstellen, einschließlich der theoretischen Sattedampftemperatur, nicht mehr als 2 K betragen.

5.2 Verfahren mit äquivalenten Sterilisationsparametern

Verfahren unter Einsatz äquivalenter Zeit- und Temperaturkombinationen, vorausgesetzt, daß die Wirksamkeit dieser Kombinationen nachgewiesen werden kann, z. B. durch die Berechnung des SAL.

Für die aufgeführten Sterilisationstemperaturen und Haltezeiten gelten: (siehe Ziffer 5.1).

5.3 Verfahren mit alternativen Sterilisationsparametern

Diese Verfahren basieren auf der Kenntnis der Keimbelastung (z. B. Bestim-



mung nach DIN EN 1174) auf den zu sterilisierenden Medizinprodukten (z. B. mindestens drei repräsentative Produkt-Herstellungschargen). Für die Auslegung der Prozeßparameter ist zusätzlich die Resistenz der Keime gegenüber feuchter Hitze (z. B. Vorhandensein von Prüfmustern) zu berücksichtigen. Mit Hilfe dieser Angaben können die notwendigen Sterilisationsparameter ermittelt werden. Im Ergebnis der Sterilisation kann ein Produkt als steril (STERILE) betrachtet werden, wenn:

$$-6 \geq \lg N = \lg N_0 - \sum_i (1/D_i(T)) \cdot \Delta t$$

Für diese Art der Prozeßauslegung ist besonders auf gleiche Bedingungen bei der Aufbereitung des Produktes und der Beladung der Sterilisierkammer zu achten. Wenn sich die Keimbelastung und/oder die Resistenz der Keime ändern, ist eine erneute Leistungsbeurteilung nötig.

Für die auf dieser Basis festgelten Sterilisationstemperaturen und Haltezeiten gelten: (siehe Ziffer 5.1).

6 Vorbedingungen für die Validierung

Zur Erfassung können die Tabellen im Anhang 3 genutzt werden.

Vor Beginn der Validierung müssen, soweit prozeßrelevant, erfaßt werden bzw. vorliegen:

- Allgemeine Angaben,
- organisatorische Vorbedingungen zur Validierung und
- technische Vorbedingungen zur Validierung bei Sterilisatoren ohne CE-Zeichen.

Vom Betreiber des Sterilisators müssen vorgelegt werden:

- Dokumentation des Sterilisators und des Zubehörs,
- Anweisungen der Sterilisator- bzw. Verpackungsmittelhersteller über das Betreiben des Gerätes bzw. die Verpackung der Sterilisiergüter,
- Verträglichkeitsnachweise für die Sterilisiergüter und die vorgesehenen Verpackungen gegenüber dem anzuwendenden Prozeß,
- Packlisten (z. B. für Siebe, einschließlich der Umhüllungen),
- Angaben zu den gepackten Sieben, Körben und Containern (z. B. Skizzen oder Fotos),
- Angaben zum Beladungsmuster des Sterilisators (z. B. Skizzen oder Fotos),
- Liste der vom Betreiber festgelegten Konfigurationen je Programm,
- ggf. Kalibrierbescheinigungen der Instrumentierung (Temperatur, Druck).

Es müssen die jeweiligen Materialien, Verpackungen, Anordnungen und die Packungsdichte ersichtlich sein. Bei ausreichender Luftentfernung und Abwesenheit nichtkondensierbarer Gase im Dampf spielt das Beladungsmuster im Sterilisator hinsichtlich der Sterilität eine untergeordnete Rolle, nicht jedoch hinsichtlich der Trocknung.

Der für die Sterilisation verantwortliche Mitarbeiter des Betreibers erfaßt die angewendeten bzw. zur Anwendung vorgesehenen Konfigurationen je Programm.

Die formale Erfüllung des Erreichens der gewünschten Sterilisierbedingungen überall in der jeweiligen Sterilisatorbeladung (DIN EN 554, Punkt 5.3.2) würde dazu führen, daß für jede angewendete Kombination von Sterilisierprogramm, Sterilisiergut, Sterilisierverpackung und Beladungsmuster (nach Sets, Menge und Anordnung) ein gesonderter Nachweis geführt werden müßte. Jedoch kann durch Repräsentativversuche und die Auswahl von Repräsentativkonfigurationen der Aufwand wesentlich gesenkt werden.

Darauf folgt durch die prüfenden Stelle die Festlegung der zu prüfenden repräsentativen Konfigurationen je Programm (z. B. die am schwierigsten zu sterilisierende Konfiguration). Diese Auswahl muß aufgrund gesicherter Erkenntnisse (ggf. Angabe der Literaturstellen) oder durch Repräsentativversuche nachgewiesen werden.

Hinweise zur Auswahl der repräsentativen Konfigurationen: siehe Anhang 1. Dort sind Angaben zum/r Sterilisiergut und seinem Zustand, Sterilisierverpackung und Beladungsmuster (nach Packungen, Menge, Anordnung und Dichte) formuliert.

Bei der Festlegung der Prüfkongfigurationen je Programm ist davon auszugehen, daß jede Änderung von Sterilisiergut, von Sterilisierverpackung oder den Beladungsmustern eine neue *Konfiguration* ergibt. Dabei ist zu bedenken, daß eine Konfiguration, die sich als repräsentativ bezüglich eines Auswahlkriteriums (z. B. Güte der Dampfdurchdringung) herausgestellt hat, dies nicht auch für ein anderes Auswahlkriterium sein muß.

Nach der erfolgreichen Validierung dürfen nur die durch die Repräsentativauswahl abgedeckten Konfigurationen (Güter, Packschemen und Beladungsmuster) in der täglichen Routine genutzt werden. Neue Konfigurationen sind dahingehend zu prüfen, ob sie einer bereits validierten Konfiguration entsprechen oder einer neuen Leistungsbeurteilung bedürfen.

7 Kommissionierung

Es können die Tabellen im Anhang 3 genutzt werden.

Die *Kommissionierung* besteht aus:

- Identifikation des Sterilisators,
- Umgebungsbedingungen, Betriebsmittel, Ausrüstung, Wartung des Sterilisators,
- Beschreibung des Allgemeinzustandes des Sterilisators bei Aufnahme der Validierungsarbeiten,
- Betriebsorganisation, Kontrolle der Qualitätssicherung und
- Ergebnisse von im Zuge der Kommissionierung durchgeführten Prüfungen.

Ein Sterilisator ist einer Installationskontrolle und nachfolgenden Abnahmeprüfung zu unterziehen.

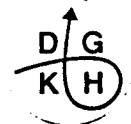
Bei der Abnahmeprüfung nach DIN EN 285, Tabelle 4, werden außerdem durchgeführt:

- Thermoelektrische Prüfungen der Teilbeladung, der vollen Beladung und Bowie-Dick-Test.
- Luftleckagetest, ggf. Prüfung des Luftnachweisgerätes bei Teilbeladung bzw. voller Beladung und der Funktion dieses Gerätes,
- Prüfung der Trocknung bei voller Beladung mit Textilien,
- Prüfung der Trocknung bei voller Beladung mit Instrumenten.

Liegen diese Ergebnisse bereits vor, sollten sie für die Kommissionierung verwendet werden. Es wird empfohlen, nur die Daten zu nutzen, die nicht älter als 8 Wochen sind. Für die Kalibrierung der Meß- und Steuereinrichtungen sollten die Angaben nicht älter als 12 Wochen sein. Empfohlen wird die technische Wartung des Sterilisators, incl. Kalibrierung, vor der Validierung.

Bei der *Kommissionierung* von Sterilisationsprozessen in Dampf-Großsterilisatoren müssen nachstehende Programme und Konfigurationen geprüft werden (s. a. Anhang 3; Anhang 1, Punkt 3.3):

1. Bowie-Dick-Test: vom Betreiber verwendetes Testpaket ohne thermoelektrische Messung, wenn nicht durch Messung nach 3. ersetzt, davor ist essentiell der Vakuumtest als Leercarge durchzuführen,
2. Bestimmung des Temperaturprofils in der leeren Kammer (leer außer der Kammereinrichtung): zwingend erforderlich, wenn geringe Teilbeladungen bzw. Produkte mit einzelnen Hohlräumen als Grenzfall minimaler Beladung (z. B. auch mit Hohlkörperprüfmodell) sterilisiert werden,
3. Teilbeladung mit Normprüfpaket: Dieser Zyklus kann anstelle des unter 1. genannten, vom Betreiber verwen-



deten Bowie-Dick-Tests, eingesetzt werden. Diese Messung ist Bestandteil des Nachweises der Reproduzierbarkeit des Prozesses im Rahmen der Leistungsbeurteilung.

4. Volle Beladung mit Textilien bzw. Instrumenten, wenn die Trocknung geprüft werden soll.

Sind bei der Kommissionierung bereits repräsentative Beladungen geprüft und dokumentiert worden, so brauchen sie bei der Leistungsprüfung nicht wiederholt werden. In diesem Fall ist die vorherige Kalibrierung der Prüfmeßgeräte eine wichtige Vorbedingung (s. a. Punkt 8).

Bei *Eigendampferzeugern* (integriertem oder zugeordnetem Dampferzeuger, einschließlich dampfbeheizter Reindampferzeuger) muß eine geeignete Dokumentation über die Speisewasseraufbereitungsanlage vorliegen.

Entsprechen die Leitfähigkeit bzw. die Wassergüte und/oder die Wasseraufbereitungsanlage nicht den Anforderungen, ist der Dampf auf den Anteil nichtkondensierbarer Gase zu überprüfen (s. a. Anhang 1, Punkt 2).

Dabei müssen mindestens über einen typischen Nutzungszyklus der Wasseraufbereitungs- und Dampferzeugungsanlage Messungen zur Ermittlung nichtkondensierbarer Gase erfolgen (Methode z. B. nach DIN EN 285 Abschnitt 24.1 oder eine mindestens gleichwertige Methode). Treten unsystematische größere Schwankungen beim gemessenen Anteil nichtkondensierbarer Gase auf, so ist die Meßdauer zu verlängern (Anhang 1). Darüber hinaus kann zusätzlich eine Wasseruntersuchung und ein Bericht des versorgenden Wasserwerkes über eventuelle Sauerstoffeinspeisung (z. B. Autoxidierung von Eisen) zur sicheren Beurteilung erforderlich werden.

Bei Dampfsterilisatoren mit *Fremddampfversorgung* (direkter Anschluß an ein Dampfversorgungsnetz) müssen vorliegen:

- Dokumentation über die für den Sterilisationsprozeß wesentlichen Anlagenteile der Dampferzeugeranlage nach Anhang 3 und wenn notwendig
- Meßprotokoll über die Messung der nichtkondensierbaren Gase (s. a. Anhang 3). (Methode z. B. nach DIN EN 285 Abschnitt 24.1 oder eine mindestens gleichwertige Methode)

Mit der Meßmethode nach DIN EN 285 können nur Mittelwerte über den Meßzeitraum erfaßt werden. Sie ist nur sinnvoll einzusetzen, wenn die Gefahr prozeßbeeinflussender Schwankungen nicht besteht. Kontinuierliche Messun-

gen sind dieser Meßmethode vorzuziehen, da kurzfristige Schwankungen des Anteils nichtkondensierbarer Gase sonst nicht erkannt und beurteilt werden können.

8 Leistungsbeurteilung

Durch die *Leistungsbeurteilung* soll nach DIN EN 554, Punkt 5.3.2 nachgewiesen werden, daß der Sterilisationsprozeß in dem kommissionierten Sterilisator bei den vom Betreiber vorgegebenen Gütern in ihrer Sterilisierverpackung und bei der gewählten Beladung reproduzierbar die beabsichtigte Wirkung erzielt.

Bei Einhaltung der nach DIN EN 554, Punkt 5.3.2 (Anmerkung) festgelegten Anforderungen kann von der Übereinstimmung mit den Anforderungen der DIN EN 556 ausgegangen werden. Unabhängig hiervon sind alternative Nachweise möglich. Sie bedürfen jedoch im Einzelfall besonderer Betrachtung (s. a. Anhang 1, Punkt 10.2).

Werden Sonderprogramme von besonders qualifizierten Personen angewendet, so müssen auch diese validiert werden. Nicht im Routinebetrieb benutzte Programme müssen für die allgemeine Benutzung gesperrt werden. Hinweise zur Bewertung von Sondergütern werden im Anhang 1, Punkt 10.1.3 gegeben.

Die *Messungen zur Leistungsbeurteilung* erfolgen nach der Kommissionierung. Zur Erfassung und Bewertung der Daten können die maßgeblichen Tabellen im Anhang 3 genutzt werden. Vor Beginn der Messungen zur Leistungsbeurteilung muß die prüfende Stelle zur Absicherung der Ergebnisse folgende Schritte ausführen

- Kalibrierung der Prüfmeßgeräte und
- Prüfung der Vakuumdichtheit des Sterilisators nach Einbringen der Meßfühler.

Bei der *Leistungsbeurteilung* von Sterilisationsprozessen in Großsterilisatoren müssen mindestens in Abhängigkeit von den in der Praxis vorgesehenen Sterilisationsprogrammen und Konfigurationen geprüft werden:

1. volle Beladung mit porösem Gut (wenn im Routinebetrieb vorgesehen),
2. volle Beladung mit Instrumenten (Regelfall),
3. Teilbeladung mit geeignetem Hohlräume bzw. mit Hohlkörperprüfmodell nach prEN 867, Teil 5 (wenn solche Güter mit Hohlräumen als Teilbeladung sterilisiert werden),
- 4.-5. Teilbeladung mit Normprüfpaket (Nachweis der Reproduzierbarkeit in Einheit mit dem in Punkt 3 der Kommissionierung genannten Bowie-

Dick-Test bzw. Test mit dem Normprüfpaket),

6. volle Mischbeladung (repräsentative Praxiskonfiguration) und
7. ggf. weitere repräsentative Praxiskonfigurationen (Auswahl nach Anhang 1, Punkt 4.1.4).

Wenn der Sterilisator für einen eingeschränkten Anwendungsbereich vorgesehen ist, kann ein entsprechend geringerer Prüfumfang festgelegt werden.

Eine Leistungsbeurteilung ist bei erstmaliger Inbetriebnahme bzw. Beauftragung zur Validierung erforderlich. Eine erneute Leistungsbeurteilung ist durchzuführen, wenn seit der Validierung Änderungen an den Konfigurationen vorgenommen wurden bzw. Gründe nach Punkt 9 vorliegen.

9 Rekommissionierung und erneute Leistungsbeurteilung

Eine *Rekommissionierung* muß durchgeführt werden, wenn

- Änderungen oder technische Arbeiten an der Ausstattung ausgeführt wurden, die die Leistung des Sterilisators beeinflussen, und
- Routineüberwachung und erneute Leistungsbeurteilung unakzeptable Abweichungen (s. a. Anhang 1) von den während der Validierung ermittelten Daten zeigen.

Der Umfang der Rekommissionierung ist von den Erfordernissen abzuleiten. Die während der Rekommissionierung aufgezeichneten Daten müssen innerhalb der festgelegten Grenzwerte der während der Kommissionierung aufgezeichneten Daten liegen.

Bei der *Rekommissionierung und erneuten Leistungsbeurteilung* von Sterilisationsprozessen in Großsterilisatoren müssen nachstehende Zyklen bzw. Konfigurationen geprüft werden (s. a. Anhang 1; Anhang 2, Punkt 8):

1. Bestimmung des Temperaturprofils in der leeren Kammer, wenn erforderlich,
2. Teilbeladung mit Normprüfpaket je Programm,
3. ein bzw. mehrere repräsentative Konfiguration/en je Programm (Referenzbeladung/en der letzten Leistungsbeurteilung, falls die/diese schwieriger als das unter 2. genannte Standardtestpaket zu sterilisieren [z. B. Luftentfernung, Dampfdrückdringung, Sattedampfbedingungen] ist/sind).

Dieser Mindestumfang gilt nur, wenn der Nachweis der Prozeßstabilität seit der letzten Prüfung belegt werden konnte. Die entsprechende Dokumentation (z. B. täglicher Bowie-Dick-Test sowie die Aufzeichnung der Prozeßpara-

meter der durchgeführten Sterilisationen) ist vorzulegen.

Weichen die ermittelten Daten der erneuten Leistungsbeurteilung wesentlich von den bei der vorausgegangenen Prüfung bei gleicher Konfiguration ab, ist die Ursache zu ermitteln und zu beurteilen, ggf. sind weitere Prüfungen durchzuführen oder Teile der Kommissionierung zu wiederholen.

Eine erneute Leistungsbeurteilung ist auch durchzuführen, wenn die Ergebnisse der Rekommissionierung wesentlich von den Ergebnissen der Kommissionierung bzw. der letzten Rekommissionierung abweichen bzw. Veränderungen an den Konfigurationen vorgenommen wurden, deren Auswirkungen nicht schon durch vorangegangene Untersuchungen bekannt sind.

Werden Sonderprogramme von besonders qualifizierten Personen angewendet, so müssen auch diese rekommissioniert und erneut einer Leistungsbeurteilung unterzogen werden. Hinweise zur Bewertung von Sondergütern werden im Anhang gegeben.

10 Erarbeitung des Validierungsberichts bzw. des Berichts der Rekommissionierung und erneute Leistungsbeurteilung

Entsprechend der jeweiligen spezifischen Bedingungen des Sterilisators bzw. der Aufgabenstellung, des beabsichtigten Prüfumfanges und der Bewertung können die Formulare im Anhang 3 ausgewählt und genutzt werden.

Der Prüfbericht muß enthalten:

- Angaben zur prüfenden Einrichtung,
- Angaben zum Meßgerätesystem der prüfenden Einrichtung (einschließlich Zubehör und Zusatzeinrichtungen),
- Kalibrierungsnachweise des Meßgerätesystems der prüfenden Einrichtung,
- Beschreibung der Vorbedingungen, der Kommissionierung und des Zustandes des Sterilisators,
- Angabe der gemessenen Leckrate,
- Meßstellenprotokolle jeder Prüfkongfiguration je Sterilisationszyklus, einschließlich der Ausdrücke mit der Information, ob es sich um korrigierte bzw. zu korrigierende Daten handelt,
- Zustandsbeschreibung des Sterilgutes,
- Schulungsnachweise aller beteiligten Personen,
- Unterschriften der an der Erstellung und Freigabe des Prüfberichts beteiligten Personen.

Bewertung und Gesamteinschätzung der Prüf- und Meßergebnisse

- Bewertung der Vorbedingungen, der Kommissionierung und des Zustandes des Sterilisators,

- Bewertung der Meßergebnisse zur Leistungsbeurteilung,
- Bewertung des Zustandes des Sterilgutes und der Verpackung,
- Gesamteinschätzung und Begründung incl. vorgeschlagener Maßnahmen, Art und Umfang der erforderlichen Routinekontrollen und
- Bestätigung der Validierung.

Unterschriften des Verantwortlichen für die Bewertung und Gesamteinschätzung des Berichts und des Verantwortlichen für die Annahme des Berichts in der Einrichtung. Das letzte Unterschriftenfeld bleibt bei der Übergabe an den Auftraggeber frei.

Wenn der Betreiber des Sterilisators Hersteller und Inverkehrbringer von Medizinprodukten im Sinne des MPG ist, so ist die Bewertung durch eine Benannte Stelle im Rahmen des Konformitätsbewertungsverfahrens durchzuführen.

11 Routineüberwachung

In Abhängigkeit von den Ergebnissen der Validierung ist eine regelmäßige Routineüberwachung durchzuführen, um die wesentlichen Sterilisationsparameter zu überwachen. Wurden bei der Validierung Schwachpunkte (prozeß-, verpackungs- oder produktbedingte) erkannt, sind zusätzlich zu den üblichen Routinekontrollen spezielle Kontrollen (s. a. Anhang 1) durchzuführen.

Entsprechend der Forderung der DIN EN 554 sind folgende Mindestkontrollen zur Überwachung der Sterilisationsparameter durchzuführen:

- Mindestens einmal täglich ist der Nachweis zu erbringen, daß keine Leckagen der Sterilisierkammer auftreten. (Dieser Test ist in Abhängigkeit von der Bauart des Sterilisators nicht zwingend durchzuführen.)
- Mindestens einmal täglich ist der Nachweis zu erbringen, daß eine vollständige Luftentfernung und Dampfdurchdringung erfolgt (z. B. ein anerkannter Bowie-Dick-Test).
- Beurteilung des vollständigen Prozeßverlaufs auf sachgerechte Programmwahl und auf Einhaltung prozeßrelevanter Parameter, insbesondere Temperaturen, Drücke und Zeiten im Vergleich zu den Daten der Validierung als Bestandteil der Freigabe.
- Dokumentation, die es gestattet, unsterilisiertes und sterilisiertes bzw. nicht freigegebenes und freigegebenes Sterilisiergut zu unterscheiden (z. B. visuell sichtbare Behandlungsindikatoren) als Bestandteil der Freigabe.
- Sichtkontrolle (Unversehrtheit der Verpackung oder Plombierung und Kondensatrückstände an der Verpackung) als Bestandteil der Freigabe.

Zusatzhinweis:

Übergangsregelung für das Betreiben von Sterilisatoren, die nicht nach der Empfehlung der DGKH für die Validierung und Routineüberwachung von Sterilisationsprozessen mit feuchter Hitze für Medizinprodukte validiert werden können.

Individuelle Bewertung von Einzelprozessen

Sterilisatoren, deren Prozeß mit den in der vorliegenden DGKH-Empfehlung aufgeführten Wegen parametrisch nicht validierbar sind, sind schnell nachzurüsten, stillzulegen (s. a. Anhang 1 der DGKH-Empfehlung, Punkt 10.2) bzw. ist der Anwendungsbereich einzuschränken. Ist der weitere Betrieb bis zu diesem Zeitpunkt unvermeidbar, muß der Nachweis, daß das Gerät die erforderliche Sterilisationswirkung erreicht, durch Prüfungen je Charge erbracht werden. Dazu wird vorgeschlagen:

Täglich ist der übliche Bowie-Dick-Test durchzuführen (134°C, 3,5 min). Ist kein Programm dafür vorhanden, ist der Test manuell zeitgesteuert auszuführen.

Beim ordnungsgemäßen Ausgang des Bowie-Dick-Tests und beim Einsatz poröser Güter ist pro Paket oder Container in der Charge mindestens ein Sterilisationsindikator an der schwierigsten Stelle (z. B. Zentrum des Testpaketes) mitzuführen. Bei ungünstigen Umständen, z. B. in inhomogenen Beladungen, müssen jeweils mehrere Sterilisationsindikatoren eingesetzt werden. Es sind nur emulierende Indikatoren der Klasse D nach der ISO 11149, Teil 1, bei geeigneten Temperaturen zu verwenden.

Beim ordnungsgemäßen Ausgang des Bowie-Dick-Tests und bei Einsatz von Instrumenten/Geräten mit Hohlräumen ist ein PCD (Process Challenge Device) einzusetzen. Er ist im Sieb/Set zu positionieren und so auszuwählen, daß er Rückschlüsse auf die zu sterilisierenden Hohlräume erlaubt und schwerer als der schwierigste Hohlraum im Sterilisiergut zu sterilisieren ist.

Je Charge ist zusätzlich eine chemische Chargenkontrolle mit einem PCD durchzuführen. Dabei muß der Indikator speziell auf nichtkondensierbare Gase reagieren. Diese Prüfmethode kann als Teil der Freigabepfung verwendet werden. Quartalsweise sind zusätzlich Kontrollen mit geeigneten Bioindikatoren ggf. bei verkürzter Haltezeit durchzuführen.

Es ist besonders darauf zu achten, daß die Kammer nicht überladen wird. Die Beladung ist nur nach den Vorgaben des Herstellers des Sterilisators vorzunehmen.

Wird der Sterilisator universell eingesetzt, sind alle aufgeführten Prüfungen



durchzuführen. Über diesen Weg erfolgt eine individuelle Bewertung der Einzelprozesse und keine Validierung dieser Prozesse.

12 Autorenverzeichnis

Herr Dipl.-Ing. D. Achterberg, Planegg, Herr Dipl.-Ing. E. Denhöfer, Köln, Herr Dr. W.U. Färber Gießen, Herr Dipl.-Ing. R. Fleischhack, Neustrelitz, Herr Dr. H. Getreuer, Wien, Herr Dr. G. Hücker, Kelkheim, Herr Prof. Dr. Junghannß, Köthen, Herr Dr. U. Kaiser, Glashütten,

Herr Dr. P. Kober, Neustrelitz, Herr Doz. Dr. P. Lüderitz, Berlin, Herr Dr. R. Machmerth, Mainz, Herr Dr. J. Peters, Berlin, Herr Dipl.-Ing. K. Scheel, Bad Schwartau, Herr Dr. L. Scheideler, Bonn, Frau Dr.-Ing. U. Soltau, Bonn, Herr Dipl.-Ing. F. Welcker, Erfurt, Herr Dipl.-Ing. J. Wilke, Aachen. ■

Bitte per Fax an: 0 61 22/76 33 1 oder in Fensterbriefumschlag einsenden

Absender:

Ich interessiere mich für die Loseblattsammlung der DGKH „Krankenhaushygiene im interdisziplinären Dialog“ (voraussichtlicher Erscheinungstermin: März 1998).

Bitte informieren Sie mich über den Preis fürExemplare. ☐

Ich interessiere mich nur für die Validierungsempfehlungen.

Bitte informieren Sie mich über den Preis fürExemplare. ☐

Ich interessiere mich für die Loseblattsammlung der DGKH und möchte vorab die Validierungsempfehlungen als Teillieferung bestellen.

Bitte informieren Sie mich über den Preis fürExemplare. ☐

mhp-Verlag GmbH
Vertrieb
Ostring 13

65205 Wiesbaden

Datum, Unterschrift