

Mikrobiologie

RDS 005

Anleitung für die Festlegung von Mindestkriterien zur mikrobiologischen Reinheit von Medizinprodukten

1 Vorwort und Einleitung

Gemäß Anhang I der Richtlinie 93/42/EWG Nr. 8.1 müssen alle Medizinprodukte so ausgelegt sein, dass das Infektionsrisiko für Patienten, Anwender und Dritte ausgeschlossen oder so weit wie möglich verringert wird.

Weiterhin regelt der Anhang I der Richtlinie 93/42/EWG Abschnitt II Nr. 13.6 h), dass bei der Lieferung von Produkten, die vor der Anwendung zu sterilisieren sind, die Angaben zur Reinigung und Sterilisation sicherstellen müssen, dass das Produkt bei deren ordnungsgemäßen Befolgung, die Anforderungen des Abschnitts I nach wie vor erfüllt. Aber auch Produkte, die nicht steril, sondern nur „keimarm“ zur Anwendung kommen sollen, müssen zur Erfüllung des Abschnitts I eine entsprechende mikrobiologische Reinheit aufweisen.

Da weder die Richtlinie 93/42/EWG [1], das Medizinproduktegesetz (MPG) [2] noch die Medizinprodukte-Betreiberverordnung (MPBetreibV) [3] eine klare Begriffsdefinition „keimarm“ enthält und auch die Empfehlung der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (KRINKO) beim Robert Koch-Institut (RKI) und des Bundesinstitutes für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) [4] dazu keine klare Beschreibung enthält, sind die Hersteller im Rahmen des Konformitätsbewertungsverfahrens selbst gefordert, die Akzeptanzkriterien für die Keimbelastung und die Qualitätssicherung festzulegen. Die nachfolgende Darlegung soll dazu dienen, ein gemeinsames Verständnis der gesetzlichen Bestimmungen zwischen Benannten Stellen, Betreibern, Herstellern, Dienstleistern und den zuständigen Behörden zu erreichen.

Wenn die in diesem Dokument zitierten Angaben in den genannten Quellen geändert werden, so gelten die aktuellen Daten. Die in diesem Dokument dargelegte Strategie verliert aber nicht ihre grundlegende Gültigkeit.

2 Geltungsbereich

Dieses Dokument ist eine Anleitung zur Festlegung von Anforderungen für das erstmalige Inverkehrbringen von Medizinprodukten, die direkten oder indirekten Kontakt mit dem Körper von Patienten, Anwender oder Dritten haben. Diese Anleitung ist nicht gedacht für Medizinprodukte, die zur Wiederaufbereitung vorgesehen sind. Dieses Dokument legt keine Anforderungen für die Zählung oder Identifizierung kontaminierender Viren oder Protozoen fest (siehe dazu auch Abschnitt 1 der Norm DIN EN ISO 11737 [5]).

3 Allgemeines

Nach Richtlinie 93/42/EWG Anhang I Grundlegende Anforderungen I. Allgemeine Anforderungen Nr. 1. müssen Medizinprodukte „so ausgelegt und hergestellt sein, dass ihre Anwendung unter den vorgesehenen Bedingungen und zu den vorgesehenen Zwecken weder den klinischen Zustand und die Sicherheit der Patienten noch die Sicherheit und die Gesundheit der Anwender oder gegebenenfalls Dritter gefährdet“. Generell gilt, dass das Infektionsrisiko für den Patienten, Anwender und Dritte zu minimieren ist (siehe dazu auch Anhang I, I. Nrn. 2 und 6). Das bedeutet, dass die Anforderungen an die mikrobiologische Reinheit von Medizinprodukten im Rahmen der Konformitätsbewertung und unter Berücksichtigung der Zweckbestimmung des jeweiligen Produktes festzulegen sind.

Bei der Risikobewertung (vgl. DIN EN ISO 14971 [6]) sind der mikrobiologische Status und das mikrobielle Risiko von Rohmaterialien, Produktionsprozessen und des Endprodukts zu betrachten. Die Risikobewertung ist zu dokumentieren.

Wachstumsfördernde Eigenschaften von Rohmaterialien, Hilfsstoffe und Produkten sind besonders zu beachten.

Hierzu können zählen u.a.:

- wässrige Lösungen
- Ausgangsstoffe tierischen und/oder pflanzlichen Ursprungs
- Wachstumsfördernde Fertigungsbedingungen
- Wachstumsfördernde Ausgangsstoffe
- händische Fertigung.

Demgegenüber können Automation, Einsatz von Chemikalien, hohe Temperaturen und Bestrahlung risikominimierend wirken.

Es lassen sich grundsätzlich 3 Fälle unterscheiden, die einer getrennten Betrachtung bedürfen:

- Keimarme Medizinprodukte (siehe Abschnitt 4)
- Sterile Medizinprodukte i.S. der DIN EN 556 Teil 1 (siehe Abschnitt 5 in diesem Dokument) [7] und
- Medizinprodukte ohne relevante mikrobiologische Gefährdungspotentiale (siehe Abschnitt 6).

4 Keimarme Produkte

4.1 Definition

Begriff: keimarm

Keimbelastung, die so niedrig ist, dass von dem Produkt bei bestimmungsgemäßer Anwendung keine unververtretbaren, mit einem hohen Maß an Gesundheitsschutz und Sicherheit vereinbaren Infektionsrisiken ausgehen.

4.2 Risikobewertung

Bei der Bewertung des mikrobiellen Risikos (siehe Abschnitt 3) ist die Art des direkten oder indirekten Körperkontaktes zu berücksichtigen, hierzu zählen z. B. im Sinne der aktuellen Version des Europäischen Arzneibuchs (Pharmacopoeia Europaea = Ph. Eur.) [8]:

- kutane Anwendung
- orale Anwendung
- rektale Anwendung
- vaginale Anwendung.

bzw. im Sinne der DIN EN ISO 10993 Teil 1 [9]:

- Haut (A)
- Schleimhäute (B)
- verletzte oder geschädigte Haut (C)
- Blutgefäßsysteme indirekt (D)
- Gewebe/Knochen/Dentin (E)
- Zirkulierendes Blut (F).

Für Medizinprodukte und Arzneimittel gelten gleichartige Betrachtungen hinsichtlich des Infektionsrisikos. Diese führen bei vergleichbarer Kontaktart/Darreichungsform folglich für Medizinprodukte und Arzneimittel zu identischen Akzeptanzgrenzen. In der Regel gelten mindestens für die Produkte der Kategorie D, E und F die Anforderungen des Abschnitt 5 (Sterile Produkte).

Je nach Zweckbestimmung kann die Abwesenheit von speziellen Mikroorganismen erforderlich sein.

4.3 Anforderungen

Für die meisten keimarmen Medizinprodukte existieren keine normativen Anforderungen für die mikrobiologische Reinheit. In diesen Fällen ist im Rahmen der Risikobewertung eine Berücksichtigung verwandter Rechtsgebiete sinnvoll, insbesondere die Betrachtung der mikrobiologischen Anforderungen in einschlägigen Arzneibüchern (z. B. Ph. Eur, USP = United States Pharmacopeia; JP = Japanisches Arzneibuch) für Produkte mit vergleichbarer Kontaktart.

In der nachfolgenden Tabelle sind beispielhaft Anforderungen und Grenzwerte für Medizinprodukte genannt, die sich daran orientieren.

Beispiel Medizinprodukte (MP)	Anwendung der Darreichungsform	TAMC (KBE g ⁻¹ oder KBE ml ⁻¹)*	TYMC (KBE g ⁻¹ oder KBE ml ⁻¹)*	Spezifizierte Mikroorganismen
Schlankheitsmittel Antazida	Nicht wässrige Zubereitungen zum Einnehmen	10 ³	10 ²	Abwesenheit von Escherichia coli (1 g oder 1 ml)
Simeticonropfen Entschäumer	Wässrige Zubereitungen zum Einnehmen	10 ²	10 ¹	Abwesenheit von Escherichia coli (1 g oder 1 ml)
Ligaturringe	Rektale Anwendung	10 ³	10 ²	---
Befeuchtungsspray Binden Crème Gele EKG-Elektroden Kältespray baumwollhaltige MP Nasenspray Tamponadestreifen	Anwendung in der Mundhöhle Anwendung am Zahnfleisch Kutane Anwendung Anwendung in der Nase Anwendung am Ohr	10 ²	10 ¹	Abwesenheit von Staphylococcus aureus (1 g oder 1 ml) Abwesenheit von Pseudomonas aeruginosa (1 g oder 1 ml)
Crème Gele Tampons Zäpfchen	Vaginale Anwendung	10 ²	10 ¹	Abwesenheit von Pseudomonas aeruginosa (1 g oder 1 ml) Abwesenheit von Staphylococcus aureus (1 g oder 1 ml) Abwesenheit von Candida albicans (1 g oder 1 ml)
Inhalationslösung	Anwendung durch Inhalation (spezielle Anforderungen für flüssige Zubereitungen zur Zerstäubung)	10 ²	10 ¹	Abwesenheit von Staphylococcus aureus (1 g oder 1 ml) Abwesenheit von Pseudomonas aeruginosa (1 g oder 1 ml) Abwesenheit von gramnegativen Bakterien, die gegen Gallensalze resistent sind (1 g oder 1 ml)
Schlankheitsmittel	Spezielle Kriterien der Ph. Eur. für Darreichungsformen zum Einnehmen, die Ausgangsstoffe natürlicher Herkunft (tierisch, pflanzlich oder mineralisch) enthalten, für die eine antimikrobielle Vorbehandlung nicht möglich ist	10 ⁴	10 ²	höchstens 10 ² KBE gramnegative Bakterien, die gegen Gallensalze resistent sind (1 g oder 1 ml) Abwesenheit von Salmonellen (10 g oder 10ml) Abwesenheit von Escherichia coli (1 g oder 1 ml) Abwesenheit von Staphylococcus aureus (1 g oder 1 ml)
	Spezielle Kriterien der Ph. Eur. für pflanzliche Stoffe*, die ausschließlich aus einer oder mehreren pflanzlichen Droge/n bestehen (ganz, zerkleinert oder pulverisiert): - Pflanzliche Stoffe**, denen vor der Anwendung siedendes Wasser zugesetzt wird - Pflanzliche Stoffe**, denen vor der Anwendung kein siedendes Wasser zugesetzt wird	10 ⁷ 10 ⁵	10 ⁵ 10 ⁴	höchstens 10 ³ KBE Escherichia coli (1 g) Abwesenheit von Salmonellen (25 g) höchstens 10 ⁴ KBE gramnegative Bakterien, die gegen Gallensalze resistent sind (1 g oder 1 ml) Abwesenheit von Escherichia coli (1 g oder 1 ml) Abwesenheit von Salmonellen (25 g oder 25 ml)

TAMC = Total Aerobic Microbial Count, TYMC = Total Yeasts/Moulds Count

* Die Akzeptanzkriterien für die Keimzahl sind wie folgt zu interpretieren:

10¹ KBE maximal akzeptable Keimzahl = 20

10² KBE maximal akzeptable Keimzahl = 200

10³ KBE maximal akzeptable Keimzahl = 2000

** Arzneimittel durch Stoffe ersetzt

Wenn für die bestimmungsgemäße Anwendung in europäischen oder nationalen Arzneibüchern oder anderen Regelwerken Regelungen vorliegen, so können diese als Richtwerte herangezogen werden.

Im Sinne einer risikoorientierten Berücksichtigung der für den Patienten jeweils akzeptablen Gesamtbelastung bei Anwendung des Medizinproduktes sind die in den Arzneibüchern mit pro g bzw. pro ml angegebenen Grenzwerte zu überdenken und korrelierende Grenzwerte pro Produkt bzw. Anwendungsdosis festzulegen.

5 Sterile Produkte

Für Produkte, die bestimmungsgemäß steril zur Anwendung kommen, ist die Keimzahlgrenze vor Sterilisation in Abhängigkeit der Leistung (F-Wert¹, Letalität) des angewandten Sterilisationsverfahrens festzulegen.

Bei der Sterilisation mit ionisierenden Strahlen ergibt sich der zulässige Bioburden aus der validierten Sterilisationsdosis in Verbindung mit der angewendeten Methode. Diese theoretischen Angaben zu Keimzahlgrenzen berühren nicht die Forderung, die Keimbelastung vor der Sterilisation durch validierte Herstellprozesse bzw. Reinigungs- und Desinfektionsprozesse konstant niedrig zu halten.

Weitergehende Problembereiche aus hoher Keimbelastung z. B. toxikologische Risiken durch Pyrogenbelastungen sind im risikobasierten Ansatz zu berücksichtigen.

6 Medizinprodukte ohne relevante mikrobiologisches Gefährdungspotential

Solange die Ergebnisse der erstmaligen Risikoanalyse und des folgenden Risikomanagements keine Hinweise auf eine mikrobiologische Gefährdung ergeben, ist eine Festlegung von Grenzwerten nicht notwendig.

7 Normative Anforderungen

Auf die bestehenden Festlegungen der nachfolgenden beispielhaft aufgeführten normativen Mindestanforderungen an die mikrobiologische Reinheit an Medizinprodukte wird ausdrücklich verwiesen.

- Mikrobiologische Prüfung von Kontaktlinsen und –pflegemitteln (DIN EN 14729 [10])
- OP-Abdeckmaterialien, OP-Mäntel Gesamtkeimzahl vor der Sterilisation von < 300 KBE/dm² (DIN EN 13795 [11] [12])
- Strahlensterilisation \geq v_{dmax25} max. 1000 KBE/Prüfmuster (DIN EN ISO 11137-1 [13])
- Bioburden (DIN EN ISO 11737-1 [5])
- Dialyse < 100 KBE/ml (ISO 23500 [14])
- Konzentrate für die Hämodialyse und verwandte Therapien 10² KBE/ml (DIN EN 13867 [15])
- harte Kontaktlinsen < 100 KBE/Linse (DIN EN ISO 14534 [16])

Die spezifische Verfahrensdefinition/mikrobiologische Leistungsbeurteilung/SAL-Betrachtung kann ggf. noch niedrigere Keimbelastungen erfordern.

¹ F-Wert ist die Summe aller letalen Effekte. D-Wert: Zeit oder Dosis, die für die Inaktivierung von 90 % einer Population des Prüf-Mikroorganismus unter angegebenen Bedingungen erforderlich ist.

Bezug	MPG
Quellen	<p>[1] Richtlinie 93/42/EWG des Rates vom 14. Juni 1993 über Medizinprodukte, ABl. Nr. L 169 vom 12. Juli 1993, S. 1; zuletzt geändert durch Richtlinie 2007/47/EG vom 5. September 2007, ABl. Nr. L 247 vom 21. September 2007, S. 21</p> <p>[2] Gesetz über Medizinprodukte (Medizinproduktegesetz – MPG) vom 02. August 1994 in der Neufassung vom 07. August 2002 (BGBl. I S. 3147 zuletzt geändert durch Artikel 4 des Gesetzes zur Strukturreform des Gebührenrechts des Bundes vom 7. August 2013 (BGBl. I S. 3154)</p> <p>[3] Medizinprodukte-Betreiberverordnung – MPBetreibV – Verordnung über das Errichten, Betreiben und Anwenden von Medizinprodukten in der Neufassung vom 21. August 2002 (BGBl. I S. 3397) zuletzt geändert durch Artikel 4 des Gesetzes zur Änderung medizinproduktrechtlicher Vorschriften vom 29. Juli 2009 (BGBl. I S. 2338)</p> <p>[4] Empfehlung der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (KRINKO) beim Robert Koch-Institut (RKI) und des Bundesinstitutes für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) zu den „Anforderungen an die Hygiene bei der Aufbereitung von Medizinprodukten“, Bundesgesundheitsblatt – Gesundheitsforschung – Gesundheitsschutz, Springer, 2012·10 : 1244 – 1310</p> <p>[5] DIN EN ISO 11737 : 2006-08: Sterilisation von Medizinprodukten – Mikrobiologische Verfahren – Teil 1: Bestimmung der Population von Mikroorganismen auf Produkten (ISO 11737-1 : 2006); Deutsche Fassung EN ISO 11737-1 : 2006 + AC : 2009</p> <p>[6] DIN EN ISO 14971 : 2013-04: Medizinprodukte – Anwendung des Risikomanagements auf Medizinprodukte (ISO 14971 : 2007, korrigierte Fassung 2007-10-01); Deutsche Fassung EN ISO 14971 : 2012</p> <p>[7] DIN EN 556 : 2002-03: Sterilisation von Medizinprodukten Anforderungen an Medizinprodukte, die als „STERIL“ gekennzeichnet werden Teil 1: Anforderungen an Medizinprodukte, die in der Endpackung sterilisiert werden; Deutsche Fassung EN 556 - 1 : 2001</p> <p>[8] Europäisches Arzneibuch (Ph. Eur.) 7. Ausgabe 2012</p> <p>[9] DIN EN ISO 10993 : 2010-04: Biologische Beurteilung von Medizinprodukten - Teil 1: Beurteilung und Prüfungen im Rahmen eines Risikomanagementsystems (ISO 10993-1 : 2009); Deutsche Fassung EN ISO 10993-1 : 2009</p> <p>[10] DIN EN ISO 14729 : 2011-01: Augenoptik - Kontaktlinsenpflegemittel - Mikrobiologische Anforderungen und Prüfverfahren für Produkte und Systeme zum Hygienemanagement von Kontaktlinsen (ISO 14729:2001 + Amd.1 : 2010); Deutsche Fassung EN ISO 14729 : 2001 + A1 : 2010</p>

- [11] DIN EN 13795 : 2013-10: Operationsabdecktücher, -mäntel und Reinluft-Kleidung zur Verwendung als Medizinprodukte für Patienten, Klinikpersonal und Geräte - Allgemeine Anforderungen für Hersteller, Wiederaufbereiter und Produkte, Prüfverfahren und Gebrauchsanforderungen; Deutsche Fassung EN 13795 : 2011+A1:2013
- [12] GOST-R EN 13795 : 2011: Surgical drapes, gowns and clean air suits, used as medical devices, for patients, clinical staff and equipment. Part 3. Performance requirements and performance levels
- [13] DIN EN ISO 11137 : 2013-12: Sterilisation von Produkten für die Gesundheitsfürsorge – Strahlen – Teil 1: Anforderungen an die Entwicklung, Validierung und Lenkung der Anwendung eines Sterilisationsverfahrens für Medizinprodukte (ISO 11137-1 : 2006); Deutsche Fassung EN ISO 11137-1 : 2006+A1:2013
- [14] ISO 23500 : 2011-05: Guidance for the preparation and quality management of fluids for haemodialysis and related therapies
- [15] DIN EN 13867 : 2009-09: Konzentrate für die Hämodialyse und verwandte Therapien; Deutsche Fassung EN 13867 : 2001+A1 : 2009
- [16] DIN EN ISO 14534 : 2011-06: Augenoptik – Kontaktlinsen und Kontaktlinsenpflegemittel – Grundlegende Anforderungen (ISO 14534 : 2011); Deutsche Fassung EN ISO 14534 : 2011

Schlüsselwörter Keimarme Produkte, Keimbelastung, Bioburden, Sterilisation

Stand April 2014