

DIN EN ISO 11138-7



ICS 11.080.01

Ersatz für
DIN EN ISO 14161:2010-03

**Sterilisation von Produkten für die Gesundheitsfürsorge –
Biologische Indikatoren –
Teil 7: Leitfaden für die Auswahl, Verwendung und Interpretation von
Ergebnissen (ISO 11138-7:2019);
Deutsche Fassung EN ISO 11138-7:2019**

Sterilization of health care products –
Biological indicators –

Part 7: Guidance for the selection, use and interpretation of results (ISO 11138-7:2019);
German version EN ISO 11138-7:2019

Stérilisation des produits de santé –
Indicateurs biologiques –

Partie 7: Directives générales pour la sélection, l'utilisation et l'interprétation des résultats
(ISO 11138-7:2019);

Version allemande EN ISO 11138-7:2019

Gesamtumfang 80 Seiten

DIN-Normenausschuss Medizin (NAMed)

Nationales Vorwort

Dieses Dokument (EN ISO 11138-7:2019) wurde vom Technischen Komitee ISO/TC 198 „Sterilization of health care products“ in Zusammenarbeit mit dem Technischen Komitee CEN/TC 102 „Sterilisatoren und zugehörige Ausrüstung für die Aufbereitung von Medizinprodukten“ erarbeitet, dessen Sekretariat von DIN (Deutschland) gehalten wird.

Das zuständige deutsche Normungsgremium ist der Arbeitsausschuss NA 063-04-08 AA „Indikatoren“ im DIN-Normenausschuss Medizin (NAMed).

Für die in diesem Dokument zitierten internationalen Dokumente wird im Folgenden auf die entsprechenden deutschen Dokumente hingewiesen:

ISO 9001	siehe	DIN EN ISO 9001
ISO 11135	siehe	DIN EN ISO 11135
ISO 11138 (all parts)	siehe	DIN EN ISO 11138 (alle Teile)
ISO 11139:2018	siehe	DIN EN ISO 11139:2019-05
ISO 11737 (all parts)	siehe	DIN EN ISO 11737 (alle Teile)
ISO 13485	siehe	DIN EN ISO 13485
ISO 14937	siehe	DIN EN ISO 14937
ISO 17665-1	siehe	DIN EN ISO 17665-1
ISO 18472	siehe	DIN EN ISO 18472
ISO 19011	siehe	DIN EN ISO 19011
ISO 20857	siehe	DIN EN ISO 20857
ISO/IEC 17011	siehe	DIN EN ISO/IEC 17011
ISO/IEC 17025	siehe	DIN EN ISO/IEC 17025

Änderungen

Gegenüber DIN EN ISO 14161:2010-03 wurden folgende Änderungen vorgenommen:

- a) Angleichung der Struktur an die Reihe DIN EN ISO 11138;
- b) Aktualisierung der Begriffe entsprechend DIN EN ISO 11139;
- c) redaktionelle Überarbeitung.

Frühere Ausgaben

DIN EN ISO 14161: 2001-02, 2010-03

Nationaler Anhang NA (informativ)

Literaturhinweise

DIN EN ISO 9001, *Qualitätsmanagementsysteme — Anforderungen*

DIN EN ISO 11135, *Sterilisation von Produkten für die Gesundheitsfürsorge — Ethylenoxid — Anforderungen an die Entwicklung, Validierung und Lenkung der Anwendung eines Sterilisationsverfahrens für Medizinprodukte*

DIN EN ISO 11138 (alle Teile), *Sterilisation von Produkten für die Gesundheitsfürsorge — Biologische Indikatoren*

DIN EN ISO 11139:2019-05, *Sterilisation von Produkten für die Gesundheitsfürsorge — Vokabular, das bei der Sterilisation und zugehöriger Ausrüstung sowie in Prozessnormen verwendet wird (ISO 11139:2018); Deutsche und Englische Fassung EN ISO 11139:2018*

DIN EN ISO 11737 (alle Teile), *Sterilisation von Produkten für die Gesundheitsfürsorge — Mikrobiologische Verfahren*

DIN EN ISO 13485, *Medizinprodukte — Qualitätsmanagementsysteme — Anforderungen für regulatorische Zwecke*

DIN EN ISO 14937, *Sterilisation von Produkten für die Gesundheitsfürsorge — Allgemeine Anforderungen an die Charakterisierung eines sterilisierenden Agens und an die Entwicklung, Validierung und Lenkung der Anwendung eines Sterilisationsverfahrens für Medizinprodukte*

DIN EN ISO 17665-1, *Sterilisation von Produkten für die Gesundheitsfürsorge — Feuchte Hitze — Teil 1: Anforderungen an die Entwicklung, Validierung und Lenkung der Anwendung eines Sterilisationsverfahrens für Medizinprodukte*

DIN EN ISO 18472, *Sterilisation von Produkten für die Gesundheitsfürsorge — Biologische und chemische Indikatoren — Prüfausrüstung*

DIN EN ISO 19011, *Leitfaden zur Auditierung von Managementsystemen*

DIN EN ISO 20857, *Sterilisation von Produkten für die Gesundheitsfürsorge — Trockene Hitze — Anforderungen an die Entwicklung, Validierung und Lenkung der Anwendung eines Sterilisationsverfahrens für Medizinprodukte*

DIN EN ISO/IEC 17011, *Konformitätsbewertung — Anforderungen an Akkreditierungsstellen, die Konformitätsbewertungsstellen akkreditieren*

DIN EN ISO/IEC 17025, *Allgemeine Anforderungen an die Kompetenz von Prüf- und Kalibrierlaboratorien*

— Leerseite —

Deutsche Fassung

**Sterilisation von Produkten für die Gesundheitsfürsorge —
Biologische Indikatoren —
Teil 7: Leitfaden für die Auswahl, Verwendung und
Interpretation von Ergebnissen
(ISO 11138-7:2019)**

Sterilization of health care products —
Biological indicators —
Part 7: Guidance for the selection, use and
interpretation of results
(ISO 11138-7:2019)

Stérilisation des produits de santé —
Indicateurs biologiques —
Partie 7: Directives générales pour la sélection,
l'utilisation et l'interprétation des résultats
(ISO 11138-7:2019)

Diese Europäische Norm wurde vom CEN am 4. Februar 2019 angenommen.

Die CEN-Mitglieder sind gehalten, die CEN/CENELEC-Geschäftsordnung zu erfüllen, in der die Bedingungen festgelegt sind, unter denen dieser Europäischen Norm ohne jede Änderung der Status einer nationalen Norm zu geben ist. Auf dem letzten Stand befindliche Listen dieser nationalen Normen mit ihren bibliographischen Angaben sind beim CEN-CENELEC-Management-Zentrum oder bei jedem CEN-Mitglied auf Anfrage erhältlich.

Diese Europäische Norm besteht in drei offiziellen Fassungen (Deutsch, Englisch, Französisch). Eine Fassung in einer anderen Sprache, die von einem CEN-Mitglied in eigener Verantwortung durch Übersetzung in seine Landessprache gemacht und dem Management-Zentrum mitgeteilt worden ist, hat den gleichen Status wie die offiziellen Fassungen.

CEN-Mitglieder sind die nationalen Normungsinstitute von Belgien, Bulgarien, Dänemark, Deutschland, der ehemaligen jugoslawischen Republik Mazedonien, Estland, Finnland, Frankreich, Griechenland, Irland, Island, Italien, Kroatien, Lettland, Litauen, Luxemburg, Malta, den Niederlanden, Norwegen, Österreich, Polen, Portugal, Rumänien, Schweden, der Schweiz, Serbien, der Slowakei, Slowenien, Spanien, der Tschechischen Republik, der Türkei, Ungarn, dem Vereinigten Königreich und Zypern.



EUROPÄISCHES KOMITEE FÜR NORMUNG
EUROPEAN COMMITTEE FOR STANDARDIZATION
COMITÉ EUROPÉEN DE NORMALISATION

CEN-CENELEC Management-Zentrum: Rue de la Science 23, B-1040 Brüssel

Inhalt

	Seite
Europäisches Vorwort	5
Vorwort	6
Einleitung	7
1 Anwendungsbereich	8
2 Normative Verweisungen	8
3 Begriffe	8
4 Allgemeines	12
5 Eigenschaften biologischer Indikatoren	14
5.1 Allgemeines	14
5.2 Prüfkeim-Suspension zur direkten Produktbeimpfung	15
5.3 Beimpfte Träger	15
5.4 Autarke biologische Indikatoren	16
6 Auswahl des Lieferanten	17
6.1 Allgemeines	17
6.2 Dokumentation	18
6.2.1 Allgemeines	18
6.2.2 Hersteller-Audit	18
7 Biologische Indikatoren zur Verfahrensentwicklung	19
7.1 Allgemeines	19
7.2 Keimabtötung über das übliche Maß hinaus	20
7.3 Kombiniertes Verfahren auf der Grundlage biologischer Indikatoren und des Bioburden	21
7.4 Verfahren zur Bestimmung des Bioburden	22
8 Biologische Indikatoren zur Validierung von Sterilisationsverfahren	23
8.1 Allgemeines	23
8.2 Anordnung und Handhabung biologischer Indikatoren	23
8.3 Qualifizierung des Sterilisators	23
8.4 Leistungsqualifizierung	24
8.5 Überprüfung und Annahme der Validierung	24
8.6 Requalifizierung	24
9 Biologische Indikatoren zur Routineüberwachung	24
9.1 Allgemeines	24
9.2 Anordnung und Handhabung biologischer Indikatoren	25
9.3 Prozessprüfsystem	26
10 Interpretations- und Abnahmekriterien	26
10.1 Allgemeines	26
10.2 Interpretation der Ergebnisse	26
11 Anwendung der Normen über biologische Indikatoren	27
11.1 Allgemeine Bewertung der Leistungsfähigkeit biologischer Indikatoren durch den Anwender	27
11.2 Nennpopulation des Prüfkeims	28
11.3 Bestimmung der Resistenz	28
11.3.1 Allgemeines	28

11.3.2	Verfahren der Überlebenskurve.....	29
11.3.3	Fraktion-Negativ-Verfahren.....	29
11.3.4	Reaktionsmerkmale für Überleben/Keimabtötung.....	30
11.4	Bestimmung des z-Wertes.....	30
11.4.1	Allgemeines	30
11.4.2	Graphische Darstellung des z-Wertes.....	30
11.4.3	Mathematische Berechnung des z-Wertes.....	31
11.4.4	Korrelationskoeffizient (r) für den z-Wert.....	32
11.5	Bestimmung des äquivalenten Sterilisationswertes $F_{(T, z)}$	32
11.6	Ermittlung der logarithmischen Verringerung der Sporen.....	32
11.7	Berechnung des Sterilitätssicherheitsniveaus.....	33
11.8	Prüfeinrichtung.....	33
12	Kulturbedingungen.....	34
12.1	Allgemeines	34
12.2	Inkubationstemperatur	34
12.3	Inkubationszeit	34
12.4	Auswahl des Wachstumsmediums.....	35
13	Erwägungen hinsichtlich Dritter	36
13.1	Allgemeines	36
13.2	Mindestanforderungen nach 11138-1 an gleichartige Proben und die Gesamtanzahl biologischer Indikatoren	36
13.3	Prüfeinrichtung.....	37
14	Schulung des Personals.....	37
15	Lagerung und Handhabung.....	37
16	Entsorgung biologischer Indikatoren.....	38
Anhang A (informativ) Mikrobiologische Inaktivierungskinetik und Zählverfahren		39
Anhang B (informativ) Prozessprüfsystem		43
B.1	Allgemeines	43
B.2	Helixmodelle	43
B.3	Norm-Prüfpakete.....	43
B.4	Prozessprüfsystem des Anwenders.....	43
B.5	Biologische Prüfpakete	44
Anhang C (informativ) Gleichungen für die D -Wert-Bestimmung durch Fraktion-Negativ-Verfahren.....		45
C.1	Grundsätze	45
C.2	Materialien.....	45
C.3	Verfahren.....	46
C.3.1	Das Holcomb-Spearman-Karber-Verfahren (HSKP)	46
C.3.2	Begrenztes Holcomb-Spearman-Karber-Verfahren (LHSKP)	53
C.3.3	Das Stumbo-Murphy-Cochran-Verfahren (SMCP)	56
Anhang D (informativ) Beispiele der Dokumentation für vom Anwender hergestellte biologische Indikatoren		61
D.1	Allgemeines	61
D.1.1	Quellen für Mikroorganismen	61
D.1.2	Dokumentation	62
D.2	Handelsübliche Suspension.....	62
D.3	Suspension aus einem handelsüblichen Stamm	63
D.4	Suspension aus selbsthergestellten Isolaten	63
D.5	Beimpfte Träger.....	64
D.5.1	Allgemeines	64
D.5.2	Dokumentation für flüssige Trägermaterialien.....	64

D.5.3	Dokumentation für feste Trägermaterialien.....	64
D.5.4	Dokumentation für beimpfte Träger zur Verwendung bei <i>D</i> -Wert-Bestimmungen.....	65
Anhang E (informativ) Berechnung des <i>z</i> -Wertes		66
Anhang F (informativ) Bestimmung des <i>D</i> -Wertes nach dem Verfahren der Überlebenskurve.....		69
F.1	Kurzbeschreibung.....	69
F.2	Materialien.....	69
F.3	Verfahren.....	69
Anhang G (informativ) Reaktionsmerkmale für Überleben/Keimabtötung.....		73
G.1	Kurzbeschreibung.....	73
G.2	Materialien.....	73
G.3	Verfahren.....	73
Literaturhinweise.....		75

Europäisches Vorwort

Dieses Dokument (EN ISO 11138-7:2019) wurde vom Technischen Komitee ISO/TC 198 „Sterilization of health care products“ in Zusammenarbeit mit dem Technischen Komitee CEN/TC 102 „Sterilisatoren und zugehörige Ausrüstung für die Aufbereitung von Medizinprodukten“ erarbeitet, dessen Sekretariat von DIN gehalten wird.

Diese Europäische Norm muss den Status einer nationalen Norm erhalten, entweder durch Veröffentlichung eines identischen Textes oder durch Anerkennung bis Oktober 2019, und etwaige entgegenstehende nationale Normen müssen bis Oktober 2019 zurückgezogen werden.

Es wird auf die Möglichkeit hingewiesen, dass einige Elemente dieses Dokuments Patentrechte berühren können. CEN ist nicht dafür verantwortlich, einige oder alle diesbezüglichen Patentrechte zu identifizieren.

Dieses Dokument ersetzt EN ISO 14161:2009.

Entsprechend der CEN-CENELEC-Geschäftsordnung sind die nationalen Normungsinstitute der folgenden Länder gehalten, diese Europäische Norm zu übernehmen: Belgien, Bulgarien, Dänemark, Deutschland, die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien, Estland, Finnland, Frankreich, Griechenland, Irland, Island, Italien, Kroatien, Lettland, Litauen, Luxemburg, Malta, Niederlande, Norwegen, Österreich, Polen, Portugal, Rumänien, Schweden, Schweiz, Serbien, Slowakei, Slowenien, Spanien, Tschechische Republik, Türkei, Ungarn, Vereinigtes Königreich und Zypern.

Anerkennungsnotiz

Der Text von ISO 11138-7:2019 wurde von CEN als EN ISO 11138-7:2019 ohne irgendeine Abänderung genehmigt.

Vorwort

ISO (die Internationale Organisation für Normung) ist eine weltweite Vereinigung nationaler Normungsorganisationen (ISO-Mitgliedsorganisationen). Die Erstellung von Internationalen Normen wird üblicherweise von Technischen Komitees von ISO durchgeführt. Jede Mitgliedsorganisation, die Interesse an einem Thema hat, für welches ein Technisches Komitee gegründet wurde, hat das Recht, in diesem Komitee vertreten zu sein. Internationale staatliche und nichtstaatliche Organisationen, die in engem Kontakt mit ISO stehen, nehmen ebenfalls an der Arbeit teil. ISO arbeitet bei allen elektrotechnischen Themen eng mit der Internationalen Elektrotechnischen Kommission (IEC) zusammen.

Die Verfahren, die bei der Entwicklung dieses Dokuments angewendet wurden und die für die weitere Pflege vorgesehen sind, werden in den ISO/IEC-Direktiven, Teil 1 beschrieben. Es sollten insbesondere die unterschiedlichen Annahmekriterien für die verschiedenen ISO-Dokumentenarten beachtet werden. Dieses Dokument wurde in Übereinstimmung mit den Gestaltungsregeln der ISO/IEC-Direktiven, Teil 2 erarbeitet (siehe www.iso.org/directives).

Es wird auf die Möglichkeit hingewiesen, dass einige Elemente dieses Dokuments Patentrechte berühren können. ISO ist nicht dafür verantwortlich, einige oder alle diesbezüglichen Patentrechte zu identifizieren. Details zu allen während der Entwicklung des Dokuments identifizierten Patentrechten finden sich in der Einleitung und/oder in der ISO-Liste der erhaltenen Patenterklärungen (siehe www.iso.org/patents).

Jeder in diesem Dokument verwendete Handelsname dient nur zur Unterrichtung der Anwender und bedeutet keine Anerkennung.

Für eine Erläuterung des freiwilligen Charakters von Normen, der Bedeutung ISO-spezifischer Begriffe und Ausdrücke in Bezug auf Konformitätsbewertungen sowie Informationen darüber, wie ISO die Grundsätze der Welthandelsorganisation (WTO, en: World Trade Organization) hinsichtlich technischer Handelshemmnisse (TBT, en: Technical Barriers to Trade) berücksichtigt, siehe www.iso.org/iso/foreword.html.

Dieses Dokument wurde vom Technischen Komitee ISO/TC 198, *Sterilization of health care products* erarbeitet.

Diese erste Ausgabe ersetzt ISO 14161:2009, die technisch überarbeitet wurde.

Rückmeldungen oder Fragen zu diesem Dokument sollten an das jeweilige nationale Normungsinstitut des Anwenders gerichtet werden. Eine vollständige Auflistung dieser Institute ist unter www.iso.org/members.html zu finden.

Einleitung

Dieses Dokument enthält einen Leitfaden für die Auswahl, Anwendung und Auswertung von Ergebnissen biologischer Indikatoren, die zur Entwicklung, Validierung und Überwachung von Sterilisationsverfahren eingesetzt werden. Die in diesem Dokument beschriebenen Verfahren sind allgemeiner Natur und stellen daher alleine kein umfassendes Entwicklungs-, Validierungs- oder Überwachungsprogramm hinsichtlich der Sterilisation von Produkten für die Gesundheitsfürsorge dar. Zweck dieses Dokuments ist es nicht, die Verwendung biologischer Indikatoren in einem Sterilisationsverfahren festzulegen; wenn jedoch biologische Indikatoren verwendet werden, dient dieses Dokument als Leitfaden für deren ordnungsgemäße Auswahl und Verwendung, um irreführende Ergebnisse zu vermeiden.

Dieses Dokument enthält einen Leitfaden für den Anwender zur Auswahl des geeigneten biologischen Indikators für ein spezielles Sterilisationsverfahren (siehe die Reihe ISO 11138) und kritische Parameter sowie einen Leitfaden zu dessen ordnungsgemäßen Einsatz.

Die Auswahl eines geeigneten biologischen Indikators für das jeweilige anzuwendende Verfahren ist von entscheidender Bedeutung. Durch das große Spektrum von allgemein angewendeten Sterilisationsverfahren sind Hersteller biologischer Indikatoren nicht in der Lage, alle Anwendungsmöglichkeiten ihres Produktes vor auszusehen. Die Produktinformation der Hersteller bezieht sich daher auf den vorgesehenen Anwendungsbereich der biologischen Indikatoren. Es obliegt dem Anwender biologischer Indikatoren, die Ergebnisse im Hinblick auf das spezielle von ihm angewendete Sterilisationsverfahren auszuwählen, zu verwerten, zu reproduzieren und auszuwerten.

Die Leistungsfähigkeit eines biologischen Indikators kann durch die Lagerungs- und Transportbedingungen vor dem Gebrauch, durch die unsachgemäße oder nicht angezeigte Verwendung des biologischen Indikators oder durch die Betriebsparameter des Sterilisators beeinträchtigt werden. Außerdem kann das nach Einwirkung des Verfahrens angewendete Inkubationsverfahren, einschließlich Keimtemperatur und Art des Kulturmediums, Lieferant und spezifischer Charge, die gemessene Resistenz als Funktion von Keimrückgewinnung und Wachstum beeinflussen. Aus diesen Gründen sollten die Empfehlungen des Herstellers biologischer Indikatoren bezüglich deren Transport, Lagerung und Anwendung befolgt werden. Nach Einwirkung des Sterilisationsverfahrens ist es entscheidend, dass die Übertragung unter aseptischen Bedingungen (sofern notwendig) und die Inkubation der biologischen Indikatoren nach den Festlegungen des Herstellers des biologischen Indikators erfolgt, um korrekte Ergebnisse zu erhalten.

Es ist unbedingt zu beachten, dass biologische Indikatoren nicht dafür vorgesehen sind anzuzeigen, ob die Produkte in der sterilisierten Beladung steril sind. Biologische Indikatoren werden verwendet, um die Wirksamkeit eines vorhandenen Sterilisationsverfahrens und verwendeter Geräte durch Bewertung der keimabtötenden Wirkung nach dem Konzept des Sterilitätssicherheitsniveaus zu prüfen. Es ist notwendig, das Personal, das diese Studien leitet, entsprechend zu schulen.

ANMERKUNG Die allgemeinen Informationen dieses Dokuments können auch nutzbringend auf Verfahren und biologische Indikatoren anwendbar sein, für die zurzeit keine Internationalen Normen zur Verfügung stehen, wie z. B. neue und in Entwicklung befindliche Sterilisationsverfahren.

1 Anwendungsbereich

Dieses Dokument enthält einen Leitfaden für die Auswahl, Verwendung und Interpretation von Ergebnissen, die durch die Anwendung von biologischen Indikatoren bei der Entwicklung, Validierung und Routineüberwachung von Sterilisationsverfahren erzielt werden.

Es umfasst keine Verfahren, die ausschließlich auf physikalischer Entfernung von Mikroorganismen, z. B. durch Filtration, beruhen.

Es ist nicht auf Kombinationsverfahren anwendbar, die z. B. Reinigungs-/Desinfektionsgeräte verwenden oder das Durchspülen und die Dampfbehandlung von Rohrleitungen.

Es legt keine Anforderungen an die Auswahl und Verwendung biologischer Indikatoren fest, die zur Überwachung von Verfahren mit verdampftem Wasserstoffperoxid für die Biodekontamination von Isolatoren und Räumen unter Atmosphärendruck vorgesehen sind.

Es gilt nicht für Sterilisationsverfahren mit Flüssigkeitskapselung.

2 Normative Verweisungen

Es gibt keine normativen Verweisungen in diesem Dokument.

3 Begriffe

Für die Anwendung dieses Dokuments gelten die folgenden Begriffe.

ISO und IEC stellen terminologische Datenbanken für die Verwendung in der Normung unter den folgenden Adressen bereit:

— ISO Online Browsing Platform: verfügbar unter <http://www.iso.org/obp>

— IEC Electropedia: verfügbar unter <http://www.electropedia.org/>

3.1

aseptische Technik

Bedingungen und Verfahren zur Minderung des Risikos des Eintrags einer mikrobiellen Kontamination

[QUELLE: ISO 11139:2018, 3.16]

3.2

Bioburden

mikrobiologische Belastung

Ansiedlung (Population) von lebensfähigen Mikroorganismen auf bzw. in einem Produkt und/oder einem Sterilbarrieresystem

[QUELLE: ISO 11139:2018, 3.23]

3.3

biologischer Indikator

BI

lebensfähige Mikroorganismen enthaltendes Prüfsystem, das gegenüber einem spezifizierten Sterilisationsverfahren eine festgeschriebene Resistenz aufweist

[QUELLE: ISO 11139:2018, 3.29, modifiziert — „BI“ wurde als Benennung hinzugefügt.]

3.4

D-Wert

D_{10} -Wert

Zeit oder Dosis, die unter den angegebenen Bedingungen erforderlich ist, um eine Inaktivierung von 90 % einer Population des Prüf-Mikroorganismus zu erreichen

[QUELLE: ISO 11139:2018, 3.75]

3.5

Haltezeit

Zeitdauer, in der Prozessparameter innerhalb der dafür spezifizierten Toleranzen gehalten werden

[QUELLE: ISO 11139:2018, 3.133]

3.6

beimpfter Träger

Trägermaterial, auf oder in das eine festgeschriebene Anzahl von lebensfähigen Prüforganismen aufgetragen/eingebracht wurde

[QUELLE: ISO 11139:2018, 3.144]

3.7

Beimpfen

Übertragen einer definierten mikrobiellen Einheit in oder auf einen Gegenstand

3.8

log-Reduktion

LR

Verringerung der Anzahl lebensfähiger Mikroorganismen

Anmerkung 1 zum Begriff: Wird in logarithmischen Einheiten ausgedrückt.

3.9

Funktionsqualifizierung

OQ

(en: operational qualification)

Verfahren zum Erbringen und Aufzeichnen des Nachweises, dass die installierte Ausrüstung innerhalb vorgegebener Grenzwerte ihre Funktion erfüllt, wenn sie bestimmungsgemäß betrieben wird

[QUELLE: ISO 11139:2018, 3.220.3]

3.10

Leistungsqualifizierung

PQ

(en: performance qualification)

Verfahren zur Feststellung mittels objektiven Nachweises, dass das Verfahren unter den erwarteten Bedingungen beständig ein Produkt liefert, das alle vorgegebenen Anforderungen erfüllt

[QUELLE: ISO 11139:2018, 3.220.4]

3.11

Prozessprüfsystem

Prüfkörper

PCD

(en: process challenge device)

Gegenstand, der einen festgelegten Widerstand gegenüber einem Reinigungs-, Desinfektions- oder Sterilisationsverfahren aufweist und zur Beurteilung der Leistung dieses Verfahrens verwendet wird

[QUELLE: ISO 11139:2018, 3.205]

3.12

Prozessprüfort

Prüfort

PCL

(en: process challenge location)

Ort, der innerhalb einer Beladung als die Position gewählt wird, an der die geringste mikrobiologische Inaktivierung erwartet wird

[QUELLE: ISO 11139:2018, 3.206]

3.13

Prozessparameter

spezifizierter Wert einer Prozessvariablen

Anmerkung 1 zum Begriff: Die Spezifikation eines Verfahrens schließt die Prozessparameter und deren Toleranzen ein.

[QUELLE: ISO 11139:2018, 3.211]

3.14

Prozessvariable

chemisches oder physikalisches Merkmal eines Reinigungs-, Desinfektions-, Verpackungs- oder Sterilisationsverfahrens, dessen Veränderung sich auf die Wirksamkeit dieses Verfahrens auswirken kann

BEISPIEL Zeit, Temperatur, Druck, Konzentration, Luftfeuchte, Wellenlänge.

[QUELLE: ISO 11139:2018, 3.213]

3.15

Referenz-Mikroorganismus

aus einer anerkannten Kultursammlung erhaltener Stamm von Mikroorganismen

[QUELLE: ISO 11139:2018, 3.228]

3.16

Resistometer

Prüfgerät, ausgelegt um festgeschriebene Kombinationen der physikalischen und/oder chemischen Parameter eines Sterilisationsverfahrens zu erzeugen

[QUELLE: ISO 11139:2018, 3.233]

3.17

logarithmische Verringerung der Sporen

logarithmische Reduktion der Sporen

SLR

(en: spore-log-reduction)

negativer Exponent zur Basis 10, der die Verringerung der Sporenanzahl beschreibt

Anmerkung 1 zum Begriff: Sie wird als Logarithmus angegeben.

[QUELLE: ISO 11139:2018, 3.260]

3.18

steril

frei von lebensfähigen Mikroorganismen

[QUELLE: ISO 11139:2018, 3.271]

3.19

Sterilitätssicherheitsniveau

SAL

(en: sterility assurance level)

Wahrscheinlichkeit des Vorhandenseins eines einzelnen lebensfähigen Mikroorganismus auf einem Gegenstand nach der Sterilisation

[QUELLE: ISO 11139:2018, 3.275, modifiziert — Anmerkung 1 zum Begriff wurde gestrichen.]

3.20

Sterilisation

validiertes Verfahren zur Befreiung eines Produkts von lebensfähigen Mikroorganismen

Anmerkung 1 zum Begriff: Bei einem Sterilisationsverfahren verläuft die mikrobielle Inaktivierung exponentiell und deshalb kann das Überleben eines Mikroorganismus auf einem Einzelgegenstand als Wahrscheinlichkeit ausgedrückt werden. Obgleich diese Wahrscheinlichkeit auf eine sehr kleine Zahl verringert werden kann, kann sie niemals auf null reduziert werden.

[QUELLE: ISO 11139:2018, 3.277]

3.21

Überlebens-Abtötungs-Fenster

Ausmaß der Einwirkung gegenüber einem Sterilisationsverfahren unter festgeschriebenen Bedingungen, wo ein Übergangsstadium zwischen allen Wachstum aufweisenden biologischen Indikatoren und allen kein Wachstum aufweisenden biologischen Indikatoren besteht

[QUELLE: ISO 11139:2018, 3.292]

3.22

dritte Partei

Person oder Stelle, die als unabhängig von den beteiligten Seiten bezüglich der zu behandelnden Angelegenheit anerkannt ist

Anmerkung 1 zum Begriff: Die beteiligten Stellen sind üblicherweise der Anbieter („erste Seite“) und der Abnehmer („zweite Seite“).

3.23

z-Wert

Änderung der Temperatur bei einem thermischen Sterilisations- oder Desinfektionsverfahren, die zu einer zehnfachen Änderung des D-Wertes führt

Anmerkung 1 zum Begriff: Er wird in Grad Celsius (°C) angegeben.

[QUELLE: ISO 11139:2018, 3.326]

4 Allgemeines

4.1 Dieses Dokument enthält einen Leitfaden für den Gebrauch von biologischen Indikatoren, der generell auf jedes Sterilisationsverfahren angewendet werden kann; hierzu gehören auch neue Sterilisationsverfahren, die in ISO 14937 erfasst werden.

4.2 Die Verwendung biologischer Indikatoren ist üblicherweise in den operativen Standardvorgehensweisen (en: standard operating procedures, SOPs), Verfahren oder Anweisungen dokumentiert.

ANMERKUNG Der Einsatz von Qualitätsmanagementsystemen wie z. B. nach ISO 13485 trägt üblicherweise dieser Festlegung Rechnung.

4.3 Biologische Indikatoren sollten immer in Kombination mit physikalischen und/oder chemischen Messmethoden verwendet werden, um die Wirksamkeit eines Sterilisationsverfahrens nachzuweisen. Wenn eine physikalische und/oder chemische Variable eines Sterilisationsverfahrens außerhalb der festgelegten Spezifikationen liegt, sollte der Grund für das Unvermögen des Sterilisators, die Verfahrensparameter zu erreichen, untersucht und das Problem behoben werden. Desgleichen sollte auch der Grund für das Unvermögen des Sterilisators, den Indikator zu inaktivieren, untersucht und das Problem behoben werden, wenn es zum Versagen des Indikators kommt, obwohl die physikalischen und/oder chemischen Variablen des Sterilisationsverfahrens innerhalb der festgelegten Spezifikationen liegen. Es sollten Systeme und/oder Verfahren etabliert werden, um jegliche Abweichungen von den Verfahrensparametern zu untersuchen. Eine Akzeptanz von Abweichungen sollte begründet und vollständig dokumentiert werden.

4.4 Ein geeigneter biologischer Indikator besteht aus Trägermaterial und Verpackung und enthält eine mikrobiologische Komponente, die bekanntermaßen ohne besondere Sicherheitsmaßnahmen gehandhabt werden kann (z. B. Risikogruppe 1, WHO, 2004). Die Wachstumsbedingungen sollten gut dokumentiert und die Anwendung des Indikators sollte so einfach und so genau wie möglich beschrieben werden, um Missverständnissen durch den Anwender vorzubeugen.

4.5 Ein biologischer Indikator stellt eine mikrobiologische Herausforderung für ein verwendetes Sterilisationsverfahren dar und dient zur Verifizierung der Fähigkeit dieses Verfahrens, Mikroorganismen mit bekannter Resistenz gegenüber einem Referenz-Sterilisationsverfahren zu inaktivieren. In biologischen Indikatoren eingesetzte Prüfkeime weisen in der Regel höhere Resistenzen gegenüber der Sterilisation auf als übliche Mikroorganismen des Bioburden, obwohl einige Mikroorganismen eine noch höhere Resistenz gegenüber der Sterilisation als die Prüfkeime aufweisen können. Der geeignete biologische Indikator stellt eine Herausforderung an das Sterilisationsverfahren dar, die aufgrund einer Kombination aus Population und Resistenz größer ist als diejenige des Bioburden. Besteht Grund zu der Annahme, dass das Sterilisiergut mit besonders resistenten Keimen kontaminiert sein könnte, kann je nach Bioburden ein erweiterter Sterilisationsprozess erforderlich sein.

4.6 Biologische Indikatoren sind nicht dafür vorgesehen, in anderen als dem vom Hersteller in der Gebrauchsanweisung spezifizierten Sterilisationsverfahren eingesetzt zu werden. Die Auswahl mikrobieller Arten oder Stämme als mögliche biologische Indikatoren basiert auf ihrer bekannten Resistenz gegenüber bestimmten Sterilisationsverfahren. Die Verwendung ungeeigneter biologischer Indikatoren kann zu irreführenden Ergebnissen führen.

Der Anwender sollte sicherstellen, dass der biologische Indikator für die Anwendung mit dem bestimmten Bereich der angewendeten Sterilisationsbedingungen qualifiziert wurde. Hierzu könnten über die Produktinformation hinausgehende Angaben erforderlich sein. Wenn biologische Indikatoren außerhalb der Referenzbedingungen verwendet werden, können für den Anwender Informationen über die vom Indikator zu erwartende Reaktion erforderlich sein, z. B. der Einfluss von Feuchtebedingungen, die das Optimum unterschreiten, auf die in einem Ethylenoxidverfahren verwendeten biologischen Indikatoren. Anwender, die biologische Indikatoren außerhalb der vom Hersteller angegebenen Empfehlungen verwenden, sollten die Resistenz des biologischen Indikators gegenüber dem entsprechenden Sterilisationsverfahren sorgfältig charakterisieren. Die Beziehung zwischen der Reaktion des biologischen Indikators und den Prozessparametern sollte eindeutig nachgewiesen sein.

4.7 Der für die Sterilisation eines Produktes verantwortliche Anwender sollte sicherstellen, dass die Art des eingesetzten biologischen Indikators zur Validierung und/oder Routineüberwachung eines gegebenen Sterilisationsverfahrens für diese Anwendung geeignet ist.

4.8 Die Empfehlungen des Herstellers zu Transport, Lagerung und Anwendung der biologischen Indikatoren sollten stets befolgt werden. Eine Nichtbeachtung kann die Leistungsmerkmale des biologischen Indikators beeinträchtigen. Wenn der Anwender den beimpften Träger aus der Primärverpackung des biologischen Indikators entnimmt oder eine zusätzliche Verpackung auf die Primärverpackung aufbringt, können sich die Resistenzeigenschaften ändern. Vom Hersteller sollten Leitlinien über das Ausmaß dieser Änderung eingeholt werden, anderenfalls kann der Anwender die Änderungen der Resistenzeigenschaften bewerten. Der Anwender sollte dokumentieren, ob die Leistungsmerkmale des beimpften Trägers für die vorgesehene Anwendung geeignet sind.

4.9 Biologische Indikatoren sollten nicht über das vom Hersteller angegebene Verfallsdatum hinaus verwendet werden.

4.10 Anwender, die biologische Indikatoren für die Entwicklung, Validierung und/oder Routineüberwachung von Sterilisationsverfahren verwenden, sollten gründlich in deren Handhabung geschult sein.

4.11 Die Zeit zwischen dem Abschluss des Sterilisationsverfahrens und der Inkubation sollte innerhalb der vom Hersteller angegebenen Zeit liegen oder sollte wie in 8.2.3 beschrieben begründet sein.

4.12 Der Transfer von Mikroorganismen auf das entsprechende Medium zur Keimrückgewinnung nach Einwirkung des Sterilisationsverfahrens sollte unter Anwendung aseptischer Technik erfolgen.

4.13 Bio-Indikator-Einheiten sind spezifisch dafür vorgesehen, eine aseptische Handhabung überflüssig zu machen, weil sämtliche Komponenten, die für die nach dem Verfahren vorgesehene Bebrütung erforderlich sind, in der Primärverpackung bereitgestellt werden, ohne dass diese geöffnet werden muss (siehe 5.4).

4.14 Die Reihe ISO 11138 legt Anforderungen an die Informationen fest, die der Hersteller hinsichtlich biologischer Indikatoren zur Verfügung stellen muss. Diese Informationen können auf dem Etikett vermerkt sein, als Beipackzettel vorliegen oder als allgemeine, den biologischen Indikatoren beigelegte Spezifikation vorhanden sein. Die Reihe ISO 11138 legt zusätzlich Mindestanforderungen an Resistenzeigenschaften fest. Prüfbedingungen und -verfahren werden als Referenzverfahren beschrieben.

4.15 Zu den Anwendern biologischer Indikatoren gehören verschiedenste Industriezweige, private Unternehmen und Einrichtungen des Gesundheitswesens. Im Allgemeinen sind die Anwender nicht dazu verpflichtet, bei biologischen Indikatoren Resistenzuntersuchungen durchzuführen; die Anwender können jedoch unterschiedliche Anforderungen an ihre Qualitätssicherungssysteme haben, zu denen auch Audits von Regulierungsbehörden und/oder benannten Stellen gehören können (siehe 6.2.2). Wenn es ein Anwender vorzieht, eine Populations- und/oder Resistenzbestimmung durchzuführen, ist es wichtig, dass er dabei das vom Hersteller spezifizierte Verfahren anwendet.

4.16 Die Verifizierung von Resistenzeigenschaften durch den Anwender stellt eine Alternative und/oder eine ergänzende Maßnahme zu einem Audit, sofern erforderlich, dar.

5 Eigenschaften biologischer Indikatoren

5.1 Allgemeines

5.1.1 Biologische Indikatoren bieten die Möglichkeit, die Abtötung von Mikroorganismen durch ein Sterilisationsverfahren direkt zu bewerten (siehe ISO 13485 und Literaturhinweis [16]). In Verbindung mit einer physikalischen und/oder chemischen Prozessüberwachung können biologische Indikatoren Aufschluss über die Wirksamkeit eines bestimmten Sterilisationsverfahrens geben.

Biologische Indikatoren in ihrer einfachsten Art bestehen aus einem beimpften Träger innerhalb einer Primärverpackung. Der beimpfte Träger kann in einer Vielzahl von Formen vorliegen, einschließlich Papierstreifen, Fäden, Metallplättchen oder anderen Trägern, die für das Beimpfen geeignet sind. Die Primärverpackung wird so ausgewählt, dass sie das Eindringen des Sterilisiermittels zum beimpften Träger ermöglicht, während sie nach der Bearbeitung eine sterile Barriere aufrechterhält.

5.1.2 Ein Sterilisationsverfahren sollte nur dann als zufriedenstellend betrachtet werden, wenn die gewünschten physikalischen und/oder chemischen Parameter und mikrobiologischen Ergebnisse erreicht wurden, die vorab mit Hilfe der entsprechenden Entwicklung und Validierung des Sterilisationsverfahrens und einem Überwachungsprogramm festgelegt wurden. Werden die gewünschten physikalischen und/oder chemischen Parameter und/oder mikrobiologischen Prüfungen verfehlt, so wird auf der Grundlage dieses Ergebnisses die Nichtkonformität des Sterilisationsverfahrens erklärt (siehe ISO 13485 und ISO 9001).

5.1.3 Biologische Indikatoren bestehen aus einer festgelegten Population von Prüfkeimen, die in einer Form vorliegen, die eine Keimrückgewinnung im Anschluss an das Sterilisationsverfahren ermöglicht. Beispielsweise können bei einem Sterilisationsverfahren mit Ethylenoxid, wie in ISO 11138-2 angegeben, die Sporen eines geeigneten Stammes von *Bacillus subtilis* oder *Bacillus atrophaeus* als Prüfkeim verwendet werden. Für die Dampf-Sterilisation oder die Sterilisation mit feuchter Hitze können, wie in ISO 11138-3 angegeben, die Sporen eines geeigneten Stammes von *Geobacillus stearothermophilus* als Prüfkeim verwendet werden. Andere Prüfkeime als Bakteriensporen können verwendet werden, wenn sie nachweislich eine entsprechende Resistenz gegenüber dem Sterilisationsverfahren aufweisen.

5.1.4 Die Grundlage aller Gleichungen zur Bestimmung der Resistenzeigenschaften von biologischen Indikatoren, wie z. B. D -Werte, ist, dass die Inaktivierungsreaktion einer logarithmisch-linearen Kinetik erster Ordnung folgt, wobei der Wert des Korrelationskoeffizienten r^2 für die Linearität der Überlebenskurve nicht weniger als 0,8 betragen darf (siehe Anhang E und Anhang F). Der Stamm des Prüfkeims, das Herstellungsverfahren, die Suspensionsflüssigkeit, der Träger, die Verpackungsmaterialien und die Prüfbedingungen haben alle einen Einfluss auf die Resistenzeigenschaften der biologischen Indikatoren (siehe ISO 11138-1).

5.1.5 Die Ausführung und der Aufbau eines biologischen Indikators können zu eindeutigen Resistenzeigenschaften führen und sich durch den Verwendungszweck, d. h., ob er der Entwicklung und Validierung eines Sterilisationsverfahrens dienen soll oder ob er in der Routineüberwachung des Sterilisationsverfahrens einzusetzen ist, unterscheiden. Unterscheidet sich der biologische Indikator für die Routineüberwachung in der Ausführung von dem zur Validierung der Sterilisationsverfahren, sollte die Herausforderung an das Verfahren bei der Validierung der Herausforderung an das Verfahren bei der Routineüberwachung entsprechen.

5.1.6 In Abhängigkeit von der Anordnung innerhalb der Beladung und den spezifischen Bedingungen des Sterilisationsverfahrens an den jeweiligen Stellen können biologische Indikatoren derselben Charge unterschiedliche Überlebensfähigkeiten zeigen (siehe 7.2.3). Anwender von biologischen Indikatoren sollten berücksichtigen, dass das Einbringen von zehn Indikatoren in eine Beladung aufgrund der unterschiedlichen Abtötungsbedingungen innerhalb der Kammer und Beladung nicht als Wiederholungstest angesehen werden kann (siehe 11.3.1, Anmerkung).

5.2 Prüfkeim-Suspension zur direkten Produktbeimpfung

5.2.1 Die direkte Beimpfung mit Prüfkeimen auf oder in das Produkt kann bei der Verfahrensentwicklung und anderen Untersuchungen erforderlich sein, bei denen die Verwendung von biologischen Indikatoren praktisch nicht möglich ist. Die direkte Beimpfung kann für die Bewertung von Faktoren, wie z. B. Sterilisierbarkeit eines Produktes, Bestimmung der am schwierigsten zu sterilisierenden Stellen innerhalb des Produktes und Ermittlung von örtlich begrenzten mikrobiologischen Effekten, wie z. B. Umgebungsbedingungen mit feuchter Hitze im Gegensatz zu trockener Hitze, geeignet sein.

Die Begründung für die Auswahl der „am schwierigsten zu sterilisierenden“ Stelle(n) auf einem Produkt oder innerhalb einer Sterilisatorbeladung sollte auf der Grundlage experimenteller Daten dokumentiert oder aus den Vorkenntnissen über das spezielle Sterilisationsverfahren abgeleitet werden. In der Praxis stellen die „am schwierigsten zu sterilisierenden“ Stellen jene Stellen dar, die am wahrscheinlichsten eine hohe Resistenz gegenüber dem Sterilisationsverfahren aufweisen. Spezielle Sterilisations-Normen (z. B. ISO 17665-1 und ISO 11135) sollten als Leitfaden zur Festlegung und Auswahl von schwer zu sterilisierenden Stellen herangezogen werden.

5.2.2 Um die Wirksamkeit der Sterilisation an einem bestimmten Punkt oder an einer bestimmten Stelle des Produktes zu bewerten, kann die gewünschte Art und Population des Prüfkeims auf die Stellen überimpft werden. Die Verwendung von Prüfkeim-Suspensionen zur Herstellung beimpfter Träger oder beimpfter Produkte bedarf großer Sorgfalt. Der Grund dafür ist, dass die Überimpfung von Prüfkeimen auf verschiedene Materialien zur Veränderung ihrer Resistenzeigenschaften führen kann. Hierbei kann es aufgrund der Adhäsion von Sporen an dem Material als Monoschichten oder Mehrschichten (Verklumpung), Beschichtungs-Effekten und/oder bakterio statischen oder bakteriziden Effekten des Materials zu einer höheren oder niedrigeren Resistenz kommen.

5.2.3 Die Verfahren zur Keimrückgewinnung von Prüfkeimen sollten validiert sein, um einen ausreichenden Grad der Keimrückgewinnung aus dem Produkt sicherzustellen (siehe ISO 11737-1). Die Rate der Keimrückgewinnung von Prüfkeimen sollte als prozentualer Wert vom Ausgangsinokulum angegeben werden. Eine durch die Inokulation veränderte Überlebenscharakteristik der Prüfkeime kann die beobachtete prozentuale Keimrückgewinnung vom Ausgangsinokulum beeinflussen. Beimpfte Produkte dürfen entweder mittels Überlebenskurve (Auszählung/direkte Keimzahlbestimmung) oder Fraktion-Negativ-Verfahren geprüft werden (siehe Bild A.4). Diese Untersuchungen erfordern aseptische Techniken.

5.2.4 Der *D*-Wert und, sofern anwendbar, der *z*-Wert stellen nur unter definierten Bedingungen konstante Werte dar. Die Resistenzeigenschaften einer vom Lieferanten von biologischen Indikatoren zur Verfügung gestellten Sporensuspension entsprechen möglicherweise nicht den Resistenzeigenschaften für Versuche mit direkter Produktbeimpfung. Die Resistenzeigenschaften sollten sowohl für das zum Einsatz kommende Trägermaterial (festes Trägermaterial oder flüssig) als auch den spezifischen Sterilisationszyklus bestimmt werden.

5.3 Beimpfte Träger

5.3.1 Beimpfte Träger bestehen aus einer festgelegten Population an Prüfkeimen auf oder in einem geeigneten Trägermaterial (siehe ISO 11138-1:2017, Anhang B). Es sollte sorgfältig darauf geachtet werden, dass das ausgewählte Trägermaterial in der Lage ist, dem Sterilisationsverfahren ohne Beeinträchtigung seiner Leistungsmerkmale standzuhalten und den Verlust der überimpften Prüfkeime während des Transports und der Handhabung zu minimieren.

5.3.2 Die Resistenzeigenschaften eines Prüfkeims in Suspension können sich beträchtlich durch das Auftragen auf oder Eindringen in die Trägermaterialien ändern. Verschiedene Faktoren können die Resistenzeigenschaften beeinflussen, wie z. B. die Oberfläche, auf die die Suspension überimpft wird (z. B. feste Materialien, viskose Produkte oder Flüssigkeiten), die Art der Sporenverteilung und andere Behandlungen der Sporen, die Trocknungsverfahren usw.

5.3.3 Wenn ein beimpfter Träger aus der Primärverpackung des biologischen Indikators entfernt wird oder für Entwicklungs- und Validierungsstudien oder für ein zur Routineüberwachung des Verfahrens verwendetes Prozessprüfsystem (PCD) eine zusätzliche Sekundärverpackung über der Primärverpackung verwendet wird, liegt es in der Verantwortung des Anwenders, diese Vorgehensweise zu begründen. Es sollte beachtet werden, dass die Resistenz des Mikroorganismus auf dem beimpften Träger von der angegebenen Resistenz des biologischen Indikators in seiner Verpackung abweichen kann.

5.3.4 Die Resistenzeigenschaften eines durch den Hersteller biologischer Indikatoren zur Verfügung gestellten beimpften Trägers entsprechen eventuell nicht den in Versuchen mit direkter Produktbeimpfung ermittelten Resistenzeigenschaften.

5.3.5 Das Trägermaterial sollte durch den Hersteller des biologischen Indikators oder den Anwender mit dem für den biologischen Indikator vorgesehenen Sterilisierungsmittel bewertet werden, um zu bestimmen, dass es in keinem Maße hemmende Substanzen (z. B. Sterilisierungsmittel-Rückstände) zurückhält oder abgibt, die dazu führen, dass eine Keimrückgewinnung einer geringen Anzahl von Prüfkeimen gehemmt wird (siehe ISO 11138-1:2017, 5.2).

5.4 Autarke biologische Indikatoren

Autarke biologische Indikatoren bestehen entweder aus a) oder b):

- a) Eine Ampulle mit Wachstumsmedium und einem Träger, der mit Prüfkeimen beimpft wurde, die in einem äußeren Behälter enthalten sind, so dass das Sterilisierungsmittel zu dem beimpften Träger durch eine Sterilbarriere oder ein Labyrinth gelangt.

Nach Einwirkung des Sterilisationsverfahrens wird das Wachstumsmedium mit dem beimpften Träger in Kontakt gebracht, indem die Ampulle mit Wachstumsmedium zerbrochen wird. Dadurch wird eine aseptische Überführung des beimpften Trägers in ein separates Behälter mit Wachstumsmedium überflüssig. Dabei sollten die Empfehlungen des Herstellers zur Inkubation der autarken biologischen Indikatoren beachtet werden.

ANMERKUNG 1 Bedingt durch das geringe Volumen an Wachstumsmedium und die Möglichkeit der Verdampfung von Medium ist möglicherweise eine verlängerte Inkubation nach der Sterilisation nicht durchführbar.

Verfahrensbedingte chemische Rückstände, wie z. B. Ethylenoxid oder Wasserstoffperoxid, können das Wachstum von überlebenden Keimen hemmen. Hinsichtlich der ordnungsgemäßen Handhabung (einschließlich Belüftung) der biologischen Indikatoren vor der Inkubation sollten die Empfehlungen des Herstellers der biologischen Indikatoren befolgt werden (siehe 8.2.3);

- b) Eine hermetisch verschlossene Ampulle, die eine Suspension an Prüfkeimen im Wachstumsmedium enthält.

Diese werden als biologische Indikatoren in verschlossenen Ampullen bezeichnet. Nach Einwirkung des Prozesses wird die verschlossene Ampulle unversehrt bebrütet und eine aseptische Überführung ist nicht erforderlich.

ANMERKUNG 2 Indikatoren dieser Art sind nur gegenüber der Einwirkzeit und -temperatur empfindlich und werden in erster Linie zur Überwachung der Sterilisation von wässrigen Flüssigkeiten mit feuchter Hitze verwendet.

Autarke biologische Indikatoren haben generell größere Abmessungen im Vergleich zu biologischen Indikatoren, die nur aus einem beimpften Träger in einer Primärverpackung bestehen. Möglicherweise können sie nicht an den Stellen innerhalb des Produktes angeordnet werden, die die Prozessprüferte (PCLs) darstellen. Wenn ein biologischer Indikator nicht in eine Beladung eingebracht werden kann, ohne diesen zu verformen oder in anderer Weise dessen Primärverpackung zu beschädigen, sollte ein anderer biologischer Indikator verwendet werden. Der Anwender sollte ebenfalls beachten, dass die

deklarierten Resistenzeigenschaften von dem im Sterilisationszyklus angewendeten Verfahren der Luftentfernung abhängen können.

6 Auswahl des Lieferanten

6.1 Allgemeines

6.1.1 Mit ihren Kaufentscheidungen sollten die Anwender biologischer Indikatoren soweit wie möglich sicherstellen, dass die gewählten biologischen Indikatoren geltenden Standardanforderungen entsprechen. Hierbei sollte der Anwender beachten, dass das spezielle Sterilisationsverfahren die Grundlage für die Auswahl des biologischen Indikators bildet.

6.1.2 Wenn der Anwender ein Verfahren einsetzt, das Leistungsmerkmale erfordert, die sich von den Angaben in der Produktinformation für den biologischen Indikator unterscheiden, trägt der Anwender die Verantwortung für den Nachweis, dass der biologische Indikator die erforderlichen Leistungsmerkmale hat.

6.1.3 Dem Anwender biologischer Indikatoren sollte ein System zur Verfügung stehen, mit dessen Hilfe er sicherstellen kann, dass die erhaltenen biologischen Indikatoren dauerhaft die festgelegten Eigenschaften aufweisen. Eine derartige Sicherstellung kann durch eine oder mehrere der folgenden Möglichkeiten erhalten werden:

- a) Informationen des Herstellers über Leistungseigenschaften der hergestellten Charge biologischer Indikatoren;

ANMERKUNG Anforderungen an die vom Hersteller biologischer Indikatoren bereitzustellenden Informationen sind in der Reihe ISO 11138 enthalten.

- b) eine Erklärung des Herstellers, dass die biologischen Indikatoren die zwischen Anbieter und Anwender vereinbarten Spezifikationen erfüllen;
- c) falls erforderlich, in verschiedenem Maße Prüfungen jeder vom Anwender erhaltenen Charge biologischer Indikatoren, um nachzuweisen, dass die Leistungseigenschaften die zwischen Anbieter und Anwender vereinbarten Spezifikationen erfüllen.

6.1.4 Sobald der Anwender ein hohes Vertrauensniveau gegenüber dem Lieferanten geschaffen hat (siehe 6.1.3), können die von ihm durchgeführten Prüfungen auf ein Mindestmaß reduziert werden. Der Anwender sollte jedoch mindestens ein Verfahren haben, um sicherzustellen, dass eine Lieferung biologischer Indikatoren die gesamte vereinbarte Begleitdokumentation enthält, wie z. B. geeignete Produktinformation, Packungsbeilage, Angaben zur Lagerung und Handhabung usw. Es sollte ein Verfahren geben, um sicherzustellen, dass der Anbieter des biologischen Indikators auch weiterhin die erwarteten Qualitätsstandards aufrechterhält; dies kann z. B. durch vom Anbieter oder Hersteller des biologischen Indikators geleistete Konformitätserklärungen mit Normen belegt werden. Konnte der Anwender im Verhältnis zum Anbieter keine gleich bleibende Leistungsfähigkeit der biologischen Indikatoren sicherstellen, können so lange zusätzliche Prüfungen erforderlich sein, bis eine entsprechende Sicherheit darüber geschaffen wurde, dass die biologischen Indikatoren den Angaben der Produktinformation und/oder Nutzungsanforderungen des Herstellers des biologischen Indikators entsprechen. (Für Informationen zur Dokumentation, siehe Anhang D.)

6.1.5 Die Prüfungen durch den Anwender, falls als notwendig erachtet, können die Bestimmung der Population sowie definierte Resistenzprüfungen wie *D*-Wert oder Überlebens-/Keimabtötungszeit an Proben jeder neu erhaltenen Charge biologischer Indikatoren umfassen (siehe auch 8.6 und Abschnitt 11). Die Prüfungen sollten unter den genau definierten Bedingungen des Herstellers durchgeführt werden. Unter der Voraussetzung, dass der Hersteller der biologischen Indikatoren nach genauen Festlegungen in Normen produziert, d. h. die Reihe ISO 11138, und dass der Anwender den biologischen Indikator wie vom Hersteller vorgesehen verwendet, sind Prüfungen der Resistenzeigenschaften durch den Anwender nicht erforderlich.

Die Produktangaben des Herstellers zur Resistenz, z. B. *D*-Werte, *z*-Werte (falls ermittelt) und den Überlebens-/Abtötungszeiten, sind unter Verwendung eines Resistometers zu bestimmen (siehe ISO 18472).

6.2 Dokumentation

6.2.1 Allgemeines

6.2.1.1 Die Anforderungen an die Produktinformation für biologische Indikatoren sind in ISO 11138-1:2017, 4.3, aufgeführt.

6.2.1.2 Zur Produktinformation gehören die Angaben auf der Primär- und Sekundärverpackung des biologischen Indikators sowie jegliche Beipackzettel, die zusätzliche Informationen enthalten, die nicht auf die Verpackung selber aufgedruckt werden können. Der Anwender kann darüber hinaus eine Konformitätserklärung über die dem Produkt zugrunde liegenden Normen und/oder Qualitätssystemnormen benötigen oder wünschen, um diese in die eigene Dokumentation einzufügen.

6.2.1.3 Wenn der Nachweis über ein Herstellerzertifikat erbracht wird, so sollte der Anwender eine Bestätigung über die Kompetenz des Herstellers haben, z. B. entsprechend dem zweiten Satz von 6.2.2.1.

6.2.1.4 Wenn ein unabhängiges Prüflaboratorium (dritte Partei) genutzt wird um die Leistungseigenschaften des biologischen Indikators zu bestätigen, sollte das Prüflaboratorium für die angewendeten spezifischen Prüfverfahren akkreditiert sein (siehe ISO/IEC 17025 und ISO/IEC 17011).

6.2.1.5 Der Status des Herstellers biologischer Indikatoren hinsichtlich der Konformität mit der entsprechenden Qualitätsnorm, wie z. B. ISO 13485, oder anderen Qualitätssicherungsprogrammen sollte verifiziert werden. Sofern die Erfüllung der entsprechenden Normen nachgewiesen werden kann, ist möglicherweise ein Audit nicht erforderlich.

6.2.2 Hersteller-Audit

6.2.2.1 Falls erforderlich, sollte der Anwender bestätigen, dass eine qualifizierte Auditierungsstelle ein Audit beim Hersteller des biologischen Indikators durchgeführt hat. Als Alternative kann der Anwender das Audit durchführen.

ANMERKUNG Die Norm über Auditierungen ISO 19011 dient als Leitfaden für Anforderungen an das Verfahren der Auditierung, an die Qualifikationskriterien für Auditoren von Qualitätsmanagementsystemen und an das Management von Audit-Programmen.

6.2.2.2 Ein qualifizierter Auditor sollte das Audit als Bestandteil des Qualitätsmanagementsystems des Käufers durchführen. Wenn ein Audit des Herstellers der biologischen Indikatoren durchgeführt wird, sollte Folgendes beachtet werden:

a) Prüfkeim:

- 1) Stammauswahl und -erhaltung;
- 2) Bedingungen zur Kultivierung der Prüfkeime, einschließlich Wachstumsmedium und dessen Bestandteile, Inkubationstemperatur und -zeit;
- 3) Gewinnung, Reinheit und Sauberkeit der Prüfkeime;
- 4) Lebendkeimzahl des Prüfkeims und seine biochemischen Eigenschaften;

b) Biologischer Indikator:

- 1) Qualifizierung von Bestandteilen, die zur Herstellung biologischer Indikatoren verwendet werden, wie z. B. das Trägermaterial und die Primärverpackung, sowie Berücksichtigung sämtlicher möglicher toxischer Wirkungen dieser Materialien auf die Prüfkeime;
 - 2) Population der Prüfkeime während der Herstellung des biologischen Indikators;
 - 3) Konsistenz (z. B. Wachstumsförderung, pH-Wert, Stabilität usw.) und Füllvolumen aller mit dem biologischen Indikator gelieferten Wachstumsmedien;
 - 4) Resistenz des biologischen Indikators, einschließlich der Art der Prüfeinrichtung und seiner Kalibrierung, des verwendeten Mediums zur Keimrückgewinnung und Inkubationsbedingungen;
 - 5) Lagerbeständigkeit und gleich bleibende Resistenz des biologischen Indikators bis zum Verfallsdatum;
- c) Qualitätskontrolle:
- 1) Angaben in der Produktinformation zum biologischen Indikator;
 - 2) Lagerbeständigkeit und dauerhafte Konformität des biologischen Indikators mit den Angaben in der Produktinformation.

6.2.2.3 Es sollte dem Hersteller möglich sein, eine geeignete Dokumentation über die auf die Herstellung der biologischen Indikatoren angewendeten Qualitätsmanagementsysteme und über die Konformität der Produkte mit den angegebenen Spezifikationen zur Verfügung zu stellen.

7 Biologische Indikatoren zur Verfahrensentwicklung

7.1 Allgemeines

7.1.1 Zusätzliche Informationen über die Verfahrensentwicklung sind den Normen für die entsprechenden Sterilisationsverfahren (z. B. ISO 11135, ISO 14937, ISO 17665-1 und ISO 20857) zu entnehmen.

7.1.2 Wird ein biologischer Indikator für die Verfahrensentwicklung verwendet, sollte zunächst die Eignung des Indikators nachgewiesen werden.

7.1.3 Es gibt große Unterschiede zwischen verschiedenen Sterilisationsverfahren hinsichtlich ihrer Betriebseigenschaften und der Art der zu sterilisierenden Produkte. Obwohl jede Anwendung einzigartig ist, kann es annehmbar sein, zwecks Entwicklung, Validierung und Routineüberwachung eines Sterilisationsverfahrens ähnliche Produkte der gleichen Produktfamilie zuzuordnen. Aspekte der Produktgestaltung oder Verpackung, die das Sterilisationsverfahren zusätzlich erschweren können, sollten besonders berücksichtigt werden. Biologische Indikatoren können zur Bestimmung jener Stellen des Produktes verwendet werden, die einen besonders großen Schwierigkeitsgrad für das Verfahren darstellen und zusätzlich um festzustellen, inwieweit sich verschiedene Arten von Produkten hinsichtlich der Schwierigkeiten ähneln, die sie für das Sterilisationsverfahren darstellen. Dies kann zur Auswahl einer bestimmten Produktkonfiguration für weitere Untersuchungen führen.

7.1.4 Biologische Indikatoren sollten in Verbindung mit geeigneten physikalischen und/oder chemischen Messungen der Prozessparameter angewendet werden, um die Wirksamkeit eines Sterilisationsverfahrens nachzuweisen.

7.1.5 Es können keine allgemeinen Empfehlungen über die Anzahl von biologischen Indikatoren je Sterilisationsvolumen gegeben werden, da dies sowohl von der Reproduzierbarkeit der Zyklen als auch von möglichen Abweichungen der Prozessparameter innerhalb der Beladung während der Sterilisation abhängt. In anderen Normen zur Sterilisation könnten jedoch Leitfäden hinsichtlich der empfohlenen zu verwendenden Anzahl von biologischen Indikatoren angeführt sein, z. B. ISO 11135. Die genaue zu verwendende Anzahl biologischer Indikatoren kann aus den Daten bestimmt werden, die durch die Verwendung von biologischen Indikatoren und/oder Bioburdenstudien ermittelt wurden, sowie auf der Basis von Daten über die Verteilung des Sterilisierungsmittels innerhalb der Beladung.

7.1.6 Der Einsatz des kombinierten Verfahrens auf der Grundlage biologischer Indikatoren und des Bioburden erfordert die Berücksichtigung vieler der unter 5.4 und 7.2 angegebenen Faktoren hinsichtlich der Anordnung des biologischen Indikators an jenen Stellen innerhalb des Produktes und der Beladung, die einen besonderen Schwierigkeitsgrad für das Sterilisationsverfahren darstellen. Das Verfahren ist nur dann anwendbar, wenn ausreichend Daten zur Verfügung stehen, um einer gesicherten statistischen Analyse unterzogen werden zu können und ein hohes Vertrauensniveau darüber vorliegt, dass die Daten des Bioburden repräsentativ für Bedingungen des „ungünstigsten Falles“ sind. Schwankungen können durch verschiedenste Ursachen, wie z. B. durch die Rohstoffe, Prozesskontrolle und saisonale Schwankungen ausgelöst werden. Das Vorkommen und die Art der Verteilung des Bioburden in dem Produkt sollten berücksichtigt werden. Da die Verteilung des Bioburden in dem Produkt signifikanten Schwankungen unterliegen kann, ist es wichtig festzustellen, wie diese Verteilung die vom Produkt ausgehende Belastung für das Sterilisationsverfahren beeinflussen kann und daher die Auswahl des biologischen Indikators bestimmt.

Die Bestimmung des Bioburden des Produktes sowie deren Art und Resistenz bedürfen der Berücksichtigung mehrerer Faktoren, die in den Normen der Reihe ISO 11737 diskutiert werden. Das gewählte Verfahren sollte entsprechend den Anforderungen dieser Normen validiert sein und das statistische Vertrauensniveau des Schätzwertes des Bioburden sollte bewertet werden.

7.2 Keimabtötung über das übliche Maß hinaus

7.2.1 Dieses Verfahren wird oft als „Halb-Zyklus-Verfahren“ oder „Overkill-Verfahren“ bezeichnet und wird in ISO 14937 erörtert. Dieses Verfahren basiert auf folgenden Annahmen:

- a) dass der biologische Indikator (Referenz-Mikroorganismus) eine größere Schwierigkeit darstellt als das Bioburden;
- b) dass das gesamte Sterilisationsverfahren mindestens ein Sterilitätssicherheitsniveau (SAL) von 10^{-6} (siehe ISO 11135 und ISO 14937) erzielt;
- c) dass der Anwender nach einem halben Zyklus üblicherweise mindestens eine 6-log-Reduktion nachweisen kann (siehe Bild A.1).

ANMERKUNG Die Normen der Reihe ISO 11138 lassen für Überwachungszwecke auch andere Resistenzeigenschaften als die Mindest-Resistenzeigenschaften zu.

7.2.2 Diese Overkill-Kriterien können erreicht werden, indem biologische Indikatoren oder beimpfte Träger mit einem Prüfkeimgehalt von z. B. 10^6 , die die Anforderungen an die Mindest-Resistenz erfüllen, an der/den Prozessprüfport/en innerhalb des Produktes, über die gesamte Beladung verteilt, angeordnet werden. Es sollte vorab nachgewiesen worden sein, dass diese Stellen innerhalb der Beladung einen Schwierigkeitsgrad für das Sterilisationsverfahren darstellen und mit den am „schwierigsten“ zu sterilisierenden Stellen korrelieren, so dass die Wahl dieser Stellen für die gesamte Produktbeladung die entsprechende log-Reduktion sicherstellt. Mindestens eine 6-log-Reduktion der Keimpopulation sollte innerhalb der Hälfte der üblichen Haltezeit oder Dosis des zu validierenden Sterilisationsverfahrens nachgewiesen werden, wenn sämtliche biologische Indikatoren statistisch gleichwertige Proben darstellen. Der Prozentsatz biologischer Indikatoren, die Wachstum aufweisen, kann mit der erzielten log-Reduktion in Beziehung gesetzt werden [siehe 11.3.1 c), Anmerkung]. Wenn durch Prüfung bei einem Halb-Zyklus eine