

DIN EN ISO 14161

ICS 11.080.20

Ersatz für
DIN EN ISO 14161:2001-02

**Sterilisation von Produkten für die Gesundheitsfürsorge –
Biologische Indikatoren –
Leitfaden für die Auswahl, Verwendung und Interpretation von
Ergebnissen (ISO 14161:2009);
Deutsche Fassung EN ISO 14161:2009**

Sterilization of health care products –
Biological indicators –
Guidance for the selection, use and interpretation of results (ISO 14161:2009);
German version EN ISO 14161:2009

Stérilisation des produits de santé –
Indicateurs biologiques –
Directives générales pour la sélection, l'utilisation et l'interprétation des résultats
(ISO 14161:2009);
Version allemande EN ISO 14161:2009

Gesamtumfang 79 Seiten

Normenausschuss Medizin (NAMed) im DIN

Nationales Vorwort

Dieses Dokument (EN ISO 14161:2009) wurde vom Technischen Komitee ISO/TC 198 „Sterilization of health care products“ in Zusammenarbeit mit dem Technischen Komitee CEN/TC 102 „Sterilisatoren für medizinische Zwecke“, dessen Sekretariat vom DIN (Deutschland) gehalten wird, unter Beteiligung deutscher Experten erarbeitet.

Im DIN Deutsches Institut für Normung e. V. war hierfür der Normenausschuss Medizin (NAMed), Arbeitsausschuss NA 063-04-08 AA „Indikatoren“ zuständig.

ISO 14161:2009-09 enthält folgende editorielle Fehler:

Identifizierter Fehler in ISO 14161:2009-09:	Zu korrigieren in:
unter 11.3.3 a) „exposure periods“	„exposure conditions“
in der Gleichung (5) auf Seite 20 der ISO 14161 fehlen Klammern $D = \frac{t}{\log_{10} N_0 - \log_{10} \left[\ln \frac{n}{r} \right]}$	$D = \frac{t}{\log_{10} N_0 - \log_{10} \left[\ln \left(\frac{n}{r} \right) \right]}$
in der Gleichung (C.2) auf Seite 37 der ISO 14161 wurden die Indizes nicht tief gestellt $\gamma_i = \frac{r_i + 1}{n_i + 1} - \frac{ri}{ni}$	$\gamma_i = \frac{r_i + 1}{n_i + 1} - \frac{r_i}{n_i}$
auf Seite 43 der ISO 14161 wurde in der Erläuterung zur Gleichung der Indize in der Summenformel nicht richtig angegeben $\sum_{i=1}^{k-1} r_i$	Dabei ist $\sum_{i=1}^{k-1} r_i$
in der Gleichung (C.22) auf Seite 47 der ISO 14161 unter C.3.3.3.2 ist der Logarithmus falsch angegeben $\log N_0 - \log_{10} \left[\ln \left(\frac{1}{a} \right) \right]$	$\log_{10} N_0 - \log_{10} \left[\ln \left(\frac{1}{a} \right) \right]$
auf Seite 55 der ISO 14161 unter E.4 wurde der Querverweis falsch angegeben „The z value...using Equation (E.7)“	„The z value...using Equation (E.6)“
auf Seite 56 der ISO 14161 unter E.5 wurde der Querverweis falsch angegeben „The z coefficient...using Equation (E.9)“	„The z coefficient...using Equation (E.8)“

Der Leser wird darauf hingewiesen, dass die deutsche Sprachfassung bereits in allen o. g. Punkten korrigiert wurde. ISO wurde über die Fehler informiert und ein entsprechendes Corrigendum zur ISO 14161:2009-09 von Deutschland beantragt.

Änderungen

Gegenüber DIN EN ISO 14161:2001-02 wurden folgende Änderungen vorgenommen:

- a) Begriffe wurden den aktuellen Normen zu Biologische Indikatoren (siehe ISO 11138-1 und ISO/TS 11139) angepasst und/oder ergänzt;
- b) Abschnitte zur Interpretation der Ergebnisse und zur Resistenzbestimmung wurde überarbeitet;
- c) Anforderungen zur Bestimmung des z -Wertes, eines Äquivalenzwertes für die Sterilisation und SLR wurden ergänzt;
- d) Tabelle 1 zu Prüfungs- und Leistungsanforderungen für Indikatoren wurde überarbeitet;
- e) Anhang C zur Berechnung des D -Wertes beim Fraktion-Negativ-Verfahren wurde überarbeitet;
- f) informative Anhänge zur Berechnung des z -Wertes sowie zur D -Werte-Bestimmung mittels Überlebenskurve wurden ergänzt;
- g) Norm wurde redaktionell überarbeitet.

Für die in diesem Dokument zitierten Internationalen Normen wird im Folgenden auf die entsprechenden Deutschen Normen hingewiesen:

ISO 9000	siehe	DIN EN ISO 9000
ISO 9001	siehe	DIN EN ISO 9001
ISO 11135-1	siehe	DIN EN ISO 11135-1
ISO 11138-1	siehe	DIN EN ISO 11138-1
ISO 11138-2	siehe	DIN EN ISO 11138-2
ISO 11138-3	siehe	DIN EN ISO 11138-3
ISO 11138-4	siehe	DIN EN ISO 11138-4
ISO 11138-5	siehe	DIN EN ISO 11138-5
ISO 11737-1	siehe	DIN EN ISO 11737-1
ISO 11737-2	siehe	DIN EN ISO 11737-2
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 (zurzeit Entwurf)
ISO/IEC 17011	siehe	DIN EN ISO/IEC 17011
ISO/IEC 17025	siehe	DIN EN ISO/IEC 17025

Frühere Ausgaben

DIN EN ISO 14161: 2001-02

Nationaler Anhang NA (informativ)

Literaturhinweise

DIN EN ISO 9000, *Qualitätsmanagementsysteme — Grundlagen und Begriffe*

DIN EN ISO 9001, *Qualitätsmanagementsysteme — Anforderungen*

DIN EN ISO 11135-1, *Sterilisation von Produkten für die Gesundheitsfürsorge — Ethylenoxid — Teil 1: Anforderungen an die Entwicklung, Validierung und Lenkung der Anwendung eines Sterilisationsverfahrens für Medizinprodukte*

DIN EN ISO 11138-1, *Sterilisation von Produkten für die Gesundheitsfürsorge — Biologische Indikatoren — Teil 1: Allgemeine Anforderungen*

DIN EN ISO 11138-2, *Sterilisation von Produkten für die Gesundheitsfürsorge — Biologische Indikatoren — Teil 2: Biologische Indikatoren für Sterilisationsverfahren mit Ethylenoxid*

DIN EN ISO 11138-3, *Sterilisation von Produkten für die Gesundheitsfürsorge — Biologische Indikatoren — Teil 3: Biologische Indikatoren für Sterilisationsverfahren mit feuchter Hitze*

DIN EN ISO 11138-4, *Sterilisation von Produkten für die Gesundheitsfürsorge — Biologische Indikatoren — Teil 4: Biologische Indikatoren für Sterilisationsverfahren mit Heißluft*

DIN EN ISO 11138-5, *Sterilisation von Produkten für die Gesundheitsfürsorge — Biologische Indikatoren — Teil 5: Biologische Indikatoren für Sterilisationsverfahren mit Niedertemperatur-Dampf- Formaldehyd*

DIN EN ISO 11737-1, *Sterilisation von Medizinprodukten — Mikrobiologische Verfahren — Teil 1: Bestimmung der Population von Mikroorganismen auf Produkten*

DIN EN ISO 11737-2, *Sterilisation von Medizinprodukten — Mikrobiologische Verfahren — Teil 2: Prüfungen der Sterilität bei der Definition, Validierung und Aufrechterhaltung eines Sterilisationsverfahrens*

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*

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 für Audits von Qualitätsmanagement- und/oder Umweltmanagementsystemen*

DIN EN ISO 20857, *Sterilisation von Produkten für die Gesundheitsfürsorge — Trockene Hitze — Anforderungen an die Entwicklung, Validierung und Lenkung der Anwendung von industriellen Sterilisationsverfahren für Medizinprodukte (zurzeit Entwurf)*

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

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

Deutsche Fassung

**Sterilisation von Produkten für die Gesundheitsfürsorge —
Biologische Indikatoren —
Leitfaden für die Auswahl, Verwendung und
Interpretation von Ergebnissen
(ISO 14161:2009)**

Sterilization of health care products —
Biological indicators —
Guidance for the selection, use and interpretation of results
(ISO 14161:2009)

Stérilisation des produits de santé —
Indicateurs biologiques —
Directives générales pour la sélection, l'utilisation et
l'interprétation des résultats
(ISO 14161:2009)

Diese Europäische Norm wurde vom CEN am 31. Juli 2009 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 Management-Zentrum des CEN 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, Estland, Finnland, Frankreich, Griechenland, Irland, Island, Italien, Lettland, Litauen, Luxemburg, Malta, den Niederlanden, Norwegen, Österreich, Polen, Portugal, Rumänien, Schweden, der Schweiz, der Slowakei, Slowenien, Spanien, der Tschechischen Republik, Ungarn, dem Vereinigten Königreich und Zypern.



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

Management-Zentrum: Avenue Marnix 17, B-1000 Brüssel

Inhalt

	Seite
Vorwort	4
Einleitung.....	5
1 Anwendungsbereich	6
2 Normative Verweisungen	6
3 Begriffe	7
4 Allgemeines	10
5 Eigenschaften biologischer Indikatoren	12
5.1 Allgemeines	12
5.2 Prüfkeim-Suspension zur direkten Produktbeimpfung	13
5.3 Beimpfte Keimträger	13
5.4 Bio-Indikator-Einheiten	14
5.5 Andere biologische Indikatoren	15
6 Auswahl des Lieferanten	15
6.1 Allgemeines	15
6.2 Dokumentation	16
7 Biologische Indikatoren zur Verfahrensentwicklung	17
7.1 Allgemeines	17
7.2 Keimabtötung über das übliche Maß hinaus („Overkill-Verfahren“)	18
7.3 Kombiniertes Verfahren auf der Grundlage biologischer Indikatoren und der Keimbelastung	19
7.4 Verfahren zur Bestimmung der Keimbelastung	20
8 Biologische Indikatoren zur Validierung von Sterilisationsverfahren	20
8.1 Allgemeines	20
8.2 Anordnung und Handhabung biologischer Indikatoren	20
8.3 Beurteilung des Sterilisators	21
8.4 Leistungsbeurteilung	21
8.5 Überprüfung und Annahme der Validierung	21
8.6 Erneute Beurteilung	21
9 Biologische Indikatoren zur Routineüberwachung	22
9.1 Allgemeines	22
9.2 Anordnung und Handhabung biologischer Indikatoren	22
9.3 Prüfkörper (PCD)	23
10 Ergebnisse	23
10.1 Allgemeines	23
10.2 Auswertung der Ergebnisse	23
11 Anwendung der Normen über biologische Indikatoren	24
11.1 Allgemeine Bewertung der Leistungsfähigkeit biologischer Indikatoren durch den Anwender	24
11.2 Nennpopulation des Prüfkeims	25
11.3 Bestimmung der Resistenz	26
11.4 Bestimmung des z -Wertes	28
11.5 Bestimmung des äquivalenten Sterilisationswertes $F_{(T, Z)}$	30
11.6 Ermittlung der logarithmischen Verringerung der Sporen (SLR)	31
11.7 Berechnung des Sterilitätssicherheitsniveaus (SAL)	31
11.8 Prüfeinrichtung	32

12	Kulturbedingungen	32
12.1	Allgemeines	32
12.2	Inkubationstemperatur.....	32
12.3	Inkubationszeit	33
12.4	Auswahl des Wachstumsmediums	33
13	Anforderungen Dritter.....	34
13.1	Allgemeines	34
13.2	Mindestanforderungen an gleichartigen Proben und die Gesamtanzahl biologischer Indikatoren	34
13.3	Prüfeinrichtung.....	35
14	Schulung des Personals.....	35
15	Lagerung und Handhabung.....	35
16	Entsorgung biologischer Indikatoren	36
Anhang A (informativ) Mikrobiologische Inaktivierungskinetik und Zählverfahren		37
Anhang B (informativ) Prüfkörper		41
Anhang C (informativ) Gleichungen für Fraktion-Negativ-Verfahren zur <i>D</i> -Wert-Berechnung (übernommen aus ISO 11138-1:2006, Anhang D)		43
Anhang D (informativ) Beispiele der Dokumentation für vom Anwender hergestellte biologische Indikatoren		59
Anhang E (informativ) Berechnung des <i>z</i> -Wertes (übernommen aus ISO 11138-3:2006, Anhang B).....		64
Anhang F (informativ) Bestimmung des <i>D</i> -Wertes nach dem Verfahren der Überlebenskurve (übernommen aus ISO 11138-1:2006, Anhang C)		67
Anhang G (informativ) Reaktionsmerkmale für Überleben/Keimabtötung (übernommen aus ISO 11138-1:2006, Anhang E)		72
Literaturhinweise		74

Vorwort

Dieses Dokument (EN ISO 14161:2009) wurde vom Technischen Komitee ISO/TC 198 „Sterilization of health care products“ in Zusammenarbeit mit dem Technischen Komitee CEN/TC 102 „Sterilisatoren für medizinische Zwecke“ erarbeitet, dessen Sekretariat vom DIN gehalten wird.

Diese Europäische Norm muss den Status einer nationalen Norm erhalten, entweder durch Veröffentlichung eines identischen Textes oder durch Anerkennung bis März 2010, und etwaige entgegenstehende nationale Normen müssen bis März 2010 zurückgezogen werden.

Es wird auf die Möglichkeit hingewiesen, dass einige Texte dieses Dokuments Patentrechte berühren können. CEN [und/oder CENELEC] sind nicht dafür verantwortlich, einige oder alle diesbezüglichen Patentrechte zu identifizieren.

Dieses Dokument ersetzt EN ISO 14161:2000.

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

Anerkennungsnotiz

Der Text von ISO 14161:2009 wurde vom CEN als EN ISO 14161:2009 ohne irgendeine Abänderung genehmigt.

Einleitung

Diese Internationale Norm 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 dieser Internationalen Norm 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 dieser Internationalen Norm ist es nicht, die Verwendung biologischer Indikatoren in einem Sterilisationsverfahren vorzuschreiben; wenn jedoch biologische Indikatoren verwendet werden, dient dieses Dokument als Leitfaden für deren ordnungsgemäße Auswahl und Verwendung, um irreführende Ergebnisse zu vermeiden.

Diese Internationale Norm enthält einen Leitfaden für den Anwender zur Auswahl des geeigneten biologischen Indikators für ein spezielles Sterilisationsverfahren und kritische Parameter sowie einen Leitfaden zu dessen ordnungsgemäßem Einsatz.

Der Anwender sollte einen biologischen Indikator auswählen, der für das spezielle angewendete Verfahren geeignet ist. Durch das große Spektrum von allgemein angewendeten Sterilisationsverfahren sind Hersteller biologischer Indikatoren nicht in der Lage, alle Anwendungsmöglichkeiten ihres Produktes vorauszusehen. 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 zertifizierte Leistungsfähigkeit eines biologischen Indikators kann durch die Lagerungs- und Transportbedingungen vor dem Gebrauch, durch die Anwendung 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 spezifischem Los, die gemessene Resistenz als Funktion von Keimrückgewinnung und Wachstum beeinflussen. Aus diesen Gründen sollten die Empfehlungen des Herstellers biologischer Indikatoren bezüglich deren Lagerung und Anwendung befolgt werden. Nach Einwirkung des Sterilisationsverfahrens sollten die biologischen Indikatoren nach den Festlegungen des Herstellers der biologischen Indikatoren unter aseptischen Bedingungen (sofern notwendig) übertragen und inkubiert werden.

Es sollte beachtet werden, 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. Entsprechend geschultes Personal sollte diese Studien leiten.

1 Anwendungsbereich

Diese Internationale Norm 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. Diese Internationale Norm gilt für biologische Indikatoren, für die Internationale Normen vorliegen.

ANMERKUNG 1 Siehe z. B. Normen der Reihe ISO 11138.

ANMERKUNG 2 Die allgemeinen Informationen dieser Internationalen Norm 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.

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

Diese Internationale Norm gilt nicht für Kombinationsverfahren, die z. B. Reinigungs-/Desinfektionsgeräte verwenden oder das Durchspülen und die Dampfbehandlung von Rohrleitungen.

Diese Internationale Norm gilt nicht für Sterilisationsverfahren mit Flüssigkeiten.

2 Normative Verweisungen

Die folgenden zitierten Dokumente sind für die Anwendung dieses Dokuments erforderlich. Bei datierten Verweisungen gilt nur die in Bezug genommene Ausgabe. Bei undatierten Verweisungen gilt die letzte Ausgabe des in Bezug genommenen Dokuments (einschließlich aller Änderungen).

ISO 11135-1, *Sterilization of health care products — Ethylene oxide — Part 1: Requirements for the development, validation and routine control of a sterilization process for medical devices*

ISO 11138-1:2006, *Sterilization of health care products — Biological indicators — Part 1: General requirements*

ISO 11138-2, *Sterilization of health care products — Biological indicators — Part 2: Biological indicators for ethylene oxide sterilization processes*

ISO 11138-3, *Sterilization of health care products — Biological indicators — Part 3: Biological indicators for moist heat sterilization processes*

ISO 11138-4, *Sterilization of health care products — Biological indicators — Part 4: Biological indicators for dry heat sterilization processes*

ISO 11138-5, *Sterilization of health care products — Biological indicators — Part 5: Biological indicators for low-temperature steam and formaldehyde sterilization processes*

ISO 11737-1, *Sterilization of medical devices — Microbiological methods — Part 1: Determination of a population of microorganisms on products*

ISO 14937, *Sterilization of health care products — General requirements for characterization of a sterilizing agent and the development, validation and routine control of a sterilization process for medical devices*

ISO 17665-1, *Sterilization of health care products — Moist heat — Part 1: Requirements for the development, validation and routine control of a sterilization process for medical devices*

ISO 18472:2006, *Sterilization of health care products — Biological and chemical indicators — Test equipment*

3 Begriffe

Für die Anwendung dieses Dokuments gelten die folgenden Begriffe.

3.1

Akkreditierung

Verfahren, in dem eine autorisierte Stelle die formelle Anerkennung erteilt, dass eine Stelle oder Person kompetent ist, bestimmte Aufgaben auszuführen

ANMERKUNG 1 Siehe ISO/IEC 17011 [3].

ANMERKUNG 2 Die Akkreditierung als solche qualifiziert die Laboratorien nicht, irgendein bestimmtes Produkt zuzulassen. Dennoch kann die Akkreditierung für Genehmigungs- und Zertifizierungsstellen bedeutsam sein, wenn sie darüber entscheiden, Daten, die bei einem gegebenen Laboratorium erstellt wurden, in Verbindung mit ihren eigenen Tätigkeiten anzunehmen oder auch nicht.

3.2

aseptische Technik

Bedingungen und Verfahren zum Ausschluss einer mikrobieller Kontamination

3.3

Keimbelastung

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

[ISO/TS 11139, Begriff 2.2]

3.4

biologischer Indikator

BI

lebensfähige Mikroorganismen enthaltendes Prüfsystem, das gegenüber einem festgelegten Sterilisationsverfahren eine definierte Resistenz aufweist

[ISO/TS 11139, Begriff 2.3]

3.5

D-Wert

D_{10} -Wert

Zeit oder Strahlendosis, die für die Inaktivierung von 90 % einer Population des Prüf-Mikroorganismus unter festgelegten Bedingungen erforderlich ist

[ISO/TS 11139, Begriff 2.11]

3.6

Haltezeit

Zeitraum, während dessen die Sterilisationsvariablen innerhalb des Sterilisators und an allen Stellen innerhalb der Beladung ständig innerhalb der für die Sterilisationsphase festgelegten Grenzen liegen

3.7

beimpfter Keimträger

Trägermaterial, auf das/in das eine definierte Anzahl lebensfähiger Prüfkeime aufgetragen/eingebracht wurde

ANMERKUNG 1 Siehe ISO 11138-1.

ANMERKUNG 2 Der Prüfkeim ist ein Mikroorganismus, der für die Herstellung beimpfter Keimträger verwendet wird.

3.8

Abnahmebeurteilung

IQ (en: installation qualification)

Verfahren zum Erbringen und Aufzeichnen des Nachweises, dass die Ausrüstung ihrer Spezifikation entsprechend bereitgestellt und installiert wurde

[ISO/TS 11139, Begriff 2.22]

3.9

beimpfen

übertragen einer definieren mikrobiellen Einheit in oder auf einen Gegenstand

3.10

log-Reduktion

LR

Verringerung der Anzahl lebensfähiger Mikroorganismen, angegeben in logarithmischen Einheiten

3.11

Funktionsbeurteilung

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

[ISO/TS 11139, Begriff 2.27]

3.12

Leistungsbeurteilung

PQ (en: performance qualification)

Verfahren zum Erbringen und Aufzeichnen des Nachweises, dass die Ausrüstung, so wie sie installiert ist und wenn sie bestimmungsgemäß betrieben wird, beständig den vorgegebenen Kriterien entsprechend arbeitet und damit Produkte liefert, die ihrer Spezifikation entsprechen

[ISO/TS 11139, Begriff 2.30]

3.13

Prüfkörper

PCD (en: process challenge device)

Objekt, das so ausgelegt ist, dass es eine bestimmte Resistenz gegenüber einem Sterilisationsverfahren aufweist, und das zur Bewertung der Leistung des Verfahrens verwendet wird

[ISO/TS 11139, Begriff 2.33]

3.14

ungünstigste Stelle

PCL (en: process challenge location)

Stelle, die die „ungünstigsten Bedingungen“ simuliert, wie sie für das (die) Sterilisiermittel im Sterilisiergut gegeben sind

3.15

Prozessparameter

festgelegter Wert einer Prozessvariablen

ANMERKUNG Die Spezifikation für ein Sterilisationsverfahren schließt die Prozessparameter und ihre zulässigen Abweichungen ein.

[ISO/TS 11139, Begriff 2.34]

3.16

Prozessvariable

Bedingung in einem Sterilisationsverfahren, deren Veränderung sich auf die keimabtötende Wirksamkeit auswirkt

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

[ISO/TS 11139, Begriff 2.35]

3.17

Referenz-Mikroorganismus

aus einer anerkannten Kulturensammlung erhaltener Stamm von Mikroorganismen

[ISO/TS 11139, Begriff 2.39]

3.18

Resistometer

Prüfgerät zur Einstellung definierter Referenz-Kombinationen physikalischer und/oder chemischer Variablen eines Sterilisationsverfahrens

ANMERKUNG 1 In Anlehnung an ISO 11138-1, Begriff 3.15 und ISO 18472, Begriff 3.11.

ANMERKUNG 2 Ebenfalls bezeichnet als Resistometer zur Bewertung biologischer Indikatoren (en: Biological Indicator Evaluator Resistometer, BIER).

3.19

log-Reduktion der Sporen

logarithmische Verringerung der Sporen

SLR (en: spore-log-reduction)

Logarithmus der Ausgangspopulation der Sporen (N_0) minus Logarithmus der Endpopulation der Sporen (N_F)

3.20

steril

frei von lebensfähigen Mikroorganismen

[ISO/TS 11139, Begriff 2.43]

3.21

Sterilitätssicherheitsniveau

Sterilitätssicherheitswert

SAL (en: sterility assurance level)

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

ANMERKUNG Der Begriff SAL ist mit einem quantitativen Wert verknüpft, im Allgemeinen 10^{-6} oder 10^{-3} . Aus der Anwendung dieses quantitativen Wertes auf die Sicherheit der Sterilität folgt, dass ein SAL von 10^{-6} einen zahlenmäßig niedrigeren Wert im Vergleich zu 10^{-3} darstellt, jedoch eine größere Sicherheit der Sterilität bedeutet.

[ISO/TS 11139, Begriff 2.46]

3.22

Sterilisation

validiertes Verfahren zur Befreiung eines Produkts von lebensfähigen Mikroorganismen

ANMERKUNG Bei einem Sterilisationsverfahren verläuft die Inaktivierung von Mikroorganismen exponentiell. Deshalb kann das Überleben eines Mikroorganismus auf irgendeinem Einzelgegenstand als Wahrscheinlichkeit ausgedrückt werden. Obgleich diese Wahrscheinlichkeit auf eine sehr kleine Zahl verringert werden kann, kann sie niemals auf null reduziert werden.

[ISO/TS 11139:2006, Begriff 2.47]

3.23

Entwicklung des Sterilisationszyklus

Verfahren zur Bestimmung geeigneter Prozessparameter, die zum Erreichen der gewünschten Spezifikationen und der Angaben für ein gegebenes Produkt oder eine Produktgruppe erforderlich sind

3.24

Validierung des Sterilisationszyklus

dokumentiertes Verfahren zum Erzielen, Aufzeichnen und Auswerten der Ergebnisse, die erforderlich sind, um nachzuweisen, dass ein Verfahren gleich bleibend ein den vorab festgelegten Spezifikationen entsprechendes Produkt ergibt

3.25

Lieferant

Organisation oder Person, die ein Produkt bereitstellt

BEISPIEL Hersteller, Großhändler, Einzelhändler, oder Verkäufer eines Produktes oder Anbieter eines Service oder einer Information.

ANMERKUNG 1 Der Lieferant kann der Organisation angehören oder ein Außenstehender sein.

ANMERKUNG 2 In einer Vertragssituation wird der Hersteller manchmal als „Auftragnehmer“ bezeichnet.

[ISO 9000, Begriff 3.3.6]

3.26

Überlebens-Abtötungs-Bereich

Ausmaß der Exposition gegenüber einem Sterilisationsverfahren unter festgelegten Bedingungen, wo ein Übergangsstadium zwischen allen Wachstum aufweisenden biologischen Indikatoren (Überlebenszeit) und allen kein Wachstum aufweisenden biologischen Indikatoren (Abtötungszeit) besteht

[ISO 11138-1:2006, Begriff 3.18]

3.27

Dritter

dritte Seite

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

ANMERKUNG 1 Siehe ISO/IEC Guide 2 [1].

ANMERKUNG 2 Die beteiligten Stellen sind üblicherweise der Anbieter („erste Seite“) und der Abnehmer („zweite Seite“).

3.28

Anwender

Person oder Stelle, die biologische Indikatoren für einen bestimmten Zweck einsetzt

ANMERKUNG 1 Siehe ISO 9000 [4].

ANMERKUNG 2 Der Anwender ist der Kunde, der Empfänger eines vom Lieferanten zur Verfügung gestellten Produktes ist. In einer Vertragssituation wird der Anwender als „Käufer“ bezeichnet. Der Anwender kann Kunde, Nutznießer oder Käufer sein. Es kann sich im Hinblick auf die Organisation um einen externen oder internen Anwender handeln, der als „zweite Seite“ gilt.

3.29

z-Wert

die Änderung der Einwirktemperatur bei einem thermischen Sterilisationsverfahren, die einer zehnfachen Änderung des *D*-Wertes entspricht

ANMERKUNG Siehe ISO 11138-3 und ISO 11138-4.

4 Allgemeines

4.1 Diese Internationale Norm enthält einen Leitfaden für den Gebrauch von biologische Indikatoren, der generell auf jedes Sterilisationsverfahren anwendbar sein kann; hierzu gehören auch neue Sterilisationsverfahren, über die noch keine Internationalen Normen zur Verfügung stehen.

4.2 Die Verwendung biologischer Indikatoren ist üblicherweise in Verfahrens- und/oder Gebrauchsanweisungen dokumentiert.

ANMERKUNG Der Einsatz von Qualitätsmanagementsystemen wie z. B. nach ISO 13485 [7] 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. 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. 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 Es existiert kein offizielles internationales Genehmigungsverfahren für biologische Indikatoren, die auf den Markt gebracht werden und für angegebene Zwecke oder unter festgelegten Bedingungen Anwendung finden. Einige nationale vorschriftensetzende Behörden legen jedoch hinsichtlich der Validierung und Überwachung von Produkten, die als steril oder sterilisiert vermarktet werden, bestimmte Anforderungen an biologische Indikatoren sowie an deren Auswahl und Anwendung fest.

4.6 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 der Keimbelastung, obwohl einige Keime eine noch höhere Resistenz gegenüber der Sterilisation als der Prüfkeim 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 der Keimbelastung. Besteht Grund zu der Annahme, dass das Sterilisiergut mit besonders resistenten Keimen kontaminiert sein könnte, kann je nach Keimbelastung ein erweiterter Sterilisationsprozess erforderlich sein.

4.7 Biologische Indikatoren sind nicht dafür vorgesehen, in anderen als dem vom Hersteller in der Gebrauchsanweisung spezifizierten Verfahren eingesetzt zu werden. Die Auswahl mikrobieller Arten oder Stämme als mögliche biologische Indikatoren basiert auf ihrer bekannten Resistenz gegenüber bestimmten Sterilisationsverfahren entsprechend den Angaben des Herstellers. 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.

4.8 Es obliegt dem für die Sterilisation eines Produktes verantwortlichen Personal sicherzustellen, dass die Art des eingesetzten biologischen Indikators zur Validierung und/oder Routineüberwachung eines gegebenen Sterilisationsverfahrens für diese Anwendung geeignet ist.

4.9 Die Empfehlungen des Herstellers zur Anwendung und Lagerung der biologischen Indikatoren sollten stets befolgt werden. Eine Nichtbeachtung kann die Unversehrtheit des biologischen Indikators beeinträchtigen. Wenn der Anwender den beimpften Keimträger aus der Primärverpackung des biologischen Indikators entnimmt, 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 Keimträgers für die vorgesehene Anwendung geeignet sind.

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

4.11 Anwender, die biologische Indikatoren für die Validierung und/oder Routineüberwachung von Sterilisationsverfahren verwenden, sollten gründlich in deren Handhabung geschult sein. Die Zeitdauer zwischen dem Abschluss des Sterilisationsverfahrens und der Prüfung des BI sollte wie in 8.2.4 beschrieben begründet

sein. Das Übertragen von Mikroorganismen auf das entsprechende Medium zur Keimrückgewinnung nach Einwirkung des Sterilisationsverfahrens sollte unter Anwendung einer aseptischen Technik erfolgen.

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

4.13 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 haben jedoch gegebenenfalls unterschiedliche Anforderungen an ihre Qualitätssicherungssysteme, zu denen auch Audits von Lieferanten und/oder Herstellern gehören können (siehe 6.2.2).

4.14 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 Literaturhinweise [8] und [9]). In Verbindung mit einer physikalischen und/oder chemischen Prozessüberwachung können biologische Indikatoren Aufschluss über die Wirksamkeit eines bestimmten Sterilisationsverfahrens geben.

5.1.2 Ein Sterilisationsverfahren sollte nur dann als zufrieden stellend 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 Sterilisationszyklus 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 [7] und ISO 9001 [22]).

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 Kinetik erster Ordnung folgt, wobei der Wert des Korrelationskoeffizienten (r^2) für die Linearität der Überlebenskurve bei mindestens 0,8 liegen muss (siehe Anhang E und Anhang F). Der Stamm, das Herstellungsverfahren, die Suspensionsflüssigkeit, der Keimträger und die Verpackungsmaterialien haben alle einen Einfluss auf die Resistenzeigenschaften des Endproduktes (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, muss die Herausforderung an das Verfahren bei der Validierung der Herausforderung an das Verfahren bei der Routineüberwachung entsprechen.

5.1.6 Die Resistenzeigenschaften biologischer Indikatoren schwanken in Abhängigkeit von den Herstellungsverfahren und den Prüfbedingungen. In Abhängigkeit von der Anordnung innerhalb der Beladung und den spezifischen Abtötungsbedingungen an den jeweiligen Stellen, können biologische Indikatoren desselben Loses unterschiedliche Überlebensfähigkeiten zeigen (siehe 7.2.3). Anwender von BI 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 Zyklusentwicklung 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 schwersten 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 Medizinprodukt 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 11135-1) 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 Keimträger oder beimpfter Produkte bedarf großer Sorgfalt. Die Überimpfung von Prüfkeimen auf verschiedene Materialien kann zur Veränderung ihrer Resistenzeigenschaften führen. Hierbei kann es aufgrund der Adhäsion von Sporen an dem Material als Monoschichten und/oder Mehrschichten, aufgrund von Beschichtungs-Effekten, von bakteriostatischen und/oder bakteriziden Effekten des Materials usw. zu einer höheren oder niedrigeren Resistenz kommen. Die Verfahren zur anschließenden Keimrückgewinnung der Prüfkeime nach der Sterilisation sollte validiert sein, um einen ausreichenden Grad der Keimrückgewinnung vom Produkt sicherzustellen (siehe ISO 11737-1). Die Rate der Keimrückgewinnung von Prüfkeimen sollte als prozentualer Wert vom Ausgangsinokulum angegeben werden.

5.2.3 Die direkte Beimpfung eines Produktes oder Materials mit einer Prüfkeim-Suspension kann zu einem längeren oder kürzeren Überleben der Sporen führen. Dies kann zu Unterschieden zwischen der beobachteten und erwarteten prozentualen Keimrückgewinnung vom Ausgangsinokulum unter den spezifischen Sterilisationsbedingungen führen. Beimpfte Produkte können entweder mittels Überlebenskurve (Auszählung/direkte Keimzahlbestimmung) oder Fraktion-Negativ-Verfahren geprüft werden (siehe Bild A.4). Hierzu sind aseptische Techniken erforderlich.

5.2.4 Der *D*-Wert und, sofern anwendbar, der *z*-Wert stellen lediglich unter festgelegten und definierten Bedingungen konstante Werte dar. Die Resistenzeigenschaften einer vom Hersteller oder 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 Keimträgermaterial (festes Trägermaterial oder flüssig) als auch den spezifischen Sterilisationszyklus bestimmt werden.

5.3 Beimpfte Keimträger

5.3.1 Beimpfte Keimträger bestehen aus einer festgelegten Population an Prüfkeimen auf oder in einem geeigneten Trägermaterial (siehe ISO 11138-1:2006, Anhang B). Die Auswahl des Keimträgers ist sorgfältig zu treffen, um sicherzustellen, dass das Trägermaterial ausreichend beständig ist, um dem Sterilisationsverfahren ohne Degradierung standzuhalten, und ein Verlust der überimpften Prüfkeime während des Transports und der Handhabung minimiert wird.

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 Keimträger für Untersuchungen zur Entwicklung oder Validierung des Zyklus oder für Prüfkörper für die Routineüberwachung des Verfahrens aus der Primärverpackung des biologischen Indikators entfernt wird, ist der Anwender für das Bereitstellen einer Begründung für diese Anwendung verantwortlich. Es sollte beachtet werden, dass die Resistenz des Mikroorganismus auf dem beimpften Keimträger 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 Keimträgers entsprechen eventuell nicht den in Versuchen mit direkter Produktbeimpfung ermittelten Resistenzeigenschaften.

5.3.5 Das Keimträgermaterial ist durch den Hersteller des biologischen Indikators oder den Anwender mit dem für den biologischen Indikator vorgesehenen Sterilisierungsmittel zu bewerten, um zu belegen, 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 11138-1:2006, 5.2).

5.4 Bio-Indikator-Einheiten

Bio-Indikator-Einheiten (sich selbst entwickelnder biologische Indikatoren mit Bebrütungsmedium) bestehen entweder aus a) oder b).

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

Nach Einwirkung des Sterilisierungsverfahrens wird das Wachstumsmedium mit dem beimpften Keimträger in Kontakt gebracht, indem die Ampulle mit Wachstumsmedium zerbrochen wird. Dadurch wird eine aseptische Überführung des beimpften Keimträgers in ein separates Behältnis mit Wachstumsmedium überflüssig. Dabei sollten die Empfehlungen des Herstellers zur Inkubation der sich selbst entwickelnden biologischen Indikatoren mit Bebrütungsmedium beachtet werden.

ANMERKUNG 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 8.2.4).

- b) Einer hermetisch verschlossenen 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 Indikatoren dieser Art sind nur gegenüber der Einwirktemperatur empfindlich und werden in erster Linie zur Überwachung der Sterilisation von wässrigen Flüssigkeiten mit feuchter Hitze verwendet.

Sich selbst entwickelnde biologische Indikatoren mit Bebrütungsmedium haben größere Abmessungen im Vergleich zu biologischen Indikatoren, die nur aus einem beimpften Keimträger in einer Primärverpackung bestehen. Möglicherweise können sie nicht an den Stellen innerhalb des Produktes angeordnet werden, die die ungünstigsten Stellen darstellen. Sofern ein biologischer Indikator nicht in eine Beladung eingebracht werden kann, ohne diesen zu verformen oder in anderer Weise dessen Primärverpackung zu beschädigen, sollte der biologische Indikator nicht verwendet werden. Der Anwender sollte ebenfalls beachten, dass die

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

5.5 Andere biologische Indikatoren

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

6 Auswahl des Lieferanten

6.1 Allgemeines

6.1.1 Der Anwender biologischer Indikatoren sollte so weit wie möglich Produkte nach Festlegungen in Normen kaufen, z. B. biologische Indikatoren, die nach den Festlegungen der Normen der Reihe ISO 11138, Pharmakopöe-Monographien oder anderen anwendbaren Normen hergestellt wurden. 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 des hergestellten Loses biologischer Indikatoren;

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

- b) eine Konformitätserklärung des Herstellers, dass die biologischen Indikatoren die vereinbarten Spezifikationen erfüllen;
- c) falls erforderlich, Prüfungen (in verschiedenem Maße) jedes vom Anwender erhaltenen Loses biologischer Indikatoren, um nachzuweisen, dass die Leistungseigenschaften die 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 Verkäufer auch weiterhin die erwartete Qualität und die Herstellungsstandards aufrechterhält; dies kann z. B. durch vom Verkäufer oder Hersteller geleistete Konformitätserklärungen mit Normen belegt werden. Konnte der Anwender im Verhältnis zum Verkäufer 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 des Lieferanten und/oder den Anforderungen des Anwenders entsprechen.

6.1.5 Die Prüfungen durch den Anwender, falls als notwendig erachtet, können die Bestimmung der Population sowie Überlebens-/Abtötungs-Resistenzprüfungen an Proben jedes neu erhaltenen Loses biologischer Indikatoren umfassen (siehe auch 8.6 und Abschnitt 11). Unter der Voraussetzung, dass der

Hersteller der biologischen Indikatoren nach genauen Festlegungen in Normen produziert, z. B. Normenreihe 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 (Kennzeichnung) für biologische Indikatoren sind in ISO 11138-1:2006, 4.3 aufgeführt.

6.2.1.2 Zur Produktinformationen 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 Käufer kann darüber hinaus eine Konformitätserklärung über die dem Produkt zugrunde liegenden Standards und/oder die Qualitätsstandards benötigen, 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 Seite) die Leistungseigenschaften des biologischen Indikators bestätigt, sollte das Prüflaboratorium für die angewendeten spezifischen Prüfverfahren akkreditiert sein (siehe ISO/IEC 17025 [2] und ISO/IEC 17011 [3]).

6.2.1.5 Der Status des Herstellers biologischer Indikatoren hinsichtlich der Konformität mit der entsprechenden Qualitätsnorm, wie z. B. ISO 13485 [7], oder anderen Qualitätssicherungsprogrammen sollte verifiziert werden. Sofern die Erfüllung der entsprechenden Normen nachgewiesen werden kann, könnte sich ein Audit erübrigen.

6.2.2 Hersteller-Audit

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

ANMERKUNG Die Norm über Auditierungen ISO 19011 [5] 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) Vermehrung der Prüfkeime, einschließlich Wachstumsmedium und dessen Bestandteile, Wachstumstemperatur und Inkubationszeit;
- 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 des Prüfkeims 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 Endprodukt;
 - 2) Lagerbeständigkeit und dauerhafte Übereinstimmung des Endproduktes 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 17665-1, ISO 11135-1 und ISO 14937) 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 Kategorie 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 Physikalische und/oder chemische Parameter und mikrobiologische Ergebnisse sollten vor der Annahme des Verfahrens auf Annehmbarkeit geprüft und ausgewertet werden.

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

7.1.6 Es können keine allgemeinen Empfehlungen über die Anzahl von biologischen Indikatoren je Sterilisatorvolumen 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 kann jedoch ein Leitfaden hinsichtlich der empfohlenen zu verwendenden Anzahl von biologischen Indikatoren angeführt sein, z. B. ISO 11135-1. Die genaue zu verwendende Anzahl biologischer Indikatoren kann aus den Daten bestimmt werden, die durch die Verwendung von biologischen Indikatoren und/oder Keimbelastungsstudien ermittelt wurden, sowie auf der Basis von Daten über die Verteilung des Sterilisierungsmittels innerhalb der Beladung.

7.2 Keimabtötung über das übliche Maß hinaus („Overkill-Verfahren“)

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 die Keimbelastung;
- b) dass das gesamte Sterilisationsverfahren mindestens eine 12-log-Reduktion des biologischen Indikators (siehe ISO 11135-1 und ISO 14937) oder einen F_{bio} von 12 (siehe ISO 17665-1) unter Berücksichtigung der Mindest-Resistenzeigenschaften erzielt (siehe Bilder A.1, A.2 und ISO 11138-3);
- 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 Kriterien können erreicht werden, indem biologische Indikatoren oder beimpfte Keimträger mit einem Prüfkeimgehalt von z. B. 10^6 , die die Anforderungen an die Mindest-Resistenz erfüllen, an der/den ungünstigsten Stelle(n) 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 des zu validierenden Zyklus 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 Reduktion der Population von Prüfkeimen über 6 logarithmische Einheiten nachgewiesen wird, ist es möglich, dass, in Abhängigkeit vom Probenumfang, kein Wachstum der Prüfkeime erhalten wird. Wie in Bild A.1 dargestellt, beträgt die Wahrscheinlichkeit, Wachstum bei einer logarithmischen Verringerung der Sporen von 8 logarithmischen Einheiten zu erhalten, nur 1 % am oberen Ende des Fensters für den Halb-Zyklus.

7.2.3 Die Anordnung des biologischen Indikators entweder innerhalb des Produktes oder der Beladung führt höchstwahrscheinlich zur Änderung seiner deutlich erkennbaren Resistenzeigenschaften im Vergleich zu den Angaben der Produktinformation des biologischen Indikators. Daher kann eine Anpassung der Halb-Zyklus-Einwirkzeit erforderlich werden, um die zusätzliche Resistenz durch die Anordnung des biologischen Indikators in dem Produkt oder der Beladung zu kompensieren. Ähnliche Anpassungen können erforderlich sein, wenn Prüfkeim-Suspensionen verwendet werden, um beimpfte Produkte herzustellen (siehe 5.2).

7.2.4 Es sollten geeignete physikalische und/oder chemische Sonden verwendet werden, um Temperaturverteilungen usw. zu bestimmen, die für die Festlegung der Anordnung der biologischen Indikatoren hilfreich sein können. Eine ausreichende Anzahl von Sonden sollte vorbereitet werden, wobei die biologischen Indikatoren an vorab festgelegten Stellen innerhalb des Produktes anzuordnen sind.

ANMERKUNG Bei der Sterilisation mit feuchter Hitze kann der z -Wert des biologischen Indikators vom z -Wert bei 10 °C abweichen, der im Allgemeinen für die keimabtötende Wirkung des Verfahrens aufgrund von Temperaturmessungen angenommen wird. Dies kann zu Unterschieden zwischen der abgestimmten, durch Anwendung biologischer Indikatoren bestimmten keimabtötenden Wirkung des Verfahrens und der durch direkte Temperaturmessungen bestimmten keimabtötenden Wirkung führen.

7.3 Kombiniertes Verfahren auf der Grundlage biologischer Indikatoren und der Keimbelastung

7.3.1 Bei kombiniertes Verfahren auf der Grundlage biologischer Indikatoren und der Keimbelastung müssen die Population und Resistenz der Mikroorganismen der Keimbelastung des Produktes bekannt sein. Dieses Verfahren hat den Vorteil, dass es eine Reduzierung der Zyklus-Einwirkzeit und Verringerung der Einwirkung des Sterilisierungsmittels auf das Produkt auf ein Mindestmaß zulässt; auf dieses Verfahren wird in ISO 14937 eingegangen.

7.3.2 Das kombinierte Verfahren auf der Grundlage biologischer Indikatoren und der Keimbelastung erfordert die Auswahl von Prozessbedingungen, die zu einer keimabtötenden Wirkung des Verfahrens führen, die ausreichend ist, die Keimbelastung entsprechend der Produktinformation über das Sterilitätssicherheitsniveau zu inaktivieren. Die für den Nachweis der geeigneten Wirksamkeit erforderliche Anzahl von Wiederholzyklen hängt von der Verlässlichkeit der Genauigkeit und dem Grad der Wiederholbarkeit der Inaktivierung ab, die bei der Bestimmung der Keimbelastung ermittelt wurden. Bild A.1 stellt die allgemeine Beziehung zwischen Inaktivierung eines biologischen Indikators und Inaktivierung der Keimbelastung des Produktes dar. Da die Keimbelastung typischerweise eine geringere Resistenz gegenüber dem sterilisierenden Mittel aufweist als der biologische Indikator, kann das gewünschte Sterilitätssicherheitsniveau normalerweise auch mit einer geringeren Behandlung erreicht werden als die, die unter Verwendung des „Overkill-Verfahrens“ empfohlen wird. Das Ausmaß der notwendigen Behandlung hängt von dem Verhältnis zwischen biologischem Indikator und der Keimbelastung in Abhängigkeit von der Population und Resistenz gegenüber dem sterilisierenden Mittel ab.

7.3.3 Für dieses Verfahren kann ein geeigneter biologischer Indikator mit einer Prüfkeim-Population je Keimträger von weniger als 10^6 eingesetzt werden, solange das gewünschte Sterilitätssicherheitsniveau erreicht werden kann. Die Schwankung der Keimbelastung sollte bei der Festlegung der minimalen Population des biologischen Indikators, die zur Validierung eines Sterilisationsprozesses eingesetzt werden sollte, berücksichtigt werden. Die Population eines biologischen Indikators sollte nicht weniger als 10^3 Prüfkeime je Keimträger betragen (siehe Bild A.1).

7.3.4 Verfahren für die Schätzung der Keimbelastung des Produktes werden in ISO 11737-1 dargelegt. Durch Schwankungen bei der Keimbelastung kann es erforderlich sein, die Keimbelastung und deren Resistenz routinemäßig zu charakterisieren.

Es können Untersuchungen über die Resistenz der gesamten Population der Keimbelastung erforderlich sein, um sicherzustellen, dass die vorhandene Belastung kleiner ist als die des biologischen Indikators. Ein mögliches Bestimmungsverfahren hierfür besteht darin, fraktionierte Sterilisationszyklen zu fahren, um zu bestimmen, dass die Population der Keimbelastung bei einer bestimmten Einwirkung im Vergleich zum biologischen Indikator nicht überlebt.

7.3.5 Der Einsatz des kombinierten Verfahrens auf der Grundlage biologischer Indikatoren und der Keimbelastung 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 Keimbelastungsdaten repräsentativ für Bedingungen des „schwierigsten 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 der Keimbelastung in dem Produkt sollten berücksichtigt werden. Da die Verteilung der Keimbelastung 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.

7.3.6 Die Bestimmung der Keimbelastung des Produktes, 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 der Keimbelastung sollte bewertet werden.

7.3.7 Das grundlegende Kriterium des kombinierten Verfahrens auf der Grundlage biologischer Indikatoren und der Keimbelastung erfordert die Auswahl von Prozessbedingungen, die die Population der Keimbelastung auf 10^0 reduzieren mit einem zusätzlichen Sicherheitsfaktor auf die Haltezeit, der der Produktinformation entspricht (siehe Bild A.1). Die Anzahl der Zykluswiederholungen, für die dies während der Sterilisationszyklusentwicklung nachgewiesen werden sollte, ist von der Genauigkeit und dem Vertrauensniveau der Schätzwerte der Keimbelastung abhängig.

7.3.8 Bakterienstämme, deren Resistenzeigenschaften höher sind als die gesamten Resistenzeigenschaften der Keimbelastung des Produktes, können als biologische Indikatoren eingesetzt werden, sofern ihre Abtötungskinetik den Kriterien für einen biologischen Indikator entsprechen (logarithmisch-lineare Abtötungskurve mit einem Korrelationskoeffizienten von 0,8). Es ist möglich, dass solche Indikatororganismen dem Verfahren gegenüber weniger resistent sind als in den Normen der Reihe ISO 11138 angegeben ist (siehe Bild A.2).

7.3.9 In einigen Fällen, in denen die Resistenzeigenschaften der Keimbelastung höher sind, als die der handelsüblichen biologischen Indikatoren, sollte in Betracht gezogen werden, die speziellen von der Keimbelastung isolierten Stämme in die Prozessentwicklungsstudien mit einzubeziehen (siehe ISO 11135-1 und ISO 17665-1). Alternativ sollte die Haltezeit um einem bestimmten Faktor erhöht werden, der aufgrund des Verhältnisses der Resistenzeigenschaften der Keimbelastung und des biologischen Indikators ermittelt wurde; oder es kann ein biologischer Indikator mit einer höheren Population verwendet werden, so dass die Schwierigkeit größer oder gleich den Resistenzeigenschaften der Keimbelastung ist.

7.4 Verfahren zur Bestimmung der Keimbelastung

7.4.1 Geeignete mikrobiologische Verfahren für die Schätzung der Keimbelastung sind den Normen der Reihe ISO 11737 zu entnehmen. Einige als Keimbelastung vorliegende Mikroorganismen können eine höhere Resistenz als die in den Normen der Reihe ISO 11138 beschriebenen biologischen Indikatoren aufweisen. Die Mikroorganismen der Keimbelastung mit einer höheren Resistenz können als biologische Modell-Indikatoren verwendet werden (siehe 7.3); auf dieses Verfahren wird in ISO 14937 Bezug genommen.

7.4.2 Informationen zur Validierung und Routineüberwachung und die Anwendbarkeit von Absolutverfahren zur Bestimmung der Keimbelastung sind den entsprechenden Internationalen Normen für das jeweilige Sterilisationsverfahren (siehe Abschnitt 2) zu entnehmen. Ausführliche Festlegungen zu einem Absolutverfahren zur Bestimmung der Keimbelastung ohne Bezug auf biologische Indikatoren sind in den Normen der Reihe ISO 11137 angeführt.

8 Biologische Indikatoren zur Validierung von Sterilisationsverfahren

8.1 Allgemeines

Werden biologische Indikatoren für die Validierung von Verfahren verwendet, sollten auch die Art(en) der biologischen Indikatoren, die für die Routineüberwachung verwendet werden können, berücksichtigt werden. Verschiedene biologische Indikatoren können einen unterschiedlichen Schwierigkeitsgrad für das Sterilisationsverfahren darstellen (siehe Bild A.2). Werden für die Validierung und die Routineüberwachung verschiedene biologische Indikatoren verwendet, so sollten beide in die Validierungsstudien eingeschlossen werden, damit das Verhältnis der Resistenz beider biologischer Indikatoren ermittelt und dokumentiert werden kann.

8.2 Anordnung und Handhabung biologischer Indikatoren

8.2.1 Die Validierung eines Sterilisationsverfahrens erfordert die Dokumentation darüber, dass das Verfahren in der Lage ist, dauerhaft ein Produkt hervorzubringen, das seine vorab festgelegten Spezifikationen erfüllt (siehe ISO 17665-1, ISO 11135-1 und ISO 14937).

8.2.2 Die Anzahl der biologischen Indikatoren in Produkten und/oder Produktbeladungen sollte dokumentiert werden.