

DIN EN 17141

ICS 13.040.35

Entwurf

Einsprüche bis 2018-10-24
Ersatz für
E DIN EN 17141:2017-08

**Reinräume und zugehörige Reinraumbereiche –
Biokontaminationskontrolle;
Deutsche und Englische Fassung prEN 17141:2018**

Cleanrooms and associated controlled environments –
Biocontamination control;
German and English version prEN 17141:2018

Salles propres et environnements maîtrisés apparentés –
Maîtrise de la biocontamination;
Version allemande et anglaise prEN 17141:2018

Anwendungswarnvermerk

Dieser Norm-Entwurf mit Erscheinungsdatum 2018-08-24 wird der Öffentlichkeit zur Prüfung und Stellungnahme vorgelegt.

Weil die beabsichtigte Norm von der vorliegenden Fassung abweichen kann, ist die Anwendung dieses Entwurfs besonders zu vereinbaren.

Stellungnahmen werden erbeten

- vorzugsweise online im Norm-Entwurfs-Portal von DIN unter www.din.de/go/entwuerfe bzw. für Norm-Entwürfe der DKE auch im Norm-Entwurfs-Portal der DKE unter www.entwuerfe.normenbibliothek.de, sofern dort wiedergegeben;
- oder als Datei per E-Mail an nhrs@din.de möglichst in Form einer Tabelle. Die Vorlage dieser Tabelle kann im Internet unter www.din.de/go/stellungnahmen-norm-entwuerfe oder für Stellungnahmen zu Norm-Entwürfen der DKE unter www.dke.de/stellungnahme abgerufen werden;
- oder in Papierform an den DIN-Normenausschuss Heiz- und Raumluftechnik sowie deren Sicherheit (NHRs), 10772 Berlin, Burggrafenstr. 6, 10787 Berlin.

Die Empfänger dieses Norm-Entwurfs werden gebeten, mit ihren Kommentaren jegliche relevanten Patentrechte, die sie kennen, mitzuteilen und unterstützende Dokumentationen zur Verfügung zu stellen.

Gesamtumfang 115 Seiten

DIN-Normenausschuss Heiz- und Raumluftechnik sowie deren Sicherheit (NHRs)

Nationales Vorwort

Dieses Dokument (prEN 17141:2018) wurde vom Technischen Komitee CEN/TC 243 „Reinraumtechnologie“ erarbeitet, dessen Sekretariat von BSI (Vereinigtes Königreich) gehalten wird.

Für die deutsche Mitarbeit ist der Arbeitsausschuss NA 041-02-21 AA „Reinraumtechnik (SpA CEN/TC 243 und ISO/TC 209)“ im DIN-Normenausschuss Heiz- und Raumlufttechnik sowie deren Sicherheit (NHRS) verantwortlich.

Um Zweifelsfälle in der Übersetzung auszuschließen, ist die englische Originalfassung beigelegt. Die Nutzungsbedingungen für den deutschen Text des Norm-Entwurfes gelten gleichermaßen auch für den englischen Text.

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

ISO 14971	siehe DIN EN ISO 14971
ISO 80000 (all parts)	siehe DIN EN ISO 80000 (alle Teile)
ISO 9000	siehe DIN EN ISO 9000

Nationaler Anhang NA (informativ)

Literaturhinweise

DIN EN ISO 14971, *Medizinprodukte — Anwendung des Risikomanagements auf Medizinprodukte (ISO 14971:2007, korrigierte Fassung 2007-10-01); Deutsche Fassung EN ISO 14971:2012*

DIN EN ISO 80000 (alle Teile), *Größen und Einheiten*

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

Reinräume und zugehörige Reinraumbereiche — Biokontaminationskontrolle

Salles propres et environnements maîtrisés apparentés — Maîtrise de la biocontamination

Cleanrooms and associated controlled environments — Biocontamination control

ICS:

Deskriptoren

Dokument-Typ: Europäische Norm
Dokument-Untertyp:
Dokument-Stage: zweite CEN-Umfrage
Dokument-Sprache: D

STD Version 2.9d

Inhalt

	Seite
Europäisches Vorwort	5
Einleitung	6
1 Anwendungsbereich	8
2 Normative Verweisungen	8
3 Begriffe	8
4 Erstellung der mikrobiologischen Kontrolle	12
4.1 Allgemeines	12
4.2 Erstellung eines betrieblichen Systems der mikrobiologischen Kontrolle	12
4.3 Qualitätsattribute des Systems zur Kontrolle der mikrobiologischen Kontamination	12
4.4 Identifizierung aller potenziellen Quellen und Wege mikrobiologischer Kontamination	13
4.4.1 Allgemeines	13
4.4.2 Übertragungswege und Quellen mikrobiologischer Kontamination	13
4.4.3 Übertragungswege mikrobiologischer Kontamination	14
4.5 Risikobewertung	14
4.6 Erstellung eines umweltbezogenen Überwachungsplans	15
4.6.1 Allgemeines	15
4.6.2 Überwachungsorte	16
4.6.3 Überwachungsfrequenzen	16
4.7 Erstellen von Alarm- und Aktionsgrenzen	16
4.8 Erstellung des Dokumentationssystems	17
4.9 Ausbildung und Schulung des Personals	17
5 Demonstration der mikrobiologischen Kontrolle	17
5.1 Trendanalyse	17
5.2 Verifizierung des betrieblichen mikrobiologischen Kontrollsystems	18
5.2.1 Allgemeines	18
5.2.2 Untersuchung von Ergebnissen außerhalb der Spezifikation (en: out of specification, OOS)	18
5.2.3 Aufzeichnungen	18
5.2.4 Verfolgung der Proben	19
5.2.5 Integrität der Ergebnisse	19
5.2.6 Aufzeichnung von Daten	19
5.2.7 Datenauswertung	19
5.2.8 Trendanalyse	20
6 Mikrobiologische Messverfahren	20
6.1 Allgemeines	20
6.2 Auswahl des Probenahmeverfahrens	21
6.3 Volumetrische Luftprobenahmegeräte	21
6.4 Kulturmedien und Inkubation	21
6.5 Inkubatoren	21
Anhang A (informativ) Leitfaden für Life-Science-Pharma-/Biopharma-Anwendungen	22
A.1 Einleitung	22
A.2 Bewertung des Risikos/der Auswirkung	23
A.3 Demonstration der Kontrolle	23
Anhang B (informativ) Leitfaden für medizinische Life-Science-Geräteanwendungen	25

B.1	Einleitung	25
B.2	Risikobewertung	25
B.2.1	Allgemeines	25
B.2.2	Beispiel 1: Steril — eine finale Sterilisierung eines verpackten Produkts ist möglich	27
B.2.3	Beispiel 2: Steril — Keine finale Sterilisation möglich aufgrund der Produkteigenschaften	28
B.2.4	Beispiel 3: Nicht-sterile Produkte	28
B.3	Erstellung der mikrobiologischen Kontrolle	29
B.3.1	Mikrobiologische Kontaminationsgrenzen	29
B.3.2	Zusätzliche Erwägungen zur mikrobiologischen Kontrolle	30
B.4	Demonstration der mikrobiologischen Kontrolle.....	30
B.4.1	Zählung als Teil der Messverfahren (Abschnitt 6).....	30
B.4.2	Überwachung durch Luftprobenahme	31
B.4.3	Umweltbezogener mikrobiologischer (EM) Überwachungsplan — Anzahl der Messstellen	31
B.5	Andere informative Anhänge für medizinische Geräteanwendungen	32
Anhang C (informativ) Anleitung für Gesundheitswesen-/Klinikanwendungen		33
C.1	Einleitung	33
C.2	Erstellung der Kontrolle in einer Gesundheitswesen-/Krankenhausanwendung	33
C.3	Risikobewertung für Operationssaal- und Krankenhausanwendungen	34
Anhang D (informativ) Anleitung für Lebensmittelanwendungen		35
D.1	Einleitung	35
D.2	Erstellung der mikrobiologischen Kontrolle	35
D.3	Mikrobiologische Reinheitsgrade für die Überwachung.....	37
D.4	Demonstration der mikrobiologischen Kontrolle.....	37
D.5	Beispiel für die Lebensmittelherstellung.....	38
Anhang E (informativ) Leitfaden zu kulturbasierten mikrobiologischen Messverfahren und der Verifizierung des Probenahmegeräts		40
E.1	Allgemeines	40
E.2	Luftprobenahme	40
E.2.1	Volumetrische Luftprobenahmegeräte	40
E.2.2	Sedimentationsplatten.....	42
E.3	Oberflächenprobenahme	43
E.3.1	Allgemeines	43
E.3.2	Kontaktplatten und -streifen	43
E.3.3	Abstrichtupfer und Schwämme.....	43
E.4	Mikrobiologische Wachstumsmedien	44
E.4.1	Allgemeines	44
E.4.2	Sterilität und Fertilität von Medien	44
E.4.3	Dehydrierung des Mediums	44
E.4.4	Hemmung durch Desinfektionsmitteln auf Medien	45
E.4.5	Medien-Inkubation	45
E.5	Inkubatoren.....	45
E.6	Validierung von Luftprobenahmegeräten.....	45
E.6.1	Allgemeines	45
E.6.2	Physikalische Sammlungseffizienz	46
E.6.3	Biologische Sammlungseffizienz.....	46
E.7	Experimentelles Verfahren.....	47
E.7.1	Aerosolkammermethode.....	47
E.7.2	Erneute Validierung des Luftprobenahmegeräts.....	50
Anhang F (informativ) Schnelle mikrobiologische Verfahren (RMM) und alternative mikrobiologische Echtzeit-Nachweisverfahren (AMM)		51
F.1	Allgemeines	51
F.2	Implementierung von RMM und AMM	51

F.3	Validierung von RMM und AMM.....	52
F.3.1	Allgemeines	52
F.3.2	Erwägungen zu Abnahmekriterien.....	53
F.3.3	Erwägungen zur Durchführung der Verifizierungsprüfung.....	53
F.4	Aktions- und Alarmgrenzen.....	53
F.4.1	Festlegung von Aktions- und Alarmgrenzen	53
F.4.2	Ergebnis außerhalb der Aktions- und Alarmgrenzen.....	53
	Literaturhinweise.....	54

Europäisches Vorwort

Dieses Dokument (prEN 17141:2018) wurde vom Technischen Komitee CEN/TC 243 „Reinraumtechnologie“ erarbeitet, dessen Sekretariat von BSI gehalten wird.

Dieses Dokument ist derzeit zur zweiten CEN-Umfrage vorgelegt.

Die erste Stellungnahme wurde im September 2017 genehmigt, enthielt aber so viele Kommentare und Empfehlungen in Bezug auf den Inhalt und die Struktur der Normen, dass beschlossen wurde, als Reaktion eine zweite Veröffentlichung zu erstellen.

Einleitung

Auf Sauberkeit kontrollierte Bereiche werden genutzt, um mikrobiologische Kontamination zu kontrollieren und zu begrenzen, wenn ein Risiko für die Produktqualität, den Patienten oder den Verbraucher besteht.

In dieser Norm wird der Begriff „auf Sauberkeit kontrollierte Bereiche“ für Reinräume, reine Bereiche, kontrollierte Bereiche, reine Flächen und reine Räume verwendet.

Diese Norm bietet eine Anleitung zu besten Praktiken für die Erstellung und den Nachweis der Kontrolle luftgetragener und an Oberflächen anhaftender Kontamination in auf Sauberkeit kontrollierten Bereichen. Diese Norm beschreibt die Anforderungen an die mikrobiologische Kontaminationskontrolle und bietet eine Anleitung für die Qualifizierung und Verifizierung von auf Sauberkeit kontrollierten Bereichen.

Um eine mikrobiologische Kontrolle festzulegen, müssen die Risiken der mikrobiologischen Kontamination bekannt sein. Dies wird erreicht, indem die Quellen der mikrobiologischen Kontamination, die damit verbundenen mikrobiologischen Konzentrationen und die Wahrscheinlichkeit der Übertragung und der Auswirkung auf die Produktqualität, den Patienten oder den Verbraucher betrachtet werden.

Ein formales System der mikrobiologischen Kontrolle identifiziert, kontrolliert und überwacht die mikrobiologische Kontamination auf kontinuierlicher Basis. Dies ist ein Prozess der kontinuierlichen Verbesserung und die Grundsätze Planen — Durchführen — Prüfen — Handeln (PDCA) gelten wie in Bild 1 gezeigt.

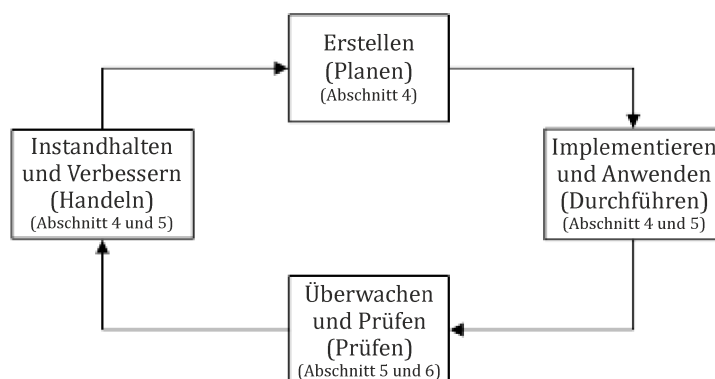


Bild 1 — Anwenden von PDCA als System zur mikrobiologischen Kontrolle

Diese Norm bietet eine allgemeine Anleitung und enthält Erwägungen für eine Anzahl verschiedener Anwendungen. Die Norm wird erwartungsgemäß insbesondere in den Pharma-, Biopharma-, Medizinprodukte-Branchen und anderen Life-Science-Branchen wie etwa Gesundheitswesen und Krankenhäusern sowie verwandten Anwendungen, die auf Sauberkeit kontrollierte Bereiche nutzen, eingesetzt werden.

In der regulierten pharmazeutischen und biopharmazeutischen Produktionsindustrie bestehen bereits zahlreiche anzuwendende Normen und verordnungsrechtliche Richtlinien. Dazu zählen die EU PIC/S Anhang 1 GMP-Leitfadendokumente für die Herstellung steriler Medizinprodukte sowie der FDA-Leitfaden zur aseptischen Prozesstechnologie und der WHO-GMP-Leitfaden zu erkannten Herstellungspraktiken. Die Pharmaverordnungen Europas und der USA enthalten ebenfalls einige Anleitungen zu bestimmten verwandten Themen. Darüber hinaus stehen zahlreiche weitere Dokumente und Fachartikel der Industrieverbände einschließlich PDA, ISPE und PHSS zur Verfügung. Während Verordnungen und Normen zum Risikomanagement von Medizinprodukten wie etwa EN ISO 14971 verfügbar sind, stehen für die mikrobiologische Kontrolle von auf Sauberkeit kontrollierten Bereichen weniger Anleitungen zur Verfügung.

Im Gesundheitswesen- und Krankenhaussektor sind EU-Richtlinien einschließlich der Gewebe- und Blutrichtlinien für Speziallabore und ähnliche auf Sauberkeit kontrollierte Bereiche verfügbar. Es stehen nationale Normen und Richtlinien für spezialisierte Operationsräume, Isolierstationen und Stationen für immungeschwächte Patienten als Teil der Infektionskontrolle zur Verfügung. Darüber hinaus nutzen die aseptischen Bereiche zum Anmischen von Arzneimitteln in Krankenhausapotheken, Radiopharmazie-Apotheken und Speziallabors wie Stammzellenlabors üblicherweise Leitfadendokumente aus der Life-Science-Industrie.

Auch wenn in der Lebensmittelbranche und verwandten Konsumgüterbranchen Verordnungen und Normen beispielsweise zu Lebensmitteln, Getränken und Kosmetika zur Verfügung stehen, sind nur unzureichende Leitfäden zur mikrobiologischen Kontrolle in auf Sauberkeit kontrollierten Bereichen verfügbar.

Informative Anhänge enthalten Tabellen zu mikrobiologischen Reinheitsgraden für die Überwachung der mikrobiologischen Kontamination in bestimmten Arten von auf Sauberkeit kontrollierten Bereichen. Weitere informative Anhänge bieten zusätzliche Leitfäden in spezifischen Bereichen der mikrobiologischen Kontrolle in Bezug auf die Auswahl der Probenahmeverfahren für die umweltbezogene Überwachung (en: environmental monitoring, EM), das Management und die Trendanalyse erfasster Daten und die Rolle alternativer mikrobiologischer Echtzeit-Erkennungssysteme sowie Leitfäden zu geeigneten Verfahren für die Erstellung der Kontrolle, die Auswahl geeigneter Alarm- und Aktionsgrenzen und die Erstellung eines umweltbezogenen Überwachungsplans als Teil des Nachweises der Kontrolle des auf Sauberkeit kontrollierten Bereichs.

1 Anwendungsbereich

Dieses Dokument legt die Anforderungen, Empfehlungen und Methodiken für die mikrobiologische Kontaminationskontrolle in auf Sauberkeit kontrollierten Bereichen fest. Darüber hinaus legt dieses Dokument die Anforderungen an die Erstellung und den Nachweis der mikrobiologischen Kontrolle in auf Sauberkeit kontrollierten Bereichen fest.

Dieses Dokument beschränkt sich auf lebensfähige mikrobiologische Kontamination und schließt alle Betrachtungen endotoxiner, proteinös-infektiöser und viraler Kontamination aus.

Es bestehen spezifische Leitfäden zu gemeinsamen Anwendungen, einschließlich Pharma/Biopharma, Medizinprodukte, Krankenhäuser und Lebensmittel.

2 Normative Verweisungen

Das folgende Dokument wird im Text in solcher Weise in Bezug genommen, dass einige Teile davon oder ihr gesamter Inhalt Anforderungen des vorliegenden Dokuments darstellen. 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).

EN ISO 14644-1, *Reinräume und zugehörige Reinraumbereiche — Teil 1: Klassifizierung der Luftreinheit anhand der Partikelkonzentration (ISO 14644-1:2015)*

3 Begriffe

Für die Zwecke dieses Dokuments haben Biokontaminationskontrolle und mikrobiologische Kontrolle dieselbe Bedeutung, und es gelten die folgenden Begriffe.

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

- IEC Electropedia unter <http://www.electropedia.org/>
- ISO Online Browser-Plattform: unter <http://www.iso.org/obp>

3.1 aseptisch

Bedingungen und Verfahren, die angewendet werden, um die Einführung mikrobieller mikrobiologischer Kontamination auszuschließen

[QUELLE: ISO 14161:2009]

3.2 auf Sauberkeit kontrollierter Bereich

abgegrenzter Bereich, in welchem die mikrobiologische Kontamination mit festgelegten Mitteln kontrolliert wird

3.3

Reinraum

Raum, in dem die Konzentration an luftgetragenen Partikeln kontrolliert und klassifiziert ist und der in einer Weise entwickelt, konstruiert und betrieben wird, die der Kontrolle der Einführung, Schaffung und Rückhaltung von Partikeln in den/im Raum dient

Anmerkung 1 zum Begriff: Die Klasse der Konzentration an luftgetragenen Partikeln ist festgelegt.

Anmerkung 2 zum Begriff: Andere Attribute des Reinheitsgrads wie chemische, lebensfähige oder nanoskalige Konzentrationen in der Luft und auch Oberflächenreinheit bezüglich Partikeln, nanoskaliger, chemischer oder lebensfähiger Konzentrationen können festgelegt und kontrolliert werden.

Anmerkung 3 zum Begriff: Andere physikalische Parameter wie z. B. Temperatur, Feuchte, Druck, Vibration und Elektrostatik können nach Bedarf ebenfalls kontrolliert werden.

[QUELLE: ISO 14644-1:2015, 3.1.1]

3.4

reiner Bereich

festgelegter Raum, in dem die Konzentration an luftgetragenen Partikeln kontrolliert und klassifiziert ist und der in einer Weise konstruiert und betrieben wird, die der Kontrolle der Einführung, Schaffung und Rückhaltung von Verunreinigungen in den/im Raum dient

Anmerkung 1 zum Begriff: Die Klasse der Konzentration an luftgetragenen Partikeln ist festgelegt.

Anmerkung 2 zum Begriff: Andere Attribute des Reinheitsgrads wie chemische, lebensfähige oder nanoskalige Konzentrationen in der Luft und auch Oberflächenreinheit bezüglich Partikeln, nanoskaliger, chemischer oder lebensfähiger Konzentrationen können festgelegt und kontrolliert werden.

Anmerkung 3 zum Begriff: (Ein) reine(r) Bereich(e) kann/können ein festgelegter Raum innerhalb eines Reinraums sein oder durch ein separierendes Reinraummodul geschaffen werden. Solch ein Modul kann sich innerhalb oder außerhalb eines Reinraums befinden.

Anmerkung 4 zum Begriff: Andere physikalische Parameter wie z. B. Temperatur, Feuchte, Druck, Vibration und Elektrostatik können nach Bedarf ebenfalls kontrolliert werden.

[QUELLE: ISO 14644-1:2015, 3.1.2]

3.5

koloniebildende Einheit

die Bildung einer einzelnen makroskopischen Kolonie nach der Einführung eines oder mehrerer Mikroorganismen auf einem mikrobiologischen Wachstumsmedium

Anmerkung 1 zum Begriff: Eine koloniebildende Einheit wird als 1 cfu (en: colony forming units) ausgedrückt.

3.6

Kontrollierter Bereich

Zugewiesener Bereich, in dem die Konzentration wenigstens einer Kontaminantengruppe (Partikel, Chemikalien, Biokontamination) in Luft und/oder auf Oberflächen kontrolliert und spezifiziert wird und der so konstruiert ist und in einer Weise verwendet wird, dass die Einbringung und die Auswirkung von Verunreinigung minimiert wird

Anmerkung 1 zum Begriff: Attribute des Reinheitsgrads wie lebensfähige Konzentrationen in der Luft oder Reinheit bezüglich Partikeln und lebensfähiger Konzentrationen auf Oberflächen können durch (eine) Klasse(n) festgelegt werden.

Anmerkung 2 zum Begriff: Andere relevante Parameter wie z. B. Temperatur, Feuchte, Druck, Vibration und Elektrostatik können nach Bedarf ebenfalls kontrolliert werden.

Anmerkung 3 zum Begriff: Ein kontrollierter Bereich kann ein festgelegter Bereich in einem Reinraum sein oder darf durch eine trennende Einrichtung erreicht werden, die sich außerhalb oder innerhalb eines Reinraums befinden darf.

Anmerkung 4 zum Begriff: Der Begriff Biokontamination hat dieselbe Bedeutung wie mikrobiologische Kontamination.

[QUELLE: ISO 14644-15:2017, 3.9.]

3.7

kritischer Kontrollpunkt

ein spezifischer Punkt, ein Verfahren oder ein Schritt in einem Prozess, an dem eine Kontrolle ausgeübt werden kann, um die Möglichkeit mikrobiologischer Kontamination zu reduzieren, zu eliminieren oder zu verhindern

3.8

kritischer Bereich

ein ausgewiesener Bereich in einem auf Sauberkeit kontrollierten Bereich, der zur Kontrolle der mikrobiologischen Kontamination verwendet wird

3.9

kultivierbar

mit der Fähigkeit zu wachsen und koloniebildende Einheiten zu formen, unter Verwendung mikrobiologischer Kultivierungstechniken

3.10

umweltbezogene Überwachung

(en: environmental monitoring, EM)

die Messung festgelegter Parameter in regelmäßigen Intervallen innerhalb eines auf Sauberkeit kontrollierten Bereichs

Anmerkung 1 zum Begriff: Die umweltbezogene Überwachung kann Messungen wie etwa der Partikelzahlen und mikrobiologische Probenahmeverfahren wie luftgetragen, Sedimentationsplatten, Wattestäbchen usw. umfassen.

3.11

Mikroorganismen

ein Gebilde von mikroskopischer Größe, das Bakterien, Pilze, Protozoen und Viren umfasst

Anmerkung 1 zum Begriff: Mikroben sind ein Synonym für Mikroorganismen.

Anmerkung 2 zum Begriff: Für die vorliegende Norm umfasst die Verwendung des Begriffs Mikroorganismen nur Bakterien, Pilze und Schimmel.

[QUELLE: ISO 17665-1:2006, 3.25]

3.12

betrachtete Mikroorganismen

mikrobiologische Kontamination, die als schädlich für das Produkt oder den Prozess oder den vorgesehenen Empfänger des Produkts in einem auf Sauberkeit kontrollierten Bereich identifiziert wurde

Anmerkung 1 zum Begriff: Dies umfasst allgemein verwendete Begriffe wie beanstandbare Spezies, bedenkliche Mikroorganismen oder krankheitserregende Mikroorganismen oder festgelegte Mikroorganismen.

3.13

Risikobewertung

Maßnahmen zur Bestimmung der Wahrscheinlichkeit und der Folgen mikrobiologischer Kontamination in einem auf Sauberkeit kontrollierten Bereich

3.14

steril

frei von lebensfähigen Mikroorganismen

[QUELLE: ISO 14160:2011]

3.15

Sterilisation

validierter Prozess zur Befreiung eines Produkts von lebensfähigen Mikroorganismen

[QUELLE: ISO 14937:2009]

3.16

Validierung

Bestätigung durch Bereitstellung eines objektiven Nachweises, dass die Anforderungen für einen spezifischen beabsichtigten Gebrauch oder eine spezifische beabsichtigte Anwendung erfüllt worden sind

Anmerkung 1 zum Begriff: Der für die Validierung benötigte objektive Nachweis ist das Ergebnis einer Prüfung oder anderen Form der Bestimmung wie etwa die Durchführung alternativer Berechnungen oder die Prüfung von Dokumenten.

Anmerkung 2 zum Begriff: Der Begriff „validiert“ wird verwendet, um den jeweiligen Status zu bezeichnen.

Anmerkung 3 zum Begriff: Die Nutzungsbedingungen für die Validierung können real oder simuliert sein.

[QUELLE: ISO 9000:2015]

3.17

Verifizierung

Bestätigung durch objektive Nachweise, dass festgelegte Anforderungen erfüllt wurden

Anmerkung 1 zum Begriff: Der für die Verifizierung benötigte objektive Nachweis kann das Ergebnis einer Prüfung oder anderen Form der Bestimmung wie etwa die Durchführung alternativer Berechnungen oder die Prüfung von Dokumenten sein.

Anmerkung 2 zum Begriff: Die zur Verifizierung ausgeführten Aktivitäten werden manchmal auch als Qualifizierungsprozess bezeichnet.

Anmerkung 3 zum Begriff: Der Begriff „verifiziert“ wird verwendet, um den jeweiligen Status zu bezeichnen.

[QUELLE: ISO 9000:2015]

3.18

lebensfähig

lebende und kultivierbare oder nicht kultivierbare Mikroorganismen

3.19

lebensfähiges Partikel

Partikel, das einen oder mehrere Mikroorganismen enthält

4 Erstellung der mikrobiologischen Kontrolle

4.1 Allgemeines

Wenn der auf Sauberkeit kontrollierte Bereich als Reinraum oder Reinbereich klassifiziert wird, müssen die Anforderungen nach EN ISO 14644-1 erfüllt werden.

4.2 Erstellung eines betrieblichen Systems der mikrobiologischen Kontrolle

Ein System zur Aufrechterhaltung einer angemessenen mikrobiologischen Kontaminationskontrolle muss erstellt, implementiert und aufrechterhalten werden. Das System muss Faktoren, die die mikrobiologische Kontamination des Produkts beeinflussen können, identifizieren, kontrollieren und überwachen. Die Ergebnisse des Systems müssen dokumentiert werden.

Es besteht eine Reihe von anerkannten Systemen für die mikrobiologische Kontaminationskontrolle, die einen Qualitätsrisikomanagementansatz verwenden[4], [5], [7], [8], [10]; das ausgewählte System muss geeignet und verifiziert sein.

4.3 Qualitätsattribute des Systems zur Kontrolle der mikrobiologischen Kontamination

Das System zur Kontrolle der mikrobiologischen Kontamination muss die folgenden Schritte berücksichtigen:

- a) die Ermittlung aller potenziellen mikrobiologischen Kontaminationsquellen und Kontaminationswege in dem auf Sauberkeit kontrollierten Bereich, die als betrachtete Mikroorganismen gelten;
- b) die Beurteilung des Risikos durch diese Quellen und Wege und gegebenenfalls Einführung oder Verbesserung der Kontrollverfahren der mikrobiologischen Kontamination zur Reduzierung der identifizierten Risiken;
- c) Erstellung eines Überwachungsplans mit gültigen Probenahmeverfahren zur Überwachung der mikrobiologischen Kontaminationsquelle oder ihrer Kontrollverfahren oder von beidem;
- d) Erstellung geeigneter Ziel-, Alarm- und Aktionsgrenzen einschließlich im Bedarfsfall bei Überschreitung dieser Grenzen zu treffender Maßnahmen;
- e) kontinuierliche Verifizierung, dass das System zur mikrobiologischen Kontaminationskontrolle wirksam ist und die vereinbarten Leistungsparameter erfüllt, indem die Produktkontaminationsraten, die Ergebnisse der umweltbezogenen Überwachung, die Risikobewertungsverfahren, die Kontrollverfahren und die Überwachungsgrenzen geprüft und gegebenenfalls entsprechend geändert werden;
- f) Erstellung und Pflege geeigneter Dokumentation;
- g) Ausbildung und Schulung des gesamten mit dem auf Sauberkeit kontrollierten Bereich befassten Personals.

4.4 Identifizierung aller potenziellen Quellen und Wege mikrobiologischer Kontamination

4.4.1 Allgemeines

Bevor der Risikobewertungsprozess beginnen kann, sollte die Art des Prozesses untersucht und verstanden werden.

Alle potenziellen mikrobiologischen Verunreinigungen und ihre Übertragungswege, die ein Risiko für das Produkt, den Patienten oder den Verbraucher darstellen, müssen identifiziert werden. Diese müssen als betrachtete Mikroorganismen klassifiziert werden.

Quellen mikrobiologischer Kontamination können Personen und ihre Kleidung, Materialien, Ausrüstung, Dienstleistungen und Prozesse, der physische Zustand der Einrichtung und der direkten Umgebung sowie Zuluft, Luftströmungsmuster und Bewegungen innerhalb des auf Sauberkeit kontrollierten Bereichs und die laufende Reinigung sein.

Betrachtete Mikroorganismen müssen während des Risikobewertungsprozesses identifiziert werden. Die folgenden Faktoren sollten dabei berücksichtigt werden:

- a) die Anwendung des auf Sauberkeit kontrollierten Bereichs (z. B. Pharmazeutika, Medizingeräte, Lebensmittel, Kosmetik);
- b) mikrobiologische Spezies (z. B. Überlebensfähigkeit oder damit verbundene Toxine);
- c) das Potenzial der Verursachung einer mikrobiologischen Kontamination des Produkts und/oder Schädigung des vorgesehenen Empfängers (z. B. Verderb des Produkts vor dem Ende der Mindesthaltbarkeitsdauer bei Lebensmitteln);
- d) Produktform (z. B. enthält das Produkt Konservierungsstoffe oder potenzielle Wachstumssubstrate, die Wachstum verhindern können);
- f) vorgesehene Produktzielpopulation (z. B. Patient, Kleinkind, immungeschwächter Empfänger).

ANMERKUNG 1 Die Anwesenheit von Schimmel und anderer mikrobiologischer Kontamination einschließlich betrachteter Mikroorganismen kann ein Hinweis auf schlechte Reinigung oder schlechte Gestaltung sein und das Risiko der Kontamination von Produkten und/oder Prozessen erhöhen.

ANMERKUNG 2 Die Anwesenheit von Schimmel und anderer mikrobiologischer Kontamination einschließlich betrachteter Mikroorganismen kann ein Hinweis auf schlechte Reinigung oder schlechte Gestaltung sein und das Risiko der Kontamination von Produkten und/oder Prozessen erhöhen.

4.4.2 Übertragungswege und Quellen mikrobiologischer Kontamination

4.4.2.1 Allgemeines

Quellen mikrobiologischer Kontamination können Grundursachen und abgeleitet oder verbunden sein.

4.4.2.2 Hauptquellen

Die folgende Liste gibt die Hauptquellen an:

- Personen — Eine Hauptkontaminationsquelle;
- Zuluft — Luft, die auf Sauberkeit kontrollierten Bereichen zugeführt wird (rezirkuliert oder frische Zuluft);
- Produktmaterialien — Produkte in fester oder flüssiger Form, Behälter der Verpackung;

- Betriebsmittel — Druckluft, Stickstoff, Propangas, Sauerstoff, WFI;
- Maschinen — Verarbeitungs- und Verpackungsanlagen.

4.4.2.3 Abgeleitete oder verbundene Quellen

Die folgende Liste gibt die abgeleiteten oder verbundenen Quellen an:

- Innenluft — Luft in auf Sauberkeit kontrollierten Bereichen;
- Kontaktteile — Teile in Kontakt mit dem Produkt wie etwa Rohrleitungen und Verschlussstrichter;
- Oberflächen — Böden, Wände, Arbeitsplatzoberflächen, Barrierestulpen, Rollwagen, Eimer, Waagen, Desinfektionsmittelbehälter, Überwachungseinrichtungen in auf Sauberkeit kontrollierten Bereichen;
- Angrenzende Bereiche — Umkleieräume, Korridore, Durchgangsschleusen.

4.4.3 Übertragungswege mikrobiologischer Kontamination

Es gibt 3 Wege für die Übertragung mikrobiologischer Kontamination zu dem Produkt oder einen kritischen Bereich in einem auf Sauberkeit kontrollierten Bereich:

- luftgetragene Absetzung;
- Oberflächenkontakt;
- Flüssigkeit.

ANMERKUNG Die Übertragung potenzieller Quellen mikrobiologischer Kontamination über Flüssigkeiten ist nicht Gegenstand dieser Norm.

4.5 Risikobewertung

Die Risikobewertung ist ein grundlegender Bestandteil des Qualitätsrisikomanagements. Das Thema des Qualitätsrisikomanagements und der Risikobewertung in verschiedenen Anwendungen wird durch eine Reihe von ISO-Normen behandelt. ISO 31010 [54] enthält eine Liste von Risikobewertungsmethodiken.

Das System der Gefahrenanalyse und kritischer Kontrollpunkte (en: hazard analysis critical control point, HACCP) [6] [7] [8] [9], die Fehlerbaumanalyse (en: fault tree analysis, FTA) [10], das System der Ausfallarten- und Einflussanalyse (en: failure mode and effect analysis, FMEA) [11] oder jedes andere verifizierte System können genutzt werden.

Es besteht eine Reihe weiterer Risikobewertungsverfahren, die berücksichtigt werden sollten, um die Anzahl der auf einem Produkt, in dem kritischen Bereich oder auf dem Patienten abgesetzten Mikroorganismen zu berechnen [51] [52] [53]. Bei diesen anderen Risikobewertungsverfahren kann ein Kontaminationsrisikodiagramm verwendet werden, um die mikrobiologischen Kontaminationsquellen und ihre Übertragungswege in einem auf Sauberkeit kontrollierten Bereich auf das Produkt, den Patienten oder den Verbraucher abzubilden. Das Risikodiagramm sollte die verwendeten Kontrollverfahren zur Reduzierung des Risikos mikrobiologischer Kontamination enthalten.

Die Risikobewertung muss durchgeführt werden, um Risiken mikrobiologischer Kontamination, die eine schädliche Auswirkung auf die Produktqualität, den Patienten oder den Verbraucher haben, zu identifizieren, zu bewerten, nach Möglichkeit zu eliminieren und zu kontrollieren. Die Risikobewertung muss feststellen, welche Variablen in dem auf Sauberkeit kontrollierten Bereich überwacht und welche mikrobiologische Kontamination gemessen werden muss, siehe 4.3 Qualitätsattribute.

Wenn die Kontaminationsquellen, ihre Übertragungswege und die Kontrollverfahren ermittelt wurden, muss der Risikograd jeder Quelle bestimmt werden. Der Risikograd ist das Ergebnis der Kombination aus der Schwere des Schadens und der Wahrscheinlichkeit des Auftretens dieses Schadens.

Der Risikograd ist in jedem Fall das Ergebnis der Kombination aus der „Schwere des Schadens“ und der „Wahrscheinlichkeit des Auftretens“ dieses Schadens.

Die Variable „Schwere des Schadens“ im Hinblick auf die mikrobiologische Kontamination in einem auf Sauberkeit kontrollierten Bereich sollte durch die Berücksichtigung der folgenden Risikofaktoren bestimmt werden:

- a) die Konzentration von Mikroorganismen in oder an der Kontaminationsquelle;
- b) der Mechanismus, durch den die mikrobiologische Kontamination von der Quelle dispergiert, übertragen und in oder auf einem Produkt oder kritischen Oberflächen abgesetzt wird;
- c) die Größe des kritischen Bereichs in Kontakt mit der mikrobiologischen Konzentration.

Die Variable „Wahrscheinlichkeit des Auftretens“ oder Frequenz kann im Fall der Oberflächenkontamination anhand der Anzahl der Kontakte mit kontaminierten Oberflächen und im Fall einer luftgetragenen Absetzung anhand der Dauer des Kontakts mit der luftgetragenen mikrobiologischen Konzentration beurteilt werden.

Der Risikograd kann in mathematischer Form durch die folgende Gleichung (1) angegeben werden. Die Risikofaktoren der beiden Variablen in Gleichung (1) sind zugewiesene Werte und der Risikograd wird durch die Multiplikation dieser beiden Werte erhalten.

$$\text{Risikograd} = \text{Schwere des Schadens} \times \text{Wahrscheinlichkeit des Auftretens des Schadens}$$

Wenn nur begrenzte Informationen zu den Risikofaktoren verfügbar sind, werden die Stellvertreter-Deskriptoren wie „hoch“, „mittel“ oder „gering“ als Ersatz für die tatsächlichen numerischen Werte gewählt und Punktwerte zugewiesen, die anschließend miteinander multipliziert werden, um den Risikograd einer Quelle zu bestimmen. Wenn tatsächliche Zahlen für die Risikofaktoren zur Verfügung stehen, kann eine genaue Abschätzung der Anzahl der abgesetzten Mikroorganismen vorgenommen und anschließend zur Berechnung der Produktkontaminationsrate verwendet werden. [51] [52] [53] Siehe ISO/IEC Guide 51:2014, *Safety aspect — Guidelines for their inclusion in standards*. [2]

Die Ergebnisse der Risikobewertung müssen dokumentiert werden und wissenschaftliche Beweggründe für Entscheidungen in Verbindung mit der Risikominderung und dem Restrisiko enthalten. Das Ergebnis der Risikobewertung muss regelmäßig als Teil des laufenden Qualitätsmanagements, während der Änderungskontrolle und der regelmäßigen Produktqualitätsprüfung des mikrobiologischen Kontrollprogramms geprüft werden.

4.6 Erstellung eines umweltbezogenen Überwachungsplans

4.6.1 Allgemeines

Ein mikrobiologischer umweltbezogener Überwachungsplan, der die Arten der durchzuführenden Messungen sowie den Ort und die Häufigkeit, geeignete gemessene Werte, die nicht überschritten werden sollten, sowie bei Überschreitung der Werte zu treffende Maßnahmen festlegt, muss erstellt werden.

Das mikrobiologische Kontrollsystem muss die damit verbundenen Messverfahren angeben.

Eine Reihe von Industrierichtlinien und ISO-Normen behandeln das Thema der mikrobiologischen umweltbezogenen Überwachung in verschiedenen Anwendungen. Siehe informative Anhänge A, B, C und D sowie die Literaturhinweise.

4.6.2 Überwachungsorte

Die Überwachungsorte in dem auf Sauberkeit kontrollierten Bereich und die damit verbundene Anzahl müssen als Teil der Risikobewertung bestimmt und in Relation zu dem Risikograd gesetzt werden.

Personalumkleideräume und Materialtransfer-Luftschleusen sowie der Produktdurchgang durch Klappen müssen sorgfältig berücksichtigt werden und können aufgrund des höheren Risikos in Verbindung mit Material und Personal, das sich in den auf Sauberkeit kontrollierten Bereich begibt, proportional mehr Überwachung erfordern.

Die Risikobeurteilung sollte die Art des hergestellten Produkts und die Eigenschaften des Herstellungsprozesses und/oder der in dem auf Sauberkeit kontrollierten Bereich ausgeführten Tätigkeiten berücksichtigen. Ein final sterilisiertes Produkt oder ein Prozess mit geringem Kontaminationsrisiko für den Patienten oder den Verbraucher erfordert beispielsweise eine geringere umweltbezogene Überwachung als ein aseptisch vorbereitetes Produkt oder ein aseptisch vorbereiteter Prozess.

Die Anwendung des kontinuierlichen Verbesserungsprozesses „Planen-Durchführen-Prüfen-Handeln“ kann die Auswahl der optimalen mikrobiologischen Überwachungsorte und die damit verbundene Anzahl aufgrund der gesammelten mikrobiologischen Kontrollinformationen verändern.

4.6.3 Überwachungsfrequenzen

Die Häufigkeit der Probenahme muss mit dem Risikograd verbunden und in dem mikrobiologischen umweltbezogenen Überwachungsplan als kontinuierlich oder regelmäßig täglich, wöchentlich, monatlich oder in anderen vereinbarten Intervallen angegeben werden. Die Häufigkeit der Probenahme muss für jede Quelle oder ihr Kontrollverfahren oder für beides angegeben werden.

Bei der Festlegung der Häufigkeit der Probenahme sollte bedacht werden, dass eine zu häufige Probenahme potenziell weitere Risiken durch das Eintreten des Probenahmepersonals in einen kritischen Bereich einführen könnte. Es muss ein ausgewogenes Verhältnis zwischen einer ausreichenden Probenahme und der potenziellen Einführung von Kontamination und/oder der Anwendung notwendiger Kontrollschritte zur Reduzierung der Kontaminationsrisiken gefunden werden.

4.7 Erstellen von Alarm- und Aktionsgrenzen

Der mikrobiologische umweltbezogene Überwachungsplan muss die Werte der gemessenen Konzentration der betrachteten Mikroorganismen in der Luft und auf Oberflächen, die nicht überschritten werden sollten, angeben. Alarm- und Aktionsgrenzen sind so festzulegen, dass die Alarmgrenzwerte unter den Aktionsgrenzwerten liegen. Eine Alarmgrenze muss verwendet werden, um anzuzeigen, dass die mikrobiologische Kontamination höher ist als erwartet, und eine frühzeitige Warnung einer Überschreitung der Spezifikation auszulösen.

Der mikrobiologische umweltbezogene Überwachungsplan muss die Alarmbedingungen, unter denen Maßnahmen zu treffen sind, angeben.

Wenn eine Aktionsgrenze überschritten wird, ist eine unmittelbare Untersuchung erforderlich, um die Ursache und gegebenenfalls die Korrekturmaßnahme zu identifizieren. Der mikrobiologische umweltbezogene Überwachungsplan muss angeben, welche Maßnahmen infolgedessen zu treffen sind, um die mikrobiologische Kontrolle wiederherzustellen.

Die mikrobiologische Überwachung muss für einen bestimmten Zeitraum ausgeführt werden, um Alarm- und Aktionsgrenzen, die nicht kontinuierlich überschritten werden, festzulegen.

In einigen hocheingeschlossenen auf Sauberkeit kontrollierten Bereichen kann die mikrobiologische Kontamination sehr gering sein und nicht der normalen Verteilung entsprechen. In solchen Fällen sind Parameter wie die mittlere oder Standardabweichung eventuell nicht geeignet, um Aktions- und Alarmgrenzen zu errichten. Stattdessen sollten Grenzen, die wahrscheinlich mit festgelegter Häufigkeit überschritten werden, als besser geeignet für die Festlegung der Aktions- und Alarmgrenzen berücksichtigt werden.

4.8 Erstellung des Dokumentationssystems

Das mikrobiologische Kontrollsystem und der damit verbundene umweltbezogene Überwachungsplan sowie die Berichtsanforderungen müssen dokumentiert, regelmäßig geprüft und gegebenenfalls aktualisiert werden, um alle implementierten Änderungen einzubinden.

Die Berichte müssen eine Übersicht und Analyse der Ergebnisse der umweltbezogenen mikrobiologischen Überwachung und alle Abweichungen von den erwarteten Ergebnissen enthalten. Wenn Aktionsgrenzen überschritten werden, müssen diese ebenso wie die getroffenen Maßnahmen zur Korrektur der Abweichungen oder Erklärungen, warum keine Maßnahme notwendig war, in einem Bericht angegeben werden.

ANMERKUNG In einigen Fällen können auch die Alarmgrenzen angegeben werden. Dies gilt insbesondere für mit einem mehrfachen oder ungewöhnlichen Auftreten verbundene Grenzen.

4.9 Ausbildung und Schulung des Personals

Das Personal muss kompetent sein und über die notwendige Ausbildung, Erfahrung, die Fähigkeiten und die notwendige Schulung verfügen, um die ihm anvertrauten Aufgaben erfüllen zu können. Das Personal darf nur die Aktivitäten ausüben, zu deren Ausführung es qualifiziert und autorisiert ist.

Alle Mitarbeiter müssen regelmäßig geschult werden, wie festgelegt, um die ihnen zugewiesenen Verantwortungen angemessen erfüllen zu können.

Dazu müssen entsprechende Schulungsaufzeichnungen geführt werden.

Ein Leitfaden zum Reinraumbetrieb einschließlich des Umkleidens und Verhaltens des Personals ist in ISO 14644-5 enthalten [48].

5 Demonstration der mikrobiologischen Kontrolle

5.1 Trendanalyse

Die Ergebnisse der mikrobiologischen umweltbezogenen Überwachung müssen analysiert und die Daten einer Trendanalyse unterzogen werden, um alle negativen Entwicklungen zu identifizieren.

Die daraus resultierenden Tendenzen sollten in Abständen analysiert werden, die häufig genug sind, um mögliche negative Tendenzen, die möglicherweise einer korrektiven oder präventiven Handlung bedürfen, zu identifizieren.

In einer Reihe von Anwendungen einschließlich der nicht sterilen Herstellung der Lebensmittelindustrie gilt ein negativer Trend als wichtiger als ein einzelnes Ergebnis.

Obwohl die statistische Analyse von Daten (Liniendiagramme, Pareto-Diagramme) wichtig ist, gibt es keinen einzelnen Algorithmus, der alle negativen Tendenzen identifiziert. Ein ausreichend kompetenter Mikrobiologie sollte die Daten prüfen, um mögliche Probleme zu erkennen, wie etwa eine unerwartete quantitative oder qualitative Veränderung der Arten von erfassten Mikroorganismen bei Veränderungen wie Jahreszeiten, Desinfektionsprogrammen, Bedienerpopulation, Schulung, Rohmaterialien und/oder Anlagensteuerungen.

Während der ersten Implementierung des mikrobiologischen umweltbezogenen Überwachungsplans können sich die ursprünglichen Grenzen ändern, sobald Daten aus der regelmäßigen Überwachung zur Prüfung zur Verfügung stehen.

5.2 Verifizierung des betrieblichen mikrobiologischen Kontrollsystems

5.2.1 Allgemeines

Die Ergebnisse der mikrobiologischen umweltbezogenen Überwachung müssen regelmäßig untersucht werden, um zu bestätigen, dass das gewählte mikrobiologische Kontrollsystem in Übereinstimmung mit den erstellten Verfahren funktioniert und die spezifizierten Anforderungen erfüllt sind, siehe 4.2 f).

Während der ersten Implementierung des mikrobiologischen umweltbezogenen Überwachungsplans können sich die ursprünglichen Grenzen ändern, sobald Daten aus der regelmäßigen Überwachung zur Prüfung zur Verfügung stehen.

Wenn die Verifizierung auf Abweichungen von den festgelegten Grenzen oder eine Veränderung in der mikrobiologischen Kontrolle des auf Sauberkeit kontrollierten Bereichs hinweist, müssen Korrekturmaßnahmen ergriffen werden. Gegebenenfalls muss das betriebliche mikrobiologische Kontrollsystem verändert werden.

ANMERKUNG Diese Korrekturmaßnahme kann die Verwendung von mikrobiologischen umweltbezogenen Überwachungs- und Prüfungsmethoden, -verfahren und -prüfungen erforderlich machen, darunter Stichprobenentnahme und Analyse. Sie kann außerdem die systematische Verifizierung aller Arbeitsschritte und Ausrüstungen verlangen, um die ordnungsgemäße Funktion des betrieblichen Systems zu gewährleisten.

5.2.2 Untersuchung von Ergebnissen außerhalb der Spezifikation (en: out of specification, OOS)

Die Untersuchung eines OOS-Ergebnisses dient dazu, festzustellen, ob eine tatsächliche Veränderung des Auftretens mikrobiologischer Kontamination stattgefunden hat.

Um die Kontrolle über die Leistung des mikrobiologischen Kontrollsystems zu behandeln, muss eine sofortige Untersuchung der Ergebnisse außerhalb der Spezifikation erfolgen.

Wann immer ein Ergebnis außerhalb der Spezifikation (OOS) liegt, ist zu entscheiden, ob es sich um ein wahres Ergebnis handelt. Es ist von wesentlicher Bedeutung, dass jedes Ergebnis außerhalb der Spezifikation, das nicht als Prüffehler bestätigt werden kann, untersucht werden sollte, um die Ursache und entsprechende Korrekturmaßnahmen zu bestimmen.

5.2.3 Aufzeichnungen

Alle regelmäßigen und periodischen Prüfungen der Methoden, Instrumente und internen Prüfungen sowie Aufzeichnungen ursprünglicher Beobachtungen, Berechnungen, abgeleiteter Daten und Abschlussberichte sollten ordnungsgemäß archiviert und über einen vereinbarten Zeitraum aufbewahrt werden. Es ist von wesentlicher Bedeutung, dass die Aufzeichnungen die Identität der Mitarbeiter umfassen, die an der Überwachung, Vorbereitung, Prüfung, Auswertung und Berichterstattung beteiligt sind. Es sollte möglich sein, eine lückenlose Dokumentation durchzuführen, um alle Einzelheiten dazu anzugeben, wie und wann Ergebnisse verändert wurden. Aufzeichnungen von Unterschriften, Initialen oder Zeichen sind zu pflegen und entsprechend zu aktualisieren.

Angemessener Schutz der Datenaufzeichnungen, einschließlich aller elektronischen Aufzeichnungen auf einem Computer ist zu gewährleisten.

5.2.4 Verfolgung der Proben

Das Analyselabor der Proben sollte geeignete und zuverlässige Verfahren vorweisen, die die klare Identifizierung und Handhabung von Proben aus der mikrobiologischen umweltbezogenen Überwachung ermöglichen. Dies muss ihren Erhalt und den Fortschritt durch den gesamten Analyseprozess bis zu den Endergebnissen und ihrer korrekten Identifizierung am ursprünglichen Überwachungsort enthalten.

5.2.5 Integrität der Ergebnisse

Um die Sammlung falscher Ergebnisse zu vermeiden, müssen die folgenden Faktoren als Teil der Erfassung der Ergebnisse berücksichtigt werden:

- a) Anwendung;
- b) Identifizierung anwendungsspezifischer Parameter;
- c) Datenerfassungsstellen;
- d) Grenzen der Erfassung und Empfindlichkeit des Prüfmesssystems;
- e) Datenerfassung.

5.2.6 Aufzeichnung von Daten

Um sicherzustellen, dass alle Informationen zur Bearbeitung verfügbar sind, müssen klare Verfahren für die Datenaufzeichnung und die Handhabung entwickelt und umgesetzt werden und die folgenden Aspekte sind zu berücksichtigen:

- a) Rohdaten;
- b) Auflistung der Informationsarten, die aufgezeichnet werden;
- c) Identifizierung und Ort der Labordokumente oder elektronischer Aufzeichnungen;
- d) Verwendung von Arbeitsbüchern, Arbeitsblättern oder Computern oder anderer geeigneter Mittel zur Aufzeichnung der verschiedenen Arten an Beobachtungen, Berechnungen und anderer relevanter Informationen;
- e) Verfahren, die für die Aufzeichnung, Prüfung, Korrektur, Unterzeichnung und Gegenzeichnung von Beobachtungen, Berechnungen und Berichten einzuhalten sind;
- f) Empfehlungen für die konsistente Auslegung;
- g) spezifische, rechtliche oder behördliche Anforderungen.

5.2.7 Datenauswertung

Die Datenauswertung muss in einer vereinbarten Weise erfolgen.

Bevor statistische Berechnungen an Ergebnissen vorgenommen werden können und insbesondere, wenn viele Beobachtungen aufgezeichnet wurden, sollte die Komprimierung und Gruppierung der Daten erwogen werden. Dies darf in qualitativer Weise durch Gruppierung der Messungen zur Bildung von Häufigkeitstabellen und Diagrammen oder die Anwendung beschreibender Statistiken erfolgen.

Daten, auf die statistische Methoden angewendet werden können, können einzelne Messungen oder Zählungen der Anzahl an Elementen mit spezifischen Attributen sein.

Für jede Bewertung ist ein Prüfverfahren erforderlich, das den gewählten Ansatz zur Entwicklung des Prüfverfahrens und die verwendeten statistischen Methoden zur Verifizierung des Prüfverfahrens beschreibt. Das vereinbarte Prüfverfahren sollte verifiziert werden, indem es entweder in einer Norm enthalten ist oder in einem durch Gleichgestellte geprüften wissenschaftlichen Journal oder Buch veröffentlicht wird.

Die Anwendung einer jeden statistischen Technik beinhaltet die Hochrechnung aus der Probe auf die mikrobiologische Population des Risikobereichs, dem die Probe entnommen wurde. Solche Hochrechnungen bergen Risiken, da die Probe möglicherweise die mikrobiologische Verunreinigungspopulation nicht exakt wiedergibt. Das Risiko muss durch die Anwendung der Wahrscheinlichkeitsprobenahme und Statistiken quantifiziert und reduziert werden. [4] [5]

Die Interpretation und Auswertung der Ergebnisse sollte auf mehr als einer statistischen Methode beruhen.

Die Auswahl und Verwendung statistischer Verfahren für die Überwachung und Verifizierung werden in dieser Norm nicht beschrieben. Stattdessen wird in den Literaturhinweisen hierauf verwiesen.

5.2.8 Trendanalyse

Daten, die aus einer einzelnen Probe stammen, sind oft nicht signifikant; des Weiteren können mikrobiologische Überwachungstechniken einen hohen Grad an Veränderbarkeit aufweisen. Daher sollte die grafische Präsentation der Ergebnisse, die über einen bestimmten Zeitraum erfasst wurden, bei der Unterscheidung zwischen Abweichungen in der Probenahme und Trends oder bei der Angabe, dass eine wesentliche Änderung aufgetreten ist, obwohl die Ergebnisse innerhalb der festgelegten Grenzwerte liegen, berücksichtigt werden.

Kontrolldiagrammmethoden können verwendet werden, um ein objektives und statistisch gültiges Mittel [4] [5] für die Bewertung der Qualität von Risikobereichen zu bieten, und sind speziell für die Überwachung anwendbar. In der Verifizierungsphase kann die Probenahme zum Zwecke der Annahme von Chargen als weitere Technik der Qualitätskontrolle verwendet werden. Die Anordnung in Diagrammen mittels Shewhart-Kontrolldiagrammen [6], Kontrolldiagramme „basierend auf Bereich“ oder „kumulative Summen-diagramme“ sollten ebenfalls berücksichtigt werden [7], um die Abweichung von der gewöhnlichen zufälligen Verteilung zu messen und Ergebnisse außerhalb der Spezifikation hervorzuheben.

6 Mikrobiologische Messverfahren

6.1 Allgemeines

Als Teil des Prozesses der Kontrolle mikrobiologischer Kontamination muss die Messung der Konzentration von Mikroorganismen auf Oberflächen und in der Luft sowie ihre Identifizierung vorgenommen werden, um die Bewertung der Wirksamkeit des Kontrollsystems zu ermöglichen.

Es stehen verschiedene Verfahren für die Erfassung, Zählung und Identifizierung luftgetragener und auf Oberflächen abgesetzter mikrobiologischer Kontamination zur Verfügung. Für die Zwecke dieser Norm sind die Verfahren auf bewährte kulturbasierte Verfahren beschränkt.

Der informative Anhang E enthält weitere Informationen zu diesen kulturbasierten Verfahren.

Dies schließt nicht die zusätzliche Anwendung alternativer Verfahren aus, die das Verständnis des Kontrollzustands der auf Sauberkeit kontrollierten Bereiche verbessern oder andere Vorteile für bestimmte Anwendungen bieten können. Solche Verfahren können weitere technische Entwicklungen und Validierungen erfordern, um ihre Akzeptanz für die Verwendung zu ermöglichen. Es sollte beachtet werden, dass einige dieser alternativen Verfahren keine Mittel zur Kultivierung der erfassten Mikroorganismen bieten, um die Identifizierung zu ermöglichen, und einige Verfahren nur eine Identifizierung und keine Zählung ermöglichen.

Der informative Anhang F enthält weitere Informationen zu alternativen Verfahren.

6.2 Auswahl des Probenahmeverfahrens

Das ausgewählte Probenahmeverfahren muss für den zu überwachenden auf Sauberkeit kontrollierten Bereich geeignet sein und Folgendes berücksichtigen:

- a) Zeit und Dauer der Aktivitäten in dem auf Sauberkeit kontrollierten Bereich;
- b) die Zugänglichkeit zu dem auf Sauberkeit kontrollierten Bereich für das Probenahmegerät;
- c) Auswirkung des Probenahmegeräts auf den Prozess oder die Umgebung, die zu überwachen sind;
- d) Wirkungsgrad und Genauigkeit des Probenahmeverfahrens.

6.3 Volumetrische Luftprobenahmegeräte

Volumenstrom-Luftprobensammler müssen validiert werden und bei Probensammlern, die durch Partikel-aufprall funktionieren, muss der physische und biologische Sammlungswirkungsgrad bestimmt werden.

Probensammler müssen regelmäßig kalibriert werden.

6.4 Kulturmedien und Inkubation

Die Qualität der Medien muss einem geeigneten Verifizierungsprogramm unterzogen werden. Hierbei ist Folgendes zu berücksichtigen:

- a) die Begründung des ausgewählten Mediums und der damit verbundenen Inkubationsbedingungen und Validierung, um die Erkennung geringer Mengen mikrobiologischer Kontamination, der indigenen mikrobiologischen Kontamination und aller betrachteten Mikroorganismen zu demonstrieren;
- b) Erstellung von Kontrollen, um sicherzustellen, dass das Medium den auf Sauberkeit kontrollierten Bereich nicht kontaminiert oder zu falschen Zählungen führt;
- c) Sterilitäts- und Fertilitätsprüfung;
- d) Verwendung von Neutralisatoren in dem für die Oberflächenprobenahme eingesetzten Medium, um sicherzustellen, dass Desinfektionsmittelrückstände auf Oberflächen das Wachstum der beprobten Mikroorganismen nicht unterdrücken;
- e) Validierung des tatsächlichen Zustands des für die Luftprobenahme verwendeten Mediums, um sicherzustellen, dass Dehydrierung aufgrund der darüber strömenden Luft die wachstumsfördernden Eigenschaften des Kulturmediums nicht beeinträchtigt;
- f) die Fähigkeit des Mediums, Pilze sowie Bakterien zu erkennen.

ANMERKUNG Bei Direktaufprall-Luftprobensammlern kann auch die Härte des Mediums von Bedeutung sein.

6.5 Inkubatoren

Der Inkubator muss ausreichend qualifiziert sein. Der Temperaturbereich der Inkubatorkammer muss abgebildet werden, um sicherzustellen, dass alle Orte die erforderlichen Inkubationstemperaturen mit einer Genauigkeit von $\pm 2,5^\circ\text{C}$ der Zieltemperatur erreichen und aufrechterhalten. Die Qualifizierung sollte mindestens alle drei Jahre erfolgen.

Während der routinemäßigen Anwendung muss die Temperatur in dem Inkubator kontinuierlich während des gesamten Inkubationszeitraums von einem repräsentativen Ort überwacht werden und ein Alarm muss bei jeder Abweichung von den erforderlichen Inkubationstemperaturen ausgelöst werden.

Anhang A (informativ)

Leitfaden für Life-Science-Pharma-/Biopharma-Anwendungen

A.1 Einleitung

In der Life-Science-Branche bestehen bereits ausreichend Regelungen in der Life-Science-Pharma- und Biopharma-Industrie.

Es stehen mehrere Leitfäden und Regelungen zur Verfügung, die die mikrobiologische Kontrolle in auf Sauberkeit kontrollierten Bereichen behandeln, einschließlich unter anderem der in der folgenden Liste genannten Dokumente:

- 1) European Commission EudraLex „The Rules Governing Medicinal Products in the European Union“ Volume 4, EU Guidelines for Good Manufacturing Practice, Medicinal Products for Human and Veterinary Use, Part II: Basic Requirements for Active Substances used as Starting Materials. Brüssel;
- 2) European Commission EudraLex „The Rules Governing Medicinal Products in the European Union“ Volume 4, EU Guidelines for Good Manufacturing Practice, Medicinal Products for Human and Veterinary Use, Annex 1 — Manufacture of Sterile Medicinal Products;
- 3) FDA Leitfaden für die Industrie — Sterile Medikamente, über aseptische Verarbeitung hergestellt — Aktuelle gute Herstellungspraxis. September;
- 4) Parenteral Drug Association (PDA) Technical Report (TR) No. 13 — Fundamentals of an Environmental Monitoring Program;
- 5) PDA Technical Report No. 69 — Bioburden and Biofilm Management in Pharmaceutical Manufacturing Operations;
- 6) PDA Technical Report No. 70 — Fundamentals of Cleaning and Disinfection Programs for Aseptic Manufacturing Facilities;
- 7) Pharmaceutical Microbiology Manual (PMM) Pharmaceutical Inspection Convention (PIC/S) PI 007-6 „Recommendation on the Validation of Aseptic Processes“;
- 8) United States Pharmacopeia (USP) <1116> Microbiological Control and Monitoring of Aseptic Processing Environments;
- 9) USP <1072> Disinfectants and Antiseptics,
- 10) Code of Federal Regulations (CFR) Title 21, Volume 8. Cite 21 CFR 820.70 — Production and Process Controls:
 - a) 21 CFR 211.42;
 - b) 21 CFR 211.25;
 - c) 21 CFR 211.28;
 - d) 21 CFR 211.113;
 - e) 21 CFR 211.25;
 - f) 21 CFR 211.28.

Diese Norm dient als Ergänzung zu den bestehenden Anleitungsdokumenten. Diese Norm beabsichtigt, ordentliche Wissenschaft in der Biokontaminationskontrolle zu bieten und Regulierungsbehörden zu ermutigen, sich für lebensfähige Mikroorganismen und die mikrobiologische Kontaminationskontrolle auf diese neue Norm zu beziehen.

Der normative Abschnitt dieser Norm bietet eine klare Anleitung und löst Konflikte und Verwirrung in spezifischen Bereichen der mikrobiologischen Kontaminationskontrolle, wie beispielsweise die Wahl der Methode zur Probenahme der umweltbezogenen Überwachung (EM) und wie die gesammelten Daten für die Tendenzanalyse zu verwenden sind.

Anhang E liefert eine Zusammenfassung der sich entwickelnden Technologien in der mikrobiologischen Kontaminationskontrolle und gibt insbesondere Anleitung zur angemessenen Verwendung und zur Rolle der Schnellen Mikrobiologischen Messung (en: rapid microbiological measurement, RMM) oder der Unmittelbaren Mikrobiologischen Erkennung (en: instantaneous microbiological detection, IMD).

Es gibt eine Vielzahl an Referenz-Anleitungsdokumenten von Industrieverbänden, darunter:

- PDA Technische Berichte;
- TR 13 Technischer Bericht Nr. 13 — Grundlagen eines umweltbezogenen Überwachungsprogramms;
- ISPE Baselines Guides;
- Produktionsstätten für sterile Produkte;
- risikobasierte Herstellung von pharmazeutischen Produkten (en: risk-based manufacture of pharmaceutical products, Risk-MaPP);
- feste orale Darreichungsformen;
- biopharmazeutische Produktionsstätten;
- PHSS Monograph;
- PHSS Technischer Monograph Nr. 20 Biokontamination.

A.2 Bewertung des Risikos/der Auswirkung

Für die Bewertung des Risikos/der Auswirkung siehe 4.1 bis 4.3.

Die Risiko-/Auswirkungsbewertung der pharmazeutischen Anwendung wird in EU GMP Anhang 1 in einem Leitfaden beschrieben. Kritische Bereiche, bezeichnet als Grad A, Grad B, Grad C und Grad D, sind für jede Phase der Herstellung steriler medizinischer Produkte angegeben.

Sollten die Ergebnisse einer OOS-Untersuchung zeigen, dass eine Ursachenanalyse erforderlich ist, sollte eine Korrekturmaßnahme Präventive Maßnahme (en: corrective action preventive action, CAPA) angewendet werden. Die CAPA sollte hinsichtlich der Auswirkung der mikrobiologischen Kontamination auf die Sicherheit und Effizienz des Produkts festgelegt werden. Die Effizienz jeglicher korrektiver/präventiver Maßnahmen sollte verifiziert werden.

A.3 Demonstration der Kontrolle

Für die Demonstration der Kontrolle siehe Abschnitt 5.

Die Grenzen für die verschiedenen Bereiche oder Grade sind in EU GMP Anhang 1 angegeben.

Angabe der Grenzen und Messergebnisse:

- Luftproben: CFU/m³;
- Sedimentationsplatten: CFU/Ø 90 mm/4 Stunden;
- Kontaktplatten: Ø 55 mm und CFU/Platte.

Anhang B (informativ)

Leitfaden für medizinische Life-Science-Geräteanwendungen

B.1 Einleitung

Dieser informative Anhang bietet eine Anleitung zur umweltbezogenen mikrobiologischen Überwachung in Produktionsbereichen für die Herstellung von medizinischen Geräten. EU-Medizingeräte-Richtlinien und damit verbundene Regelungen schreiben eine Risikobewertung einer Infektion des Empfängers durch das medizinische Gerät vor und das Risiko sollte so weit wie möglich eliminiert oder minimiert werden.

Die Anforderungen an die Patientensicherheit und die Zuversicht der Patienten und des medizinischen Personals bestimmen den Umfang der mikrobiologischen Kontaminationskontrolle in dem auf Sauberkeit kontrollierten Produktionsbereich. Die Art und Weise, in der ein medizinisches Gerät genutzt wird, bestimmt das akzeptable Maß an mikrobiologischer Kontamination und die Art(en) der betrachteten Mikroorganismen. Da die meisten medizinischen Geräte final sterilisiert werden, sollten die Risiken durch bestimmte Mikroorganismen wie etwa die Anwesenheit von Endotoxinen oder die Sporenbildung von Mikroorganismen sorgfältig berücksichtigt werden.

Die Verwendung präventiver Antibiotika kann darüber hinaus durch eine bessere mikrobiologische Kontaminationskontrolle medizinischer Produkte bis zum Ort der Nutzung reduziert werden.

Auch wenn kein spezifischer Leitfaden zur umweltbezogenen mikrobiologischen Überwachung in bestehenden Normen und Verordnungen für medizinische Geräte verfügbar ist, bieten die Life-Science-Verordnungen für die pharmazeutische und biopharmazeutische Industrie gute Referenzleitfäden, einschließlich:

- FDA-Anleitung — Aseptische Verarbeitung;
- EMA/PIC/s Anhang 1 — Sterile Medikamente;
- CEN 5408:2015 — Aseptische Verarbeitung von medizinischen Geräten.

Dieser informative Anhang behandelt die Lücke in dem Leitfaden für final sterilisierte medizinische Geräte.

B.2 Risikobewertung

B.2.1 Allgemeines

EN ISO 14971 [4] zur Risikobewertung medizinischer Geräte und EN ISO 13485 [36] zum Qualitätsmanagement medizinischer Geräte sind relevante anzuwendende Dokumente in der mikrobiologischen Kontrolle.

Um die verschiedenen Bereiche in der Produktionsstätte zu ermitteln, die entweder direkten oder indirekten Einfluss aus umgebenen Bereichen erhalten, ist es wichtig, den Prozessablauf und die Produktionsschritte zu analysieren. Siehe Abschnitt 4 zu Anforderungen an die Risikobewertung.

Es ist wichtig, die Auswirkung mikrobiologischer Verunreinigungen auf Folgendes zu identifizieren und zu berücksichtigen:

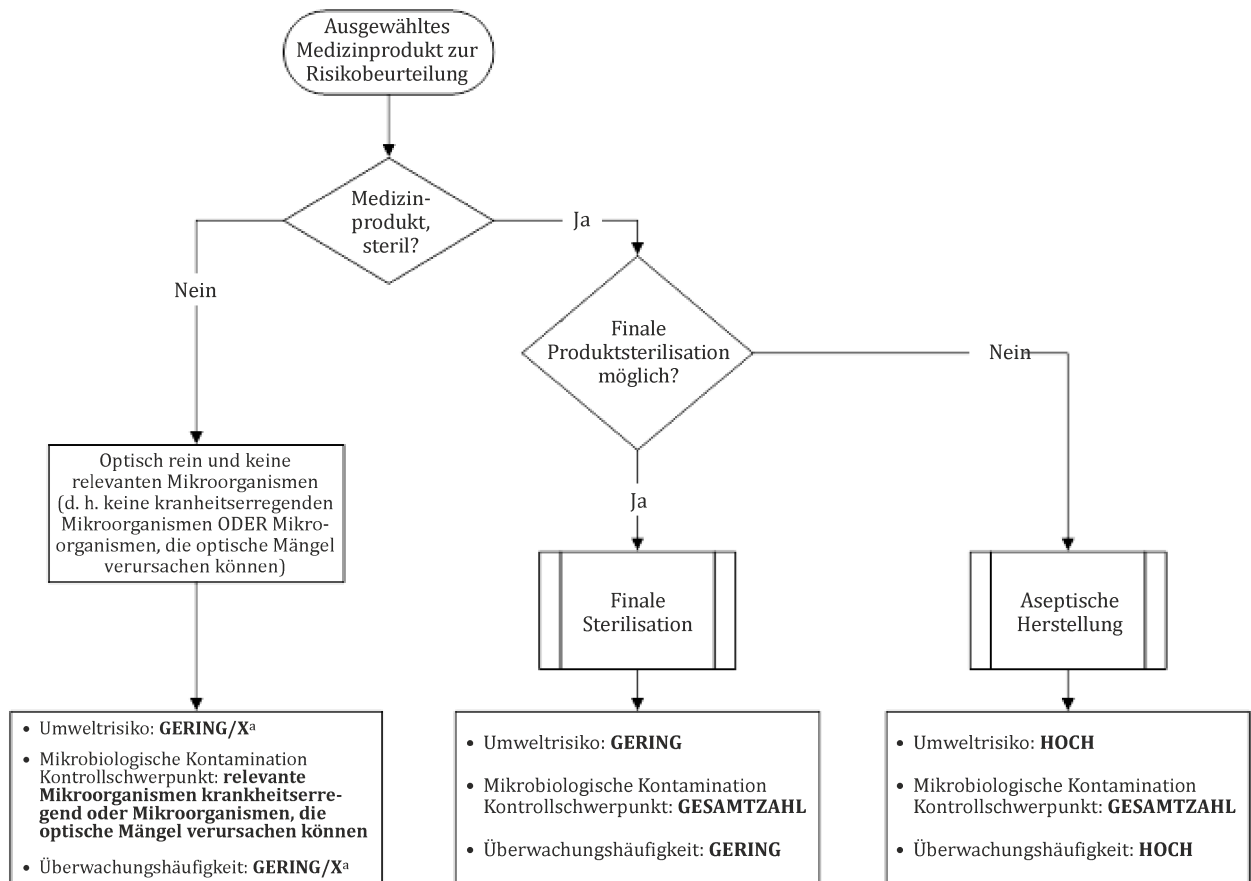
- Verwendungszweck/Verwendungsart;
- Patientenpopulation (betrachtete Mikroorganismen);
- implantiert und Stelle der Implantation (betrachtete Mikroorganismen);
- steril geliefert;
- vom Benutzer sterilisiert und welche Sterilisierungsmethode;
- Art der Desinfektion/Mittel;
- andere anzuwendende mikrobiologische Kontaminationskontrollen;
- Zeitraum, Größe und Fläche des medizinischen Geräts, das der Umgebung, in der Luft und auf Oberflächen, ausgesetzt ist.

Die folgenden Schritte sollten auf der Grundlage des Verständnisses der Art und Auswirkung mikrobiologischer Verunreinigungen an dem medizinischen Gerät ausgeführt werden:

- Dokumentation der Herstellungsprozessschritte und -orte, in/an denen mikrobiologische Kontamination auftreten kann;
- Identifizieren der Risiken und der Wahrscheinlichkeit des Auftretens und der Auswirkungen auf der Grundlage der Anforderungen an die Risikobewertung in EN ISO 14971;
- Identifizieren der geeigneten mikrobiologischen Kontrollen zur Eliminierung, Reduzierung oder Minimierung der Auswirkung auf das medizinische Gerät;
- Entwicklung eines geeigneten umweltbezogenen mikrobiologischen (EM) Überwachungsplans.

Das allgemeine Ziel besteht darin, die mikrobiologische Kontamination oder „Biobelastung“ des Produkts so weit wie möglich zu minimieren.

Bild B.1 zeigt ein Beispiel für die Risikobewertungserwägungen für sterile und nicht-sterile Produkte.



ANMERKUNG Der Faktor „X^a“ richtet sich nach dem Ursprung des betrachteten Mikroorganismus (menschlich oder aus der Umwelt) und der Beziehung zu der Art der Produktion (automatisch oder manuell); das Risiko kann unterschiedlich sein.

Bild B.1 — Beispiel einer mikrobiologischen Risikobewertung für ein medizinisches Geräteprodukt

Obwohl ausführliche Beispiele, die alle Arten von medizinischen Geräten und Herstellungsverfahren behandeln, nur schwer gegeben werden können, bieten die folgenden drei Beispiele eine gewisse Anleitung:

- 1) steril — finale Sterilisierung nach dem Abschluss des Herstellungsprozesses, siehe B.2.2;
- 2) steril — eine finale Sterilisierung ist nicht möglich B.2.3;
- 3) nicht steril B.2.4.

B.2.2 Beispiel 1: Steril — eine finale Sterilisierung eines verpackten Produkts ist möglich

B.2.2.1 Allgemeines

Beispielsweise ein Produkt für subkutane oder intravenöse Anwendungen.

B.2.2.2 Risikobewertung

Der Sterilisierungsprozess reduziert Mikroorganismen und Sporen um mindestens 6 log.

ANMERKUNG Endotoxine können in sterilisierten Produkten vorhanden sein und Fieber bei dem Empfänger des Produkts auslösen. Endotoxine sind mit der Zellstruktur gramnegativer Stämme verbunden und ein wichtiger Faktor in der persönlichen Hygiene.

B.2.2.3 Mikrobiologisches Kontrollverfahren

Die Aufrechterhaltung der Kontrolle der mikrobiologischen Gesamtzahl im Produktionsbereich ist ausreichend und basiert auf der korrekten technischen Leistung der Reinraumeinrichtung.

Darüber hinaus verhindert die Hygienekontrolle des Personals während des Betriebs die Übertragung gramnegativer Stämme.

B.2.2.4 Empfohlener mikrobiologischer Überwachungsplan

Der empfohlene mikrobiologische Überwachungsplan sollte die Gesamtzahl durch aktive Luftprobenahme und Oberflächenprobenahme mit Sedimentationsplatten beinhalten, die mit geringer Häufigkeit, zum Beispiel monatlich, vierteljährlich oder zweimal pro Jahr je nach Produktionstätigkeit ausgeführt werden sollte.

B.2.3 Beispiel 2: Steril — Keine finale Sterilisation möglich aufgrund der Produkteigenschaften

B.2.3.1 Allgemeines

Beispielsweise ein Produkt mit aktiven Inhaltsstoffen oder Hautgewebe für manuelle Transplantationsverfahren.

B.2.3.2 Risikobewertung

Jeder Mikroorganismus stellt ein potenzielles Risiko dar.

B.2.3.3 Mikrobiologisches Kontrollverfahren

Zusätzlich zur Kontrolle der Umgebung (Luft, Oberflächen) sollten alle Aktionen in dem Raum als potenzielles Risiko mikrobiologischer Kontamination betrachtet werden. Dies umfasst auch Menschen und Materialien, die während der Produktion den auf Sauberkeit kontrollierten Bereich betreten.

B.2.3.4 Empfohlener Überwachungsplan

Der empfohlene mikrobiologische Überwachungsplan sollte die Bestimmung der Gesamtzahl durch aktive Luftprobenahme und Oberflächenprobenahme mit Sedimentationsplatten und gegebenenfalls Kontaktplatten umfassen. Da Personal als hoher Risikofaktor gilt, sollten die Fingerspitzen und die Kleidung des Personals Teil des umweltbezogenen mikrobiologischen Überwachungsplans (siehe Tabelle B.2) unter Verwendung von Kontaktplatten und Wattestäbchen sein.

Darüber hinaus sollte die mikrobiologische Kontamination eingehender Materialien ebenfalls berücksichtigt werden, beispielsweise durch Probenahme während jeder Produktionsschicht.

Die mikrobiologische Überwachung sollte mit hoher Häufigkeit wie etwa einmal pro Schicht oder täglich je nach Produktionstätigkeit erfolgen.

B.2.4 Beispiel 3: Nicht-sterile Produkte

B.2.4.1 Allgemeines

Zum Beispiel Hautprodukte oder orale Medikamente.

B.2.4.2 Risikobewertung

Die Art der Krankheitserreger richtet sich nach der vorgesehenen Verwendung im menschlichen Körper.

Hautprodukte: Mikroorganismen, die Hautinfektionen auslösen, sind ein Risiko, wie beispielsweise: Schimmel oder *Staphylococcus aureus*. Das Hautmikrobiom schützt den Empfänger vor den meisten anderen Mikroorganismen.

Für die orale Medikation stellen Lebensmittelkrankheitserreger ein Risiko dar. Das Mikrobiom im Mund und im Verdauungstrakt schützt den Empfänger vor den meisten anderen Mikroorganismen.

B.2.4.3 Mikrobiologisches Kontrollverfahren

Normale Hygieneverfahren kontrollieren die Gesamtzahl. Die Überwachung der Gesamtzahl (hohe Werte) kontrolliert die Implementierung der Verfahren.

Eine Baseline-Studie für einzelne Mikroorganismen in dem Raum dient als Leitfaden für die Anwesenheit bestimmter betrachteter Mikroorganismen. Erfolgt im Anschluss eine Grundursachenanalyse, kann die Gefahr/das Risiko der Anwesenheit bestimmter betrachteter Mikroorganismen implementiert werden.

B.2.4.4 Empfohlener umweltbezogener mikrobiologischer (EM) Überwachungsplan

Kontrolle der Gesamtzahl durch regelmäßige Probenahme: Luft, Oberflächen und Sedimentationsplatten auf monatlicher Basis. Wenn das Risiko für einzelne betrachtete Mikroorganismen nicht im Produktionsprozess reduziert oder kontrolliert werden kann, wird eine Probenahme mit selektiven Verfahren empfohlen, um diese Mikroorganismen zu kontrollieren wie etwa bei Schimmel, *Staphylococcus aureus* oder coliformen Bakterien. Die Häufigkeit richtet sich nach dem Risikofaktor. So hat etwa die Herkunft der betrachteten Mikroorganismen, menschlich oder aus der Umgebung, einen Einfluss.

B.3 Erstellung der mikrobiologischen Kontrolle

B.3.1 Mikrobiologische Kontaminationsgrenzen

Die EU-Richtlinien für die umweltbezogene Überwachung der Kontamination während der Herstellung medizinischer Geräte sehen keine mikrobiologischen Grenzen vor.

Tabelle B.1 kann für die mikrobiologische Überwachung medizinischer Geräte in auf Sauberkeit kontrollierten Bereichen während des Betriebs angewendet werden.

Tabelle B.1 — Empfohlene Grenzen für die Überwachung der mikrobiologischen Kontamination in auf Sauberkeit kontrollierten Bereichen während der Herstellung medizinischer Geräte

Stufe	Luftprobenahme (cfu/m ³)	Sedimentplatten (Durchmesser 90 mm) (cfu/4h ^a)	Kontaktplatten (Durchmesser 55 mm) (cfu/Platte)	Handschuhabdruck 5 Finger (cfu/Handschuh)
1 ^b	< 1	< 1	< 1	< 1
2 ^b	10	5	5	5
3	100	50	25	n. a.
4	200	100	50	n. a.
Für die mikrobiologische Überwachung sollten geeignete Alarm- und Aktionsgrenzen festgelegt werden. Die betrieblichen Verfahrensanweisungen sollten die erforderlichen Korrekturmaßnahmen bei Überschreitung dieser Grenzen angeben.				
ANMERKUNG Hierbei handelt es sich um die Mittelwerte kultivierbarer lebensfähiger Mikroorganismen				
^a Einzelne Sedimentationsplatten können auf der Grundlage einer Risikobewertung für weniger als 4 Stunden ausgesetzt werden. ^b Diese Grenzen sind beispielsweise für die aseptische Verarbeitung steriler medizinischer Geräte wie etwa Gewebeprodukte relevant. Siehe EN ISO 13408-1, Aseptische Herstellung von Produkten für die Gesundheitsfürsorge.				

Die Ausgangswerte der mikrobiologischen Kontamination im Ruhezustand und anschließend im Betriebszustand sollten ermittelt werden, um die Alarm- und Aktionsgrenzen festzulegen. Der umweltbezogene mikrobiologische Überwachungsplan sollte festlegen, welche beanstandbaren Spezies überwacht werden sollten bzw. die Gesamtzahl und wie die Ergebnisse bewertet werden sollten (insbesondere negative Trends), und die erforderlichen Korrekturmaßnahmen angeben.

B.3.2 Zusätzliche Erwägungen zur mikrobiologischen Kontrolle

Die für die Produktion, die Montage und die Verpackung medizinischer Produkte genutzten Einrichtungen unterscheiden sich deutlich hinsichtlich der Größe und der Konfiguration, abhängig von der Art des medizinischen Geräts.

Neben dem normativen Teil dieser Norm sollten folgende Punkte besonders berücksichtigt werden:

- Böden, Wände und Deckenbeschichtungen sowie Zugang dazu für die Reinigung und die Wartung; beides gilt oberhalb und auf Arbeitshöhe. Da es üblich ist, in einem Reinraum mehrere Arbeitshöhen zu haben, z. B. Plattformen, sollten diese besonders berücksichtigt werden;
- HLK-Einrichtungen für die Kontrolle von sauberer Luft, Differenzdruck, Temperatur und relativer Luftfeuchte;
- Identifizierung von Isolaten in beanstandbarer Spezies von Interesse.

B.4 Demonstration der mikrobiologischen Kontrolle

B.4.1 Zählung als Teil der Messverfahren (Abschnitt 6)

Gemeinhin ist anerkannt, dass, wie bei anderen traditionellen Messverfahren, die Schätzung der mikrobiologischen Verunreinigungsgrade durch Instrumente und Verfahren beeinflusst werden kann, die für diese Zählungen verwendet werden. Daher sollte die Zählung der lebensfähigen Partikel aus den Proben nur über entsprechend validierte Verfahren durchgeführt werden. Siehe EN ISO 18593 [37] zu weiteren Anleitungen und zur Handhabung überwachener Platten und schwärmender Kolonien.

B.4.2 Überwachung durch Luftprobenahme

Es sind aktive Luft-Probenahmegeräte und/oder Sedimentationsplatten (inaktive Methode) zu verwenden, um Luft auf luftgetragene Mikroorganismen und entsprechend auf das Ansiedeln von Mikroorganismen zu prüfen.

Das Prüfvolumen einer aktiven Messung sollte mindestens 100 l betragen (oder mehr, je nach Grenze). Bei Sedimentationsplatten sollte die vom Hersteller empfohlene maximale Expositionszeit eingehalten werden, üblicherweise sind dies 4 Stunden, da ansonsten das Agar austrocknet.

Proben von Oberflächen werden unter Verwendung von Kontaktplatten oder Abstrichtupfern genommen. Bei der Probenahme sollte jede sekundäre oder Kreuzkontamination absolut vermieden werden. Während des Transports und der Lagerung der Proben sollte die Lebensfähigkeit der Mikroorganismen nicht beeinträchtigt werden.

B.4.3 Umweltbezogener mikrobiologischer (EM) Überwachungsplan — Anzahl der Messstellen

Die Überwachungsstellen sollten auf der Grundlage der Risikobewertung und nach 4.6.2 bestimmt werden. Für alle Stellen in auf Sauberkeit kontrollierten Bereichen sollten die aktive Luftprobenahme und die Oberflächenprobenahme berücksichtigt werden.

Wenn keine anderen Kriterien in der Risikoanalyse festgelegt sind, sollte die Anzahl der Messstellen im Verhältnis zu Tabelle A.1 aus ISO 14644-1 stehen.

Aktive Luftproben: 1/3 N (Partikel) und mindestens eine Messstelle.

Oberflächenproben: 1/3 N (Partikel) in jedem Arbeitsbereich, mit einer ausreichenden Menge für jeden Raum.

Tabelle B.2 bietet ein Beispiel für die Überwachung der mikrobiologischen Kontrolle eines Reinbereichs für ein Produkt mit einem hohen Risikopotenzial und in dem eine Person einen signifikanten Einfluss auf die Produktqualität hat.

Die Überwachung bezieht sich auf die Person, den Arbeitsbereich und die Luft um diesen spezifischen Reinbereich. Der Haaransatz der Person sollte als positive Kontrollstelle für die Medienkontrolle genutzt werden. In jedem Reinraum oder jedem Reinbereich sollte mindestens eine Kontrollstelle bestehen. Diese Art der Überwachung würde besonders wichtige Rückmeldungen als Teil der Schulung neuen Reinraum-personals liefern.

Tabelle B.2 — Beispiel für die mikrobiologische Probenahme einer in einem Reinraum tätigen Person

Mikrobiologische Untersuchung eines Arbeitsbereichs:		cfu/Platte	cfu/dm ²	Ergebnis
Umgebung:	Zentraler Bereich:			
	Rechter Arbeitsbereich:			
	Linker Arbeitsbereich:			
Person/-Hände:	Rechte Handfläche:			
	Daumen / Zeigefinger rechts:			
	Linke Handfläche:			
	Daumen / Zeigefinger links:			
Person/Stirn:	Haaransatz:			
Person/-Kleidung:	Brustbereich:			
Boden des Arbeitsbereichs:				
Innere Oberfläche des verwendeten Behälters (Arbeitsbereich):				

Mikrobiologische Untersuchung der Luft (aktive Luftprobenahme):

cfu/Platte:	cfu/[m ³]:	Ergebnis:
-------------	------------------------	------------------

Sedimentation (passive Luftprobenahme):

cfu/Platte:	Ergebnis:
-------------	------------------

B.5 Andere informative Anhänge für medizinische Geräteanwendungen

Die Grenze zwischen einem medizinischen Produkt und einem medizinischen Gerät ist bisweilen schwer zu bestimmen. Der informative Anhang A — Leitfaden für medizinische Life-Science-Geräteanwendungen kann daher nützlich für medizinische Geräte sein, wenn das Risiko und die Auswirkung einer mikrobiologischen Kontamination hoch sind.

Außerdem kann der informative Anhang D — Anleitung für Lebensmittelanwendungen in Anbetracht der mikrobiologischen Kontrollverfahren in der Lebensmittelherstellung für die betrachteten Mikroorganismen äußerst nützlich sein.

Anhang C (informativ)

Anleitung für Gesundheitswesen-/Klinikanwendungen

C.1 Einleitung

Auf Sauberkeit kontrollierte Bereiche sind im Gesundheitswesen und in Kliniken in Bereichen mit hohem Risiko sehr wichtig, wie beispielsweise, aber nicht darauf beschränkt, Operationssäle, Stationen für immungeschwächte Patienten, Isolationsbereiche, pränatale Stationen, Biosicherheitslaboratorien und andere Labors einschließlich Gewebe- und Blutlabors.

Die mikrobiologische Kontrolle in Operationssälen für infektionsanfällige Chirurgie wird bereits seit langem angewendet. Whyte et al. (1983) [58] empfahlen, dass die Luft im Wundbereich im Durchschnitt nicht mehr als 10 cfu je m³ im Laufe der Operation enthalten sollte. Heute ist dieser Wert für Operationen, die anfällig für Infektionen sind, international anerkannt, z. B. bei der orthopädischen und der Trauma-Chirurgie. Die Empfehlungen für allgemeine Operationssäle während der Operation liegen meist unter 100 cfu/m³.

Wenn kritische Prozessschritte durchgeführt werden, entsprechend der Gewebe-Richtlinie, zum Beispiel in Zusammenhang mit Knochenmark, können diese in einer mikrobiologischen Sicherheitswerkbank (en: microbiological safety cabinet, MBSC) innerhalb des Operationssaals ausgeführt werden.

Spezifische relevante Bezugsdokumente für das Gesundheitswesen und Krankenhausanwendungen sind:

- Normenreihe ISO 14644 zu Reinräumen und verbundenen kontrollierten Bereichen;
- EU PIC/S Anhang 1 GMP Leitfaden zur Herstellung steriler medizinischer Produkte;
- WHO-Leitfaden zu Infektionen an Operationswunden 2016;
- WHO-Leitfaden zur Untersuchung von Operationswunden SSI CCCC;
- Europäische Richtlinien und Normen, einschließlich Gewebe- und Blutrichtlinien;
- Zugelassene nationale Leitfäden;
- Leitfaden des Centre for Disease Control (CDC).

C.2 Erstellung der Kontrolle in einer Gesundheitswesen-/Krankenhausanwendung

Es ist wichtig, die Prozesse der Überwachung, Reinigung und Dekontamination sorgfältig zu berücksichtigen, um zu gewährleisten, dass alle Oberflächen ordnungsgemäß gereinigt und desinfiziert sind, insbesondere dort, wo spezielle multiresistente Mikroorganismen vorhanden sind. Infektionskontroll- und Überwachungsprogramme in Übereinstimmung mit den nationalen und WHO-Richtlinien sollten implementiert werden, um die Kontrolle zu erstellen und zu demonstrieren.