

Biokompatibilität von Medizinprodukten nach der maschinellen Aufbereitung in Reinigungs-Desinfektionsgeräten

H. Biering*, R. Glasmacher¹, M. Hermann², E. Schrader¹

Zur Bewertung der Biokompatibilität wurden für fünf typische Prozesschemikalien, welche zur automatischen Aufbereitung von Medizinprodukten zur Anwendung kommen, in einem abgestuften Versuchsprogramm die Zytotoxizität und das Hämolysepotential experimentell ermittelt. Die Untersuchungen zeigen, dass bestimmte Inhaltsstoffe der Prozesschemikalien, wie mikrobizide Wirkstoffe oder nicht-ionische Tenside, die zytotoxischen und hämolytischen Eigenschaften der Produkte wesentlich beeinflussen. Für Prozesschemikalien mit diesen Inhaltsstoffen wird empfohlen, im Rahmen der Validierung die Verschleppung dieser Produkte in das Nachspülwasser zu bestimmen und basierend auf den Ergebnissen die Frequenz der Routinekontrollen des Nachspülwassers festzulegen.

Einleitung

Bei der maschinellen Aufbereitung von Medizinprodukten wird eine Effektivität des Spülprozesse gemäß DIN EN ISO 15883 gefordert, welche gewährleistet, dass die Konzentration der verwendeten Prozesschemikalien unterhalb einer potentiell schädlichen Grenze liegt (1). Diese Grenzwerte sollen vom Hersteller oder Lieferanten der Prozesschemikalien festgelegt werden, wobei dieser Standard die Methoden zu deren Ermittlung offen lässt. Andererseits fordert die Europäische Richtlinie für Medizinprodukte (2) für den Markteintritt von Medizinprodukten unter anderem die Übereinstimmung von Sicherheitsüberprüfungen mit den jeweils relevanten Normen. Folgerichtig muss auch jedes aufbereitete Medizinprodukt alle sicherheitsrelevanten Eigenschaften wie das Originalprodukt aufweisen. Die wechselseitige Verträglichkeit (Bio-

kompatibilität) zwischen den eingesetzten Werkstoffen und menschlichem Gewebe sowie Körperflüssigkeiten kann unter Verwendung der Normenserie DIN EN ISO 10993 «Biologische Beurteilung von Medizinprodukten» überprüft und bewertet werden. Die zu bewertenden Parameter hängen von der Art des vorgesehenen Kontaktes des Medizinproduktes mit dem menschlichen Körper und der Kontaktzeit ab. Hieraus ergeben sich gemäß des Teil 1 dieser Norm «Beurteilungen und Prüfungen im Rahmen eines Risikomanagementsystems» (3) für die Mehrzahl der in Reinigungs-Desinfektionsgeräten (RDG) aufbereiteten Medizinprodukte Biokompatibilitäts-Prüfungen unter Berücksichtigung der Zelltoxizität, des Sensibilisierungspotentials, der Reizwirkung und gegebenenfalls der Häkompatibilität sowie der systemischen Toxizität. Während einige der Parameter entsprechende Testungen erfordern, sind andere Parameter anhand vorhandener Daten bewertbar. Bei der Validierung automatischer Prozesse im RDG zur Aufbereitung von Medizinprodukten wird die Restmenge an Prozesschemikalien im Nachspülwasser entweder mittels Leitfähigkeit bei alkalischen Reinigungsprozessen oder mittels analytischer Verfahren bei Verwendung von Neutralreinigern bestimmt. Diese Vorgehensweise basiert auf Kalkulationen zur Verdünnung der Prozesschemikalien während des Prozessverlaufes (4, 5) im RDG sowie Bestätigungen der Biokompatibilität der berechneten Restmengen durch den Hersteller der Prozesschemikalien.

Im Rahmen der vorliegenden Untersuchungen werden für ausgewählte Prozesschemikalien, welche bei thermischen oder chemo-thermischen Aufbereitungsverfahren zur Anwendung kommen können, die Ergebnisse von Zytotoxizitäts-

SCHLÜSSELWÖRTER

- Instrumentenaufbereitung
- Biokompatibilität
- Reinigung
- Desinfektion

und Hämolysetest (als Parameter der Häkompatibilität) vorgestellt. Hierbei werden zunächst die Zytotoxizitäts- und Hämolyse-Grenzkonzentrationen der Prozesschemikalien in verdünnten Lösungen in beiden Testmodellen ermittelt und dann der Einfluss der Interaktion mit relevanten Materialien der aufzubereitenden Medizinprodukte auf die Zytotoxizität unter Laborbedingungen und im Aufbereitungsprozess bestimmt. Die ermittelten Ergebnisse werden in Relation zu den kalkulierten Restmengen der Prozesschemikalien im Nachspülwasser aus Verschleppungen der Spülzyklen diskutiert.

Material und Methoden

Untersuchte Produkte

Folgende Prozesschemikalien zur maschinellen thermischen und chemo-thermischen Aufbereitung von Medizinprodukten wurden untersucht:

- Produkt A: Flüssiger mildalkalischer Reiniger, enthält Phosphate, Silikate,

* Holger Biering, Gladiolenstrasse 19, D-41516 Grevenbroich
E-Mail: holger.biering@web.de

¹ Ecolab Deutschland GmbH, Düsseldorf, Deutschland

² Henkel AG & Co KGaA, Düsseldorf, Deutschland

Tab.1: Berechnete Konzentration an Prozesschemikalien im Nachspülwassers des Reinigungs-Desinfektionsgerät bei 5 % und 10 % Verschleppung nach (5)

	Spülflotten-Verschleppung	Prozessschritte				
		Vorspülen	Reinigen	Neutralisieren oder chemo-thermische Desinfektion	Zwischenspülen	Thermische Desinfektion oder Schlusspülung
Reiniger 5 ml/l	5 %	0 ppm	5000 ppm	250 ppm	12,5 ppm	0,6 ppm
	10 %	0 ppm	5000 ppm	500 ppm	50 ppm	5 ppm
Neutralisator 3 ml/l	5 %	0 ppm	0 ppm	3000 ppm	150 ppm	7,5 ppm
	10 %	0 ppm	0 ppm	3000 ppm	300 ppm	30 ppm
Desinfektionsmittel 12 ml/l	5 %	0 ppm	0 ppm	12000 ppm	600 ppm	30 ppm
	10 %	0 ppm	0 ppm	12000 ppm	1200 ppm	120 ppm

Alkalien und Korrosionsinhibitoren, Einsatzkonzentration: 5 ml/l.

- Produkt B: Flüssiger Neutralreiniger, enthält nichtionische Tenside, Enzyme, Glykole und Lösungsvermittler, Einsatzkonzentration: 5 ml/l.
- Produkt C: Flüssiges Neutralisationsmittel, enthält wässrige Zitronensäurelösung, Einsatzkonzentration: 3 ml/l.
- Produkt D: Flüssiges Neutralisations- und Reinigungsmittel, enthält Phosphorsäure-Lösung, Einsatzkonzentration: 3 ml/l.
- Produkt E: Flüssiges Desinfektionsmittel, enthält 20 % Glutaral, Einsatzkonzentration: 12 ml/l

Berechnungen zur theoretischen Konzentration im Schlusspülwasser

Im Prozess der Aufbereitung von Medizinprodukten in Reinigungs-Desinfektionsgeräten kommt es durch Hohlräume im Spülgut und im RDG sowie durch anhaftende Spülwasserreste am Medizinprodukt zur Verschleppung von Prozesschemikalien in das Nachspülwasser. Im Allgemeinen wird von 5 %, in seltenen Fällen von 10 % Verschleppung in den einzelnen Prozessschritten ausgegangen (4, 5). Die in (5) angegebenen theoretischen Restmengen für Reiniger bei einer Einsatzkonzentration von 5 ml/l und Neutralisator bei einer Einsatzkonzentration von 3 ml/l wurden ergänzt durch analoge Berechnungen für das Desinfektionsmittel bei einer Einsatzkonzentration von 12 ml/l (Tabelle 1), wobei an Stelle der Neutralisation der Desinfekti-

onsschritt kalkuliert wurde. Die berechneten Restmengen an Prozesschemikalien bei 10 % Verschleppung können als Maximalmengen angesehen werden (5). Weitere Prozessschritte, wie beispielsweise Zwischenspülen oder Neutralisation vor der Desinfektion, führen zur Verringerung der berechneten Menge an Prozesschemikalien im Nachspülwasser. Weiterhin ist zu berücksichtigen, dass im Falle einer alkalischen Reinigung mit anschließender Neutralisation durch die Neutralisationsreaktion die Restmengen ebenfalls verringert werden.

Zytotoxizitäts-Test

Zur Untersuchung möglicher zytotoxischer Effekte wurden gemäß DIN EN ISO 10993-5 (6) in vitro Zytotoxizitätstests durchgeführt.

Im Zellkulturmedium (Dulbeccos Modified Eagle Medium mit 10 % Kälberserum, 2 % Penicillin/Streptomycin) werden Balb/3T3 A31 Mäusefibroblasten angezüchtet und in Mikrotiterplatten in einer Dichte von ca. 2000 Zellen/well eingesät und 48 h inkubiert (6). Als Kontrolle dient Zellkulturmedium (Negativkontrolle) sowie eine 0,01 %ige Lösung von Natriumlaurylsulfat (Positivkontrolle). Eine Reduktion der Zellviabilität um 30 % und mehr wird gemäß DIN EN ISO 10993-5 (6) als zytotoxisch bewertet.

Grenzkonzentrationen in Lösungen

Zur Bestimmung der zytotoxischen Grenzkonzentration werden Lösungen der Untersuchungsprodukte in abgestuften

Konzentrationen in Zellkulturmedium hergestellt. Das Zellkulturmedium in den Mikrotiterplatten wird gegen die Lösungen der Untersuchungsprodukte ausgetauscht. Die Viabilität der Zellkulturen wird 24 h nach der Substanzapplikation mit Hilfe des MTT-Test (7) bestimmt. Hierzu werden Sechsfach-Bestimmungen durchgeführt.

Zytotoxizität auf Prüfkörpern

Zur Bestimmung des Einflusses der Prozesschemikalien auf Materialien, welche zur Herstellung von Medizinprodukten verwendet werden, kommen 6 cm lange Schlauchstücke aus Silikon mit einem Innendurchmesser von 10 mm und einer Wandstärke von 2 mm als Prüfkörper zum Einsatz (Lieferant: VWR International, Bestellnummer 228-0730).

Unter Laborbedingungen werden diese Prüfkörper in jeweils 18 ml verdünnte Lösungen der Untersuchungsprodukte 15 Minuten bei Raumtemperatur gespült. Die Lösungen der Untersuchungsprodukte werden mit vollentsalztem sterilem Wasser hergestellt. Nach Entnahme der Prüfkörper aus der Lösung werden diese halb stehend für 30 Minuten luftgetrocknet. Die Prüfkörper wurden gemäß den Vorgaben der DIN EN ISO 10993-12 mit Zellkulturmedium extrahiert (8). Zu jedem Prüfpunkt wird eine Doppelbestimmung durchgeführt. Ein unbehandelter Prüfkörper wird als Negativkontrolle in die weiteren Untersuchungen einbezogen. Analog zur Versuchsdurchführung bei der Bestimmung der Grenzkonzentration wird das Zellkulturmedium gegen die Extrak-

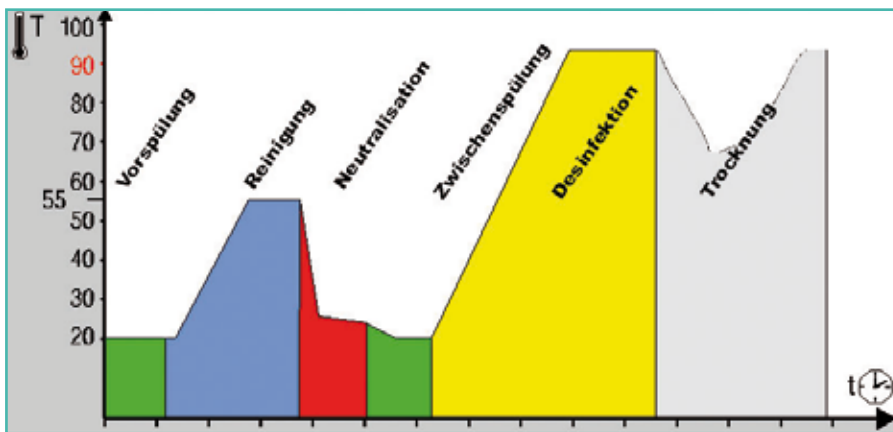


Abb. 1: Temperatur und Zeitverlauf der Prozessschritte bei der thermischen Aufbereitung im Reinigungs-Desinfektionsgerät

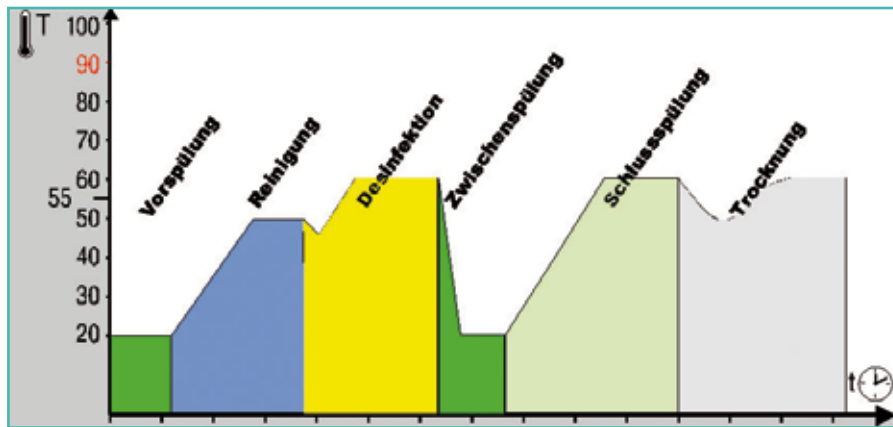


Abb. 2: Temperatur und Zeitverlauf der Prozessschritte bei der chemo-thermischen Aufbereitung im Reinigungs-Desinfektionsgerät

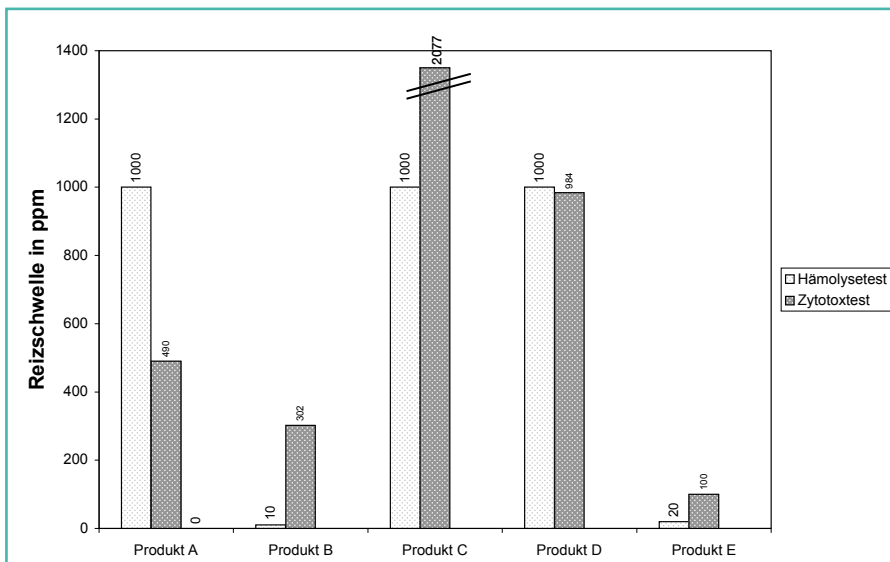


Abb. 3: Grenzkonzentrationen der Prüfprodukte in verdünnten Lösungen im Zytotoxizitäts- und Hämolysetest

tions-Lösung ausgetauscht. Die Viabilität der Zellkulturen wird 24 h nach der Substanzapplikation mit Hilfe des MTT-Test (7) bestimmt. Hierzu werden Sechsfach-Bestimmungen durchgeführt.

Unter Praxisbedingungen im Aufbereitungsprozess werden die Prüfkörper in ein Reinigungs/Desinfektionsgerät G7836 der Firma Miele platziert und einem thermischen Aufbereitungsprozess mit den

Prozessschritten gemäß Abbildung 1 bzw. einem chemo-thermischen Aufbereitungsprozess mit den Prozessschritten gemäß Abbildung 2 jeweils ohne den Trocknungsschritt unterzogen.

Im thermischen Aufbereitungsprozess kommen die Reiniger Produkt A und Produkt B in Kombinationen mit den Neutralisationsmitteln Produkt C und Produkt D zum Einsatz. Im chemo-thermischen Aufbereitungsprozess wird im Reinigungsschritt das Produkt B und im Desinfektionsschritt das Produkt E verwendet. Nach Abschluss des Aufbereitungsprozesses werden die Prüfkörper aus dem RDG entnommen, halb stehend für 30 Minuten luftgetrocknet und anschließend analog zu den Untersuchungen unter Laborbedingungen extrahiert und die Viabilität der Zellkulturen ermittelt. Ein unbehandelter Prüfkörper wird als Negativkontrolle in die weiteren Untersuchungen einbezogen.

Hämolysetest

Der Hämolysetest wurde als Parameter zur Untersuchung der Hämokompatibilität herangezogen. Zur Bestimmung des hämolytischen Potentials werden Lösungen der Untersuchungsprodukte in abgestuften Konzentrationen unter Verwendung von vollentsalztem sterilem Wasser hergestellt.

Der Hämolysetest wird gemäß ASTM Standard F 756-00 durchgeführt (9). Die Suspension roter Blutzellen wird erhalten aus Humanblut gesunder freiwilliger Probanden nach Entfernung des Plasmas und Waschen in Ca- und Mg-freier Phosphat-gepufferter Salzlösung (PBS). Die Suspension wird eingestellt auf 5×10^7 Erythrozyten/ml PBS. Die Lösungen der Untersuchungsprodukte werden in Mikrotiterplatten in den abgestuften Konzentrationen vorgelegt, danach die Erythrozytensuspension zugegeben und bei 37 °C für 15 Minuten inkubiert. Nach einem Zentrifugationschritt bei 700 g für 15 Minuten wird der Überstand in eine weitere Mikrotiterplatte überführt und die Adsorption photometrisch bei 540/690 nm gemessen. Als Totalhämolyse wird die quantitative Lyse der Erythrozyten nach Zugabe von destilliertem Wasser definiert. Das hämolytische Potential wird ermittelt aus dem prozentualen Anteil an Hämoglobin welches freigesetzt wurde bezogen auf die gesamte Hämoglobin-Menge, welche zu Beginn des Testes vorhanden ist (freie Hämoglobin-Konzentration/gesamte Hämoglobin-Konzentration x 100 %). Eine Hämolyse von 2 % über der Negativkontrolle wird als hämolytisch bewertet.

Ergebnisse

Bestimmung der Grenzkonzentrationen der Prozesschemikalien in Lösungen

Die Grenzkonzentrationen der untersuchten Produkte variieren sowohl im Zytotoxizitätstest als auch im Hämolysetest sehr stark in Abhängigkeit von ihrer Zusammensetzung (Abbildung 3). Die Neutralisationsmittel, Produkte C und D, zeigen sowohl im Zytotoxizitätstest als auch im Hämolysetest vergleichsweise hohe Grenzkonzentrationen mit Werten von etwa 1000 ppm oder höher. Die Werte beider Reiniger liegen in vergleichbarer Größenordnung im Zytotoxizitätstest mit 302 ppm und 490 ppm. Im Hämolysetest unterscheiden diese sich jedoch wesentlich in ihrer Toleranz gegenüber roten Blutkörperchen. Während für den alkalischen Reiniger (Produkt A) ein vergleichsweise hoher Schwellwert von 1000 ppm ermittelt wurde, lag dieser für den Neutralreiniger (Produkt B) um zwei Zehnerpotenzen niedriger bei 10 ppm. Erwartungsgemäß wurden für das Desinfektionsmittel (Produkt E) in beiden Tests niedrige Grenzkonzentrationen mit 100 ppm im Zytotoxizitätstest und 20 ppm im Hämolysetest ermittelt.

Bestimmung der Zytotoxizität der Prozesschemikalien auf Prüfkörpern

Zur Ermittlung der Zytotoxizität von Resten der Prozesschemikalien auf Silikon-Prüfkörpern im Laborversuch wurden für die Prüfprodukte Konzentrationen gewählt, welche einer kalkulierten zehnprozentigen Verschleppung des Produktes in das letzte Spülwasser des RDG plus einem Sicherheitszuschlag entsprechen (Abbildung 4). Für alle Prüfprodukte liegt die ermittelte Zellviabilität bei den eingesetzten Konzentrationen im fiktiven Schlusspülwasser in der Größenordnung des unbehandelten Prüfkörpers und oberhalb des im Standard DIN EN ISO 10993-5 (6) angegebenen Akzeptanzwerts von 70 % überlebender Zellen. Dies bedeutet, dass alle Prüfprodukte unter diesen Bedingungen nicht zytotoxisch sind.

Untersuchungen mit Silikonprüfkörpern in einem Reinigungs-Desinfektionsgerät zeigen, dass im thermischen Aufbereitungsprozess sowohl die Kombination des alkalischen Reinigers (Produkt A) als auch des enzymatischen Neutralreinigers (Produkt B) mit den Neutralisationsmitteln Basis von Zitronensäure (Produkt C) sowie Phosphorsäure (Produkt D) keine

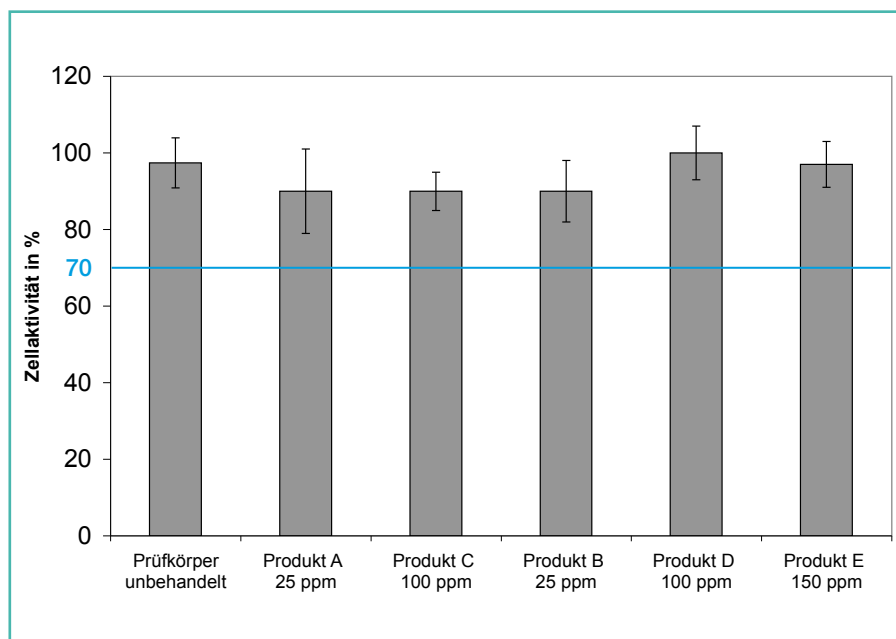


Abb. 4: Zytotoxizitäts-Prüfungen an Silikon-Prüfkörpern nach Kontakt mit verdünnten Lösungen der Prüfprodukte

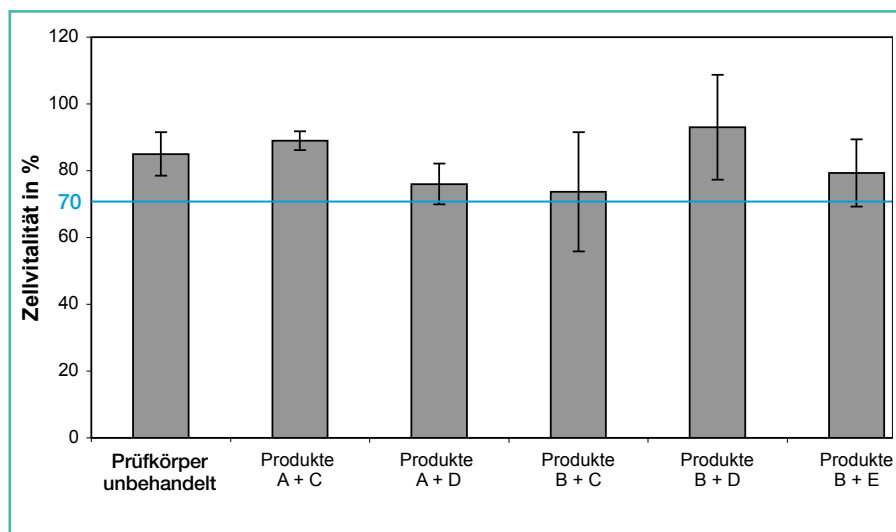


Abb. 5: Zytotoxizitäts-Prüfungen an Silikon-Prüfkörpern nach einmaliger Aufbereitung im Reinigungs-Desinfektionsgerät

ausgeprägten zytotoxischen Effekte im Vergleich zum unbehandelten Prüfkörper zeigen und die ermittelten Ergebnisse der Zellviabilität oberhalb des Zielwertes von 70 % überlebender Zellen liegen (Abbildung 5). Silikon-Prüfkörper, welche in einem chemothermischen Aufbereitungsprozess unter Verwendung eines enzymatischen Neutralreinigers (Produkt B) und eines Desinfektionsmittels auf der Basis von Glutaral (Produkt E) behandelt wurden, zeigten ebenfalls eine Zellviabilität oberhalb der 70 % Marke.

Somit sind die Reste der Prüfprodukte und der gegebenenfalls entstandenen Reaktionsprodukte, entstanden beispielsweise durch die Neutralisation, unter den gewählten Prüfbedingungen als nicht zytotoxisch einzustufen.

Diskussion

Wieder verwendbare Medizinprodukte dürfen durch den Aufbereitungsprozess keine Veränderungen der Eigenschaften erhalten, welche ihre Funktionalität und/

oder Verträglichkeit mit menschlichem Gewebe bei der Anwendung beeinträchtigen. Rückstände von Prozesschemikalien, welche nach dem Aufbereitungsprozess gegebenenfalls am Medizinprodukt verbleiben, müssen unterhalb einer potentiell schädlichen Grenze liegen, welche unter anderem durch deren Biokompatibilität determiniert wird.

Zur Bewertung der Biokompatibilität ist gemäß DIN EN ISO 10993-1 für die Mehrzahl der wieder verwendbaren Medizinprodukte unter Berücksichtigung der Art des vorgesehenen Kontaktes mit menschlichem Gewebe und der Kontaktzeit die Reizwirkung der Prozesschemikalien, deren Sensibilisierungspotential, deren Zelltoxizität und deren Hämokompatibilität sowie gegebenenfalls systemische Toxizität zu berücksichtigen (3).

Für die meisten Inhaltsstoffe von Prozesschemikalien liegt umfangreiches Datenmaterial bezüglich ihrer toxikologischen Eigenschaften vor und kann aus öffentlichen Datenbanken, der Literatur oder vom Hersteller der Chemikalie bezogen werden.

Basierend auf diesen toxikologischen Daten der Inhaltsstoffe kann der Fachmann in einer Risikoanalyse das Potential der Mischung dieser Inhaltsstoffe hinsichtlich der Reizwirkung, der Sensibilisierung und systemischer Toxizität der Prozesschemikalie berechnen und bewerten.

Die zytotoxischen Eigenschaften und das Hämolysepotential der Prozesschemikalien müssen dagegen experimentell ermittelt werden.

Die im Rahmen unserer Untersuchungen erzielten Ergebnisse deuten darauf hin, dass bestimmte Inhaltsstoffe die zytotoxischen Eigenschaften und das Hämolysepotential der ausgewählten Prozesschemikalien zur automatischen Aufbereitung von Medizinprodukten dominieren.

Während die in Neutralisationsmitteln eingesetzten Säuren, Zitronensäure und Phosphorsäure, sowie die im alkalischen Reiniger verwendeten Inhaltsstoffe in den relevanten Konzentrationen in der verdünnten Lösungen mittlere bis hohe Werte für die Grenzkonzentrationen im Zytotoxizitätstest und im Hämolysetest aufweisen und somit keine oder geringe zytotoxischen und hämolytischen Effekte zeigen, sind einige Inhaltsstoffe von Neutralreinigern und Desinfektionsmitteln kritisch zu bewerten. Dies betrifft hinsichtlich der Zytotoxizität und des Hämolyse-Potentials insbesondere Desinfektionsmittelwirk-

stoffe, wie Glutaral, und nicht-ionische Tenside bei denen Werte für die Grenzkonzentrationen von kleiner 30 ppm für die Zytotoxizität und kleiner 5 ppm für die Hämolyse bezogen auf den relevanten Inhaltsstoff ermittelt wurden.

Vergleichbare Werte hinsichtlich des zytotoxischen Potentials von nicht-ionischen Tenside wurden auch in Prüfungen von M. Zottmann und B. Becker (10) in einem zu unseren Untersuchungen modifizierten Testverfahren ermittelt. Nachweisbare Effekte auf die Viabilität der Zellen bei Einsatz eines Klarspülers auf der Basis nichtionischer Tenside wurden in diesen Prüfungen bis zu einer Konzentration von 5 ppm nachgewiesen.

Beim Vergleich der Werte für die Grenzkonzentrationen der Zytotoxizität und der Hämolyse der Prozesschemikalien mit deren kalkulierten Konzentrationen im Schlusspülwasser bei Verschleppungen von bis zu 10 % der Spülflotte gemäß Tabelle 1 zeigt sich, dass für den alkalischen Reiniger (Produkt A) und die Neutralisationsmittel (Produkte C und D) die erwarteten Werte im Nachspülwasser zwei bis drei Zehnerpotenzen niedriger liegen als die zytotoxischen und hämolytischen Grenzkonzentrationen. Dies wird auch in den Versuchen zur Zytotoxizität mit Silikon-Prüfkörpern sowohl im Labor als auch im RDG bestätigt, wo erwartungsgemäß keine Effekte ermittelt wurden. Somit ist beim Einsatz dieser Produkte zur Aufbereitung von Medizinprodukten ein ausreichender Sicherheitsspielraum gegeben, welcher größeren Zeitabstände in der Routinekontrolle zur Überprüfung des Nachspülwassers im RDG nach erfolgreicher Validierung des Prozesses zulässt.

Im Falle des enzymatischen Reinigers auf der Basis von nicht-ionischen Tensiden (Produkt B) liegt die im letzten Spülwasser kalkulierte Konzentration bei 10 % Verschleppung gemäß Tabelle 1 ebenfalls unterhalb der zytotoxischen und hämolytischen Grenzkonzentrationen, der Sicherheitsspielraum ist jedoch mit 1,5 Zehnerpotenzen für die Zytotoxizität und kleiner einer Zehnerpotenz für das Hämolysepotential wesentlich geringer. In den Versuchen mit Silikon-Prüfkörpern im Labor beim Einsatz des Neutralreinigers allein und im RDG bei Verwendung des Neutralreinigers in Kombination mit Neutralisationsmitteln wurde bestätigt, dass die den Prüfkörpern anhaftenden Reste der Prozesschemikalien unter den angewandten Versuchsbedingungen nicht zytotoxisch

sind. Aufgrund des geringen Sicherheitspielraumes hinsichtlich des Hämolysepotentials sollte in der Praxis bei der Validierung des RDG die Verschleppung ermittelt und auf deren Grundlage unter Berücksichtigung der aufzubereitenden Medizinprodukte der Zeitraum der Routinekontrollen festgelegt werden.

Der Wirkmechanismus hochwirksamer mikrobizider Wirkstoffe, wie beispielsweise Glutaral, basiert auf einer chemischen Interaktion mit Bestandteilen von Zellen. Die ermittelten Werte für die zytotoxische und hämolytische Grenzkonzentration für das Desinfektionsmittel auf der Basis von Glutaral (Produkt E) liegen somit erwartungsgemäß niedrig, im Falle des hämolytischen Potentials sogar unterhalb der gemäß Tabelle 1 für das letzte Spülwasser kalkulierten Konzentration bei 5 % Verschleppung. In den Versuchen mit Silikon-Prüfkörpern im Labor beim Einsatz des Desinfektionsmittels allein und im RDG bei Verwendung des Neutralreinigers (Produkt B) in Kombination mit dem Desinfektionsmittel wurde nachgewiesen, dass die den Prüfkörpern anhaftenden Reste der Prozesschemikalien unter den angewandten Versuchsbedingungen nicht zytotoxisch sind. Chemo-thermische Prozesse werden in der Praxis überwiegend zur Aufbereitung von thermolabilen Medizinprodukten, wie beispielsweise flexiblen Endoskopen oder Anästhesiematerial, verwendet. Der Einsatz dieser Medizinprodukte erfolgt an intakter Haut oder Schleimhaut, sodass die hämolytischen Eigenschaften in der Bewertung nicht dominant eingestuft werden müssen. Sollten jedoch Medizinprodukte mit Blutkontakt in diesen Verfahren aufbereitet werden, sind aus unserer Sicht beim Hersteller des Desinfektionsmittels entsprechende Freigaben unter Berücksichtigung der hämolytischen Eigenschaften der Produkte zu erfragen.

In der Praxis erfolgt die chemothermische Aufbereitung überwiegend unter Verwendung eines Reinigers auf der Grundlage nicht-ionischer Tenside in Kombination mit einem Desinfektionsmittel. Aufgrund der Sicherheitsspielräume hinsichtlich des zytotoxischen Potentials sowohl des Reinigers als auch des Desinfektionsmittels sollte in der Praxis bei der Validierung des Verfahrens im RDG die Verschleppung ermittelt und auf deren Grundlage der Zeitraum der Routinekontrollen festgelegt werden.

Das in unseren Untersuchungen angewandte stufenweise Verfahren der Ermittlung von Grenzkonzentrationen hinsichtlich der zytotoxischen und hämolytischen Eigenschaften von Prozesschemikalien in Lösungen kombiniert mit Untersuchungen an Prüfkörpern im Labor unter Verwendung einer kalkulierten Konzentration im Nachspülwasser bei 10 % Verschleppung plus Sicherheitsaufschlag ergänzt durch Versuche im RDG mit Prüfkörpern unter praktischen Bedingungen ist ein Modell, welches unter Berücksichtigung der Bewertung von Inhaltsstoffen hinsichtlich Sensibilisierung und Reizwirkung eine realitätsnahe Aussagen zur Biokompatibilität von Produkten zulässt.

In weiteren Untersuchungen sollte ermittelt werden, ob das Modell mit Prüfkörpern, welches zur Bestimmung des zytotoxischen Potentials verwendet wurde, auch auf den Hämolysetest übertragbar ist. Weiterhin sollte die Palette der Prüfkörper um weitere Materialien, welche zur Herstellung von Medizinprodukten zum Einsatz kommen, wie Metalle oder andere Kunststoffe, erweitert werden.

Einschränkend ist festzustellen, dass das Modell mit Prüfkörpern im Labormaßstab lediglich den Effekt einer einmaligen Anwendung der Prozesschemikalie auf das Medizinprodukt simuliert. Alterungseffekte von Kunststoffen sowie die Penetration der Inhaltsstoffe von Prozesschemikalien in das Medizinprodukt, welche im Reinigungs- und/oder Desinfektionsschritt bei erhöhter Temperatur und Konzentration der Prozesschemikalien auftreten können und einen potentiellen Einfluss auf die Biokompatibilität haben, sollten in weiteren Untersuchungen überprüft werden. ■

Literatur

- 1 DIN EN ISO 15883-1: Reinigungs-Desinfektionsgeräte-Teil 1: Allgemeine Anforderungen, Begriffe und Prüfverfahren; Beuth Verlag GmbH, Berlin; 2006.
- 2 Richtlinie 93/42/EWG des Rates vom 14. Juni 1993 über Medizinprodukte (ABl. EG Nr. L 169, 12.7.1993).
- 3 DIN EN ISO 10993-1: Biologische Beurteilung von Medizinprodukten-Teil 1: Beurteilungen und Prüfungen im Rahmen eines Risikomanagementsystems; Beuth Verlag GmbH, Berlin; 2009.
- 4 Glasmacher R: Bestimmung von Restchemikalien im Rahmen der Validierung, *aseptica* 2006; 12(2): 18–21.
- 5 Arbeitskreis Instrumentenaufbereitung: AKI-Stellungnahme zu tolerierbaren Rückständen auf aufbereiteten Medizinprodukten. [www.a-k-i.org/Aktuelle Themen/Veröffentlichungen](http://www.a-k-i.org/Aktuelle%20Themen/Ver%C3%B6ffentlichungen) 2006.
- 6 EN ISO 10993-5: Biologische Beurteilung von Medizinprodukten-Teil 5: Prüfungen auf In-vitro-Zytotoxizität; Beuth Verlag GmbH, Berlin; 2009.
- 7 Mosmann T, Rapid colorimetric assay for cellular growth and survival: application to proliferation and cytotoxicity assay, *J. Immunol. Meth.* 1983; 65: 55–63.
- 8 EN ISO 10993-12: Biologische Beurteilung von Medizinprodukten-Teil 12: Probenvorbereitung und Referenzmaterialien; Beuth Verlag GmbH, Berlin; 2009.
- 9 ASTM F 756-00: Standard practice for assessment of hemolytic properties of materials. ASTM Committee F-4 on Medical and Surgical Material, West Conshohocken, PA 19428-2959, United States, 2000.
- 10 Zottmann M, Becker B: Neue Wege der Toxizitätstestung, *aseptica* 2010; 16(1): 10–13.