

# Beurteilung der Biokompatibilität von Prozesschemikalien zur Aufbereitung medizinischer Instrumente

H. Biering

Zur Beurteilung der Biokompatibilität der Rückstände von Prozesschemikalien auf Oberflächen aufbereiteter medizinischer Instrumente sind in einer Risikobewertung Daten zu den zytotoxischen Eigenschaften, zur systemischen Toxizität sowie zum Irritations- und Sensibilisierungs-Potential sowie gegebenenfalls zur Hämokompatibilität der Produkte zu berücksichtigen. In einem stufenweisen Versuchsprogramm werden vier Produkte mit typischen Inhaltsstoffen von Reinigern und Desinfektionsmitteln, welche zur Aufbereitung von medizinischen Instrumenten zur Anwendung kommen, hinsichtlich ihrer zytotoxischen Eigenschaften untersucht. Die Prüfungen zeigen, dass Desinfektionswirkstoffe erwartungsgemäß auch in verdünnten Lösungen zelltoxisch sind, jedoch in abgestufter Intensität. Andere Inhaltsstoffe, wie nicht-ionische Tenside oder Korrosionsinhibitoren können ebenfalls zelltoxisch sein. In Interaktion mit Prüfkörpern determiniert das Adsorptionsverhalten der Prozesschemikalien die Zelltoxizität. Das stufenweise Versuchsprogramm in verdünnten Lösungen und mit Prüfkörpern ist geeignet, die Zelltoxizität von Prozesschemikalien zu ermitteln. In Kombination mit den in den meisten Fällen bekannten Daten der Inhaltsstoffe zur systemischen Toxizität sowie zum Irritations- und Sensibilisierungs-Potential kann somit die Biokompatibilität von Prozesschemikalien in einer Risikobewertung beurteilt werden.

## Einleitung

Vor der erstmaligen Anwendung von Medizinprodukten am Patienten müssen die sicherheitsrelevanten Eigenschaften des Produktes in einer Risikobewertung gemäß der Europäischen Richtlinie für Me-

dizinprodukte eingeschätzt werden (1, 2). Für aufbereitete Medizinprodukte gelten die gleichen Sicherheitsstandards wie für die Originalprodukte. Aus diesem Grunde sind für medizinische Instrumente, welche mittels manueller oder maschineller Reinigung und Desinfektion aufbereitet werden, analoge Sicherheitsbewertungen durchzuführen. Dabei sind auch die potentiellen Risiken der Reste von bei der Aufbereitung verwendeten Prozesschemikalien einzuschätzen.

Bei der automatischen Aufbereitung von medizinischen Instrumenten erfolgt diese Sicherheitsbewertung im Rahmen der Validierung der Reinigungs-Desinfektionsprozesse. Hierbei wird im Nachspülwasser entweder mittels Leitfähigkeit bei alkalischen Reinigungsprozessen oder mittels analytischer Verfahren bei Verwendung von Neutralreinigern die Restmenge bestimmt und basierend auf Kalkulationen zur Verdünnung der Prozesschemikalien während des Prozessverlaufes im RDG eine Sicherheitsabschätzung vorgenommen (3, 4). Untersuchungen zu den zytotoxischen und hämolytischen Eigenschaften von typischen Prozesschemikalien für derartige Aufbereitungsverfahren zeigen, dass das Kalkulationsverfahren in der Mehrzahl der Fälle einen ausreichenden Sicherheitsspielraum hinsichtlich der Biokompatibilität der potentiell anhaftenden Prozesschemikalien bietet (5).

Im Rahmen der Erarbeitung von Leitlinien für «die standardisierte manuelle Reinigung sowie manuelle chemische Desinfektion von Medizinprodukten» sowie zur «Validierung maschineller Reinigungs-Desinfektionsprozesse zur Aufbereitung thermolabiler Endoskope» ergab sich die Aufgabenstellung der Bereitstellung von

## SCHLÜSSELWÖRTER

- Instrumentenaufbereitung
- Biokompatibilität
- Reinigung
- Desinfektion

Methoden zur Feststellung und Bewertung von Chemikalienrückständen an Medizinprodukten nach ihrer Aufbereitung insbesondere hinsichtlich der Biokompatibilität mit menschlichem Gewebe.

Zur Entwicklung und Festlegung einer einheitlichen Methodik zur Beurteilung der Biokompatibilität derartiger Chemikalienrückstände sowie zur Überprüfung der Akzeptanzwerte im Rahmen der Leistungsqualifikation derartiger Aufbereitungsprozesse wurde eine Arbeitsgruppe aus Experten von Mitgliedsfirmen des deutschen Industrieverbandes „Hygiene und Oberflächenschutz« (IHO), Fachbereich Gesundheitswesen, gebildet. Moderiert und koordiniert von Priv.-Doz. Dr. Holger Biering arbeiteten folgende Experten in der Arbeitsgruppe: Dr. Richard Bloß (Bode Chemie), Dr. Kai Groh (Merz Hygiene), Dr. Thomas-Jörg Hennig (B. Braun Medical), Dr. Elmar Hjorth (Dr. Schumacher), Markus Kamer (Dr. Weigert), Dagmar Martini (Bode Chemie), Dr. Andreas Otte (Ecolab), Axel Schneider (orochemie), Michael Schreiner (Schülke & Mayr), Anna-Maria Sprünken (Merz Hygiene), Dr. Matthias Tschoerner (Dr. Weigert).

Priv.-Doz. Dr. Holger Biering, Gladiolenstr. 19, D-41516 Grevenbroich  
E-Mail: holger.biering@web.de

In der vorliegenden Arbeit werden die Ergebnisse von Zytotoxizitäts-Prüfungen von vier Produkten mit typischen Inhaltsstoffen, welche in Reinigern und Desinfektionsmitteln zur manuellen Aufbereitung sowie zur maschinellen chemo-thermischen Aufbereitung zur Anwendung kommen, vorgestellt. Die Zytotoxizitäts-Prüfungen erfolgen nach einem stufenweisen Verfahren, in dem zunächst die Grenzkonzentrationen der Produkte in verdünnten Lösungen ermittelt und dann der Einfluss der Interaktion mit relevanten Materialien der aufzubereitenden Medizinprodukte auf die Zytotoxizität bestimmt wird. Basierend auf den experimentellen Ergebnissen zur Zelltoxizität und in Kombination mit den Daten der Inhaltsstoffe zur systemischen Toxizität sowie des Irritations- und Sensibilisierungspotentials werden die Möglichkeiten der Beurteilung der Biokompatibilität von Reinigern und Desinfektionsmitteln als ein einheitliches Verfahren für derartige Produkte diskutiert.

## I Material und Methoden

### Untersuchte Produkte

Folgende Prozesschemikalien zur Reinigung und/oder Desinfektion von medizinischen Instrumenten wurden untersucht:

- Produkt A: Flüssiges Desinfektionsmittel, enthält 10–25 % Glutaral, 10–25 % Ethanol und Wasser.
- Produkt B: Flüssiges Zwei-Komponenten-Desinfektionsmittel, Komponente 1 enthält 1–5 % Peressigsäure, 8–35 % Wasserstoffperoxid, < 10 % Essigsäure und Wasser; Komponente 2 enthält 2–5 % Natriumhydroxid und Wasser.
- Produkt C: Flüssiges Desinfektions- und Reinigungsmittel, enthält < 10 % quartäre Ammonium-Verbindung (QAV), < 10 % Diamin, nichtionische Tenside, Lösungsvermittler, Komplexbildner und Wasser.
- Produkt D: Flüssiges Reinigungsmittel, enthält 5–15 % Fettalkoholalkoxylate, Lösungsvermittler und Wasser.

### Untersuchte Prüfkörper

Als Prüfkörper wurden im Rahmen der Zytotoxizitätsprüfungen folgende Materialien verwendet:

- Testplättchen mit den Abmaßen 50 × 50 × 2 mm bestehend aus nichtrostendem Stahl X20Cr13 (1.4021/AISI 420),

Oberfläche gebürstet, repräsentativ für nicht-schneidende medizinischen Instrumente,

- Testplättchen mit den Abmaßen 30 × 50 × 1 mm bestehend aus LSR (liquid silicone rubber) mit der Härte 30 Shore A, repräsentativ für Anästhesie-Utensilien.

### Zytotoxizitäts-Test

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

Als Testorganismen wurden L 929 Zellen (DSM ACC 2, Mausfibrinblasten, Klon von Stamm L) verwendet. Das Zellkulturmedium (Dulbecco's Modified Eagle Medium – DMEM) enthielt 10 Vol% fötales Rinderserum (FBS), 100 U/ml Penicillin und 100 µl/ml Streptomycin.

Als Positivkontrolle kam 6,0 Vol%ige Dimethylsulfoxid-Lösung (PK-DMSO) zum Einsatz. Als weitere Positivkontrolle wurde Polyvinylchlorid (PK-PVC) mit Zellkulturmedium lichtgeschützt 24 ± 2 h bei 37 ± 1 °C eluiert. Als Negativkontrolle wurde Polyethylen mit Zellkulturmedium lichtgeschützt 24 ± 2 h bei 37 ± 1 °C eluiert. Eine Proliferationshemmung von mehr als 30 % im Vergleich zur Reagenzkontrolle wurde gemäß DIN EN ISO 10993-5 (6) als zytotoxischer Effekt bewertet.

### Grenzkonzentrationen in Lösungen

Zur Bestimmung der zytotoxischen Grenzkonzentration wurden Lösungen der Untersuchungsprodukte in unterschiedlichen Konzentrationen hergestellt und mit Zellkulturmedium gemischt. Als Reagenzkontrolle kam physiologische Kochsalzlösung zum Einsatz, welche ebenfalls mit Zellkulturmedium gemischt wurde. Im Dreifachansatz wurden jeweils 100 µl in die Vertiefungen einer 96-well-Zellkulturplatte pipettiert. In die Ansätze wurde jeweils 50 µl einer frisch hergestellten Zellsuspension ( $7,0 \times 10^4$  –  $1,5 \times 10^4$  Zellen/ml) ausgesät. Die Endkonzentrationen der Lösungen in den Testansätzen betragen 5,0, 1,0, 0,1, 0,01, 0,001 und 0,0001 Vol%. Die Zellkulturplatte wurde 72 ± 6 h bei 37 ± 1 °C inkubiert. Danach wurde der Proteingehalt kolorimetrisch bestimmt (7) und die Proliferationshemmung berechnet.

### Zytotoxizität auf Prüfkörpern

Zur Bestimmung des Einflusses der Prozesschemikalien auf Materialien, welche

zur Herstellung von Medizinprodukten verwendet werden, kamen Prüfkörper aus Instrumentenstahl und Silikon zum Einsatz. Von den zu untersuchenden Produkten wurden am Versuchstag mit deionisiertem Wasser Prüflösungen in den Konzentrationen 1,0, 0,1, 0,01 und 0,001 Vol% hergestellt. Je zwei Prüfkörper wurden für 1 h in die jeweilige Prüflösung eingelegt, anschließend für 15 s senkrecht auf einem Papierfließ zum Abtrocknen positioniert und danach 1 h bei Raumtemperatur getrocknet.

Die Prüfkörper wurden mit 1,5 Vol% DMSO in Zellkulturmedium lichtgeschützt 24 ± 2 h bei 37 ± 1 °C eluiert. Ein Oberflächen-Volumen-Verhältnis von 4,5 cm<sup>2</sup>/ml Elutionsmedium wurde eingesetzt, was gemäß den Vorgaben der DIN EN ISO 10993-12 (8) einem Verhältnis von 3 cm<sup>2</sup>/ml im Zellkulturansatz entspricht. Als Reagenzkontrolle wurde 1,5 Vol% DMSO in Zellkulturmedium ohne Testmaterial 24 ± 2 h bei 37 ± 1 °C inkubiert.

Die Elutionslösungen und die Reagenzkontrolle wurden analog zur Versuchsdurchführung bei der Bestimmung der Grenzkonzentration in Dreifachansätzen in die Vertiefungen einer 96-well Zellkulturplatte pipettiert, mit Zellsuspension ausgesät, im Brutschrank inkubiert, der Proteingehalt bestimmt und die Proliferationshemmung berechnet.

## I Ergebnisse

### Bestimmung der Grenzkonzentrationen der Produkte in Lösungen

Die Grenzkonzentrationen von der ab bei weiterer Verdünnung keine zytotoxischen Effekte gemessen werden, variieren für die untersuchten Produkte sehr stark in Abhängigkeit von ihrer Zusammensetzung (Tabelle 1). Die höchste Grenzkonzentration und damit die relativ geringsten zytotoxischen Eigenschaften wurde bei dem Produkt B, dem Desinfektionsmittel auf der Wirkstoff-Basis von neutralisierter Peressigsäure, mit der Verdünnungsstufe von 100 ppm ermittelt. Das Produkt A, dem Desinfektionsmittel auf der Wirkstoff-Basis von Glutaral zeigte ab der um eine Zehnerpotenz größeren Verdünnung bei 10 ppm keine zytotoxischen Effekte. Noch stärkere zytotoxische Effekte wurden beim Produkt D, dem Neutralreiniger auf der Basis von nicht-ionischen Tensiden, und dem Produkt C, dem Desinfektionsmittel

Tab. 1: Proliferationshemmung in [%] verdünnter Lösungen der Rahmenformulierungen (Werte größer 30 % Proliferationshemmung – Rote Markierung – werden als zytotoxisch eingestuft)

| Konzentration |       | Rahmenformulierungen |           |           |           |
|---------------|-------|----------------------|-----------|-----------|-----------|
| Vol%          | ppm   | Produkt A            | Produkt B | Produkt C | Produkt D |
| 1             | 10000 | 100                  | 100       | 100       | 100       |
| 0,1           | 1000  | 100                  | 100       | 100       | 100       |
| 0,01          | 100   | 100                  | 12        | 100       | 100       |
| 0,001         | 10    | 8                    | 0         | 65        | 78        |
| 0,0001        | 1     | 0                    | 2         | 22        | 23        |

Tab. 2: Proliferationshemmung in [%] auf Oberflächen von Prüfkörpern aus Instrumentenstahl nach einstündiger Interaktion mit verdünnten Lösungen der Rahmenformulierungen (Werte größer 30 % Proliferationshemmung – Rote Markierung – werden als zytotoxisch eingestuft)

| Konzentration |       | Rahmenformulierungen |           |           |           |
|---------------|-------|----------------------|-----------|-----------|-----------|
| Vol%          | ppm   | Produkt A            | Produkt B | Produkt C | Produkt D |
| 1             | 10000 | 0                    | 15        | 100       | 71        |
| 0,1           | 1000  | 5                    | 20        | 79        | 33        |
| 0,01          | 100   | 3                    | 13        | 33        | 17        |
| 0,001         | 10    | 3                    | 19        | 31        | 17        |

auf der Wirkstoff-Basis QAV/Amin beobachtet. Bei beiden Produkten wurden keine zytotoxischen Effekte erst in der Verdünnungsstufe von 1 ppm festgestellt.

#### Bestimmung der Zytotoxizität der Produkte auf Prüfkörpern

Zur Ermittlung der Zytotoxizität von Resten der Produkte auf Prüfkörpern aus Silikon und Instrumentenstahl wurden die gleichen Prüfkonzentrationen wie in den Untersuchungen der verdünnten Lösungen gewählt, jedoch ohne die obere und untere Konzentrationsstufe 5 Vol% und 0,0001 Vol%.

Erwartungsgemäß werden in diesen Untersuchungen höhere Grenzkonzentrationen der Produkte in verdünnten Lösungen beobachtet (Tabellen 2 und 3). Die Desinfektionsmittel auf der Wirkstoff-Basis Glutaral (Produkt A) und neutralisierter Peressigsäure (Produkt B) zeigen bis zur höchsten geprüften Konzentration von 1 Vol% keine zytotoxischen Effekte sowohl bei den Prüfkörpern aus Instrumentenstahl als auch bei denen aus Silikon.

Beim Neutralreiniger auf der Basis von nichtionischen Tensiden (Produkt D) wurden bei einer Konzentration von 0,1 Vol% schwach toxische Effekte bei beiden

Prüfmaterialien beobachtet, die bei weiterer Verdünnung nicht mehr auftraten. Das höchste zytotoxische Potential wurde beim Desinfektionsmittel auf der Basis von QAV/Amin (Produkt C) ermittelt. Bei diesem Produkt wurden zytotoxische Effekte bis zu einer Konzentration von 0,01 Vol% bei Silikon-Prüfkörpern und 0,001 Vol% bei Prüfkörpern aus Instrumentenstahl ermittelt.

## Diskussion

Nach der Aufbereitung von medizinischen Instrumenten müssen die Medizinprodukte den gleichen sicherheitstechnischen Anforderungen hinsichtlich der Funktionalität und Biokompatibilität genügen wie vor dem erstmaligen Gebrauch. Somit dürfen die bei der Aufbereitung zur Reinigung und Desinfektion verwendeten Prozesschemikalien bzw. davon verbleibende Reste auf Oberflächen keinen negativen Einfluss auf die Biokompatibilität des Medizinproduktes haben. Durch ein ausreichendes Spülen der Instrumente mit Wasser nach jeder Prozessstufe bei der Chemikalien zum Einsatz kommen, ist dies sicherzustellen.

In der Praxis der Instrumentenaufbereitung ergibt sich jedoch die Fragestellung,

wann ein Spülprozess ausreichend intensiv ist, um die Biokompatibilität zu gewährleisten. Bei der automatischen Aufbereitung in Reinigungs-Desinfektionsgeräten (RDG) sind die Spülprozesse in den Programmen vorgegeben. Untersuchungen zeigen, dass die Verdünnung der Prozesschemikalien bei einer kalkulierten Verschleppung von bis zu 10 % Spüllösung von einer Prozessstufe in die nächste für die Mehrzahl der Reiniger und Neutralisationsmittel ausreichend ist, um die Biokompatibilität zu gewährleisten. Besondere Aufmerksamkeit bei der Validierung der automatischen Aufbereitungsprozesse ist beim Einsatz von Neutral-Reinigern auf der Basis von nichtionischen Tensiden und bei Desinfektionsmitteln zu verwenden. In diesen Fällen wird empfohlen, die Restmenge an Prozesschemikalien im letzten Spülwasser während der Leistungsqualifikation analytisch zu überprüfen und mit den Vorgaben des Herstellers der Prozesschemikalien zu vergleichen (5).

Bei der manuellen Reinigung und Desinfektion von medizinischen Instrumenten gibt es in den meisten Fällen keine definierten Vorgaben für die Spülung der Instrumente. Im Rahmen der Arbeiten an einer Leitlinie zur «manuellen Aufbereitung» entstand die Aufgabenstellung, Methoden und Verfahren zu entwickeln, welche die Überprüfung der Spülprozesse in Standardarbeitsanweisungen beim Anwender ermöglichen. Diese Aufgabe wurde von einer Gruppe von Experten des Industrieverbandes «Hygiene und Oberflächenschutz, Fachbereich Gesundheitswesen» bearbeitet.

Im ersten Schritt sollte für Hersteller/Anbieter von Reinigungs- und Desinfektionsmitteln zur manuellen Aufbereitung medizinischer Instrumente eine einheitliche Methodik zur Ermittlung des akzeptablen Wertes (Grenzwertes) für Prozesschemikalien auf Oberflächen der Medizinprodukte entwickelt werden.

#### Diskussion der Methodik zur Beurteilung der Biokompatibilität

Für neue Medizinprodukte erfolgen die Prüfungen zur Biokompatibilität gemäß dem Standard ISO 10993 «Biologische Beurteilung von Medizinprodukten». In Abhängigkeit von der zu erwartenden Kontaktzeit des medizinischen Instrumentes mit dem menschlichen Körper und der Art des Körpergewebes werden im Teil 1 des

**Tab. 3: Proliferationshemmung in [%] auf Oberflächen von Prüfkörpern aus Silikon nach einstündiger Interaktion mit verdünnten Lösungen der Rahmenformulierungen (Werte größer 30 % Proliferationshemmung – Rote Markierung – werden als zytotoxisch eingestuft)**

| Konzentration |       | Rahmenformulierungen |           |           |           |
|---------------|-------|----------------------|-----------|-----------|-----------|
| Vol%          | ppm   | Produkt A            | Produkt B | Produkt C | Produkt D |
| 1             | 10000 | 25                   | 5         | 100       | 59        |
| 0,1           | 1000  | 11                   | 0         | 100       | 33        |
| 0,01          | 100   | 2                    | 0         | 47        | 8         |
| 0,001         | 10    | 20                   | 12        | 25        | 5         |

Standards «Beurteilungen und Prüfungen im Rahmen eines Risikomanagementsystems» (9) die zu berücksichtigenden Parameter vorgegeben. Es ist naheliegend, diese Vorgehensweise auch bei der Bewertung von Prozesschemikalien anzuwenden. Die Mehrzahl der manuell aufbereitbaren Medizinprodukte haben eine Kontaktzeit < 24 h mit menschlichem Gewebe. Hieraus ergeben sich Beurteilungen und/oder Prüfungen zur systemischen Toxizität, zur Zytotoxizität zur Irritation und zum Sensibilisierungspotential der Prozesschemikalien. Je nach Anwendung der Instrumente muss gegebenenfalls zusätzlich die Hämostabilität berücksichtigt werden.

Zur Abschätzung der potentiellen Gefährdungen durch Prozesschemikalien wurden zunächst orientierende Untersuchungen zur Zytotoxizität von vier Produkten mit typischen Inhaltsstoffen für Reiniger und Desinfektionsmittel zur manuellen Instrumentenaufbereitung in wässrigen Lösungen in unterschiedlichen Konzentrationen durchgeführt. Dabei zeigt sich, dass Desinfektionsmittel erwartungsgemäß auch in verdünnten Lösungen zelltoxisch sind, jedoch in Abhängigkeit vom mikrobiziden Wirkstoff in abgestufter Intensität (Tabelle 1). Das Produkt B auf der Wirkstoff-Basis neutralisierte Peressigsäure war ab der Konzentrationsstufe 100 ppm nicht mehr zelltoxisch, während beim Produkt A (Wirkstoffbasis Glutaral) eine Zehnerpotenz höhere Verdünnung bzw. beim Produkt C (Wirkstoffbasis: QAV/Amin) zwei Zehnerpotenzen höhere Verdünnung erforderlich waren, um dieses Niveau zu erreichen. Andere Inhaltsstoffe, wie nicht-ionische Tenside können ebenso zelltoxische Wirkung besitzen (10). Dies wird durch die Ergebnisse mit dem Produkt D bestätigt.

Nichtionische Tenside werden auch zur Erzielung einer Reinigungswirkung in Desinfektionsmitteln, insbesondere in denen auf der Wirkstoff-Basis von quartären Ammoniumverbindungen und/oder Aminen eingesetzt. In derartigen Fällen könnte es zu einer kumulierenden Wirkung der Inhaltsstoffe bezüglich der Zelltoxizität kommen, was die sehr geringe Grenzkonzentration beim Produkt C erklärt.

Nach den orientierenden Untersuchungen der Zytotoxizität wässriger Lösungen der Untersuchungsprodukte, sollten Prüfungen der Zelltoxizität von Resten der Produkte auf Oberflächen nach dem Kontakt mit den Produktlösungen praxisrelevante Aussagen ermöglichen. Erwartungsgemäß liegen in diesen Versuchsreihen die Ergebnisse der Grenzkonzentration zur Zelltoxizität höher als beim direkten Kontakt der Zellen mit der Lösung. Adsorptive Effekte der Inhaltsstoffe der Prozesschemikalien bei Interaktion mit den Oberflächen aus Silikon und nichtrostendem Stahl scheinen das Zytotoxizitäts-Potential der Produkte zu dominieren.

Von quartären Ammonium-Verbindungen ist bekannt, dass diese sehr gut auf Oberflächen adsorbiert werden. So sind die Ergebnisse für das Produkt C zu erklären, welches erst in der höchsten Verdünnungsstufe von 10 ppm auf beiden Materialien den Grenzwert der Zelltoxizität erreicht bzw. unterschreitet. Darüber hinaus ist zu berücksichtigen, dass andere potentiell zelltoxische Inhaltsstoffe des Produktes C, wie nicht-ionische Tenside und Komplexbildner, ebenfalls auf Oberflächen adsorbieren und die zytotoxischen Eigenschaften des Produktes auf Oberflächen verstärken können. Die Ergebnisse des Reinigers (Produkt D) bestätigen den Einfluss der adsorptiven Eigenschaften

der nicht-ionischen Tenside auf die Zelltoxizität des Produktes.

Andere Inhaltsstoffe, wie die mikrobiziden Wirkstoffe Glutaral oder Peressigsäure, besitzen ein geringeres Adsorptionspotential. So konnten für Produkt A (Wirkstoffbasis: Glutaral) und Produkt B (Wirkstoffbasis: PAA) bis zur höchsten geprüften Konzentration von 1% keine zytotoxischen Effekte auf den Oberflächen beider Materialien nachgewiesen werden (Tabellen 2 und 3).

Die Untersuchungen zeigen, dass nicht nur die zelltoxischen Eigenschaften der Inhaltsstoffe der Prozesschemikalien von Bedeutung sind, sondern auch deren Eigenschaften zur Interaktion mit den Oberflächen der medizinischen Instrumente. Aus diesen Gründen wird empfohlen die zytotoxischen Eigenschaften der Prozesschemikalien experimentell zu ermitteln. Die systemische Toxizität sowie das Sensibilisierung- und Irritationspotentials der Prozesschemikalien können in den meisten Fällen auf der Grundlage eines umfangreichen Datenmaterials für die Inhaltsstoffe bewertet werden. Experimentelle Untersuchungen der Prozesschemikalien sollten nur durchgeführt werden, wenn die Datenlage für einzelne Inhaltsstoffe nicht valide ist oder Inhaltsstoffe in der Mischung miteinander reagieren und das toxikologische Potential der Reaktionsprodukte nicht bekannt ist.

#### **Vorschlag zur Beurteilung der Biokompatibilität**

Von der Arbeitsgruppe wird folgende Methodik zur Beurteilung der Biokompatibilität von Resten von Prozesschemikalien empfohlen:

- Experimentelle Ermittlung der zytotoxischen Eigenschaften der verdünnten Lösungen der Prozesschemikalie sowie von Resten des Produktes auf verschiedenen Oberflächen.
- Bewertung der systemischen Toxizität sowie des Irritations- und Sensibilisierungspotentials auf Grundlage vorhandener Daten der Inhaltsstoffe.
- Beurteilung der Daten im Rahmen einer Biokompatibilitäts-Bewertung.

In Abstimmung mit dem Hersteller der medizinischen Instrumente müssen gegebenenfalls weitere Parameter bei der Risikobewertung berücksichtigt werden:

- Die Hämkompatibilität der Prozesschemikalie in Abhängigkeit vom Einsatz des Medizinproduktes
- Alterungsprozesse bei Kunststoffen und den damit verbundenen veränderten Oberflächeneigenschaften der Medizinprodukte
- Penetration von Inhaltsstoffen in die Medizinprodukte.

Im Ergebnis der Risikobewertung werden Grenzwerte für die Akzeptanz von Resten der jeweiligen Prozesschemikalie auf den medizinischen Instrumenten in  $\mu\text{g}/\text{cm}^2$  oder  $\mu\text{g}/\text{Instrument}$  festgelegt. Dabei kann die Angabe unterschiedlicher Akzeptanzwerte für eine Prozesschemikalie je nach Materialbeschaffenheit des Instrumentes (z. B. Kunststoff oder nichtrostender Stahl) oder des Einsatzgebietes der aufbereiteten Instrumente sinnvoll sein.

Methoden zur Prüfung dieser Akzeptanzwerte im Rahmen der Überprüfung von Standardarbeitsanweisungen von Aufbereitungsprozessen beim Anwender und

gegebenenfalls zur Routinekontrolle werden zum gegenwärtigen Zeitpunkt erarbeitet und kurzfristig publiziert. ■

### Danksagung

Wir danken den Firmen Aesculap AG und Teleflex Medical GmbH für ihre Unterstützung durch die Bereitstellung der Prüfkörper.

### Literatur

1. Richtlinie 93/42/EWG des Rates vom 14. Juni 1993 über Medizinprodukte (ABl. EG Nr. L 169, 12.7.1993).
2. EN ISO 14971: Medizinprodukte – Anwendung des Risikomanagements auf Medizinprodukte; Beuth Verlag GmbH; 2009.
3. Glasmacher R: Bestimmung von Restchemikalien im Rahmen der Validierung. *aseptica* 2006; 12(2): 18–21.
4. Arbeitskreis Instrumentenaufbereitung: AKI-Stellungnahme zu tolerierbaren Rückständen auf aufbereiteten Medizinprodukten. [www.a-k-i.org/AktuelleThemen/Veröffentlichungen](http://www.a-k-i.org/AktuelleThemen/Veröffentlichungen) 2006.

5. Biering H, Glasmacher R, Hermann M, Schrader E: Biokompatibilität von Medizinprodukten nach der maschinellen Aufbereitung in Reinigungs-Desinfektionsgeräten. *Zentr Steril* 2011; 19(5): 328–333.
6. EN ISO 10993-5: Biologische Beurteilung von Medizinprodukten-Teil 5: Prüfungen auf In-vitro-Zytotoxizität; Beuth Verlag GmbH, Berlin; 2009.
7. Smith PK, Krohn RI, Hermanson AK, Mallia AK, Gartner FH, Provenzano MD, Fujimoto EK, Goeke NM, Olson BJ, Klenk DC: Measurement of protein using bicinchoninic acid. *Analytical Biochemistry* 1985; 150: 76–85.
8. EN ISO 10993-12: Biologische Beurteilung von Medizinprodukten-Teil 12: Probenvorbereitung und Referenzmaterialien; Beuth Verlag GmbH, Berlin; 2009.
9. DIN EN ISO 10993-1: Biologische Beurteilung von Medizinprodukten-Teil 1: Beurteilungen und Prüfungen im Rahmen eines Risikomanagementsystems; Beuth Verlag GmbH, Berlin; 2009.
10. Zottmann M, Becker B: Neue Wege der Toxizitätstestung. *aseptica* 2010; 16(1): 10–13.