

# Qu Inselnspit

## Qualifizierung und Validierung in der Zentralsterilisation des Inselspitals

Norma Hermann, ZSVA Inselspital Bern

### QUALIFIZIERUNG UND VALIDIERUNG ALS WESENTLICHE TEILE DER QUALITÄTSSICHERUNG

Das Konzept der Qualifizierung und Validierung wurde in den 1970er Jahren durch die Food and Drug Administration (FDA) formuliert und kontinuierlich weiterentwickelt. Ziel war die Verbesserung der Qualität von pharmazeutischen Produkten, als Folge diverser Probleme mit der Sterilität in der Massenproduktion von Parenteralia. Diese Bemühungen um Qualitätsverbesserungen waren bereichsübergreifend und fanden überdies Anwendung auf Medizinprodukte.

Die Medizinprodukteverordnungen in vielen Ländern schreiben vor, dass die Aufbereitung von Medizinprodukten mit geeigneten, validierten Verfahren durchgeführt werden müssen.

Die Normen und Richtlinien der Kontrollbehörden beschreiben dabei den Stand der Technik und welche Tests durchgeführt werden müssen, um die Validierung zu dokumentieren.

Im Bereich der Wiederaufbereitung von Medizinprodukten regelt die Norm EN 285 «Grosse Dampfsterilisatoren», welche sich an die Sterilisatorenhersteller richtet, die Qualifizierung von Autoklaven. Die Norm EN ISO 17665 «Sterilisation von Medizinprodukten - Anforderungen für die Entwicklung, Validierung und Routinekontrolle bei Wasserdampfsterilisation» und die Norm EN ISO 15883 «Anforderungen und Prüfverfahren von Reinigungs- und Desinfektionsgeräten mit thermischer Desinfektion» richten sich hingegen an die Anwender und behandeln die Validierung des Sterilisations- respektive des Reinigungs- und Desinfektionsprozesses.

### QUALIFIZIEREN UND VALIDIEREN SIND UNTERSCHIEDLICHE TÄTIGKEITEN

Die WHO erklärt in Detail im Annex 4 des Technical Report 937 der GMP den Unterschied zwischen Qualifizierung und Validierung. Der Begriff Qualifizierung wird normalerweise für Apparate und Systeme verwendet und der Begriff Validierung für Prozesse. In diesem Sinn bildet die Qua-

lifizierung Teil der Validierung und sollte vor der Prozessvalidierung vorgenommen werden.

Die Annex 15: Qualifizierung und Validierung der EU GMP Richtlinien fügt hinzu, dass die Hersteller die kritischen Aspekte der Prozesse durch Qualifizierung und Validierung während dem Lebenszyklus des Produkts und des Prozesses überwachen müssen. Dazu sollte der Umfang der Validierung und Qualifizierung auf einer Risikobeurteilung der Anlagen, Apparate, Medienversorgungen (Utilities) und Prozesse basieren.

In der Schweiz gibt die Wegleitung von Swissmedic/IHS/SGSV praktische Empfehlungen, wie die Validierung und die Routineüberwachung von Sterilisationsprozessen durchgeführt werden sollen.

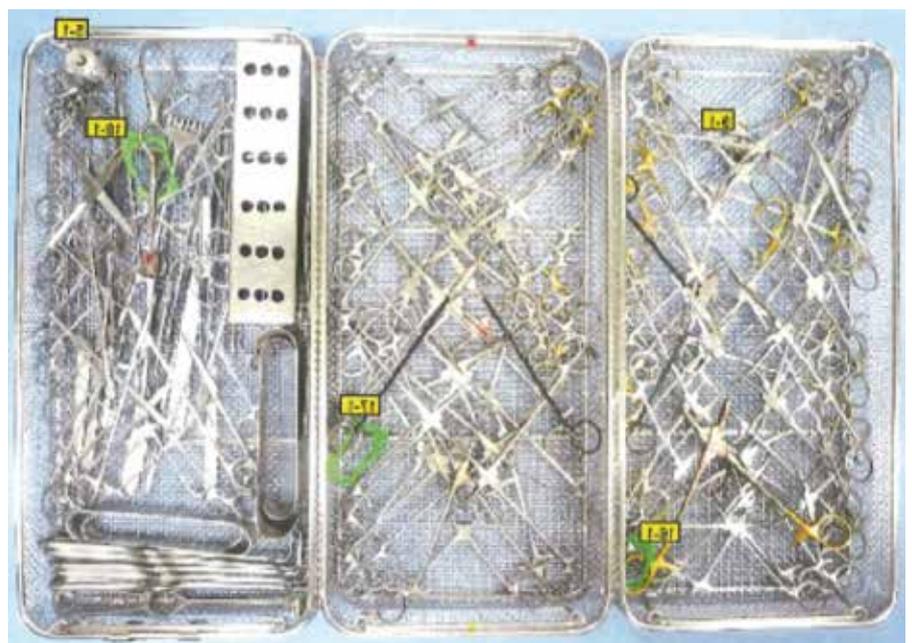
Als Folge des Zusammenfassens der Prozessvalidierung und Anlagenqualifizierung unter dem Oberbegriff Validierung ist es bei der Wegleitung ab Abschnitt 6 «Empfehlungen der Arbeitsgruppe» zu einer Unschärfe in der Begriffsdefinition gekommen. Als Folge davon wurde die

periodische Re-Qualifizierung der Anlage als Prozess-Validierung erklärt. Es gibt aber wesentliche Unterschiede!

Bei der Qualifizierung eines Apparates wird überprüft, ob dieser mit der eingesetzten Technik für die vorgesehene Aufgabe geeignet ist. Dabei wird geprüft, ob der Apparat richtig installiert wurde (IQ), ob der Apparat richtig funktioniert (OQ) und ob in dem Apparat die Produkte mit den vorgesehenen Spezifikationen hergestellt werden können (PQ).

Bei der periodischen Re-Qualifizierung – sinnvollerweise nach der Revision des Apparats – wird die Leistungsbeurteilung (PQ) in reduziertem Umfang mit einer Referenzladung wiederholt. Sinn der Referenzbeladung ist es, die Reproduzierbarkeit der Resultate zu beweisen.

Diese Leistungsprüfung des Apparats unterscheidet sich von der Prozessvalidierung durch den Anwender. Der Anwender entscheidet welche Ladungen er überprüfen will. Es wird aufgezeigt, dass der Sterilisationsprozess bzw. der Reinigung





Druckmesslogger

und Desinfektionsprozess jederzeit und ständig die für den Zyklus relevanten Parameter einhalten. Dies wird anhand physikalischer und wenn nötig mikrobiologischer Tests dokumentiert. Die physikalische Prüfung beinhaltet Temperaturverteilungsstudien um zu bestätigen, dass die erwünschten Parameter überall in der Ladung erreicht werden. Solche Studien zeigen kleinste Veränderungen über den ganzen Zyklusverlauf. Dies im Gegensatz zu Prüfkörper die nur eine « gut/nicht gut » Aussage erlauben.

### EFFIZIENTES VALIDIEREN AM BEISPIEL DER REINIGUNGS- UND DESINFEKTIONS-GERÄTE (RDG)

Zweimal jährlich werden die Reinigungs- und Desinfektionsgeräte gewartet. Als Resultat erwarten wir ein einwandfreies Funktionieren der Anlage und die Kalibrierung aller Messgeräte. Dies erlaubt es uns nach der Revision, von einer guten Grundbasis aus starten zu können.

Die Überprüfung der Leistung, das heisst ob die Prozesse tatsächlich erfolgreich sind, möchten wir jedoch selber kontrollieren, da dies in unserer Verantwortung liegt. Daher führen wir die Validierungen selber durch und haben dafür ein Set von 12 drahtlosen Datenloggern von Ellab für die Messung von Temperatur und Druck.

Eine hohe Genauigkeit und Zuverlässigkeit des Systems sowie eine effiziente Validierungssoftware sind die Voraussetzungen, damit die Validierungsarbeiten mit bestehendem Personalbestand durchgeführt werden konnten. Mit einem Arbeitsbereich bis 150 °C respektive 6 bar absolut sind die Logger für Reinigungs- und Desinfektionsgeräte als auch für Dampfsterilisatoren geeignet. Die dazugehörige Software generiert automatisch Auswertungen und Validierungsberichte gemäss den relevanten Normen. Damit vermeiden wir eine zeitaufwändige Berichterstellung in Excel und Word.

Die Temperaturlogger werden zusammen mit TOSI Tests direkt in den Beladungskörben der Waschmaschinen platziert. Die Platzierung erfolgt nach einem vordefinierten Schema. Damit wird sichergestellt, dass die Messwerte der Validierungen vergleichbar sind. Die Positionen der Logger werden photographisch festgehalten. Die Bilder mit der Beschreibung der Logger Positionen bilden Teil des Validierungsberichts (siehe Abbildungen).

Um den Wasserdruck zu prüfen wird ein Drucklogger mit einem Spezialaufsatz auf die Wasserzuleitung nahe beim Sprüharm montiert. Dabei wird geprüft, ob ein Druckabfall von der Pumpe bis zum Sprüharm entsteht. Die erhaltenen Messwerte werden mit denjenigen der jährlichen Requalifizierung verglichen. Obwohl keine Richtlinien betreffend dem Wasserdruck bestehen, wird so über den Zeitraum von mehreren Validierungen ersichtlich, ob es Probleme mit dem Wasserdruck gibt. Die Validierungssoftware erlaubt es, Kurven mehrerer Zyklen zu überlagern und somit Veränderungen einfach zu erkennen.

Bei der Validierung der Dampfsterilisatoren erfolgt die Platzierung der Logger gemäss den Empfehlungen der Wegleitung der Swissmedic. Die Beladungen entsprechen « worst case » Beladungen. Die Dokumentation der Messdaten und Resultate erfolgt für beide Validierungen (Autoklav und RDG) gleich.

### DOKUMENTATION DER VALIDIERUNG SOWIE FREIGABE DER LADUNGEN UND ANLAGEN

Die Validierungssoftware von Ellab erlaubt es, effizient und automatisch Validierungsberichte zu erstellen. Wesentliche Bestandteile bilden dabei die graphische Darstellung des Messverlaufs, der A<sub>0</sub> Bericht sowie die photographische Dokumentation der Logger Positionen, der stark verschmutzten Klemmen für die Proteintests und der TOSI Prüfkörper.

Die Graphik zeigt den Temperatur- und Druckverlauf während des Waschvorgangs. Ein besonderes Augenmerk gilt dabei der Haltezeit während der Desinfektion. Ein Zoom zeigt diesen Abschnitt im Detail, um zu dokumentieren, dass die minimale Desinfektionstemperatur von 90°C in allen Messpunkten während der erforderlichen Haltezeit erreicht wurde.

Beim A<sub>0</sub> Bericht werden die gemäss der Norm EN ISO 15883 definierten und in der Software bereits vorhandenen Akzeptanzkriterien verwendet. Für jede Position zeigt der Bericht den entsprechend gemessenen Wert an und ob dieser die Testkriterien erfüllt hat oder nicht. Sind alle

Testkriterien erfüllt, so wird das Gesamtergebnis des Tests als Bestanden angezeigt.

Die in den Washkörben platzierten Logger, TOSI Tests und für den Proteintest markierten Instrumente werden für die Dokumentation fotografiert und sodann in die Software hochgeladen. Die Software ermöglicht es die Positionen zu markieren und den Seriennummern der verwendeten Logger zuzuordnen. Die Bilder werden zusammen mit einem Bild des ganzen Wagens in die Software eingelesen und bilden sodann Teil des Validierungsberichts.

Einmal aufgesetzt, kann der ganze Bericht als Vorlage abgespeichert werden. Bei sich wiederholenden Messungen bedeutet dies eine erhebliche Zeitersparnis.

Für die Freigabe dienen der Bericht (Messdaten und Resultate aus der Software) sowie die Resultate der Proteinteste, Reinigungsindikatoren und die Chargenparameter der Maschinen. Zudem müssen die Instrumente trocken, sauber und einwandfrei sein (visuelle Kontrolle). Die freigegebene Ladung steht sodann für die Sterilisation zur Verfügung. Dies ist wichtig für uns, da wir bei den RDGs teilweise Kapazitätsprobleme haben.

**A0 Report**

Name: A0 Report 1  
 Beschreibung: Desinfektion 1  
 Kategorie des Tests: Bestanden

**Eingabeparameter**

Start:	4.5.2014 10:45 AM
Stop:	4.5.2014 12:38 PM
Prozessname:	12345
Temperatur (°C):	90.00
Temperatur (°C) (2):	90.00
Min. Haltezeit:	00:05:00
Max. Haltezeit (empfohlen):	00:05:00
Min. Druck (bar):	0.000
Temperatur für min. Druck:	0.000

**Desinfektion**

Start: 4.5.2014 11:20 AM  
 Stop: 4.5.2014 11:25 AM  
 Dauer Haltezeit: 00:05:00  
 Status: Bestanden

**Lethalität A0 Eingang**

Min. Lethalität:	2000.00
Temperatur (°C):	90.00
Min. Temperatur für Lethalität (°C):	90.00
Zeit (min):	00:05:00

**Lethalität A0 Analyse**

ID	Name	Leistung	Status
1101	11-C	11:20	Bestanden
1102	11-C	11:20	Bestanden
1103	11-C	11:20	Bestanden
1104	11-C	11:20	Bestanden
1105	11-C	11:20	Bestanden

**Schwankungsband**

Temperatur (°C) (2):	0.00
Temperatur (°C) (2) (2):	0.00
Temperatur (°C) (2) (2) (2):	Bestanden

**Schwankungsbandanalyse**

© Ellab von ValData Pro ver. 4.0.7.0  
 Datum: 15.05.2014 10:05:00 PM  
 Seite 4 von 8

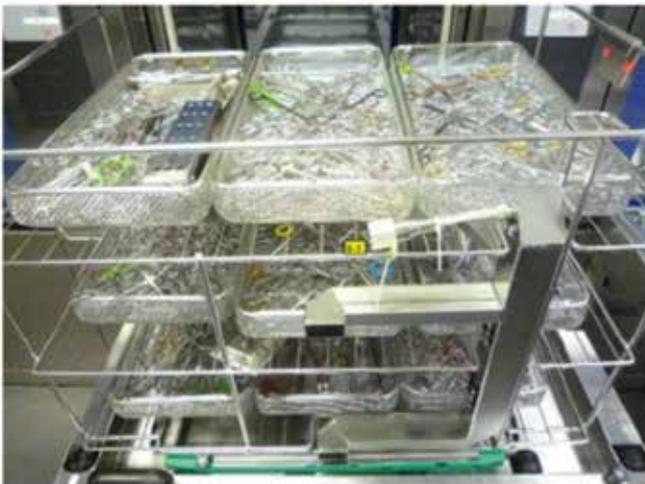
Bedener:	Marin Jägg	Anlage:	3 Etagen Nr. 8
Prozess:	Universal 84	Produkt:	OP Instrumente
Studiebeginn:	4/5/2012 10:40:35 AM	Zeitraum:	UTC offset 02:00:00
Studienende:	4/5/2012 12:10:55 PM		
Studienname:	8403		
Studietext:	Validierung thermische Desinfektion		



#### Gefässgrundsieb mit Datenloggern, TOSI und Klemmen für Proteintests



#### Drucklogger auf Wasserzuleitung montiert



- Erzeugt von ValSube Pro ver. 4.0.7.0 -  
Gedruckt: 7/9/2014 5:07:09 PM

Seite 3 von 6

### VERWENDUNG DER DATENLOGGER ZUR KONTROLLE BEI UNTER DEM JAHR AUFTRETENDEN PROZESSUNSIKERHEITEN

Nebst der regulären Validierung bieten die Datenlogger auch unter dem Jahr eine unkomplizierte Möglichkeit, bei auftretenden Anomalien den Reinigungs- und Desinfektionsprozess zu prüfen.

Sobald beispielsweise in der Sauberzone eine Verschmutzung auffällt oder in einer Maschine eine Verfärbung beanstandet wird, werden einige Logger in den Waschkörben platziert, um den Temperatur- und Druckverlauf zu dokumentieren. Dies gibt uns zusätzliche Sicherheit in der täglichen Arbeit. Die daraus resultierenden Berichte sind weniger umfangreich als bei der regulären Validierung (z.B. keine Bilddokumentation der

Chargen), werden aber auch zur Dokumentation abgelegt.

### SCHLUSSFOLGERUNGEN AUS DEN SELBER VORGENOMMENEN VALIDIERUNGEN UND KONTROLLEN

Eine Requalifizierung durch die Hersteller ist erfahrungsgemäss eher undurchsichtig. Oft wird durch uns Anwender dankend der Bericht entgegen genommen, unterzeichnet und abgelegt. Wir sind froh, wenn alles gut ist.

Als ZSVA Leitung tragen wir jedoch die Verantwortung für die Sauberkeit und Sterilität der Instrumente. Es scheint uns daher logisch, dass wir die Validierungen, das heisst die Leistungsprüfung selber durchführen möchten.

Durch die selbst durchgeführten Validierungen sind wir pflicht- und qualitätsbewusster geworden und haben uns tiefer mit den Validierungen auseinandergesetzt und somit mit der Leistung unserer Geräte. Wir haben dazu gelernt und verstehen heute unsere Programme und Ladungen besser.

Bei jeder Unsicherheit können wir selber unabhängige, routinemässige Prüfungen der wichtigen Parameter Temperatur und Druck durchführen.

### REGELWERKE UND NORMEN NACHWEISE

- WHO Technical Report Series 937, 2006: Annex 4: Supplementary guidelines on good manufacturing practices: validation.
- Volume 4: EU Guidelines for Good Manufacturing Practice for Medicinal Products for Human and Veterinary use. Annex 15: Qualification and Validation.
- EN ISO 17665-1: 2006, Sterilisation von Produkten für die Gesundheitsvorsorge – Feuchte Hitze – Teil 1: Anforderungen an die Entwicklung, Validierung und Lenkung der Anwendung eines Sterilisationsverfahrens für Medizinprodukte.
- EN ISO/TS 17665-2: 2009, Sterilisation von Produkten für die Gesundheitsvorsorge – Feuchte Hitze – Teil 2: Leitfaden für die Anwendung von ISO 17665-1.
- EN 285:2006 +A2 2009, Sterilisation – Dampf-Sterilisatoren – Grosssterilisatoren.
- EN ISO 15883-1: 2009, Reinigungs- und Desinfektionsgeräte – Teil 1: Allgemeine Anforderungen, Begriffe und Prüfverfahren (ISO 15883-1:2006).
- EN ISO 15883-2: 2009, Reinigungs-Desinfektionsgeräte – Teil 2: Anforderungen und Prüfverfahren von Reinigungs-Desinfektionsgeräten mit thermischer Desinfektion für chirurgische Instrumente, Anästhesiegeräte, Gefässe, Utensilien, Glasgeräte usw. (ISO 15883-2:2006). |