

Anforderungen an Raumdekontaminationen

Wenn Firmen sich dafür entscheiden, von einer manuellen Desinfektion ihrer Reinnräume zu einer Kombination aus manueller und maschineller Raumdekontamination zu wechseln, stellt sich die Frage der Anforderungen an diese Technologie. Kann sie den am Markt verbreiteten Erwartungen entsprechen?

Die Desinfektion von Oberflächen zur Verhinderung von Kreuzkontaminationen und zum Erhalt des entsprechenden Hygienestatus in Reinnräumen ist ein wichtiger Faktor bei der Prozess- und Qualitätssicherung. Auf Grund der Schwankungen, die mit dem Faktor Mensch verbunden sind, der zum Teil hohen Komplexität der entsprechenden Reinnräume und den dazugehörigen Anlagen, bevorzugen gewisse Reinnraumbetreiber eine Ergänzung der manuellen Desinfektion mit einer automatisierten Raumdekontaminationslösung. Dabei stellen sich zwei Hauptfra-

gen: Welche mikrobiologische Wirksamkeit soll erreicht werden und wie soll der Dekontaminationsprozess validiert werden? Häufig werden eine 6 log-Reduzierung und eine Reproduzierbarkeit von den Reinnraumbetreibern erwartet. Ist dies sinnvoll und was sagen die GMP-Richtlinien hierzu?

Mikrobiologische Wirksamkeit

Der GMP-Leitfaden verlangt, dass «auf jeder Verfahrensstufe Produkte und Materialien vor mikrobieller und anderer Verunreinigung geschützt werden» sollen. Zudem sollen «Reinigungs- und Dekontaminationsverfahren mit bekannter Wirksamkeit verwendet werden, da die ungenügende Reinigung der Ausrüstung eine häufige Ursache der Kreuzkontamination» ist. Für die Bestimmung der Akzeptanzkriterien spielen die Ausgangssituation und die daraus resultierende Risikoanalyse eine wichtige Rolle. Bei der Risikoanalyse

sind zum Beispiel die Reinnraumklasse, eine Produktion in Kampagnen mit unterschiedlichen Wirkstoffen/Produkten, vorhandene Hauskeime, die mikrobiologische Sensibilität des hergestellten Produkts, die Anzahl und die Ausbildung der Mitarbeiter zu berücksichtigen.

Bei der Verwendung von Desinfektionsmitteln für die manuelle Dekontamination werden in Europa Normen zur mikrobiologischen Wirksamkeit (bakterizid EN13727; levurozid EN13624; fungizid EN13697; viruzid EN14476; sporizid EN 14347 und EN 13704) beachtet und angewendet. In diesen Normen werden Suspensionstests der Phase 1 oder 2.1 durchgeführt. Diese Tests entsprechen jedoch leider nicht der realen Situation einer Oberflächendesinfektion im Reinnraumbereich. Im Suspensionstest werden die Testkeime in einer Desinfektionslösung mit oder ohne organische Belastung eingetaucht und nach einer vorgegebenen Zeit deren Reduk-



Bilder: Enzler Hygiene AG

Die automatisierte Raumdekontamination mit H₂O₂ ist im Vergleich zur manuellen Wischdesinfektion besser reproduzierbar.

tion bestimmt. Bei einer Wischdesinfektion in der Realität wird die Desinfektionslösung jedoch mit allen bekannten damit verbundenen Unsicherheiten auf die Oberfläche aufgetragen. Es lässt sich beispielweise nur schwer validieren, wieviel Desinfektionslösung vom Reinigungstextil aufgenommen beziehungsweise abgegeben wird. Auch der Anpressdruck bei der Durchführung und die Geschwindigkeit der Wischvorgänge sind je nach Reinigungsmitarbeiter und abhängig von der Tagesform des Mitarbeiters unterschiedlich. Hier liegen die Schwächen vom manuellen Reinigungsvorgang, der sich deswegen nur schwer validieren oder reproduzieren lässt.

Die mikrobiologische Wirksamkeit bei einer Oberflächenwischdesinfektion in der Praxis ist meistens niedriger als im Suspensionstest. Es gibt allerdings auch eine EN Prüfmethode für die Oberflächendesinfektion (EN 13697:2015-06 – Phase 2 Stufe 2). Diese Methode beinhaltet die Verwendung von einem oder mehreren Testkeimen. Diese werden auf eine Prüfoberfläche (nichtrostender Stahl) gegeben. Die Testsubstanz wird wenig später auf die angetrocknete Suspension gebracht und für eine bestimmte Einwirkzeit hierauf belassen. Danach wird das Desinfektionsmittel neutralisiert und die verbleibenden Keimzahlen bestimmt. Hier muss mindestens eine 4 log Reduktion für Bakterien und eine 3 log Reduktion für Pilze gezeigt werden. Für die Sporizidie existieren in Europa bisher die zwei Prüfnormen EN 14347 und EN 13704. Hier werden die Testkeime (Sporen von *Bacillus subtilis*) ohne Belastung einem Suspensionstest unterzogen und danach die Reduktion der Keimzahlen nach einer Einwirkzeit bestimmt. Dabei muss mindestens eine 3 log Reduktion erreicht werden.

Realitätsnahe Kontrolle

Als Qualitätskontrollmassnahme bei der automatisierten Raumdekontamination mit H_2O_2 (mit oder ohne Zusatzchemikalien wie Peressigsäure) werden Bioindikatoren mit *Geobacillus stearothermophilus* mit einem Mindestinkulum von 10^4 , 10^5 oder 10^6 verwendet. Diese Qualitätssicherungs-



Qualitätskontrolle mit Hilfe einer Abklatschprobe.

massnahme ist näher an der Realität als der Suspensionstest, da Bakteriosporen verwendet werden, welche das Worst-Case in praxisnahen Bedingungen überprüfen. Zu Bedenken ist hierbei, dass die Bioindikatoren auf Edelstahlplättchen aufgebracht werden. In einem Reinraum gibt es jedoch eine Vielzahl an Materialien und somit widerspiegelt dieser Prozess die Realität nicht in vollem Ausmass.

Im Fall von Bioindikatoren werden die Proben basierend auf einer Risikoanalyse im Raum platziert. Ein Teil der Bioindikatoren wird dabei an den Stellen ausgebracht, die für das Verfahren schwer zu erreichen sind. Bei erfolgreicher Abtötung Letzterer kann davon ausgegangen werden, dass alle Oberflächen – mit Ausnahme von Kontaktflächen – behandelt wurden. Bei den EN-Prüfmethode, in noch geringerem Ausmass bei der Oberflächendesinfektion, liefern die Ergebnisse der Labortests hingegen keine Informationen zur Qualität der Durchführung vor Ort.

Validierung

Gemäss GMP-Leitfaden sollen «die kritischen Herstellungsschritte und wesentliche Prozessänderungen» validiert werden. Im Rahmen der Prozessvalidierung wird dokumentiert, dass der Prozess, «wenn er innerhalb etablierter Parameter abläuft, effektiv und reproduzierbar ein Zwischenprodukt oder einen Wirkstoff hervorbringen kann,

das/der die im Voraus festgelegten Spezifikationen und Qualitätseigenschaften erfüllt».

Was die Validierung einer desinfizierenden Reinigung betrifft, besteht jedoch die Problematik der Reproduzierbarkeit. Auf Grund der Schwankungen, die mit dem Faktor Mensch verbunden sind, wird die desinfizierende Reinigung erfolgreich abgeschlossen, wenn diese vorschriftsgemäss stattfindet und im Rahmen der Akzeptanzkriterien liegt. Eine Mehrfachwiederholung des Prozesses wird nicht verlangt und ist auch nur schwer zu erreichen. Im GMP-Leitfaden steht ebenfalls, dass bei den nicht produktberührenden Oberflächen je nach Situation auf eine Validierung verzichtet werden kann.

Doch wie sieht es bei automatisierten Raumdekontaminationslösungen aus? In der Praxis wird bei solchen Dekontaminationsverfahren häufig ein Reproduzierbarkeitsnachweis und eine 6 log Reduktion verlangt. Im Fall einer kombinierten Lösung aus manueller Desinfektion und maschineller Dekontamination und abhängig von der Ausgangslage sind solche Anforderungen jedoch übertrieben. Denn mit einer vorgängigen Wischdesinfektion kann bereits von einer Reduktion von mindestens 2log ausgegangen werden. Weiterhin bestimmt eine Risikoanalyse die notwendige mikrobiologische Wirksamkeit und die Akzeptanzkriterien für die Prozessvalidierung. Automatisierte Raum-

dekontaminationslösungen als Vervollständigung zur manuellen Desinfektion bieten, verglichen mit einem rein manuellen Verfahren, in der Regel ausserdem weitere Vorteile:

- Erreichbarkeit aller Oberflächen, auch bei Beschädigung (Risse zum Beispiel)
- Reduzierung des Produktivitätsverlusts
- Erhöhte mikrobiologische Wirksamkeit
- Eventuell: Kostenreduzierung

Eine Firma würde somit ihre Prozesssicherheit mit der kombinierten Variante erheblich erhöhen. Warum also noch zusätzlich eine Reproduzierbarkeit und eine 6 log Reduzierung verlangen, wenn die vorherige manuelle Desinfektion diese Anforderungen nicht füllen mussten beziehungsweise nicht erfüllen können?

Niedrigere Anforderungen

In bestimmten Situationen, zum Beispiel bei einem Reinraum der GMP-Klasse D ohne bedeutende Risiken, genügt es, unter der Restkontaminationsgrenze (nachweisbar zum Beispiel durch Abklatschproben) zu bleiben, eine 4 log Reduzierung bei den biologischen Indikatoren zu erreichen und eine reine Zyklusentwicklung (einmalige Durchführung) statt einer Zyklusvalidierung (Reproduktion von mehreren Zyklen mit Erfüllung der Akzeptanzkriterien) durchzuführen. Dies würde zum einen den Aufwand und somit auch die Kosten deutlich reduzieren und zum anderen die Wahrscheinlichkeit einer erfolgreichen Desinfektionsmassnahme erhöhen.

Es gibt deutliche Vorteile für einen Reinraumbetreiber, eine 4 oder 5 log Reduzierung ohne eine Prozessvalidierung durchzuführen:

- Bei der Verwendung des D-Wertes als Massstab für die Zyklusentwicklung liefert die Verwendung von Bioindikatoren mit einem 10^4 Inokulum genauere und realistischere Ergebnisse. Bei einem Inokulum von 10^6 ist das Risiko von Klumpenbildung der verwendeten Sporen grösser und somit steigt auch das Risiko von positiven bzw. falsch-positiven Ergebnissen



Die Kombination von manueller Desinfektion mit einer automatisierten Raumdekontaminationslösung bringt zuverlässige Ergebnisse.

- Reduzierung Chemikalienverbrauches: mit einem Ziel einer 4 log Reduktion, kann die Menge an H_2O_2 und eventuell Peressigsäure, die im Reinraum vernebelt/begast werden, reduziert werden
- Zeitersparnisse:
 - o Die Wartungsfenster sind in der Regel immer kürzer und die verschiedenen Gewerke währenddessen werden komplexer und umfangreicher. Eine Einsparung von 2-4 Zyklen verschafft der Produktionsabteilung Luft für andere Aufgaben
 - o Mit der Reduzierung der Anforderungen auf eine 4 oder 5 log Reduzierung wird weniger H_2O_2 verbraucht und somit die Katalysezeit zum Abbau verringert. Der Absorptionseffekt kann die Zykluslänge deutlich verlängern.
- Kostenersparnisse: Weniger Zyklen erfordern weniger Einsatz an Verbrauchsmaterialien und Personal und führen somit zur Einsparung von Kosten

Das Fazit

Die manuelle Reinigung und Desinfektion hat in regulierten Bereichen deutliche Schwächen bezüglich Compliance in der Durchführung und Desinfektionserfolg. Wird jedoch die manuelle Desinfektion mit einer automatisierten Raumdekontaminationslösung vervollständigt, steigen die Anforderungen drastisch und oft unverhältnismässig. Je nach Ausgangssituation kann eine Reduzierung dieser Anforderungen zu spürbaren Vorteilen für den Reinraumbetreiber führen. Das Verhalten gegenüber automatisierten Raumdekontaminationslösungen sollte pragmatisch anstatt dogmatisch erfolgen.

Dr. Christoph Rockel, Leiter Kompetenzzentrum Hygiene, Enzler Hygiene AG, und Bruno Toraille, Leiter Verkauf und Unternehmensentwicklung, Hygienebeauftragter – GMP, Enzler Hygiene AG, www.enzlerh-tec.com

Ersterscheinung in der Fachzeitschrift ccr – contamination control report, 2/2016