

Sichere Aufbereitung von Medizinprodukten in der Praxis und Klinik

5. Forum und Fortbildung - 11. Juni 2016 - Hannover

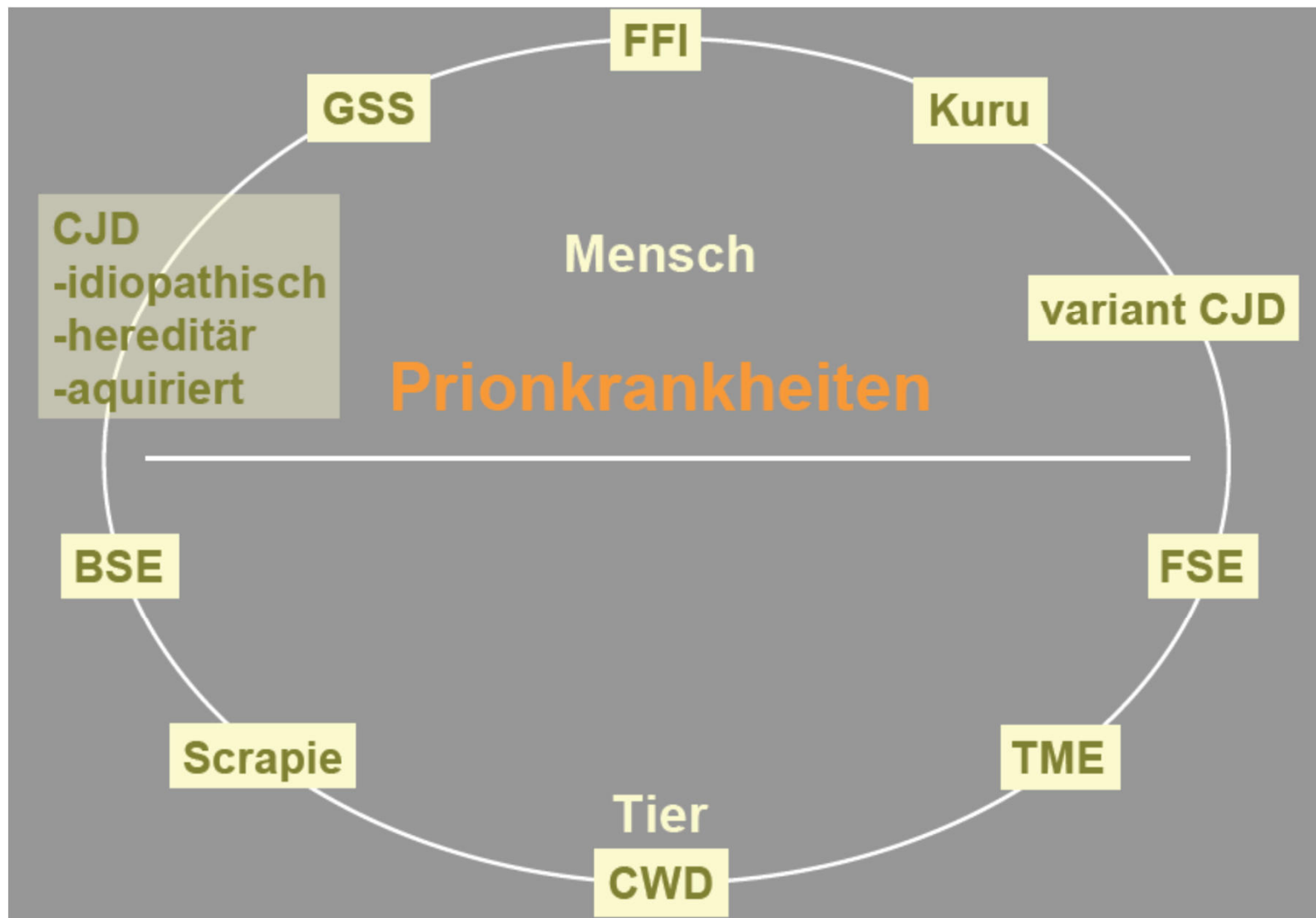
Manuelle und maschinelle
alkalische Aufbereitung
im Rahmen der
routinemäßigen
CJK-/vCJK-Prophylaxe

Dr. Matthias Tschoerner,
matthias.tschoerner@drweigert.de
Chemische Fabrik Dr. Weigert
GmbH und Co. KG, Hamburg



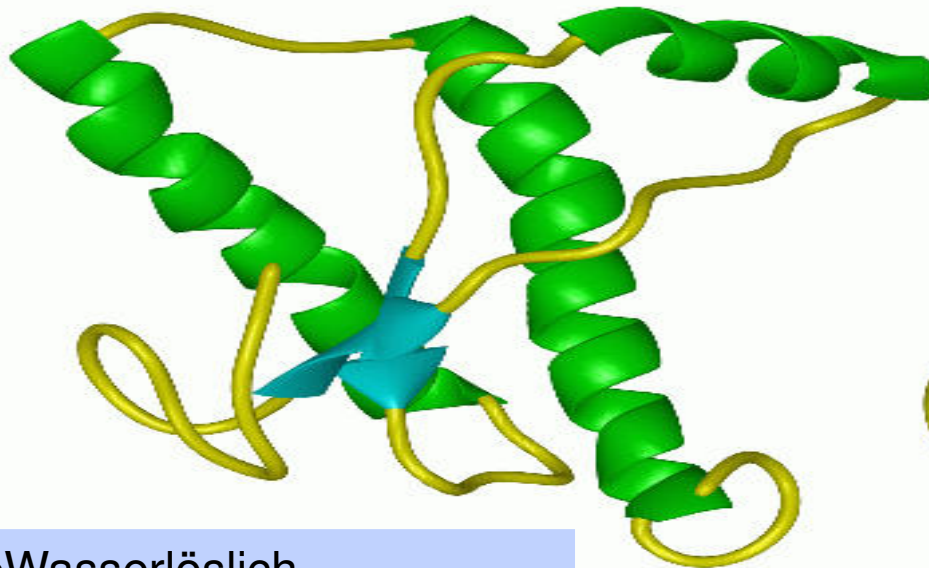
Alkalische Aufbereitung im Rahmen der routinemäßigen CJK-/vCJK-Prophylaxe

- Grundlagen
- Aufbereitungsverfahren
- Routinemäßigen CJK-/vCJK-Prophylaxe
- Gezielte vCJK / CJK Prophylaxe



Aus Präsentation: PD Dr. med. W.J. Schulz-Schaeffer, BSE und CJD –ist das Prionrisiko noch aktuell ? 4. Int.Baseler Symp. 2008

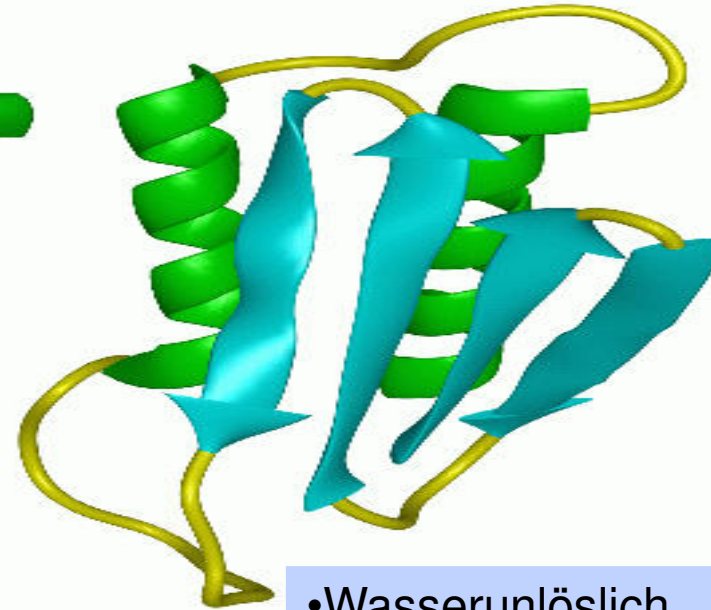
Körpereigenes Protein



- Wasserlöslich
- Nicht agglomerisierend
- Mit Proteinase abbaubar

Alpha-Helix-Struktur

Pathogenes Protein = Prion

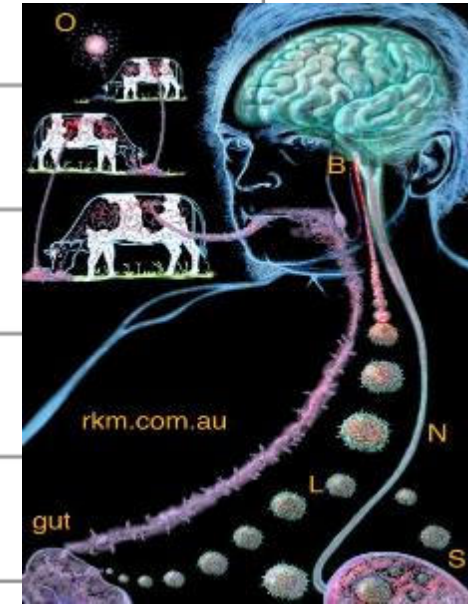
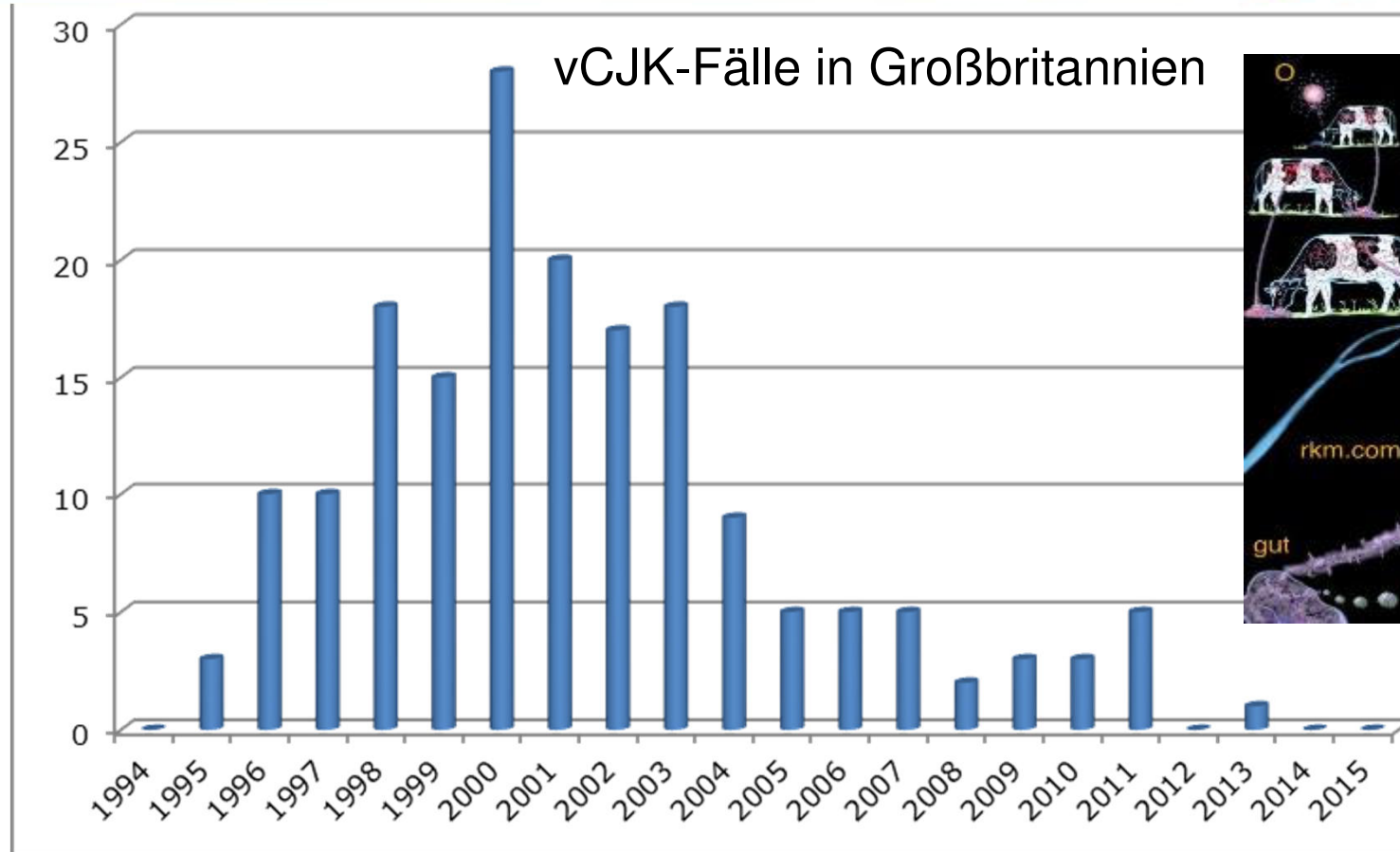


- Wasserunlöslich
- Agglomerisierend
- Proteinase-beständig

Beta-Faltblatt-Struktur

Identische Aminosäuresequenz, aber andere Konformation (Tertiärstruktur)

Ein Protein mit „zwei Gesichtern“



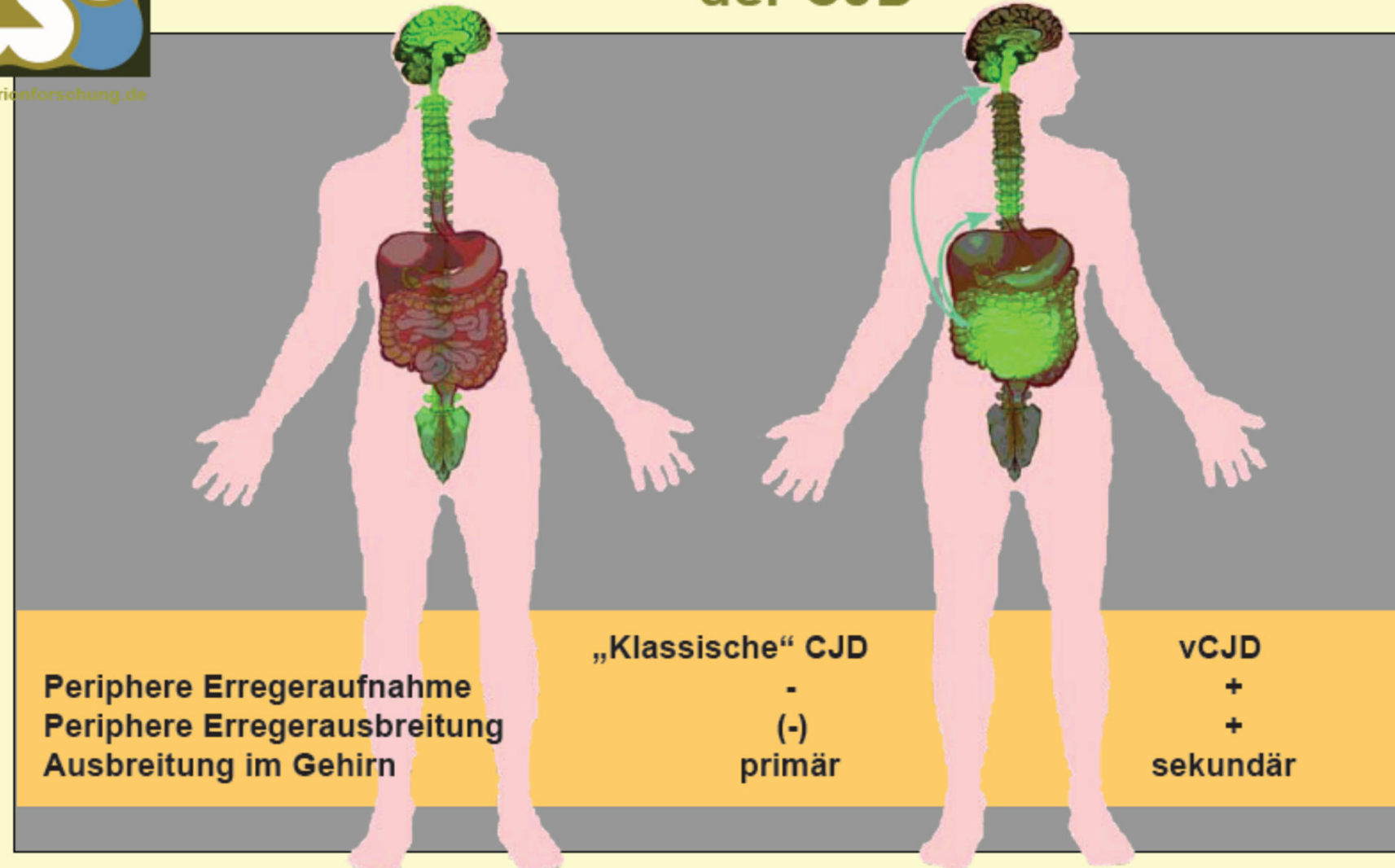
Basierend auf Untersuchungen herausoperierter Mandeln und Blinddärme in GB sind ca. 4000 Fälle noch zu erwarten → s. aktuelle Veröffentlichung

In Frankreich: 25 vCJK-Fälle ↪ Instrumente aus Neurochirurgie, Ophthalmochirurgie (Netzhaut, Sehnerv) und HNO-Chirurgie (Riechschleimhaut) müssen mit Reiniger behandelt werden, **der gegen Prionen wirksam ist**



Prionforschung.de

Erregerausbreitung verschiedener Varianten der CJD



Aus Präsentation: PD Dr. med. W.J. Schulz-Schaeffer, BSE und CJD –ist das Prionrisiko noch aktuell ? 4. Int.Baseler Symp. 2008

Anforderungen an die Hygiene bei der Aufbereitung von Medizinprodukten

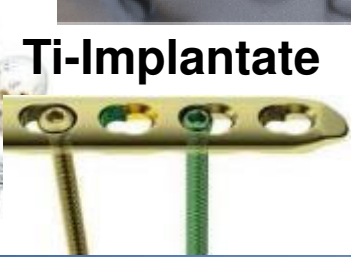
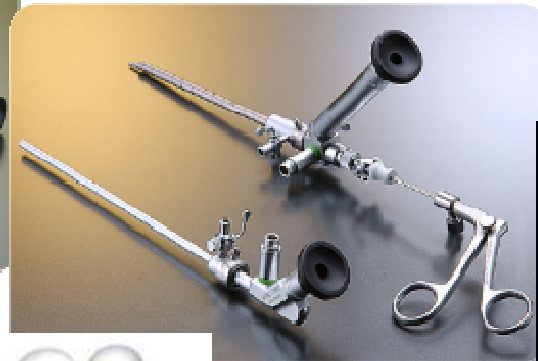
Empfehlung der Kommission
für Krankenhaushygiene und
Infektionsprävention (KRINKO) beim
Robert Koch-Institut (RKI) und des
Bundesinstitutes für Arzneimittel
und Medizinprodukte (BfArM)

Anlage 7 Maßnahmen zur Minimierung des Risikos einer Übertragung der CJK/vCJK durch Medizinprodukte

Eine sicher wirksame Sterilisation ist nur bei sauberen Medizinprodukten gegeben. Der Reinigung kommt daher besondere Bedeutung im Gesamtablauf der Aufbereitung zu. (KRINKO-BfArM-Empfehlung 2012)



MIC und starre Endoskope



Risikoeingriffe und Gewebe

a) neurochirurgische Eingriffe mit Kontakt zum ZNS

Gehirn, Rückenmark, sowie Eingriffe mit Kontakt zu Spinal- und Trigeminalganglien, Hypophyse;

b) chirurgische Eingriffe am Auge

hintere Augenabschnitte: Retina und Nervus opticus, Cornea-Transplantation

c) sonstige chirurgische Eingriffe mit Kontakt zu Risikogewebe

HNO, olfaktorisches Epithel, Area olfactoria der Nasenschleimhaut, Innenohr

e) bei vCJK zusätzlich Eingriffe am lymphatischen Gewebe

z.B. Tonsillektomie; Splenektomie, Appendektomie, Eingriffe am terminalen Ileum, Lymphknotenexstirpation, -biopsie, Eingriffe am Knochenmark (z.B. in der Orthopädie oder Unfallchirurgie).

Instrumentenaufbereitung zur Vermeidung der Übertragung von vCJK/CJK bei nicht erkennbarem Risiko gemäß KRINKO-BfArM-Empfehlung

Aufbereitung durch Kombination von **wenigstens zwei auch für die Dekontamination bzw. Inaktivierung von Prionen (zumindest partiell) geeignete Verfahren:**

- 1. (Nichtfixierende) Vorreinigung und Reinigung**
„Sorgfältige validierte (**insbesondere alkalische**) Reinigung (s. auch 1.3.1.1)“ - entscheidend ist grundsätzlich die nachgewiesene Reinigungsleistung (KRINKO-BfArM-Empfehlung 2012, Anlage 7)
- 2. geeignete (ggf. chemothermische) Desinfektion**
- 3. Sterilisation mit nachgewiesener Prionwirksamkeit**
(siehe auch . Tabelle 2 sowie ANSM-Liste (www.anism.sante.fr)).

Tab. 2 Wirksamkeit verschiedener bei der Aufbereitung von Medizinprodukten eingesetzter Verfahren zur Dekontamination von Instrumenten bzw. Inaktivierung von Prionen

Mindestens partiell wirksame Verfahren / Mittel	Unwirksame oder fixierende Verfahren / Mittel
Sorgfältige validierte (insbesondere alkalische) Reinigung (s. auch 1.3.1.1)	Alkohol
1 M NaOH (40 g / l mindestens 1 h bei 20 °C)	Aldehyde, Formaldehyd-Gas
2,5 - 5 % NaOCl (mindestens 1 h bei 20 °C; mindestens 20.000 ppm Chlorgehalt)	Ethylenoxid-Gas
≥ 4 M GdnSCN (mindestens 30 min bei 20 °C)	Iodophore
Dampfsterilisation (mindestens 5 min bei 134 °C)	HCl
H₂O₂ (bestimmte Verfahren, s. auch 1.3.1.3)	Trockene Hitze
	UV-Strahlung
	Ionisierende Strahlung
	PES

Eine sicher wirksame Sterilisation ist nur bei sauberen Medizinprodukten gegeben. Der Reinigung kommt daher besondere Bedeutung im Gesamtablauf der Aufbereitung zu. (KRINKO-BfArM-Empfehlung 2012)

Es ist (deshalb) erforderlich, den Effekt der Reinigung zu überprüfen.

Nach der Reinigung und Desinfektion dürfen bei optischer Kontrolle (normale oder auf normal korrigierter Sehkraft) an allen Teilen des Medizinproduktes keine Verschmutzungen (z. B. Verkrustungen, Beläge) erkennbar sein.

Ziel ist die rückstandsfreie Reinigung zum Warnwert für die Sauberkeit:
100 µg Protein/ Medizinprodukt

Die Variante der Creutzfeldt-Jakob-Krankheit (vCJK) - Epidemiologie, Erkennung, Diagnostik und Prävention unter besonderer Berücksichtigung der Risikominimierung einer iatrogenen Übertragung durch Medizinprodukte, insbesondere chirurgische Instrumente – Abschlussbericht der Task Force vCJK zu diesem Thema Bundesgesundheitsbl - Gesundheitsforsch – Gesundheitsschutz 2002 · 45:376–394

Parameter	Restprotein	Reduktion ID ₅₀	Restinfektionsität ID ₅₀
Durchschnittliche initiale Belastung des Instrumentes	10 mg		10 ⁷
Dekontamination			
Reinigung /Desinfektion			
1. Reinigung	100 - 10 µg	10 ^{-2/-3}	10 ^{3/5}
2. Reinigung		10 ^{0/-2}	
Inaktivierung (Sterilisation)			
1. Sterilisation		10 ^{-3/-6}	0 - 10 ²
2. Sterilisation		10 ^{0/-3}	0 - 10 ¹
Übertragenes Material		10 ^{0/-1}	0 - 10 ²
Durchschnittliche Zahl Instrumente		20	0 - 10 ³

Diesen theoretischen Überlegungen folgend, wären demnach Proteinrestbelastungen von <100 µg/Instrument nach Reinigung und eine Inaktivierungsleistung von mindestens 10⁻⁴ ID₅₀ bei der Sterilisation anzustreben.

Empfehlung für: alkalische/mildalkalische Reiniger

- ⇒ alkalische Reinigung zeichnet sich durch hohe Wirksamkeit hinsichtlich der Lösung von Protein- u. Fettrückständen und eine mikrobielle Wirksamkeit aus
- ⇒ kann zu nachteiligen Materialveränderungen kommen
- ⇒ Angaben des Herstellers zur Materialverträglichkeit beachten

Anforderungen an die Hygiene bei der Aufbereitung von Medizinprodukten
Empfehlung KRINKO beim RKI und des BfArM, Kap. 2.2.2 Reinigung, Desinfektion, Spülung und Trocknung; Bundesgesundheitsbl 2012 · 55:1244–1310



- ⇒ **USA: CDC-Guideline for Disinfection and Sterilization in Healthcare Facilities, 2008:**
- ⇒ "Alkaline-based cleaning agents are used for processing medical devices because they efficiently dissolve protein and fat residues."

Studie der ÖGSV

Source: www.oegsv.com/events

results enzymatic cleaner 45 °C/10 min.

Cleaner	FlexiCheck	Simicon RI	WashCheck	Blood VR	Mean
OC	2	3	4	0	2,3
OED	2	3	4	4	3,3
ER	2	3	4	1	2,5
PEC	0	3	1	0	1,0
Mean	1,5	3	3,2	1,2	2,3

OC: Olympus Cleaner, ED: Olympus Enzymatic Detergent, ER Thermosept ER, PEC: Prolystica Enzymatic Cleaner

results alkaline cleaner 45 °C/10 min.

Cleaner	FlexiCheck	Simicon RI	WashCheck	Blood VR	Mean
MCF	0	0	0	0	0,0
ACF	1	2	3	2	2,0
PAD	0	0	4	0	1,0
Mean	0,3	0,7	2,3	0,7	1,0

MCF: Neodisher Mediclean forte, ACF: Alcaclean forte, PAD: Prolystica Alcaline Detergent

⇒ Reinigungsleistung neutral-enzymatischer Reiniger im RDG-E

⇒ Verschiedene Prüfkörper

⇒ Reinigungsleistung alkalischer und mildalkalisch-enzymatischer Reiniger im RDG-E

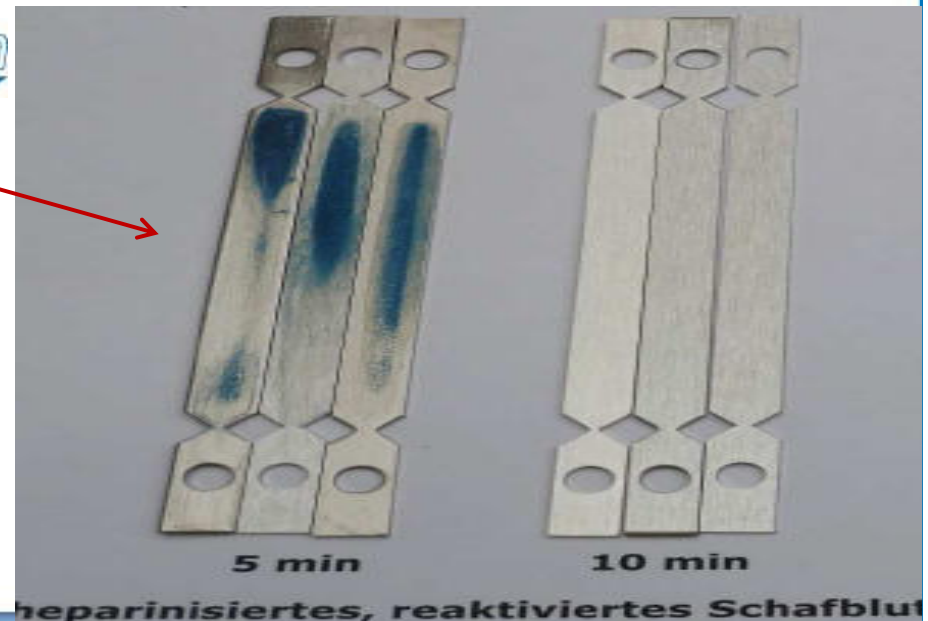
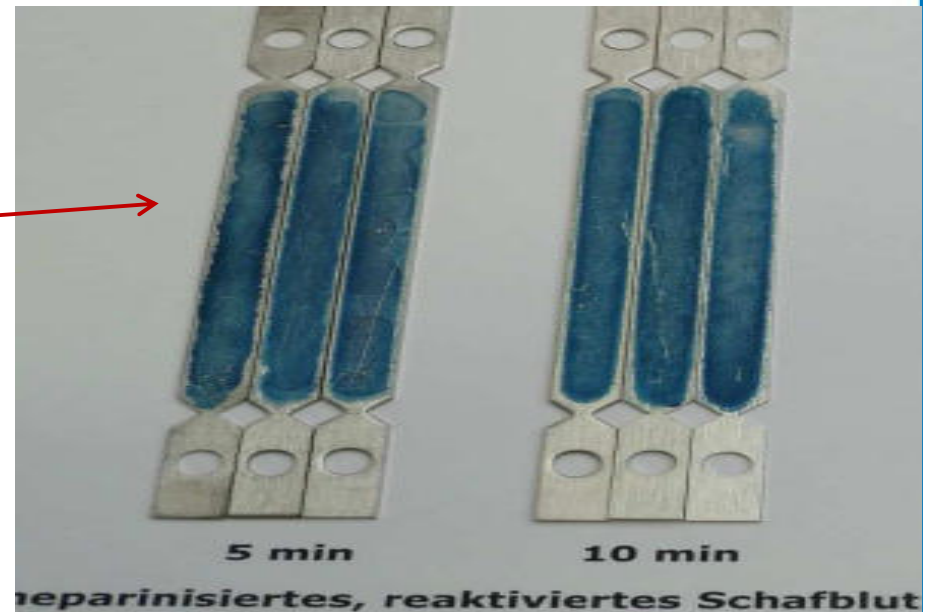
pH-neutrale enzymatische Reinger
werden oft empfohlen

aber

ein

Mildalkalischer **enzymatischer Reiniger mit Tensiden**

zeigt eine bessere selbst-tätige
Reinigungsleistung bei einer guten
Materialverträglichkeit – auch für
DaVinci Instrumente



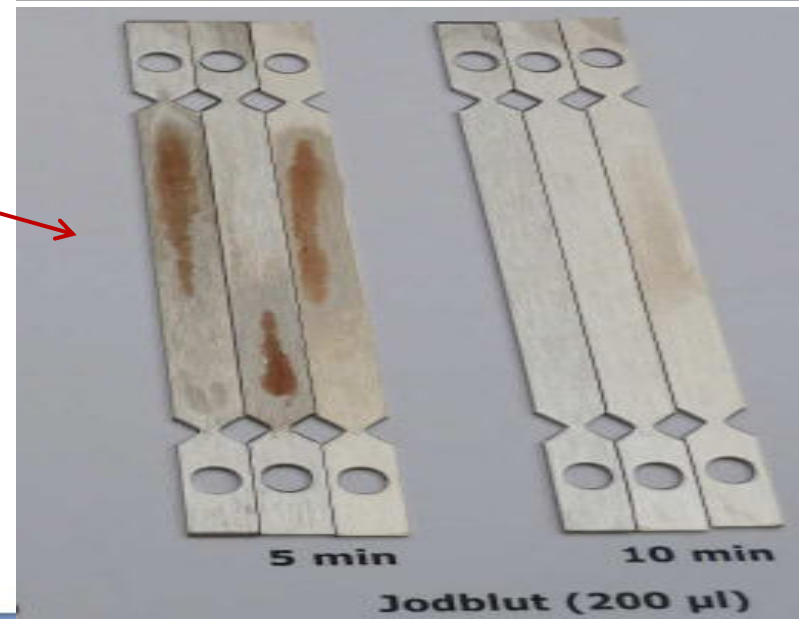
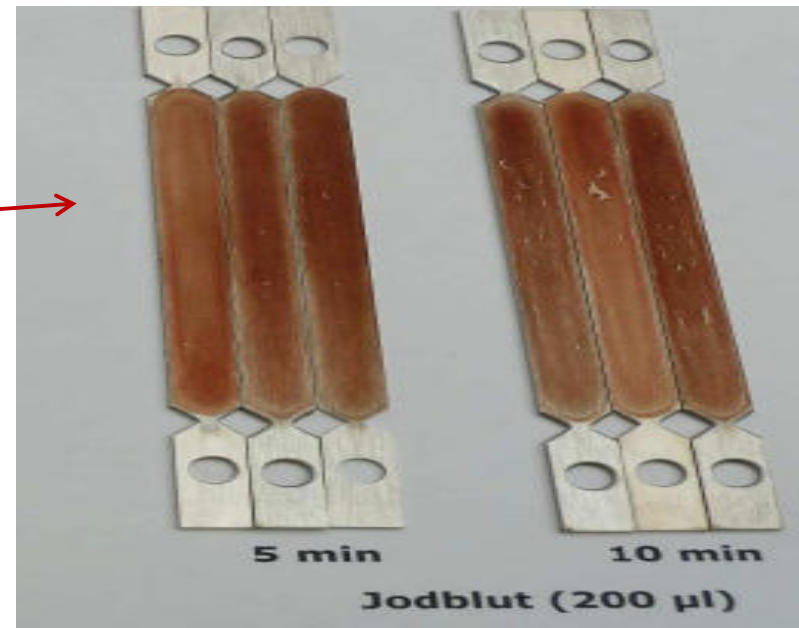
pH-neutrale enzymatische Reinger
werden oft empfohlen

aber

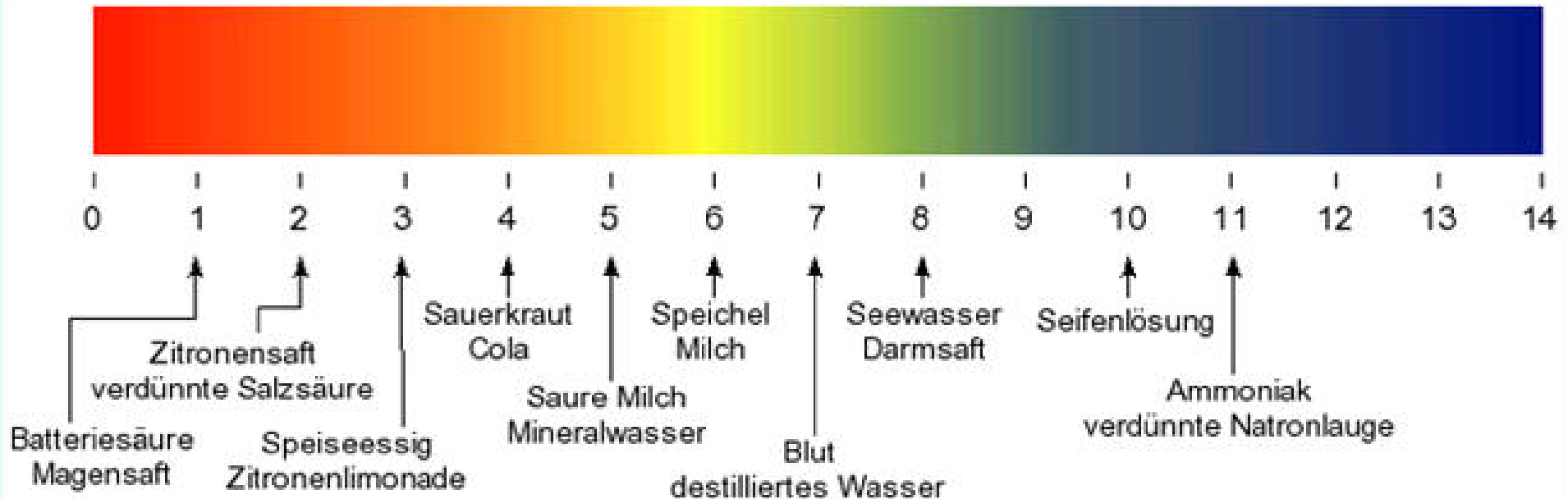
ein

Mildalkalischer *enzymatischer Reiniger mit Tensiden*

zeigt eine bessere selbst-tätige
Reinigungsleistung bei einer guten
Materialverträglichkeit – auch für
DaVinci Instrumente



pH-Wert und Reinigungsergebnis?



Es gibt nicht einen „optimalen pH-Wert“
für die beste Reinigung oder Proteinentfernung!

Testschmutz: Hep. Schafblut mit Protaminsulfat reaktiviert, 100 µl auf 10 cm²

Prüfbedingungen: 6 ml/l, 40°C, im Tauchbad

Restschmutz: blau angefärbt

„Flüssigkonzentrat“

(pH12,1)

5 min

10 min



„Flüssigkonzentrat“

(pH11,6)

5 min

10 min



Mildalkal. Reiniger mit
Enzymen und Tensiden
(pH10,8)

5 min

10 min



Modernes Aufbereitungsprogramm im RDG konform mit der KRINKO-BfArM-Empfehlung

- **Vorspülung** mit Kaltwasser
- **Reinigung**, mit mildalkalisch-enzymatischem Reiniger bei 40 bis 55°C, 10 min (mit nachgewiesener Reinigungsleistung)
- **Zwischenspülung** mit VE-Wasser
- **Schlusspülung und Thermodesinfektion** mit VE-Wasser, optional Dosierung eines Nachspülmittels
- **Trocknung**



Mildalkalischer enzymatischer Reiniger mit Tensiden

Neue Forschungsergebnisse Ergebnisse CEA Paris

(Commissariat à l'Énergie Atomique)

Direction des Sciences du Vivant

Institut des Maladies Emergentes et des Thérapies Innovantes

Service d'Etude des prions et des Infections Atypiques

In vivo Test zur Abreicherung von Prionen von neuen und korrodierten
Edelstahloberflächen in Ig-Stufen

(1%, 55°C, 10 min, ohne Mechanik):

	neu	korrodiert
Scrapie 263K		3.5
BSE-Prionen	4,6	3,0
vCJK-Prionen	2,5	2,5

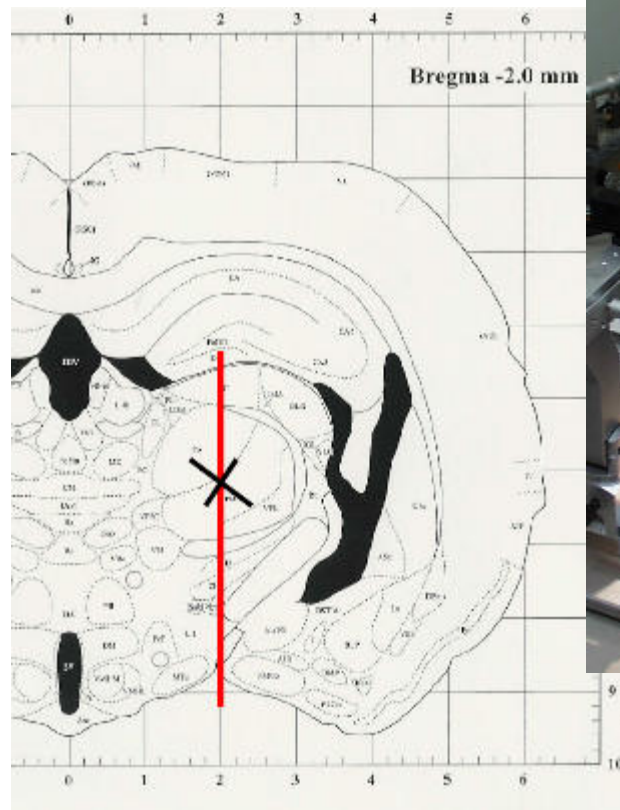
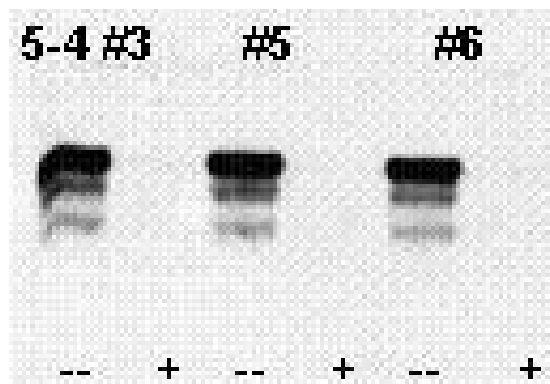


Instrumentenaufbereitung zur Vermeidung der Übertragung von vCJK/CJK bei nicht erkennbarem Risiko gemäß KRINKO-BfArM-Empfehlung

- **Deutschland:**
- „Reinigung im **alkalischen Milieu**“ - entscheidend ist grundsätzlich die nachgewiesene Reinigungsleistung (KRINKO-BfArM-Empfehlung 2012, Anlage 7)
- Eine Prion-inaktivierende Eigenschaft eines Reinigers ist am ehesten bei pH-Werten > 10 und einer Einwirkzeit über 10 Minuten bei erhöhten, aber Protein nicht fixierenden Temperaturen (z.B. 55 °C) zu erwarten. ***Entscheidend für die Auslobung einer Prion-inaktivierenden Eigenschaft sind jedoch entsprechende ausdrückliche Nachweise (s. z.B. Liste der ANSM [7, 8]).***

Efficacy testing using infected brain homogenates

Phase 1a	Phase 1 b	Phase 2
In vitro - qualitative suspension test (western blot)	In vivo - quantitative suspension test	In vivo - quantitative carrier test



Source: Test Report to neodisher SeptoClean, SMP, Tübingen

Quantitative suspension test:

Prion tests in the Robert Koch-Institute

M. Baier, A. Schwarz, M. Mielke, „Activity of an alkaline ‘cleaner’ in the inactivation of the scrapie agent“; *Journal of Hospital Infection* 57, 2004, 80-84

Summary:

The capacity of a routinely available alkaline cleaner** for medical devices to inactivate the causative agent of a transmissible spongiform encephalopathy (TSE) was tested.

The co-incubation of brain homogenates, prepared from terminally ill scrapie-infected hamsters, with the cleaner led to the denaturation of misfolded protein as the proteinase K-resistant prion protein was no longer detectable after such treatment.

In addition, intra-cerebral inoculation of hamsters with the alkaline cleaner-treated and subsequently neutralized samples reduced the level of infectiousness of the material below the limit of detection.

This report shows the possibility that a routinely available alkaline cleaner could reduce the infectiousness of TSE agents and so minimize the risk of iatrogenic transmission of TSEs by asymptomatic carriers.

This study is intended to encourage further investigations in this field.

**The tested cleaner neodisher FA forte is identical to [neodisher SeptoClean](#)

Quantitative carrier test:

Publication of Robert Koch-Institute:

„Decontamination of surgical instruments from prion proteins II: in vivo findings with a model system for testing the removal of scrapie infectivity from steel surfaces“

Karin Lemmer, Martin Mielke, Christine Kraxel, Marion Joncic, Muhsin Oezel, Georg Pauli and Michael Beekes

Robert Koch-Institut, Nordufer 20, 13353 Berlin, Germany

Journal of General Virology (2008), 89, 348 - 358

Summary:

„Incubation of the wires in the commercially available alkaline cleaner* at a concentration of 1% (pH 12,2 as measured at room temperature) for 10 minutes at 55°C or for 60 minutes at 23°C resulted in complete removal of detectable infectivity and a titre reduction of $5,5 \geq \log$ s.“

*neodisher SeptoClean

Quantitative Detection and Biological Propagation of Scrapie Seeding Activity

In Vitro Facilitate Use of Prions as Model Pathogens for Disinfection Sandra Pritzkow,¹ Katja Wagenführ,¹ Martin L. Daus,¹ Susann Boerner,¹ Karin Lemmer,^{1,2} Achim Thomzig,¹ Martin Mielke,³ and Michael Beekes

Table 1
Seeding activity assay and bioassay of test steel wires used as model carriers for prion disinfection.

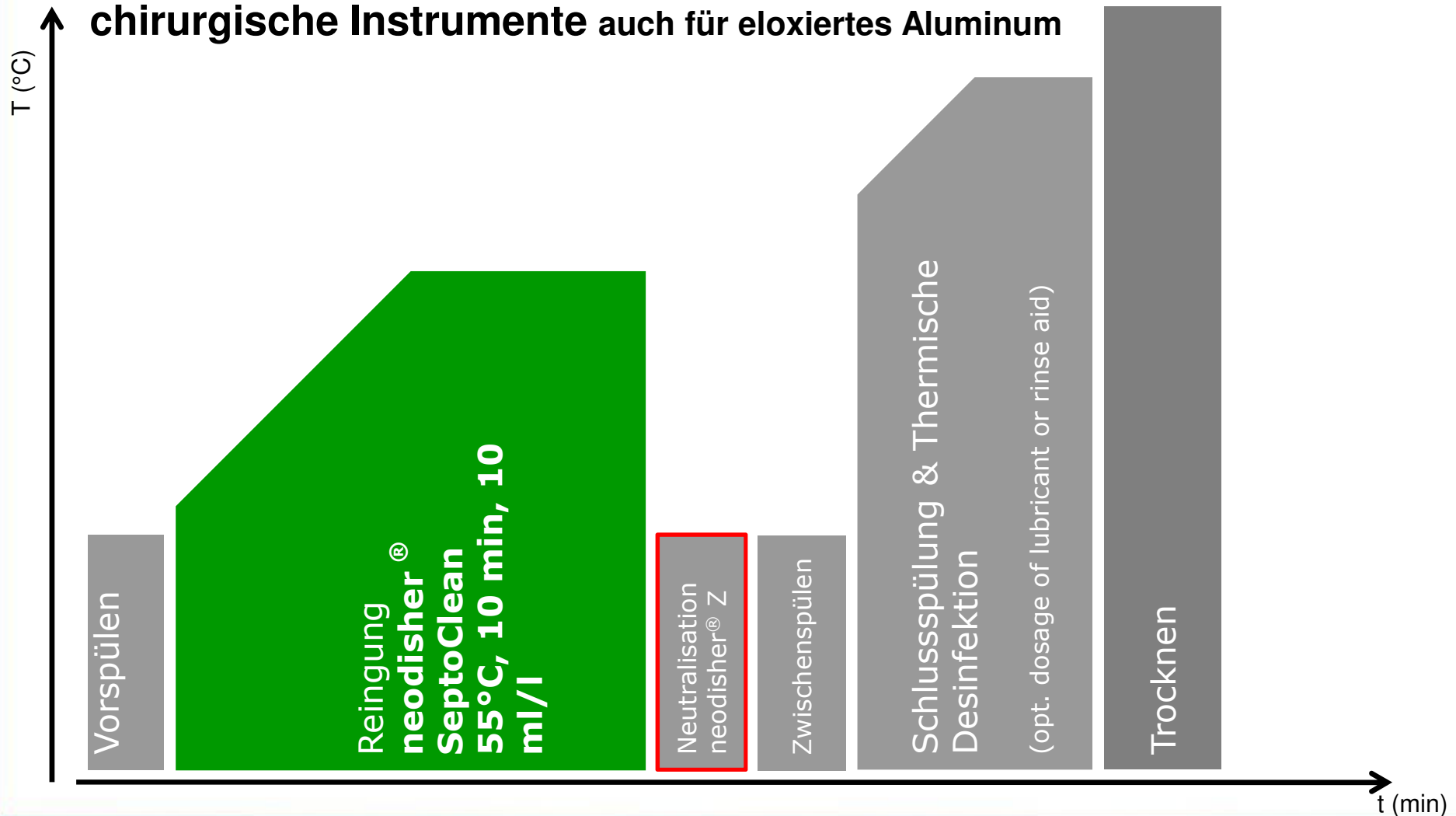
Formulation/ Procedure	Concentration	Time [min]	Temperature [°C]	Seeding activity assay of test wires			Bioassay of test wires	
				Residual seeding activity on test wires (as compared to the seeding activity on reference wires)	Estimated residual infectivity per wire [LD _{50i.c.imp}]	Estimated reduction of infectivity [logs]	Residual infectivity per wire [LD _{50i.c.imp}]	Reduction of infectivity [logs] [#]
Sodium hydroxide	1.0 M	60	23	< SA _{RW} (10 ⁻⁸)	< 3 × 10 ⁻²	> 7	UD [†]	≥ 5.5 [‡]
Sodium hypochlorite	2.5%	60	23	≈ SA _{RW} (10 ⁻⁸)	≈ 3 × 10 ⁻²	≈ 7	UD [†]	≥ 5.5 [‡]
GdnSCN	4.0 M	10	23	≈ SA _{RW} (10 ⁻⁸)	≈ 3 × 10 ⁻²	≈ 7	UD [¶]	≥ 5.5 [¶]
SDS/NaOH	0.2%/0.3%	10	23	< SA _{RW} (10 ⁻⁸)	< 3 × 10 ⁻²	> 7	UD [†]	≥ 5.5 [‡]
		5	23	≈ SA _{RW} (10 ⁻⁸)	≈ 3 × 10 ⁻²	≈ 7	UD [†]	≥ 5.5 [‡]
SDS/NaOH/ n-Propanol	0.2%/0.3% 20%	10	23	≈ SA _{RW} (10 ⁻⁸)	≈ 3 × 10 ⁻²	≈ 7	UD [‡]	≥ 5.5 [‡]
Alkaline cleaner	1.0%	60	23	< SA _{RW} (10 ⁻⁸)	< 3 × 10 ⁻²	> 7	UD [†]	≥ 5.5 [‡]
	0.5%	10	55	> SA _{RW} (10 ⁻⁷) to ≈ SA _{RW} (10 ⁻⁶)	> 3 × 10 ⁻¹ to ≈ 3 × 10 ⁰	≈ 5 to < 6	> 0 to ≤ 3 × 10 ^{0†}	≥ 5 to ≤ 5.5 [‡]
	0.5%	5	55	> SA _{RW} (10 ⁻⁷) to ≈ SA _{RW} (10 ⁻⁶)	> 3 × 10 ⁻¹ to ≈ 3 × 10 ⁰	≈ 5 to < 6	> 0 to ≤ 3 × 10 ^{0†}	≥ 5 to ≤ 5.5 [‡]
				> SA _{RW} (10 ⁻⁶) to ≈ SA _{RW} (10 ⁻⁵)	> 3 × 10 ⁰ to ≈ 3 × 10 ¹	≈ 4 to < 5	> 3 × 10 ⁰ to ≤ 3 × 10 ^{1†}	≥ 4 to < 5 [‡]
Steam sterilization		5	134	≈ SA _{RW} (10 ⁻⁶)	≈ 3 × 10 ⁰	≈ 5	> 0 to < 3 × 10 ^{0†}	> 5 to < 5.5 [‡]
				≈ SA _{RW} (10 ⁻⁶) to < SA _{RW} (10 ⁻⁵)	≈ 3 × 10 ⁰ to < 3 × 10 ¹	> 4 to ≈ 5		
SDS (pH 7.6)	5%	60	90	≈ SA _{RW} (10 ⁻⁶) to < SA _{RW} (10 ⁻⁵)	≈ 3 × 10 ⁰ to < 3 × 10 ¹	> 4 to ≈ 5	> 3 × 10 ⁰ to ≤ 3 × 10 ^{1†}	≥ 4 to < 5 [‡]
Glutardialdehyde (neutral., pH 7.0)	2%	10	23	> SA _{RW} (10 ⁻⁴) to ≈ SA _{RW} (10 ⁻³)	> 3 × 10 ² to ≈ 3 × 10 ³	≈ 2 to < 3	≈ 3 × 10 ^{3¶}	≈ 2 [¶]
Glutardialdehyde non-neutral., pH 4.6)	2%	10	23	≈ SA _{RW} (10 ⁻³) to < SA _{RW} (10 ⁻²)	≈ 3 × 10 ³ to < 3 × 10 ⁴	> 1 to ≈ 2	> 3 × 10 ³ to < 3 × 10 ^{4¶}	> 1 to < 2 [¶]
Cidex OPA	0.55%	10	23	> SA _{RW} (10 ⁻³) to < SA _{RW} (10 ⁻²)	> 3 × 10 ³ to < 3 × 10 ⁴	> 1 to < 2	> 3 × 10 ³ to < 3 × 10 ^{4¶}	> 1 to < 2 [¶]
Peracetic Acid	0.25%	60	23	> SA _{RW} (10 ⁻²) to < SA _{RW} (10 ⁻¹)	> 3 × 10 ⁴ to < 3 × 10 ⁵	> 0 to < 1	> 3 × 10 ⁴ to ≤ 3 × 10 ^{5†}	≥ 0 to < 1 [‡]

Liste des produits et procédés inactivants totaux au regard du PSP (novembre 2011), utilisables dans le cadre des procédures prévues par l'instruction DGS/RI3/2011/449 du 1^{er} décembre 2011

Produits	Fabricant	Conditions d'utilisation
ACTANIOS WD	ANIOS	Immersion (bain thermostaté), laveur-désinfecteur, tunnel de lavage/ 0,8%/ 43°C/ 7,5 min
ALKA 100	ALKAPHARM	Immersion/1%/température ambiante/15 min
HAMO 100	STERIS	<i>Arrêt définitif de commercialisation au 1^{er} juillet 2014</i>
NEODISHER SEPTOCLEAN	DR WEIGERT	-Immersion / 1%/ température ambiante/ 60 min -Laveur-désinfecteur, tunnel de lavage / 1%/ 55°C/ 10 min
SEKUMATIK FR + SEKUMATIC Oxivario dans un laveur – désinfecteur MIELE, séquence inactivation du programme OXIVARIO PLUS	MIELE	Laveur-désinfecteur MIELE/Programme Oxivario Plus - SEKUMATIC FR : 0,5%/55°C/5min - SEKUMATIC FR 0,8% + Oxivario 0,7%/ 55°C/ 10 min
STERRAD® NX™	Advanced Sterilization Products (ASP)	-Cycle Avancé
STERRAD® 100NX™	Advanced Sterilization Products (ASP)	-Cycle Standard -Cycle Flex

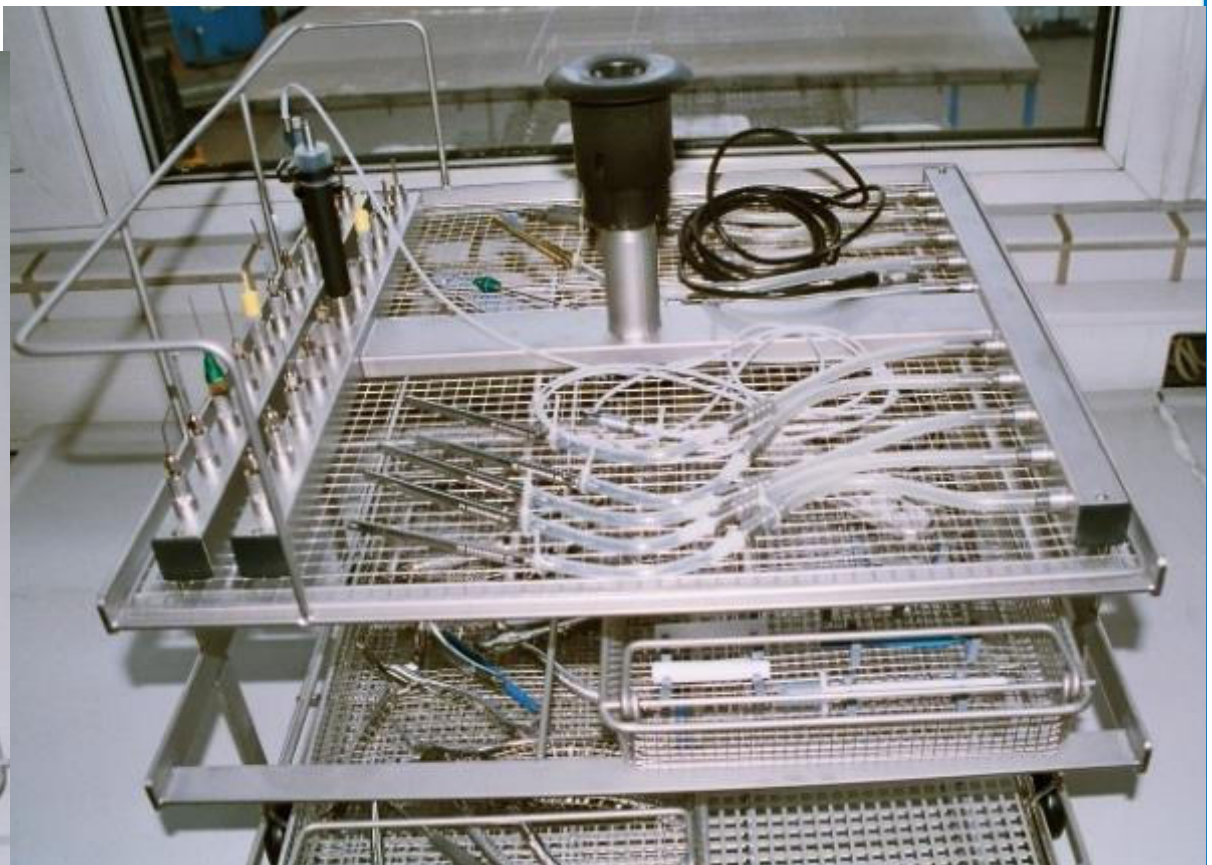
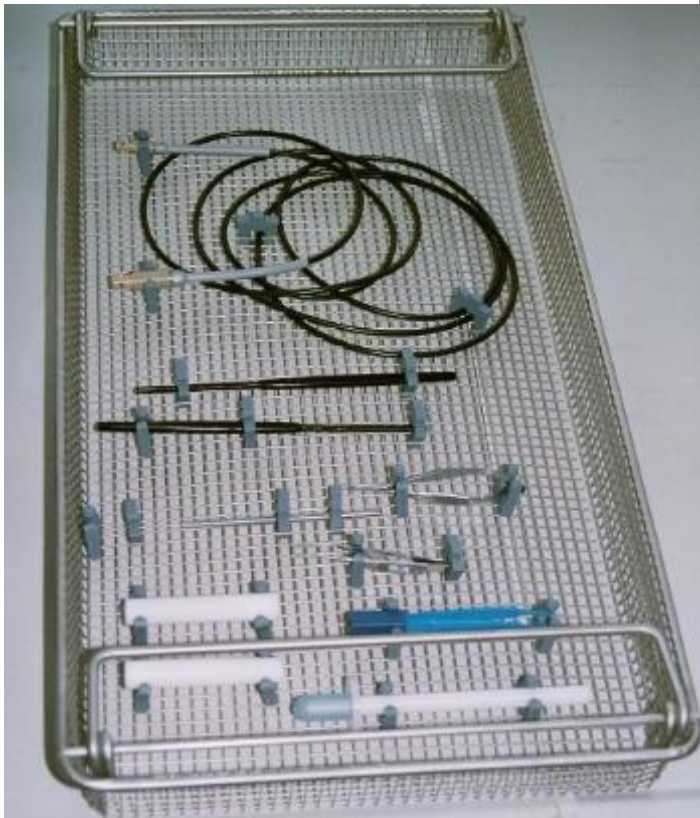
26 novembre 2015

Optimiertes Reinigungszyklus mit Prion-Inaktivierung und Prion-Dekontamination zur Prophylaxe der Übertragung von Prionen durch chirurgische Instrumente auch für eloxiertes Aluminium



Ophthalmologische Instrumente

100 Testzyklen im RDG haben gezeigt, dass dieser Prion-wirksame Reiniger für ophthalmologische Instrumente geeignet ist.

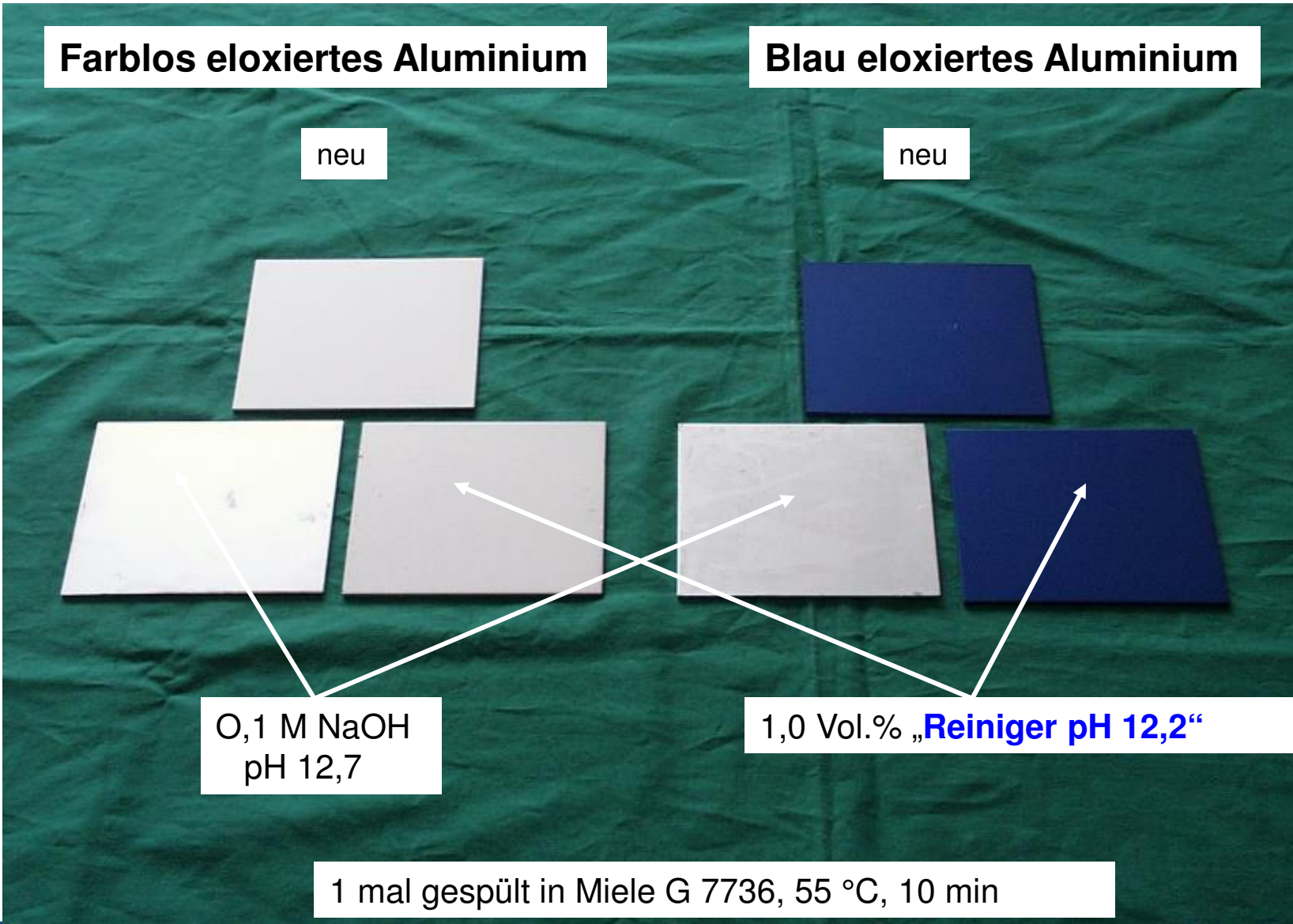


Farblos eloxiertes Aluminium

Blau eloxiertes Aluminium

neu

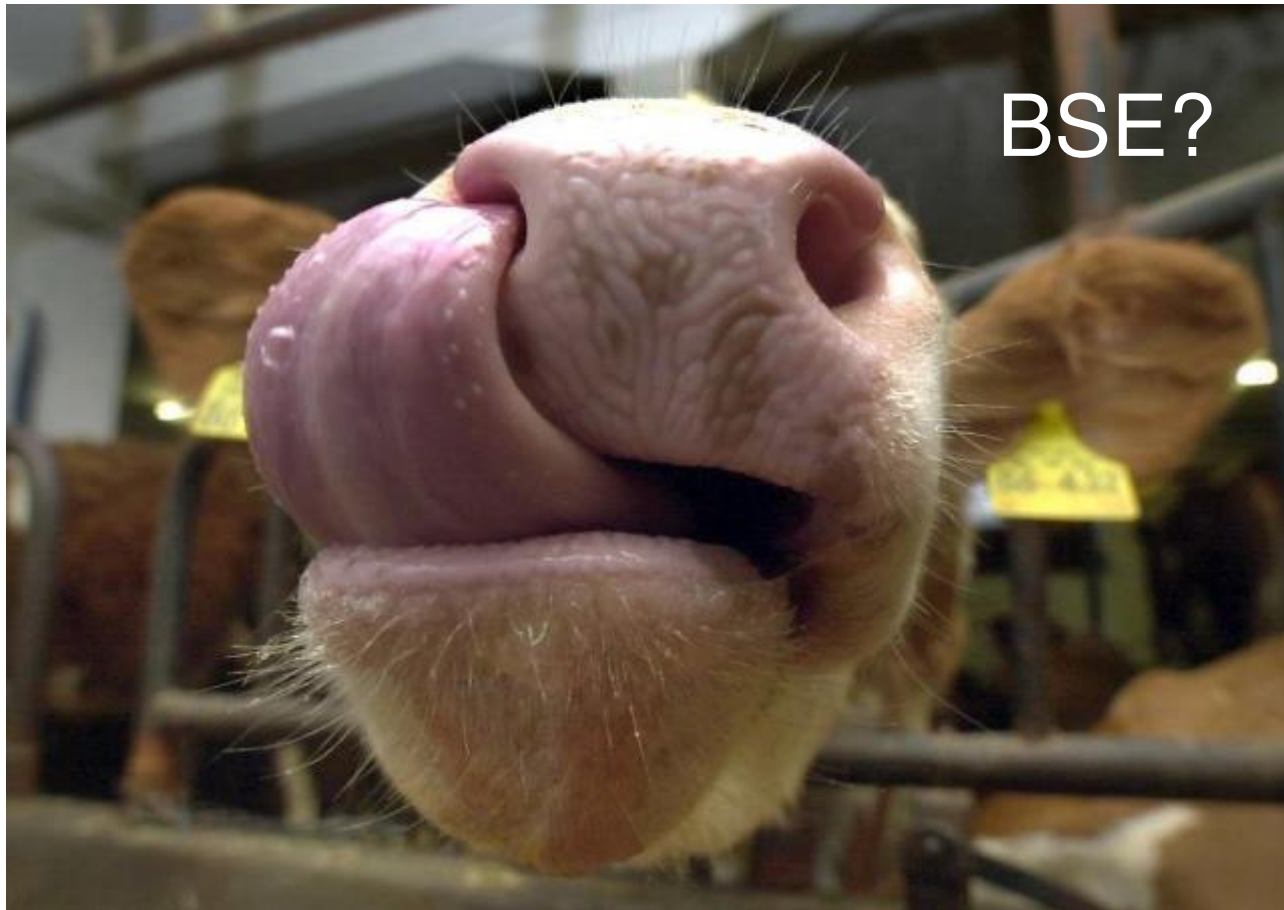
neu



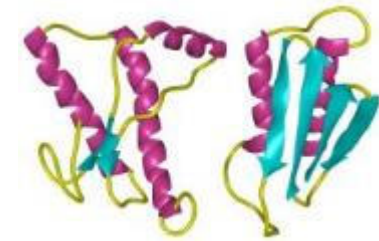
O,1 M NaOH
pH 12,7

1,0 Vol.% „**Reiniger pH 12,2**“

1 mal gespült in Miele G 7736, 55 °C, 10 min



BSE?



vCJD?





Dr. Matthias Tschoerner
Chemische Fabrik Dr. Weigert
GmbH und Co. KG
Hamburg

