

# Der Einfluss von Desinfektionsmittelwirkstoffen auf die Rückstandsbildung auf Oberflächen flexibler Endoskope

H. Biering

## I Einleitung

Für die Desinfektion von thermolabilen Endoskopen werden in Europa und Deutschland die Wirkstoffe Glutaraldehyd sowie Peressigsäure und ihre Salze am häufigsten verwendet. Die chemischen Eigenschaften, die antimikrobielle Aktivität, die Toxizität und Ökotoxizität sowie die Vor- und Nachteile dieser Wirkstoffe beim Einsatz zur Aufbereitung medizinischer Instrumente sind umfassend beschrieben (1, 2). Für die Aufbereitung von thermolabilen Endoskopen sind die Interaktion dieser Wirkstoffe mit Proteinen und die Möglichkeit der Fixierung der dabei gebildeten Reaktionsprodukte auf den inneren und äußeren Oberflächen der Instrumente von besonderem Interesse.

Seit langem bekannt und ausführlich beschrieben ist die Vernetzung von Proteinen durch Glutaraldehyd verbunden mit der Bildung entsprechender Rückstände (1).

Hinweise zur Reaktion von Proteinen mit Peressigsäure und ihren Salzen verbunden mit der Fixierung von potentiellen Reaktionsprodukten werden in einzelnen Publikationen gegeben (3, 4). In Empfehlungen und Richtlinien zur Aufbereitung thermolabiler Endoskope werden diese Publikationen unterschiedlich interpretiert und bewertet, woraus sich abweichende Einsatzempfehlungen für diesen Wirkstoff ableiten.

In den deutschen «Empfehlungen der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (KRINKO) beim Robert Koch-Institut und des Bundesinstitutes für Arzneimittel und Medizinprodukte – Anforderungen an die Hygiene bei der Aufbereitung von Medizinprodukten» (KRINKO-Empfehlung) (5) wird Peressig-

säure und ihren Salzen analoge fixierende Eigenschaften wie Glutaraldehyd beschrieben. Aus diesem Grunde sollen Glutaraldehyd und Peressigsäure und ihre Salze nicht zur Unterstützung der desinfizierenden Eigenschaft bei der Reinigung eingesetzt werden.

In der europäischen «ESGE-ESGENA guideline: Cleaning and disinfection in gastrointestinal endoscopy» (ESGE-ESGENA Guideline) (6) erfolgt für Peressigsäure eine vom pH-Wert abhängige differenzierte Bewertung. Zum einen wird als Nachteil eine Säure-induzierte Koagulation von Proteinen in Abhängigkeit vom pH-Wert aufgeführt. Als Vorteil wird jedoch benannt, dass keine chemischen intermolekularen Verknüpfungen der Proteine durch Peressigsäure und damit keine Bildung großer Moleküle stattfindet, welche schwer löslich sind und sich auf Oberflächen ablagern können. Produkte auf Basis von Peressigsäure können somit in Abhängigkeit vom pH-Wert und weiteren Anwendungseigenschaften gemäß ESGE-ESGENA Guideline sowohl bei der Reinigung als auch bei der Desinfektion eingesetzt werden.

Generell wird in beiden Empfehlungen unabhängig vom eingesetzten Wirkstoff eine gründliche Reinigung der Endoskope vor der Desinfektion gefordert.

Im Folgenden soll ein Versuch zur Erklärung für diese unterschiedlichen Sichtweisen in beiden Empfehlungen hinsichtlich

- der Anwendungseinschränkungen der Wirkstoffe in Reinigern sowie
- der Bewertung der proteinfixierenden Eigenschaften bei der Desinfektion unternommen und zur Diskussion gestellt werden.

## SCHLÜSSELWÖRTER

- Desinfektionsmittel
- Endoskope
- Rückstände

## I Bewertung der Wirkstoff-Eigenschaften auf die Rückstandsbildung

### *Peressigsäure und ihre Salze*

Säuren im Allgemeinen verursachen eine Koagulation von Proteinen unter Bildung großer Moleküle. Eine derartige Koagulation ist primär abhängig von der H<sup>+</sup>-Ionenkonzentration (pH-Wert) in der Lösung und sekundär abhängig von den chemischen Eigenschaften des zweiten Teils des Moleküls, dem Säureanion.

Wenn das Säureanion jedoch reaktive Eigenschaften gegenüber Proteinen besitzt, kann auch dieser Teil des Moleküls mit reaktiven Gruppen der Proteine reagieren. Beispiele für derartige Reaktionen sind die oxidierenden Eigenschaften der Säureanionen der hypochlorigen Säure und der Peressigsäure mit Proteinen.

Die oxidierende Wirkung kann mit unterschiedlicher Reaktivität im gesamten pH-Bereich auftreten. Kerkaert et al. (7) untersuchten die durch beide Substanzen induzierte Oxidation von Milch-Proteinen. Entstandene Reaktionsprodukte wurden identifiziert und Reaktionsmechanismen

diskutiert. Im Ergebnis dieser Untersuchungen wurde bei hypochloriger Säure eine Tendenz zur Bildung größerer Moleküle durch intermolekulare Reaktionen festgestellt. Bei Peressigsäure spielen jedoch aufgrund sterischer Hinderungen intermolekulare Reaktionen und damit die Bildung größerer Moleküle eine untergeordnete Rolle.

Die Tendenz zur Bildung von Ablagerungen auf Oberflächen aus einer Lösung steigt mit der Größe der Moleküle. Wenn die intermolekulare Reaktion bei der Interaktion des Anions der Peressigsäure mit Proteinen eine untergeordnete Rolle spielt, kann es somit im schwach sauren, neutralen und alkalischen pH-Bereich nicht zur Bildung größerer, polymerer Proteinstrukturen durch Vernetzung kommen, welche sich ablagern und gegebenenfalls auf den Oberflächen fixiert werden können. Somit kann von einer generellen fixierenden Wirkung der Peressigsäure auf Proteinen nicht ausgegangen werden. Eine vom pH-Wert abhängige Koagulation von Proteinen im sauren pH-Bereich und gegebenenfalls die Fixierung der Koagulationsprodukte ist jedoch wie bei allen Säuren zu erwarten. In der KRINKO-Empfehlung (5) wird der Peressigsäure generell eine fixierende Wirkung von Proteinen zugeschrieben, welche durch nachfolgende Publikationen (3, 4) belegt werden soll.

Von Kampf et al. (3) wurde die Wechselwirkung von zehn Desinfektionsmitteln mit unterschiedlichen Wirkstoffen an mit Kunstblut-Mischungen kontaminierten Metallplatten untersucht. Im Ergebnis wurde festgestellt, dass Glutaraldehyd und Peressigsäure getrocknetes Blut in unterschiedlicher Ausprägung, aber in signifikantem Maße fixieren. Bei Peressigsäure wurde der Rückstand als Fibrin diskutiert, einem polymeren Protein.

Ausgehend von einer möglichen Bindung eines polymeren, d. h. großen Protein-Moleküls an Edelstahloberflächen, kann jedoch nicht auf eine generelle, pH-Wert unabhängige Fixierung von Proteinen durch Peressigsäure geschlossen werden. Darüber hinaus gilt zu klären, ob die Bindung des Fibrins an Edelstahl ein besonderer Effekt ist, der an anderen Oberflächen nicht auftritt. Strodtholz et al. (8) und Pineau et al. (9) konnten diesen Effekt an Kunststoffoberflächen sowie Endoskopen nicht beobachten.

Von Beekes et al. (4) wurden neben anderen Desinfektionsmittelformulierungen die Wechselwirkung von Glutaraldehyd-Lösung (2 %), Peressigsäure-Lösung (0,35 %) und einer Lösung des Natriumsalzes der hypochlorigen Säure (2 % freies Chlor) gegenüber Hamsterhirn-Homogenat und Blut auf Glasprüfkörpern untersucht. Die Ergebnisse bestätigen, dass bei Säuren die Koagulation der Proteine vom pH-Wert abhängig ist. Die untersuchte Peressigsäure-Lösung (0,35%) war stark sauer, was zur Koagulation der Proteine und deren Ablagerung sowie gegebenenfalls zu deren Fixierung führte, währenddessen die Lösung des Natriumsalzes der hypochlorigen Säure alkalisch war und keine Säure-induzierte Koagulation verursachte. Zur Diskussion des Einflusses der beiden Teile der Säuren, der H<sup>+</sup>-Ionenkonzentration (pH-Wert) und der Anionen, auf die Koagulation von Proteinen wäre es hilfreich gewesen, wenn in den Untersuchungen auch Lösungen von hypochloriger Säure sowie von Salzen der Peressigsäure vergleichend geprüft worden wären.

Aus unserer Sicht bestätigen die in der KRINKO-Empfehlung aufgeführten Literaturstellen (3, 4) lediglich die pH-Wert abhängige Eigenschaft der Peressigsäure zur Koagulation von Proteinen, während die Relevanz des Effektes der Bindung von Fibrin an Edelstahl für die Aufbereitung flexibler Endoskope offen bleibt.

#### **Glutaraldehyd**

Aufgrund der polaren Eigenschaften von Glutaraldehyd kann dieser Wirkstoff an Kunststoffoberflächen von flexiblen Endoskopen haften. Proteine reagieren mit Glutaraldehyd unter Bildung großer, polymerer Strukturen durch Vernetzung (1). Diese Aggregate können sich auf Oberflächen ablagern und fixiert werden (3, 4).

Nachdem in einer Reihe von Publikationen Glutaraldehyd-Rückstände an Endoskopen als Ursache für Darmerkrankungen (10, 11) vermutet wurden, erfolgten systematische Untersuchungen zur Entwicklung von Methoden zur Bestimmung dieser Rückstände am Einführungsteil von Endoskopen (12, 13, 14), deren Quantifizierung nach der Aufbereitung und die toxikologische Risikobewertung der ermittelten Mengen an Glutaraldehyd-Rückständen (15). Die Beprobung erfolgte an 35 cm des distalen Endes mit Wasser bei 40 °C über

einen Zeitraum von 20 min. Die nachgewiesene maximale Menge an Glutaraldehyd betrug  $68,0 \pm 27,2 \mu\text{g}$ , welche basierend auf den toxikologischen Prüfungen im Hinblick auf die Patientensicherheit als ein minimales Risiko eingeschätzt wurde (15).

Aus der Größenordnung dieser Rückstände ergibt sich die Fragestellung, ob anhaftendes Glutaraldehyd bei der Anwendung des Endoskops am Patienten mit Gewebe und Körperflüssigkeit reagiert und Proteine dadurch an der Oberfläche fixiert werden.

Aus unserer Sicht sind derartige Reaktionen zu erwarten.

Praktische Erfahrungen zeigen, dass bei mehrmaliger Anwendung von Glutaraldehyd als Desinfektionsmittelwirkstoff sowohl bei manuellen als auch bei automatischen Aufbereitungsverfahren Ablagerungen am Außenmantel des Endoskops sichtbar werden. Gut zu erkennen sind diese Rückstände an den weißen Markierungen am Endoskop. Bis zu der Stelle wo das Endoskop in den Patienten eingeführt wird sind die Markierungen gelb/braun gefärbt, an anderen Stellen jedoch weiterhin weiß. Die inneren Oberflächen der Endoskopkanäle und insbesondere der Biopsiekanal zeigen ebenfalls diese gelb/braunen Beläge (16, 17).

Offensichtlich ist die Fixierung von Proteinen durch anhaftendes Glutaraldehyd an Endoskop-Oberflächen während des Einsatzes am Patienten so intensiv, dass die entstehenden Ablagerungen in der nachfolgenden manuellen oder maschinellen Aufbereitung einschließlich einer Bürstenreinigung der Kanäle nicht oder nur unzureichend entfernt werden können und sich mit jeder weiteren Aufbereitung und Anwendung am Patienten aufbauen.

Somit kann geschlossen werden, dass die Ursache für die Rückstandsbildung nicht nur auf eine unzureichende Reinigung sondern insbesondere auf anhaftende Mengen von Glutaraldehyd auf den Endoskop-Oberflächen nach der Desinfektion und Schlusspülung und deren Reaktion mit Proteinen beim Einsatz des Endoskops am Patienten zurückzuführen ist.

Auf die hygienische Relevanz dieser Glutaraldehyd/Protein-Rückstände und deren potentielle Unterstützung bei der Ausbildung von Biofilmen soll hier nicht näher eingegangen werden.

## I Praktische Erfahrungen beim Einsatz der Wirkstoffe Glutaraldehyd und Peressigsäure in Europa

Im Rahmen der Diskussionen des Richtlinien-Komitees bei der Überarbeitung der ESGE-ESGNA Guideline (6) hinsichtlich der Anwendung von Peressigsäure bei der Aufbereitung flexibler Endoskope fand die zu diesem Zeitpunkt bekannte Publikation von Kampf et al. (3) zur fixierenden Wirkung von Peressigsäure und Glutaraldehyd auf getrocknetem Blut Berücksichtigung und wurde als wertvoller wissenschaftlicher Beitrag gewürdigt. Aufgrund der im Folgenden aufgeführten praktischen Erfahrungen in einer Reihe europäischer Länder bei der Aufbereitung von flexiblen Endoskopen mit beiden Wirkstoffen wurden diese Ergebnisse jedoch als nicht relevant für die Empfehlungen zum Einsatz von Peressigsäure eingestuft:

- Reiniger und Desinfektionsmittel auf der Basis von Peressigsäure mit schwach saurem, neutralem oder alkalischem pH-Wert in der Anwendungslösung führen nicht zu optisch sichtbaren Rückständen an Endoskopen, wie sie bei Produkten auf der Basis von Glutaraldehyd bekannt sind.
- Beim Wechsel von Glutaraldehyd-Produkten zu Peressigsäure-Präparaten kommt es durch den Einsatz der Peressigsäure und ihren Salzen zu einer Zerstörung (16) und Entfernung der Glutaraldehyd/Protein-Rückstände
  - an den Außenflächen der Endoskope, was an den Aufhellungen der Markierungen gut sichtbar ist und
  - aus dem Biopsie-Kanal, was zunächst zu einer Schwergängigkeit bei der Bürstenreinigung führt, welche jedoch nach einigen Aufbereitungen und dem vollständigen Entfernen der Rückstände nicht mehr auftritt.

In der Richtlinie der ESGE-ESGNA wird darauf hingewiesen, dass Mini-Perforationen an Endoskopkanälen durch Glutaraldehyd/Protein-Rückstände und den sich darauf ausgebildeten Biofilmen abgedeckt worden sein können, die nach deren Entfernung detektierbar werden.

Unter Berücksichtigung und sachlicher Bewertung der Fachliteratur sowie aufgrund der positiven praktischen Erfahrung bei der Aufbereitung von real kontaminierten Endoskopen mit Peressigsäure

wurde in der ESGE-ESGNA Guideline (6) eine Empfehlung zum Einsatz von Reinigern und Desinfektionsmitteln auf dieser Wirkstoffbasis in Abhängigkeit vom pH-Wert gegeben.

## I Schlussfolgerungen für den Einsatz von Peressigsäure und ihren Salzen in Deutschland

Die Aussage in der Anlage 8 der KRINKO-Empfehlung (5), Ziffer 2.2 und 2.3, dass Peressigsäure eine fixierende Wirkung hat, führte in einer Reihe von Endoskopie-Abteilungen in Deutschland zu einem Wechsel der Prozesschemikalien. Reiniger mit Peressigsäure werden durch Reiniger ohne desinfizierende Wirkung oder durch Reiniger auf der Wirkstoff-Basis von Amininen und/oder quaternären Ammoniumverbindungen zur Unterstützung eines desinfizierenden Effektes ersetzt. Reiniger auf anderer Wirkstoff-Basis, wie beispielsweise Chlor-bspaltende Verbindungen, kommen zum gegenwärtigen Zeitpunkt aufgrund der nicht ausreichenden Materialverträglichkeit mit den Endoskopen nicht zum Einsatz. Diese Wechsel haben eine Reihe von Nachteilen zur Folge:

- Reiniger ohne desinfizierende Wirkung führen bei der Bürstenreinigung zu einer Erhöhung des Infektionsrisikos für das Personal in der Endoskopie-Aufbereitung und sollten somit nicht Mittel der Wahl sein.
- Aufbereitungsverfahren bei denen Reiniger auf der Wirkstoff-Basis von Amininen nachfolgend mit Desinfektionsmitteln auf der Wirkstoffbasis Glutaraldehyd verwendet werden, können zu Verfärbungen und Rückstandsbildung an Endoskopen führen.
- Desinfizierende Reiniger auf Wirkstoff-Basis quaternärer Ammoniumverbindungen haben ein begrenztes Wirkungsspektrum gegenüber Bakterien und Viren.

Darüber hinaus stehen für den Einsatz von desinfizierenden Reinigern auf Wirkstoff-Basis der Peressigsäure und ihren Salzen zur Eliminierung von Clostridium difficile-Sporen im Reinigungsschritt keine alternativen Produkte zur Verfügung (18).

In einer Mitteilung der KRINKO, des BfArM und des RKI wurde ein Kommentar zur Anlage 8 «Anforderungen an die Hygiene bei der Aufbereitung flexibler En-

doskope und endoskopischen Instrumentariums» der Empfehlung «Anforderungen an die Hygiene bei der Aufbereitung von Medizinprodukten» (19) veröffentlicht, in dem weiterhin auf die proteinfixierenden Eigenschaften der Peressigsäure und Glutaraldehyd hingewiesen wird. Spezifische Formulierungen (Handelspräparate) können jedoch in ihren für die Anwendung relevanten Eigenschaften von den reinen Wirkstoff-Lösungen abweichen. Ein Einsatz der Wirkstoffe Glutaraldehyd und Peressigsäure in Reinigern für die Vorreinigung und Reinigung von Endoskopen wird weiterhin nicht empfohlen.

Dieser Kommentar der KRINKO (19) führt zu einer gewissen Klarstellung in Bezug auf die Desinfektion von flexiblen Endoskopen, bewertet jedoch die Proteinfixierenden Eigenschaften beider Wirkstoffe gleichwertig. Unter Berücksichtigung des Adsorptionsverhaltens des Glutaraldehyds an Kunststoffoberflächen bei der Desinfektion und der damit verbundenen Interaktion mit Proteinen beim Einsatz des Endoskops am Patienten sollte diese Bewertung zur Diskussion gestellt werden. Aus der Sicht des Autors sollte Peressigsäure und ihre Salze bevorzugt zur Desinfektion eingesetzt werden, da aufgrund der chemischen Eigenschaften des Wirkstoffes ein derartiges Adsorptionsverhalten verbunden mit entsprechender Rückstandsbildung nicht zu erwarten ist und auch nicht beobachtet wurde.

Weiterhin weicht der Kommentar der KRINKO in Bezug auf den Einsatz von Peressigsäure in Reinigern noch immer von den in der Praxis in Europa bewährten ESGE-ESGNA-Empfehlungen ab. Diese Abweichungen sind aus Sicht des Autors unter Berücksichtigung und Bewertung der Fachliteratur, den praktischen Erfahrungen des langjährigen Einsatzes von Peressigsäure-basierten Reinigern gerade vor dem Hintergrund der Patientensicherheit und dem Arbeitsschutz bei der Aufbereitung flexibler Endoskop nicht gerechtfertigt und sollten diskutiert werden. ■

## I Literatur

- 1 Block SS: Disinfection, Sterilization and Preservation. 5<sup>th</sup> ed. Philadelphia, Baltimore, New York, London, Buenos Aires, Hongkong, Sydney, Tokyo: Lippincott Williams & Wilkins, 2001.
- 2 Kramer A, Assadian O: Praxis der Sterilisation, Desinfektion, Antiseptik und Konservierung. Stuttgart – New York : Georg Thieme Verlag, 2008.

- 3 Kampf G, Bloß R, Martiny H: Surface fixation of dried blood by glutaraldehyde and peracetic acid. *J Hosp Infect* 2004; 57:139–143.
- 4 Beekes M, Lemmer K, Thomzig A, Joncic M, Tintelnot K, Mielke M: Fast, broad-range disinfectant of bacteria, fungi, virus and prions. *Journal of General Virology* 2010; 91:580–589.
- 5 Empfehlung der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (KRINKO) beim Robert Koch-Institut (RKI) und des Bundesinstitutes für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM). Anforderungen an die Hygiene bei der Aufbereitung von Medizinprodukten. *Bundesgesundheitsbl – Gesundheitsforsch – Gesundheitsschutz* 2012; 55:1244–1310.
- 6 Beilenhoff U, Neumann CS, Rey JF, Biering H, Blum R, Cimbri M, Kampf B, Rogers M, Schmidt V: ESGE-ESGENA guideline: Cleaning and disinfection in gastrointestinal endoscopy. Update 2008. *Endoscopy* 2008; 40:939–957.
- 7 Kerkaert B, Mestdagh F, Cucu T, Aedo PR, Ling SY, de Meulenaer B: Hypochlorous and peracetic acid induced oxidation of dairy proteins. *J Agric Food Chem* 2011; 59:907–914.
- 8 Strodtolz I, Kamer M, Tschoerner M: Reini-gur zur Vorbehandlung flexibler Endoskope. *Endo-Praxis* 2013; 29:90–92.
- 9 Pineau L, De Phillippe E: Bewertung der Sauberkeit von Endoskopen nach der Aufbereitung: eine Studie aus der klinischen Praxis. *Zentr Steril* 2013; 21:15–21.
- 10 Dolce P, Gourdeau M, April N, Bernard P: Outbreak of glutaraldehyde-induced proctocolitis. *Am J Infect Control* 1995; 23:34–39.
- 11 Asselah T, Touze I, Boruchowicz A, Collet R, Maunoury V, Colombel J: Acute hemorrhagic colitis induced by glutaraldehyde after colonoscopy. *Gastroenterol.Clin.Biol.* 1996; 20:213–214.
- 12 Emmrich M, Floss H, Zühlsdorf B, Martiny H: Automated method for determination of glutaraldehyde residues in flexible endoscopes after disinfection. *J Chromatogr. B*, 2003; 795:363–370.
- 13 Orzechowski TJH, de Bruijn ACP, Wassenaar C: Validation of a cleaning test for flexible endoscopes. *Zentr Steril* 2003; 11: 165–178.
- 14 Emmrich M, Bloß R, Martiny H: Glutardialdehyd (GDA)-Rückstände in flexiblen Endoskopen. *Zentr Steril* 2014; 22:41–45.
- 15 Van Drongelen AW, de Bruijn ACP, Janssen PJCM, Orzechowski TJH, de Jong WH, Geertsma RE: Aldehydrückstände an Endoskope: Größenordnung und Grenzwerte. *HygMed* 2006; 31:453–456.
- 16 Tucker RC, Lestini BJ, Marchant RE: Surface analysis of clinically used expanded PTFE endoscopic tubing treated by the STERIS Process. *ASAIO J* 1996; 42:306–313.
- 17 Meyer B: Cleaning efficacy of peracetic acid based disinfectants for medical instruments. *HygMed* 2004; 29:110–112.
- 18 Büttgen S, Gebel J, Hornei B, Engelhart S, Koch ONJ, Exner M: Vergleich der Chemo-resistenz von Clostridium difficile Ribotyp 027- und Bacillus-subtilis-Sporen gegenüber Desinfektionsmitteln. *HygMed* 2008; 33:513–517.
- 19 Kommentar zur Anlage 8 «Anforderungen an die Hygiene bei der Aufbereitung flexibler Endoskope und endoskopischen Zusatzinstrumentariums» der Empfehlung «Anforderungen an die Hygiene bei der Aufbereitung von Medizinprodukten». *Epidemiol Bull* Nr. 28 2013:253–255.