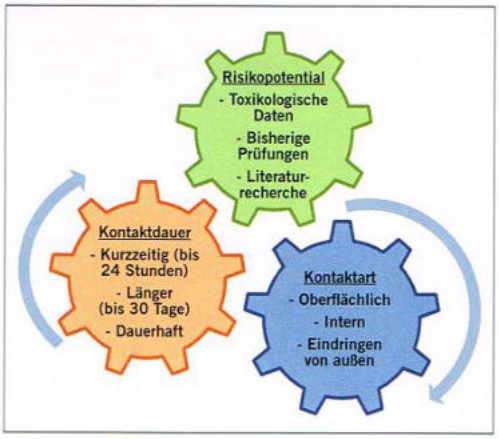
Tests für Biokompatibilität und Zytotoxizität bei Kunststoffen

Steigende Forderung nach biokompatiblen Materialien

Biokompatibilität ist eine Eigenschaft, die unter anderem durch die steigende Verwendung von **Kunststoffen für Medizinprodukte** immer häufiger gefordert wird. Bei der Auswahl von neuen Materialien oder Batches ist die Verträglichkeit ein entscheidendes Kriterium. Durch die international anerkannte **Norm DIN EN ISO 10993** werden verschiedenen biologische und physikalisch-chemische Testungen vorgegeben. Da es sich um zahlreiche unterschiedliche Tests handelt, lässt sich, auch als Medizintechnik-Profi, oft nur schwer einschätzen, **welche Prüfungen für welches Produkt notwendig und sinnvoll sind**.

Als biokompatibel werden Materialien und Stoffe bezeichnet, wenn sie keinen nachweisbaren, negativen Einfluss auf Organismen und Lebewesen in ihrer Umgebung ausüben. Biokompatible Materialien können zusätzlich in drei Kategorien unterteilt werden: biotolerant, bioinert und bioaktiv. Biotolerante Produkte sind am besten verträglich. Sie können über Jahre im Körper verbleiben, ohne toxisch zu wirken. Im Gegensatz dazu lassen sich bei bioinerten Stoffen Wechselwirkungen beobachten. Da diese jedoch sehr gering sind, werden zu keiner Zeit festgelegte Grenzwerte überschritten. Auch können keine Abstoßungsreaktionen festgestellt werden. Der Begriff bioaktiv gilt in erster Line für Implantate, welche eine Wechselwirkung mit Knochen eingehen. Dabei kann es sich beispielsweise um Beschichtungen handeln, die eine Adhäsion des Knochens an das Implantat ermöglicht. Alle anderen Materialien, welche einen Einfluss auf den Organismus haben, werden als biologisch unverträglich bezeichnet. In der Regel reagiert der Körper dann deutlich auf den Fremdkörper. Die Auswirkungen der Unverträglichkeit unterscheiden sich dabei in Ihrer Schwere und abhängig vom Einsatzort. So können bei Hautkontakt Allergien auftreten. Schwerwiegendere Unverträglichkeiten sind Verkapselung und Entzündungen zum Beispiel bei Implantaten. Diese Reaktionen können letztendlich zu einer Abstoßung des Implantats führen. Des Weiteren ist die Unverträglichkeit mit Schmerzen beim Patienten und zusätzlichen Kosten für die Entfernung des Materials verbunden.



Bildquelle: alle Senetics

▲ Grundlegende Aspekte die bei der Wahl beachtet werden müssen, sind die Kontaktart, die Kontaktdauer und das Risikopotential. Daraus lassen sich dann die Anzahl und der Aufwand der Testungen festlegen.

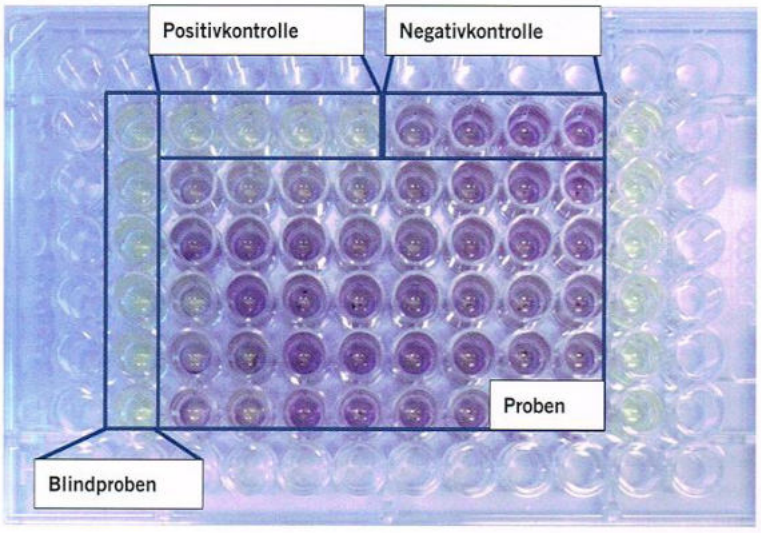
Die möglichen Auswirkungen einer Unverträglichkeit führen dazu, dass die Bestätigung der Biokompatibilität heute für die meisten Medizinprodukte unverzichtbar ist. Denn zahlreiche Medizinprodukte können später nur am Patienten verwendet werden, wenn diese verträglich sind. Der Nachweis der Unbedenklichkeit ist nicht nur für die Produzenten des fertigen Produkts sondern auch für die Hersteller der Rohstoffe von großer Bedeutung.

Vorgaben und Testungen der DIN EN ISO 10993

Die internationale ISO Normenreihe 10993 gibt Testungen zum Nachweis der biologischen Unbedenklichkeit vor. Ziel der Untersuchungen ist hierbei das Bewerten der biologischen Verträglichkeit der eingesetzten Materia-

Web-Tipp

- Vorlesungsskript Biokompatibilität von Werkstoffen
- Short-URL: **www.plastverarbeiter.de/90775**



In der obersten Reihe befinden sich die Kontrollen. Bei der Positivkontrolle sind alle Zellen abgestorben, sodass kein Farbumschlag festgestellt werden kann. Im Gegensatz dazu sind die Zellen der Negativkontrolle lebensfähig und es konnte ein Stoffwechsel festgestellt werden. Links und rechts befinden sich jeweils Blindproben ohne Zellen; in der Mitte wurde das Extrakt des Prüfobjekts in verschiedenen Konzentrationen aufgebracht. Der dargestellte Zytotoxizitätstest ist negativ, da keine Zytotoxizität festgestellt werden konnte.

lien im Körper. Die Tests untersuchen sowohl biologische als auch physikalische und chemische Aspekte. Gültig ist die Normenreihe für Medizinprodukte, Biomaterialien und Werkstoffe, die direkten oder indirekten Kontakt zum menschlichen Körper haben. Auch achten viele Hersteller und Entwickler bei der Auswahl von neuen Materialien darauf, dass bereits der Rohstoff auf Biokompatibilität getestet wurde, sodass sich die Frage nach der Biokompatibilität für Hersteller ebenfalls stellt.

Als Entscheidungshilfe gibt die Norm eine Checkliste vor, anhand derer eine Auswahl der notwendigen Testungen erfolgt. Zunächst wird mit grundlegenden, Zeit- und Kostengünstigen Tests begonnen. Je nach Ergebnis, muss das Produkt verworfen werden oder es können weitere spezifische Testungen erfolgen. So wird meist im ersten Schritt ein in-vitro Zytotoxizitätstest von qualifiziertem Personal durchgeführt. Dabei wird das Material und das Produkt in Medium gespült, um lösliche Bestandteile, die sich auch bei der späteren Verwendung lösen könnten, auszuwaschen. Dieses Extrakt wird anschließend in verschiedenen Verdünnungsstufen auf murine Hautzellen pipettiert und verbleibt dort für 24 Stunden. Die Auswertung erfolgt dann anhand der Stoffwechselaktivität der Zellen. Kann ein hoher Stoffwechselumsatz festgestellt werden, sind die Zellen vital und es kann keine zytotoxische Wirkung festgestellt werden. Je nach Verwendungszweck können dann noch weiterführende Tests, beispielsweise auf Hautirritation und -sensibilisierung, Hämokompatibilität und Reaktivität bei Implantation, durchgeführt werden.

Beurteilung des Produkts und Auswahl der Testungen

Die Normenreihe sieht für Medizinprodukte zahlreiche Testungen vor, diese müssen allerdings nicht alle für jedes Produkt durchgeführt werden. Grundsätzlich sind die Prüfungen abhängig vom endgültigen Verwendungszweck des Produkts. Folgende Aspekte sind bei der Auswahl der Testungen immer zu beachten und zu bestimmen: die Art des Kontakts, die Kontaktdauer und das Risikopotential. Bei der Kontaktart wird unterschieden zwischen oberflächlichem (Haut), internem (innere Organe) Kontakt und Kontakt von außen ins Körperinnere. Auch die Kontaktdauer ist relevant. So erfordern implantierbare Produkte aufgrund des Anwendungsgebiets zahlreichere und gravierendere Tests, unter anderem auch Tierversuche, als Produkte die kurzzeitig auf der Haut angewendet werden. Daher ist es auch wichtig, eine ausführliche Risikobewertung im Vorfeld durchzuführen. Hierzu gehört unter anderem eine detaillierte Literaturrecherche im Hinblick auf ähnliche, bereits etablierte Materialien und bisherige Testungen. Das Hauptaugenmerk liegt selbstverständlich immer auf der Sicherheit von Patienten, Anwendern und Dritten.

Maßnahmen zur Vermeidung von Unverträglichkeiten

Sollte sich im Verlauf der Untersuchungen herausstellen, dass ein Material nicht verträglich ist, kann sich dies auf den gesamten Entwicklungsprozess auswirken und im schlimmsten Fall einen kompletten Neustart des Projekts erfordern. Daher ist es unerlässlich, dass bereits bei der Planung alle potenziellen Schwachstellen des Produkts und der Materialien berücksichtigt werden. Zusätzlich empfiehlt sich auch die Verwendung von bereits etablierten und getesteten Materialien und Grundstoffen. So sollte Rücksprache mit der zuständigen Ethikkommission und der benannten Stelle gehalten werden. Diese entscheidet letztendlich mit, welche Prüfungen als zwingend notwendig erachtet werden und welche nicht. Eine qualifizierte Beratung in Anspruch zu nehmen wie sie das Senetics Biolabor anbietet, kann dabei effizient unterstützen. ■

Autor

Dr. Corinna Petsch
ist Head of BioLabs bei Senetics HealthCare Group, Erlangen.
corinna.petsch@senetics.de