Prüfung der Biokompatibilität nach DIN EN ISO 10993-1:2017-04 - wo anfangen, wo aufhören?

Die Normenreihe der DIN EN ISO 10993 beschreibt unter anderem die Prüfungen zur Biokompatibilität. Sie dient der Einschätzung der Gebrauchssicherheit und dem Schutz des Menschen vor möglichen biologischen Risiken, die sich aus der Anwendung von Medizinprodukten, aber auch z. B. Verpackungen von Pharmazeutika ergeben. Die "neue" DIN EN ISO 10993-1:2017-04 liegt derzeit den entsprechenden Gremien als Entwurf zur Diskussion vor, ist allerdings bereits veröffentlicht und somit unserer Branche zugänglich. Sie ist angepasst an die ab dem 26.05.2021 in Kraft tretende Medical Device Regulation (MDR), welche die Testungen der Biokompatibilität in mehreren Kapiteln und Abschnitten (Anhang II [Anforderungen an Auslegung und Herstellung] Kapitel 10.1 b)ff; An-hang II [Technische Dokumentation] Kapitel 6.1 a)ff) zwingend vorschreibt [1]. Wie auch die Vorgängerversion dient die DIN EN ISO 10993-1:2017-04 als Leitfaden und nicht als strikte Vorgabe oder gar Checkliste, da so unnötige Einschränkungen bei der Entwicklung und Verwendung neuartiger Medizinprodukte vermieden werden. Ferner wird so kein falsches Sicherheitsgefühl bei der allgemeinen Anwendung von Medizinprodukten aufgebaut. Die Norm dient sozusagen als Übersicht für die biologische Beurteilung eines Medizinprodukts im Rahmen eines Risikomanagementprozesses und stellt die Möglichkeit der Kombination in Aussicht die entsprechend zu prüfenden Produkte sowohl auf Basis vorhandener Daten zu überprüfen und zu beurteilen, als auch anhand von zusätzlichen Testungen und Prüfungen (in der Norm auch als "biologische Endpunkte" bezeichnet), welche es auszuwählen gilt (s. Tabelle A.1[2]). Die Einteilung der Produkte und die Zuteilung zu den verschiedenen Prüfungen werden weiterhin auf Basis der Kontaktart und der Dauer des Kontakts bzw. der klinischen Exposition zwischen Produkt und Patient bzw. Anwender und/oder Dritter ge-troffen. Des Weiteren beruhen die Prüfungen weiterhin auf in vitro und ex vivo Verfahren sowie auf Tiermodellen und deren Reaktion auf das jeweilige zu testende Produkt [2].

Die Normenreihe der DIN EN ISO 10993 empfiehlt, dass für den Gebrauch von Medizinprodukten wenn möglich biokompatible Materialien verwendet werden sollen. Aber wie ist ein biokompatibles Material definiert und was genau ist erforderlich um als biokompatibles Material bzw. Produkt zu gelten? Bei dieser Bezeichnung gibt es unterschiedliche Standpunkte [3]. Die meisten bezeichnen ein biokompatibles Material als inert, da es sozusagen keine Reaktion mit dem Körper oder dem entsprechenden Gewebe eingeht. Was ist dann aber mit innovativen Therapiestrategien, wie z. B. Gen- oder Zelltherapien oder die Applikation von Medikamenten mittels Nanopartikel? Hier möchten wir sogar eine Interaktion mit Körper und Gewebe provozieren. So müssten wir heutzu-tage von einem biokompatiblen Material sprechen, wenn wir eine gewünschte Wirkweise im Sys-tem des menschlichen Körpers erzielen können [3]. Dies kann auch durch die Prüfungen der Bio-kompatibilität nach der Normenreihe DIN EN ISO 10993 abgedeckt werden, z. B. auf Basis der Zusammenfassung zur systemischen Vorgehensweise (Abb. 1). Hier ist erkennbar, dass die biologische Betrachtung ein komplexes Zusammenspiel aus unterschiedlichen Verfahren und Mechanismen ist und so ist es nicht verwunderlich, dass auch wenn Rohstoffe scheinbar biokompatibel sind, es nach der Verarbeitung oder Sterilisation zu anderen Ergebnissen kommen kann.

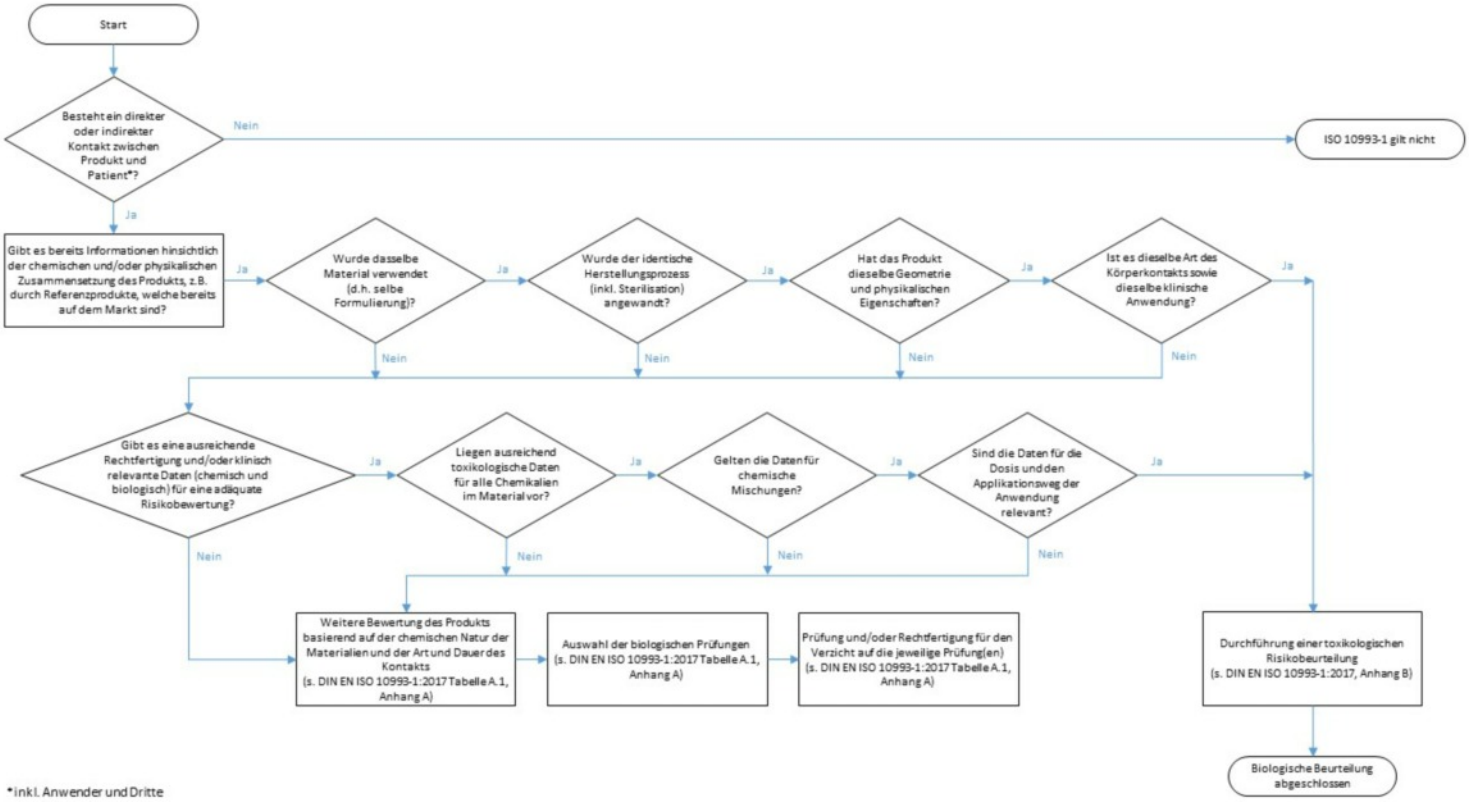

Abbildung 1 Zusammenfassung der systematischen Vorgehensweise bei einer biologischen Beurteilung von Medizinpro-dukten als Teil des Risikomanagementprozesses (bearbeitet nach DIN EN ISO 10993-14:201-04)[2].

Gerade im Bereich der Medizinprodukte gibt es ein sehr breites Spektrum an Herstellungsverfahren, Sterilisationsverfahren, aber auch hinsichtlich der Geometrie von Medizinprodukten sind der Fantasie keine Grenzen gesetzt. Es gibt sowohl Produkte, welche eine komplexe physikalische Form aufweisen, aber aus nur einem Material bestehen und es gibt Medizinprodukte, welche aus einem komplexen Zusammenspiel von Materialien entstehen.

Unser Verständnis für die grundlegenden Reaktionen und Mechanismen unseres Körpers sowie unseres Immunsystems haben sich in den letzten Jahren stetig verbessert. So gibt es immer mehr Ansätze, dass Prüfungen, welche derzeit als Goldstandard eine in vivo Testung (Tierversuche) vor-sehen, durch quantitativ messbare in vitro Testungen ersetzt werden können. Ein hervorragendes Beispiel hierfür die Testung der in vitro Hautirritation mit einem humanen 3D Hautmodell nach DIN EN ISO 10993-10.

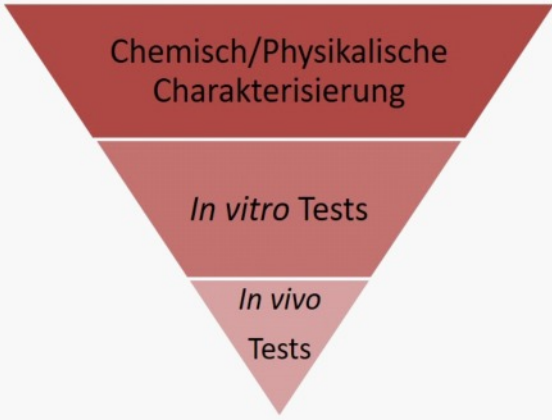

Abbildung 2: Darstellung der Hierarchie der Testszenarien.

Nicht nur aus ethischen Gründen, sondern auch unter finanziel-len Aspekten ist es erstrebenswert, in vitro Testungen und chemische bzw. physikalische Charakterisierungen den in vivo Prüfungen vorzuziehen. Die DIN EN ISO 10993-1:2017-04 legt diese Vorgehensweise zudem normativ nahe und gibt vor - wann immer es anwendbar ist - die in dieser Abbildung angegebene Reihenfolge zu beachten. Demnach sollen nur so viele Tierstudien wie nötig durchgeführt werden.

Jedoch können nicht alle Tierversuche aufgrund ihrer Komplexität in absehbarer Zeit durch alterna-tive Testsysteme ersetzt werden, weswegen sie noch für längere Zeit unabdingbar bleiben wer-den. Dennoch gibt es auf dem Forschungsfeld des Tissue Engineering enorme Fortschritte, um menschliche Organe in vitro simulieren und als Testmodelle heranzuziehen zu können. Bezüglich der Biokompatibilität finden hier vor allem "reconstructed human epidermis" (RHE) Modelle als 3D Testsysteme der menschlichen Haut Anwendung. Diese Modelle sind bereits nach DIN EN ISO 10993-10:2014-10 [5] für Prüfungen auf Hautirritation teilweise anwendbar, sind aber in der Mehr-zahl noch nicht für Testungen von Medizinprodukten validiert. Für Testungen auf Hautsensibilisierung gibt es noch keine einsetzbaren validen Testsysteme. Daher forscht die senetics healthcare group GmbH & Co. KG an innovativen Hautmodellen, um sowohl Testungen auf Hautirritation, als auch Prüfungen auf Hautsensibilisierung in vitro abdecken zu können. Durch die Mitgliedschaft im Normenausschuss (NA) 027-07-12 Arbeitsausschuss (AA) "Biologische Beurteilung von Medizinprodukten" beteiligt sich senetics aktiv an der Normung dieses Teilbereichs und ist stets über aktuelle Normen-bezogene Ereignisse in dieser Branche informiert. Diese Mitarbeit ermöglicht zudem eine Vorstellung neu entwickelter alternativer Testsysteme im Arbeitsausschuss und eine anschließende Integration in einen Teil der Normenreihe DIN EN ISO 10993. Hierdurch trägt senetics dazu bei, für Medizinprodukte validierte Testmodelle in Deutschland verfügbar zu machen, da diese momentan noch aus anderen EU-Ländern wie Frankreich bzw. Tschechien oder gar von Japan importiert werden. Daraus resultierende höhere Lieferkosten und längerer Lieferzeiten wirken sich somit negativ auf den deutschen Markt in diesem Bereich aus.

Zur Entwicklung humaner in vitro 3D Hautmodelle ist es notwendig, Zellen aus humanen Bioproben zu isolieren, die durch entsprechende Kultivierung als Bausteine hierfür verwendet werden kön-nen. Diese setzen sich aus humanen Gewebszellen stellvertretend für die Dermis der Haut (Fibroblasten) sowie humanen Epithelzellen stellvertretend für die Epidermis der Haut (Keratinozyten) zusammen und bilden damit eine natürliche Situation, in der eine Kommunikation zwischen den beiden Zelltypen erfolgen kann. Senetics konnte hinsichtlich der Isolation dieser beiden Zelltypen bereits erste Erfolge erzielen (Abb. 3).

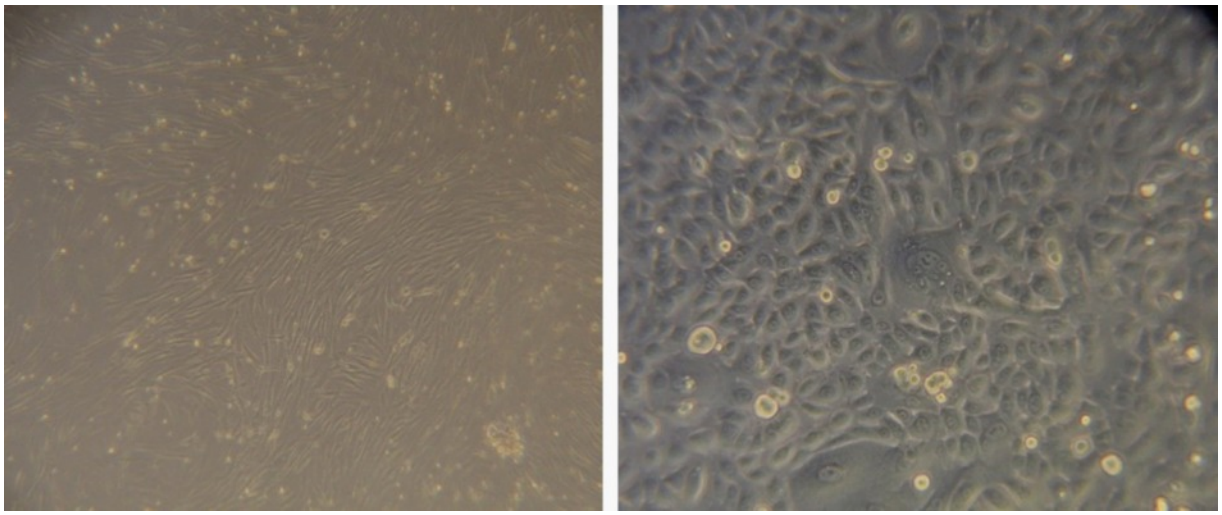

Abbildung 3:Mikroskopische Aufnahme von Fibroblasten (links) und Keratinozyten (rechts). Beide Zelltypen sind zum Aufbau von Zell-basierten humanen in vitro 3D Hautmodellen zwingend erforderlich. Charakteristisch sind die länglichen Zellformen der Fibroblasten und die "Pflasterstein-artigen" Formen der Keratinozyten.

Neben den Normen-konformen Prüfungen können auch Entwicklungsspezifische Testsysteme entwickelt werden. Beispielsweise bieten sich in vitro 3D Hautmodelle dazu an, Medizinprodukte wie Wundauflagen zur Versorgung von Verbrennungen, in einem geeigneten Testsystem zu prüfen. Unter Verwendung von molekularbiologischen Messsystemen können dann valide Messdaten auch ohne den Einsatz von Tierversuchen generiert werden.

Quellen:

[1] VERORDNUNG (EU) 2017/745 DES EUROPÄISCHEN PARLAMENTS UND DES RATES vom 5. April 2017 über Medizinprodukte, zur Änderung der Richtlinie 2001/83/EG, der Verordnung (EG) Nr. 178/2002 und der Verordnung (EG) Nr. 1223/2009 und zur Aufhebung der Richtlinien 90/385/EWG und 93/42/EWG des Rate

[2] Entwurf DIN EN ISO 10993-1:2017-04; Biologische Beurteilung von Medizinprodukten - Teil 1: Beurteilung und Prüfungen im Rahmen eines Risikomanagementsystems

[3] Williams DF, There is no such thing as a biocompatible material. Biomaterials 2014:35:10009 -10014.

[4] Williams DF, On the mechanism of biocompatibility. Biomaterials 2008;29:2941 - 53.

[5] DIN EN ISO 10993-10:2014-10; Biologische Beurteilung von Medizinprodukten - Teil 10: Prüfun-gen auf Irritation und Hautsensibilisierung

Autor:

Dominik Böck, M. Sc.

Scientific Associate

senetics healthcare group GmbH & Co.KG

Hardtstraße 16, 91522 Ansbach, Germany

phone: +49 981 9724 795-0

mail: dominik.boeck@senetics.de

web: www. senetics.de | www.biologisches-testlabor.de

Autor:

Dr. Katrin Sulzer

Head of BioLabs

senetics healthcare group GmbH & Co.KG

Hardtstraße 16, 91522 Ansbach, Germany

phone: +49 981 9724 795-0

mail: katrin.sulzer@senetics.de

web: www. senetics.de | www.biologisches-testlabor.de