

Aktuelle Aspekte der Biomedizinischen Technik

VL 1: Digitalisierung, Miniaturisierung, Personalisierung

Herausforderungen der Gesundheitsindustrie

- Wachsende, alternde und zunehmend fettleibige Bevölkerung
 - Neue Krankheitsbilder
 - Immer komplexere Zulassungsverfahren/regulatorische Hürden
 - Ethische Fragestellungen
 - Kostenreduktion
 - Ökologische Herausforderungen
 - Ressourcen
 - Finanzierung
 - Fachkräftemangel
 - Identifikation optimaler Behandlungsmethoden
 - Notwendige Reduktion der Entwicklungsdauer
 - Digitalisierung & Vernetzung
 - Künstliche Intelligenzen
 - Superbakterien
 - Gentrifizierung
 - Billigprodukte
 - Schnellere Entsorgung
 - Fake News
1. Neue „Volkskrankheiten durch Veränderungen in Lebensweisen und sozioökonomischen Rahmenbedingungen
 2. Entwicklung von Therapien spezifisch für Individuen bzw. stratifizierte Patientengruppen
 3. Vollkommen neuartige, extrem teure Therapieansätze
 4. Verschmelzung von Therapie und Diagnostik:
 - Theranostik: Direkte Nachfolge von Therapie mit spezifischer Diagnostik
 - Selektion der besten Therapie basierend auf Diagnostik
 - Medikament & diagnostischer Test (Companion Diagnostics)

Digitalisierung in der Medizintechnik

Zettabyte Ära -> seit 2010 (Zettabyte = 10^{21} bytes)

Datenquellen in der Gesundheitsindustrie:

1. Patientenakten (Krankenkassen, Krankenhäuser, Arztpraxen)
 2. Klinische Studien
 3. *Next Generation Sequencing* und „Omics“
 4. *Internet Of Medical Things* (IoMT) oder *Interface of Healthcare*
 - Erwarteter weltweiter IoMT Markt: \$ 136.8 Mrd. in 2021
 - Bereits heute sind 3.7 Mio *Medical Devices* in Verwendung die mit verschiedenen Körperteilen verbunden sind und den Gesundheitszustand überwachen
- > Tragbare („Wearable“) und implantierbare („Implantable“) Sensoren

Tragbare Sensoren

Generelle Anforderungen (-> Smarte Textilien, Dehnbare Elektronik):

- Miniaturisiert:
 - Geringstmögliche Beeinflussung der Träger
- Flexible (biegsame) Materialien und Elektroden:
 - Werden typischerweise auf „weichen“ und „kurvigen“ Körperteilen getragen
- Verbindung/Nähe zu leistungsfähigem „Computer“
 - Smartphones als *Enabler*
 - Drahtlose Verbindung (mehrere FDA-anerkannte Standards, *Medical Device*-Frequenzbänder im Bereich von 2.400 MHz)
- „Biokompatibel“ und beständig
 - Konstanter Kontakt mit Körper(flüssigkeiten)

Smartwatches

Vorteile	Herausforderungen
- Gewohnte Tragweise - Hautnah, ermöglicht Überwachung von Herzfrequenz, Temperatur, Sauerstofflevel, GDR (<i>Galvanic Skin Response</i>)	- Exponiertheit - Größe vs. Batterielaufzeit - Limitierter Körperkontakt -> eingeschränkte Sensormöglichkeiten

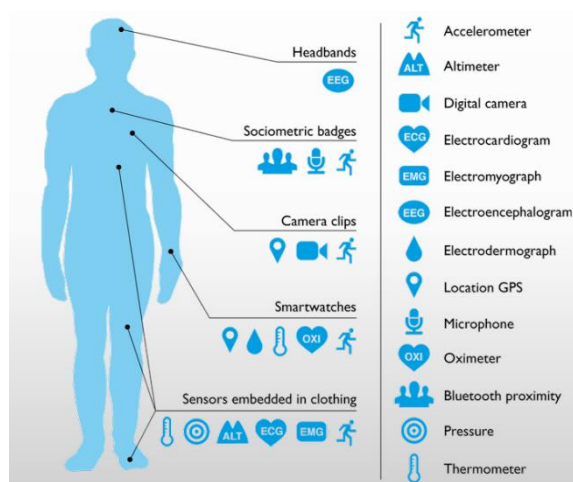
Smarte Textilien

Sensortypen: Strech-Sensoren, Drucksensoren, Elektrochemische Sensoren

Vorteile	Herausforderungen
- Gewohnte Tragweise - Langjährige Erfahrung mit Herstellprozessen - Flexibilität - Große Oberflächen	- Exponiertheit - Batterielaufzeit - Limitierter Körperkontakt -> eingeschränkte Sensormöglichkeiten - Datenspeicherung - Privacy & Datensicherheit

Dehnbare Elektronik

- Tragbarer Hautsensor (elektrochemische Sensoren & bipolare Elektroden) für Real-Time-Messungen von Laktat und Elektrokardiogram
- Handgelenkband für gemultiplexte Perspirations-Analyse
- Z.B. Elektronische Haut (E-Skin)



Implantierbare Sensoren

Generelle Anforderungen

- Miniaturisiert:
 - Geringstmögliche Beeinflussung der Träger
- Flexible (biegsame) Materialien und Elektroden:
 - Anpassung an (Bewegung der) Gewebe
- Verbindung/Nähe zu leistungsfähigem „Computer“
 - Smartphones als *Enabler*
 - Drahtlose Verbindung (mehrere FDA-erkannte Standards, *Medical Device*-Frequenzbänder im Bereich von 2.400 MHz)
- Biokompatibel, steril und beständig
 - Konstanter Kontakt mit Körperflüssigkeiten und Gewebe
 - Infektionsgefahr
 - Neuartige Ansätze: degradierbare und *self-healing*-fähige Materialien

Varianten

- Erweiterung des Funktionsumfangs von Implantaten durch Hinzufügen von Sensorfunktionen
 - Herzschrittmacher, Cochlea-Implantat, Zahnimplantat, ...
 - Vermeidung zusätzlicher Eingriffe
- Smart Pills
 - Temporär
 - Einfache Verabreichung
 - Z.B. zum Aufzeichnen des genauen Zeitpunkts der Medikamentengabe
- Dauerhafte Implantate
 - Subkutane Sensoren zum Glukosemonitoring

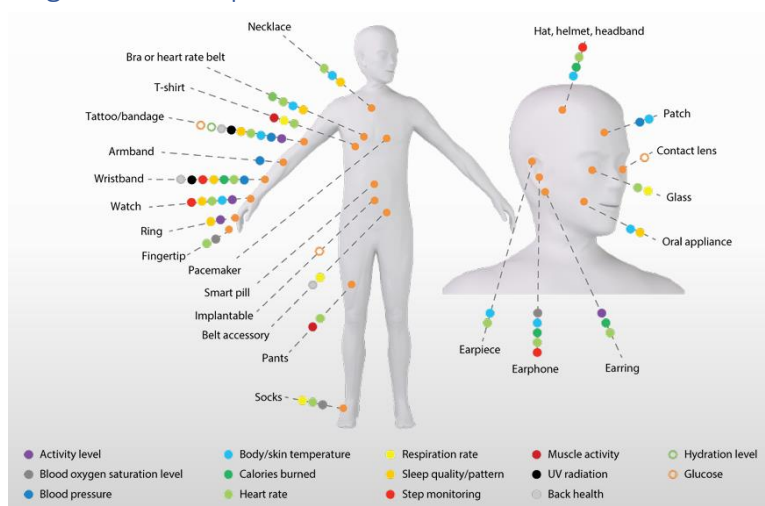
Beispiele

- Elektroden-Array auf degradierbarem Seiden-Scaffold als Hirnimplantat
- Elektroden-Array für ein elektrophysiologisches Mapping auf Herzgewebe

Herstellung von tragbaren und implantierbaren Sensoren

- Basierend auf mehrlagigen Polymersensoren
- Integration von organischen Feldeffekttransistoren (OFET)
- Herstellung über Mikrostrukturierungsverfahren
- Einsatz flexibler Elektrodenmaterialien
 - Leitende Tinten, Graphenlagen, Nanodrähte (*nanowires*), Nanobänder (*nanoribbons*) und Nanoröhren (*nanotubes*)

Tragbare und implantierbare Sensoren



Herausforderungen

Tragbare Sensoren	Implantierbare Sensoren
- Exponiertheit - Limitierter Körperkontakt -> eingeschränkte Sensormöglichkeiten	- Invasivität, Infektionsgefahr - Energieversorgung, Neuartige Ansätze: <i>energy harvesting systems</i>

➔ Für beide: Batterielaufzeit, Datenspeicherung (Neuartige Ansätze: Cloudspeicherung), Privacy & Datensicherheit

Chancen und Probleme

➤ Chancen

- Höhere Effizienz der Behandlungsmethoden
- Schnellere & bessere Forschung aufgrund verfügbarer Daten
- Frühere Erkennung
- Bessere Vernetzung
- Schneller und besser auf Individuen zugeschnittene Therapien
- Gezieltere und günstigere Behandlungen

➤ Probleme

- *Hohe Anforderungen an Speicherplatz und Rechenleistung*
- *Datenschutz & Privacy*
- *Interpretation der Daten und Gewinnen von Erkenntnissen*
- *Schutz vor Hacker:innen*
- *Nachhaltigkeitskonzepte*
- *Anreize für die Bevölkerung*
- *Neue Anforderungen an Mediziner:innen*
- *Schere der Verfügbarkeit/Bereitschaft*

40

V2: Anwendung von NGS (Next Generation Sequencing) in der Diagnostik

Warum „Next Generation Dx“?

Infektionsdiagnostik

Klinische Mikrobiologie

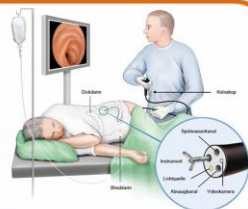
- Sensitivität: moderat – gering
- TAT: Tage bis Wochen



Tumordiagnostik

Bildgebung / Endoskopie / Marker

- Sensitivität: moderat – gering
- Spezifität: Stratifizierung
- Früherkennung nur in wenigen Tumortypen, invasive Verfahren



Moore's Law

- „It's all about Economics“
- Reduzierte Kosten sind ausschlaggebend
- Beschreibt, dass die Anzahl an Transistoren in integrierten Kreisläufen alle 2 Jahre sich verdoppeln
- ➔ Digitale Revolution wächst
- Kosten pro roher Megabase JNA Sequenz fällt stetig mit den Jahren

Die Evolution der DNA-Sequenziertechnologien

➔ Von der Sanger-Sequenzierung zur Hochdurchsatz-Sequenzierung

Sanger-Sequenzierung (1977):

- Frederick Sanger -> Nobelpreis für AS-Sequenziermethode und DNA-Sequenziermethode
- Limitationen der Sanger Sequenzierung:
 - Geringer Durchsatz
 - Inkonsistente Qualität
 - Teuer
 - Nicht quantitativ

Das erste sequenzierte Humangenom -> 1990 – 2003

Sequenzierung in den 90'ern:

- 1990 Ankündigung des NIH mit über 1000 Wissenschaftlern das humane Genom innerhalb von 15 Jahren mit 3 Mrd. US-Dollar zu sequenzieren
 - 1998 erklärt Firma Celera mit Budget von 0,3 Mrd. US-Dollar innerhalb von 3 Jahren schneller und billiger zu sequenzieren
- ➔ Beide Projekte erfolgreich im Februar 2001 abgeschlossen

NGS - Methode of the Year 2007:

- ➔ Parallelsequenzierung: parallele Sequenzierung von Tausenden bis Millionen von DNA-Fragmenten
- Unterschiedliche Technologien:
 - RocheGS20 -> zu teuer
 - HiSeq/MiSeq (Illumina) -> mit Sanger Technologie Marktführer
 - PacBio (Pacific Biosciences) -> Einzelmolekülsequenzierung
 - Nanopore Sequencing (Oxford Nanopore Technologies) -> Einzelmolekülsequenzierung

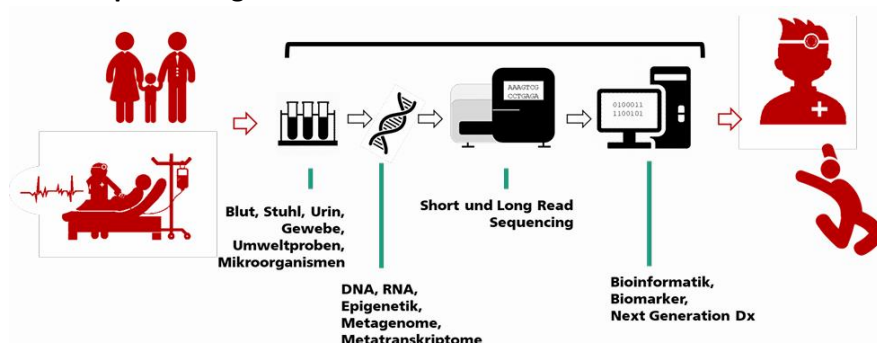
Wie und wofür setzt man Sequenzierkapazität ein?

- ➔ The Human Microbiome Project
- ➔ „1+ Million Genome“ (1+MG): zielt darauf ab, einen sicheren Zugang zur Genomik und den entsprechenden klinischen Daten in ganz Europa für bessere Forschung, personalisierte Gesundheitsversorgung und Gesundheitspolitik zu ermöglichen.
- ➔ Überwiegend Tumordiagnostik, aber immer häufiger in Mikrobiotauntersuchungen, klinischer Mikrobiologie und Infektionsdiagnostik

Anwendung der DNA-Sequenziertechnologien

➔ Pränatal-, Tumor- und Infektionsdiagnostik

Der komplette diagnostische Workflow



Zellfreie DNA (cfDNA)

- ➔ Biomarkerklasse mit hohem diagnostischen Potential
- Herkunft: Krebs, gesunde Zellen, Genetischer Prozess, Natürliche Ereignisse (verzweigtes Diagramm)

Anwendungsbeispiele NGS-Diagnostik

- Pränatal → NIPT:
 - Diagnostik von chromosomalen Aberrationen (Aneuploidien):



- Diagnose von Trisomien: Amniozentese, Karyogramm
- Kindliches Erbgut im mütterlichen Erbgut analysieren
- Shallow Sequencing
- Fetal Fraction: Vor SSW 21 → steigt um 0,11% pro Woche, Nach SSW 21 → steigt um 1,1% pro Woche
- Beispiele Nicht Invasive Pränataldiagnostik (NIPT):
 - Trisomie 21 (Down Syndrom)
 - Trisomie 18 (Edwards-Syndrom)
 - Trisomie 13 (Patau Syndrom)
 - Fehlverteilung der Geschlechtschromosomen X und Y (Klinefelter-, Turner, Tripel X- und XYY-Syndrom)
 - Monosomie 21, 18 und 13
 - Trisomie und Monosomien aller anderen Chromosomen 1-12, 14-17 sowie 19, 20 und 22
 - 22q11.2 Mikrodeletion (DiGeorge-Syndrom)
- ➔ **Praena Test:** 175.000 Tests, Ab 2015 erstattungsfähig in der Schweiz, ab Herbst 2020 kassenärztliche Leistung in Deutschland
- Onkologie → Liquid Biopsy
 - Molekulare Tumordiagnostik: NGS für Mutationsanalyse → deutlich höhere Sensitivität als konventionelle Sequenzierung und erlaubt gleichzeitige Untersuchung verschiedener Gene in ihrem Ansatz, Untersuchungen an Tumorgewebe und zellfreier DNA am peripheren Blut
 - Somatisches Tumor-Panel zur Therapieentscheidung: exonische Bereiche von 742 Genen und ausgewählte Translokationen in 31 Genen
 - Zentrale Herausforderung: Früherkennung
 - Methylierungen sind gewebespezifisch
 - Methylierungsspezifische Liquid Biopsy
- Infektionen → PathogenLiquid Biopsy
 - Patient mit schwerer Immunkrankheit an SCID: NGS aus Zerebralliquor und Serum → Leptospira-Infektion im Zerebrum

Blutkultur – Referenzstandard zur Pathogenidentifizierung bei Blutstrominfektionen

➔ 30% positiv und 70% negativ

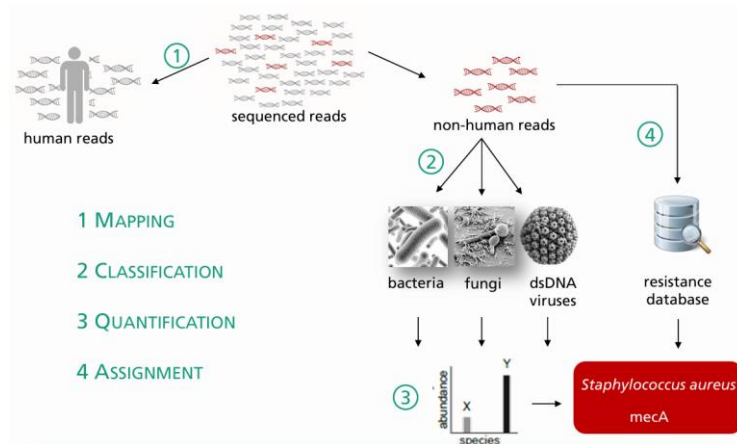
NGS-basierte Identifizierung von mcfDNA – ein alternatives Konzept

- Spuren (mcfDNA) → Plasma mcfDNA → NGS-Spurenanalytik von mcfDNA
- Erreger → Lebende Zellen → Mikrobiologischer Nachweis Wachstum

Pathogenklassifizierung mittels Relevanzscore

- 24-28h: Plasmagenerierung → mcfDNA-Isolierung → NGS → Bioinformatik

Bioinformatics Workflow



➔ Hohe Sensitivität der NGS-basierten Diagnostik

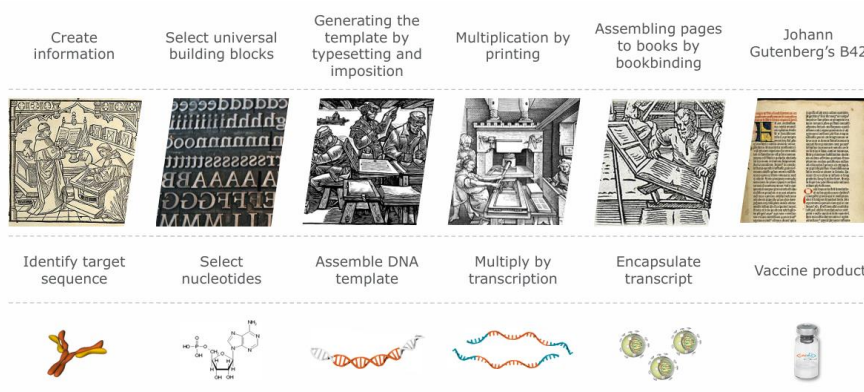
Take Home Messages

- Innovationssprünge ermöglichen völlig neue Anwendungsszenarien
- Genomweite NGS-Diagnostik erfolgreich für NIPT und Onkologie am Markt etabliert
- Pathogen Liquid Biopsy für Infektionsdiagnostik gerade Markteintritt
- Paradigmenwechsel von der hypothesengetriebenen zur agnostischen Diagnostik

VL 3: mRNA basierte Therapien

Innovation: Übersetzt Ideen in Materie

Übersetzt Ideen in Materie → Multiplizieren → Veröffentlichen



➔ Auswirkung auf die Revolution der europäischen Renaissance in den Bereichen Religion (Reformation), Wissenschaft (Copernicus), Kunst (Dürer, Raphael) und Humanismus

Revolution durch Erfindungen: mRNA-basierte Impfstoffe

Vor 2021	Nach 2021
- Durchführung von nur wenigen klinischen Studien zu mRNA-basierten Impfstoffen - Zugang zur Technologie war begrenzt - Begrenzte GMP-Herstellungsorte waren verfügbar - Keine mRNA-basierten Produkte wurden zugelassen - mRNA-Technologie wurde nicht validiert - Es waren keine spezifischen regulatorischen Leitlinien verfügbar	- Klinische Studien der Phasen 1-3 demonstrieren Sicherheit und Wirksamkeit - Kommerzielle mRNA Herstellungsprozesse wurden entwickelt - Verschiedene Seiten der Herstellungen waren verfügbar - Kurze Entwicklungszeiten für Impfstoffe wurden demonstriert - Zwei Impfungen wurden in vielen Ländern zugelassen - Spezifische Leitlinien wurden veröffentlicht - Mehrere Impfstoffe und Therapeutika sind in Entwicklung - Millionen von Menschen wurden durch die Impfung geschützt

Prinzip von RNAActive

- **DNA** → Primärkode des Lebend
trägt unbegrenzt genetische Information
 - **mRNA** → Datenträger des Codes
überträgt die zielspezifischen Anweisungen zur Herstellung eines Proteins von einem Gen zum Ort der Übersetzung
 - **Proteine** → Funktionelle Ziele
Grundbaustein aller Zellen im Körper-Antikörper, Hormone und Enzyme haben für die Gesundheit an zentraler Bedeutung
- ➔ **DNA → Transkription → mRNA → Translation → PROTEINEN**
- ➔ Mit mRNA erzeugt der Körper sein eigenes therapeutisches und prophylaktisches Protein

Wirksame Impfstoffe müssen das Beste aus Elementen kombinieren:

- Optimierte Antigen Design
- Optimierte mRNA-Sequenz
- Optimierte Transport/Delivery

Prinzip der mRNA-Impfstoffherstellung

- 1) DNA
- 2) mRNA
- 3) „Formulation“ → Formulation
- 4) Füllen und Fertigstellen

Leber als Bioreaktor

mRNA kodierte Antikörper – Nutzung des Körpers als Bioreaktor für Antikörperproduktion

- Identifikation des Zielmoleküls: Protein, Toxin, Tumor, Bakterium, Virus
- Design und Produktion: mRNA
- Verabreichung und spezifische Proteinexpression: Ribosom → Intrabodies, Selektierte scFVs, Sekretierte Antikörper, CARs
- Antikörper-Vermittlungs Effekt: Ziel-Inaktivierung, Inaktivierung und Opsonisieren, Ziel Tötung

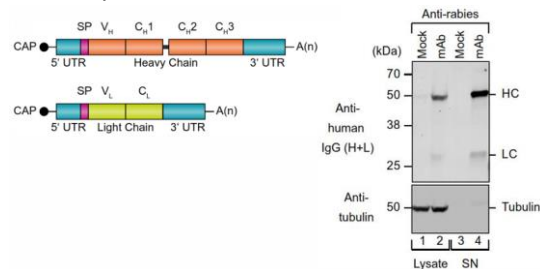
Leber als interessantes Ziel:

- Tolerogen (geringe Immunreaktion)
- Größtes und gut durchblutetes Organ (gut zugänglich)
 - Hohe Anzahl an produzierenden Zellen maximieren den RNA-Antibody Output
- Etablierte Verabreichungssysteme (delivery systems) für effiziente Lieferung an Leberhepatozyten → eingespieltes Transportsystem
 - Lipid Nanoparticle-based technology

Tollwut Impfung

- In vitro Charakterisierung eines mRNA-kodierten Anti-Tollwut Antikörper:

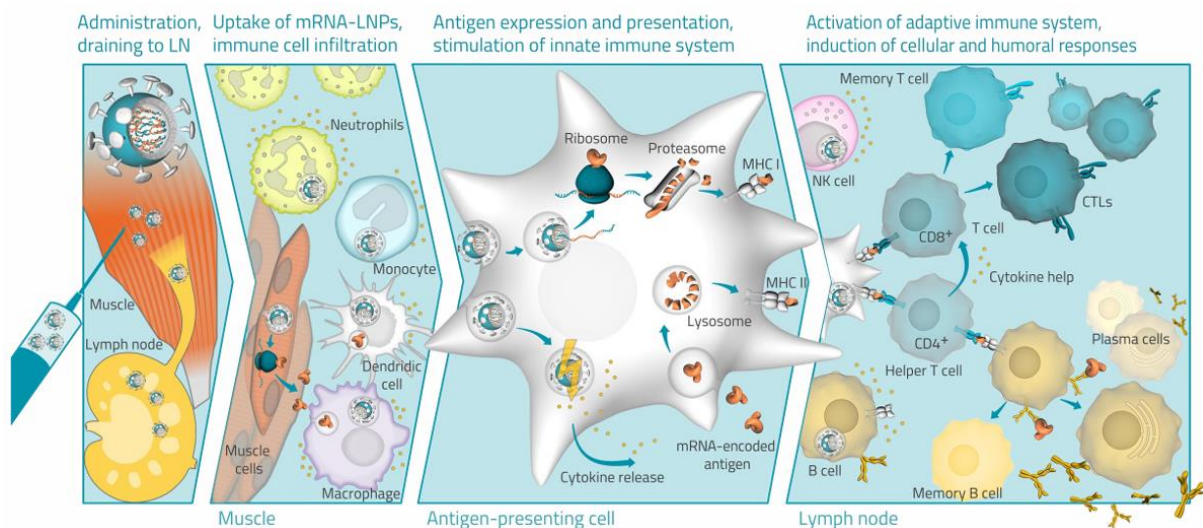
- Expression und Sekretion von mRNA-kodierten menschlichen Anti-RABV-G Antikörper in transfizierten BHK Zellen



- Bewertung einer geeigneten Dosis von mRNA-kodierten hIgG Antikörpern für In-vivo Anwendung:
 - Eine einzige Injektion von hIgG-kodierter mRNA verursacht hohe Serumtiter an funktionellen Antikörpern in einer Dosis Abhängigkeit nach 24 Stunden
- mRNA-kodierte Anti Tollwut Antikörper schützt vor tödlicher Virusinfektion:
 - Die Verabreichung von mRNA 2 Stunden nach der Infektion bietet Schutz vor einer tödlichen Tollwutvirusinfektion

RNAActive mRNA-basierte Impfstoffe

Postulierter Wirkmechanismus von RNAActive-Impfstoffen



Entwicklung einer Tollwut RNaActive Impfung

Gründe für die Entwicklung eines Tollwut-mRNA Impfstoff → Impfung als Chance

- Ungedeckter medizinischer Bedarf an eine Tollwutimpfstoff, der weniger Dosen und eine längere Schutzdauer erfordert
- Eindeutiger Wirksamkeits Maßstab/surrogate markers (früher Konzeptnachweis)
- Klinische Entwicklung ist relativ einfach (immun naive Probanden aufgrund von Sterblichkeit von Tollwut, Vergleichsimpfstoff als Maßstab verfügbar)

LNP-formulierter RNaActive RABV-G mRNA Impfstoff

- Schützt vor tödlicher intrakranialer Infektion in NIH swiss Mäusen
- Induziert stärkere virusneutralisierende Titer als eine ganze Menschliche Dosis an lizenziertem Impfstoff Rabipur®
- Induziert robuste virusneutralisierende Titer, die weiter gesteigert (geboostert) werden können
- Ist bei niedriger Dosis in menschlichen Probanden immunogen

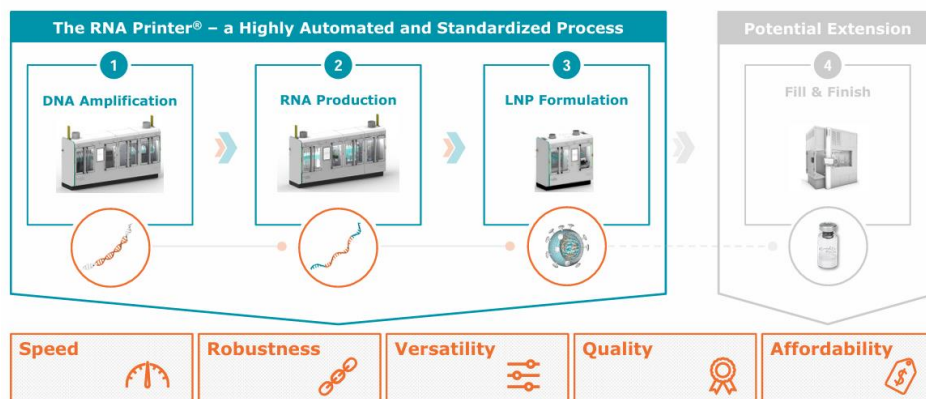
Zusammenfassung Tollwut mRNA Impfstoff

- Erste Studie zum Nachweis des Konzepts eines prophylaktischen mRNA-Impfstoff an einer klinischen Studie an Menschen → lieferte wichtige Hinweise für Verbesserung in dieser Technologie
- Daten in NHPs mit LNP-formulierter RABV-G mRNA zeigt, dass der Impfstoff stärkere virusneutralisierende Titer induziert als eine volle menschliche Dosis an Rabipur Impfstoff
- Impfstoff schützt vor tödlicher intrakranialer Herausforderung bei Mäusen
- Klinische Studie der Phase 1 zeigt Immunogenität bei niedrigen Dosen

RNA Printer®

Vision → Zugang der Patienten zur RNA-Behandlung durch vielseitige Diagnose-zu-Therapie Lösung, die es den Patienten ermöglicht, schnell, sicher und kostengünstige individualisierte Medikamente herzustellen

Hochautomatisierte Herstellung von mRNA-Impfstoffen



Herausforderungen bei der Entwicklung personalisierter Krebsimpfstoffe

Gemeinsame Therapien	Personalisierte Therapien
- Übliche, validierte Ziele - Produkt spezifische Entwicklungsdaten (CMC, pharmakologisch, toxikologisch) - Produktspezifische regulatorische Dokumentation (CQAs, Kontroll Strategien, IB, IMPD)	- Patienten spezifische Ziele müssen identifiziert werden - Patienten spezifisches Produktdesign (Sequenz Design Raum sollte zu Herstellungs Design Raum passen)

- Herstellungsprozesse für bestimmte Produkte optimiert (Qualität, Kosten) und validiert - Vergleichbarkeit durch Vergleich von Chargen - Kommerzielle Produktionsmaßstäbe - Produkt spezifische Analysemethoden und Spezifikationen - Produkt Spezifische Referenzmaterialien und klinische Wirksamkeitsdaten	- Plattformprozessentwicklung unter Verwendung von Modellkonstruktionen - Feste Herstellungsprozesse ohne Produkt spezifischer Optimierung - Allgemeine regulatorischen Dokumente - Einzelne Charge für jeden Patienten - Kommerzielle Produktion in kleinen Maßstäben - Schnelle Produktion und Freigabe - Allgemeine Analysemethoden und Referenzmaterialien - Patient spezifische Wirksamkeitsdaten
--	---

➔ Personalisierte Krebsimpfstoffe erfordern eine grundlegende Änderung der Entwicklungsstrategie

Wichtigste Erkenntnisse über den RNA Printer

- 1) Innovatives, standardisiertes, schnelles, vielseitiges und kostengünstiges end-to-end Verfahren zur Herstellung von mRNA Impfstoffen im GMP Grad
- 2) Breites Spektrum an potentiellen Anwendungsfällen, von Infektionskrankheiten und Pandemievorsorge zur Molekulartherapie
- 3) Vielseitige Plattform soll Kommerzialisierung von mRNA Behandlungen erleichtern und den Zugang für Patienten erweitern
- 4) Potentielles Element der Patientenreise bei individualisierten Therapien (z.B. personalisierte Krebsimpfstoffe)
- 5) Geplante skalierbare Infrastruktur mit begrenztem Platzbedarf

VL 4: Point-of-Care Systeme & mikrofluidische Diagnostik

Point-of-Care Diagnostik (POC; POCT)

- Diagnostik am Patientenbett
- Patientennahe Labordiagnostik
- ➔ Laboruntersuchungen, die nicht im Zentrallabor, sondern am Patienten, z.B. im OP-Saal, in der Ambulanz oder am Notfallort durchgeführt werden
- ➔ Untersuchungen erfolgen mittels einfacher Messsysteme mit schnellem Ergebnis

Vorteile:

- Ortsunabhängige und schnelle Diagnose (Kein Verschicken der Proben)
- Wenig Anforderungen an Infrastruktur (Keine Labore notwendig)
- Einfache Bedienung (Keine Spezialausbildung notwendig)

Anwendungsbereiche

- Falls Tests direkt geschehen müssen → POC-Diagnostik als einzige Option:
 - OP-Saal
 - Notfallstationen
 - Hoch-infektiöse Krankheiten
- Entwicklungsländer:
 - Labore und Laborausstattungen sehr unterschiedlich
 - Unabhängigkeit von örtlicher Infrastruktur als große Chance
 - Infektiöse Krankheiten eines der Hauptprobleme für die Gesundheitsversorgung
- Falls kein „Zeitdruck“ vorliegt (Probe könnte auch an Zentrallabor versandt werden)
 - Verringerte Kosten für Gesundheitssystem durch weniger Arztbesuche

- Erhöhung der Lebensqualität (kei psychischer Stress aufgrund Ungewissens)
- Möglichkeit des schnelleren Therapiebeginns
- Geringere Gefahr der Verwechslung von Patientenproben
- Beispiele: Säure-Base-Haushalt, Blutgase, Elektrolyte, Enzyme, Hämatologie, Diabetes mellitus, Allergiediagnostik, Infektiologie, Fertilität, Urindiagnostik

Entwicklung

1. Generation (ab 1950)
 - Mechanisierung („Autoanalyser“)
 - Fertigreagenzien („Monotest“)
2. Generation (ab 1975)
 - Zusammenführung von Reagenz und Gerät
 - Integration in eigene Software-Umgebung
3. Generation (ab 2000)
 - Konsolidierung der Analysetechnik auf einer Plattform
 - Integration von Prä- und Postanalytik
4. Generation (ab 2025)
 - Miniaturisierung und Parallelisierung der Analysetechniken
 - Vernetzung über Internet-Technologien

Mikrofluidische POC-Diagnostik

Blutzucker Messung

- Enorm wichtig für Diabetiker
- Erstes mikrofluidisches System erfunden in den 60er Jahren
- (Bio)katalytischer Sensor basierend auf dem Pilz-Enzym Glukose-Oxidase
 - *Aspergillus niger*-Schwarzschimmel
 - Oxidierung von Glukose zu Lakton unter Freisetzung von H_2O_2
 - H_2O_2 zerfällt in $2H^+$ und O_2 unter Freisetzung von zwei Elektronen
 - Erzeugt Strom zwischen Sensor- und Referenzelektrode
- Moderne Geräte benötigen lediglich kleine Blutropfen
 - Volumen von ca. 0,3 – 5 μ L
 - Messungen in weniger als 30s
 - Basierend auf Fluss erzeugt durch Kapillarkräfte
- Vielzahl an unterschiedlichen Systemen
- Beispiel: Accu-Check® → Tragbares Glukosemessgerät, 26s Messzeit, 4 μ L Testvolumen, ca. 65 USD Kosten

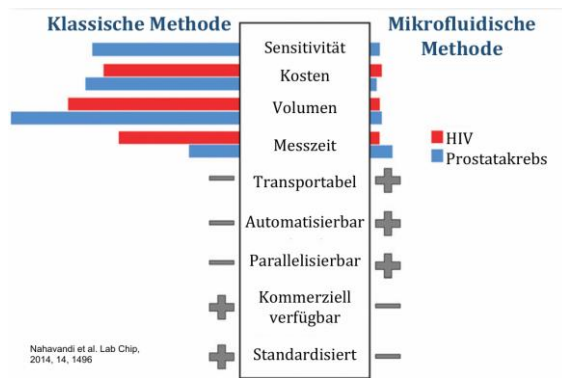
Klassische vs. Mikrofluidische Ansätze

HIV-Test

- Kleinere Volumen → 1-6,7 μ L vs. 100 μ L
- Schneller → < 20 min vs. 210 min
- Günstiger → USD 0,55 vs. USD 1,8-2,6

Prostata Test

- Kleinere Volumen → 5 μ L vs. 100 μ L
- Schneller → < 75 min vs. 170 min
- Günstiger → USD 10 vs. USD 270
- Sensitiver → 0,23 pg/ml vs. 3 pg/ml



Grundlagen der Mikrofluidik

Mikrofluidik

- Manipulation von Flüssigkeiten auf kleinsten (mikro und nano) Größenskalen
- Netzwerke von Mikro-Kanälen und Kammern
- Integration von Ventilen, Pumpen und elektronischen Komponenten
- Vielzahl möglicher Materialien (typischerweise transparent): Polymere, Glass, Papier, ...

Physik von Flüssigkeiten

- Dichte ρ (Einheit: Masse/Volumen)
 - Konstant für inkompressible Flüssigkeiten
 - Zulässig bei geringen bis mittleren Druckunterschieden
- Viskosität μ (Einheit: Masse/Länge/Zeit)
 - Widerstand bei Fluss/Deformation

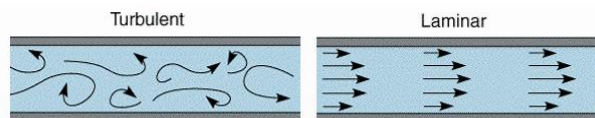


- Für Newton'sche Fluide/Flüssigkeiten:

$$\tau_{yx} = \mu \frac{du_x}{dy}$$

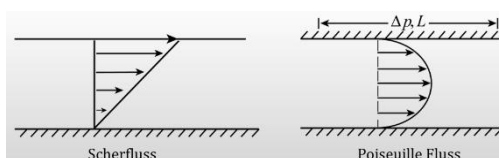
Geschwindigkeitsgradient $du_x/dy = \text{Scherrate}$

- Arten von Flüssigkeiten:
 - **Turbulent:** Lokal stochastisch fluktuierende Geschwindigkeiten
 - **Laminar:** „smoother“ Fluss in parallelen Lagen; Lagen vermischen sich nicht



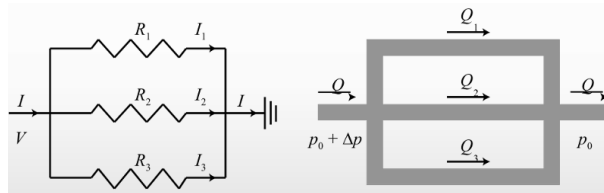
- Reynolds Zahl Re
 - Verhältnis zwischen Trägheit und Viskosität (Wie schnell bewegt sich die Flüssigkeit relativ zu seiner Viskosität?!)
 - Quantitativ:

$$Re = \frac{\text{Masse} \cdot \text{Beschleunigung}}{\text{Viskositätskräfte}} = \frac{\rho v l}{\mu}$$
 Kugel (Radius l) bewegt sich durch Flüssigkeit mit Geschwindigkeit v
 - Abhängigkeit von Flüssigkeit (ρ, μ) und Geometrie (l)
 - Kleine Re (< 1): **laminarer Fluss**, Große Re ($>> 1$): **turbulenter Fluss**
 - Fluss in zylindrischer Röhre: Übergang bei ≈ 2000
- Ursachen von Flüssen
 - **Scherung:** Verursacht durch Bewegung zweier Oberflächen relativ zueinander
 - **Druckdifferenz:** Verursacht durch einen Druckgradienten (Poiseuille Fluss)



Ingenieurssicht auf Flüssigkeiten

- Netzwerk von Kanälen
 - Exakte Beschreibung der Flüsse auf molekularer Ebene kompliziert bis unmöglich
 - Analog zu elektrischen Schaltkreisen



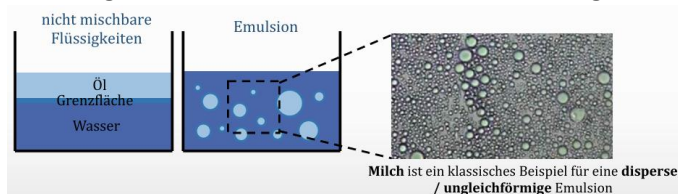
- Makroskopische Beschreibung über Gleichungen
 - Ohm'sche und Kirchhoff'sche Gesetze $\Delta V = IR$ und $\sum I_m = 0$
 - Transferierbar auf fluidische Netzwerke $\Delta p = QR$ und $\sum Q_m = 0$
- Fluidischer/Hydrodynamischer Widerstand
 - **Analytische Lösung** für ein zylindrisches Rohr mit dem Radius **a** und Länge **l** $R_H = \frac{8\mu L}{\pi a^4}$
 - **Allgemeine Lösung:**
 - Kann nur numerisch gelöst werden
 - Für einen rechteckigen Kanal mit Höhe **h** und Breite **w** (mit **h < w**) gilt:

$$R_H = \frac{12\mu L}{h^3 w}$$
- Kanalnetzwerke
 - **Parallele Verbindungen**
 - Inverse Summe der inversen Einzelwiderstände $R_{eff} = 1 / \sum_{m=1}^N R_m^{-1}$
 - **Serielle Verbindung**
 - Summe der Einzelwiderständen $R_{eff} = \sum_{m=1}^N R_m$

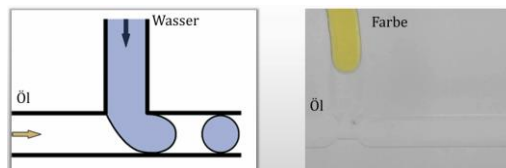
Arten der Mikrofluidik

Tropfen-basierte Mikrofluidik

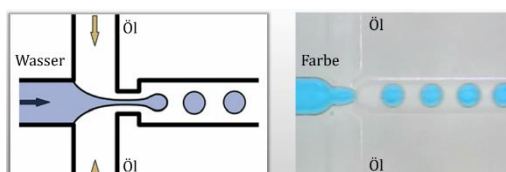
- Grundlage: Emulsion von nicht mischbaren Flüssigkeiten



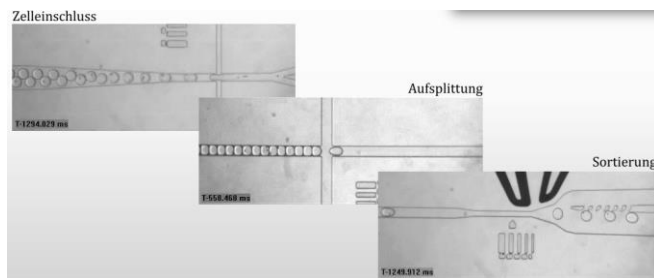
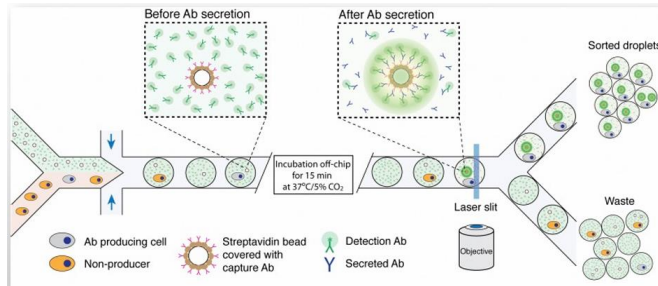
- Konzept der Tropfen-basierten Mikrofluidik:
 - Generierung von Emulsionen in mikrofluidischen Systemen
 - Mikrofluidik ermöglicht präzise Einstellung der Größenverhältnisse → monodisperse (gleichförmige) Emulsionen
- Verschiedenste Verfahren zur mikrofluidischen Generierung der Tröpfchen möglich
 - T-Junction:



- Fluss-fokussierung



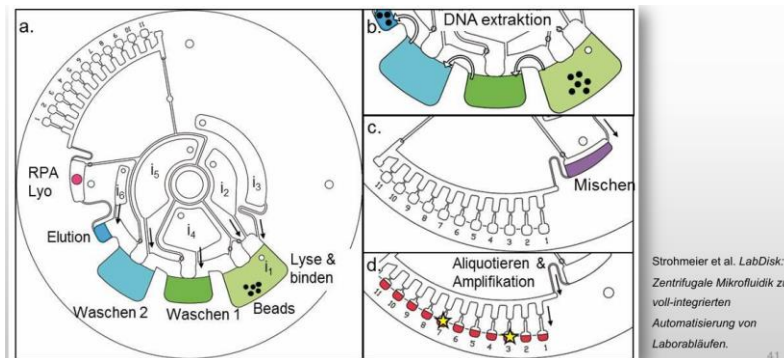
- Tropfengröße präzise einstellbar z.B. über:
 - (Relative) Flussraten
 - Kanalgeometrien
 - Viskosität
- Verschiedenste Möglichkeiten zur Manipulation von Tröpfchen
 - Mischen von Tröpfchen
 - Sortierung von Tröpfchen
 - Zwischenspeichern von Tröpfchen
 - Injektion von Flüssigkeiten/Zellen
- Anwendungsbeispiel: **Einzelzellanalyse**



Zentrifugale Mikrofluidik

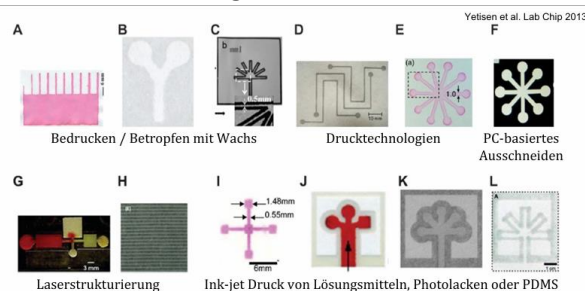
- Mikrofluidische Module im Disk Format
- Durchführung von Assays durch Rotation der Disk
- Transport von Flüssigkeiten unabhängig von externen Pumpen durch:
 - Zentrifugalkräfte:
 - Flüssigkeitsvolumen werden durch Rotationsbewegung aufgrund Zentrifugalkraft nach außen transportiert
 - Zusätzlich beeinflusst durch Corioliskraft und Euler Kraft
 - Flussrate U abhängig von:
 - Rotationsgeschwindigkeit
 - Radialer Abstand zum Zentrum
 - Kanalgeometrie
 - Flüssigkeitseigenschaften
 - Kompression eingeschlossener Luft:
 - Rotation erzeugt Flüssigkeitsfluss nach außen
 - Luft in speziellen Kammern wird komprimiert
 - Bei langsamer/gestoppter Rotation expandiert luft und generiert Fluss
- 1. Flüsse basierend auf Zentrifugalkraft
 - Nur nach außen gerichtet
- 2. Flüsse basierend auf Kompression eingeschlossener Luft
 - In alle Richtungen möglich
- OKontrollierte Injektion von Flüssigkeiten durch spezielle Ventile

- Autonomer Betrieb
- Anwendungsbeispiel: **Nachweis von bakteriellen Biokampfstoffen** (*Bacillus anthracis* und *Francisella tularensis*)



Papier-Mikrofluidik

- Grundprinzip
 - Basierend auf Kapillarkraft und Verdunstung von Flüssigkeiten
 - Unabhängig von externen Pumpen
- Material (Papier)
 - Hergestellt durch Verpressen von Zellulosefasern
 - Einstellung definierter Porengrößen möglich
 - Strukturiert mit hydrophoben Patches (z.B. aus Wachs) zur Lenkung, Mischung, Separierung von Flüssigkeitsflüssen
- Typische Anwendung – **Kombination mit enzymatischen Assays**
 - Strukturierung von Analyseregionen mit (kovalent) gebundenen Enzymen und Farbstoffen
 - Integration mehrerer Analyseregionen für gleichzeitige Detektion unterschiedlicher Parameter pro Probe
 - Einfaches Auslesen der kolorimetrischen Assays z.B. mit Handykameras
- Vorteile:
 - Vielzahl an Herstellungsmethoden

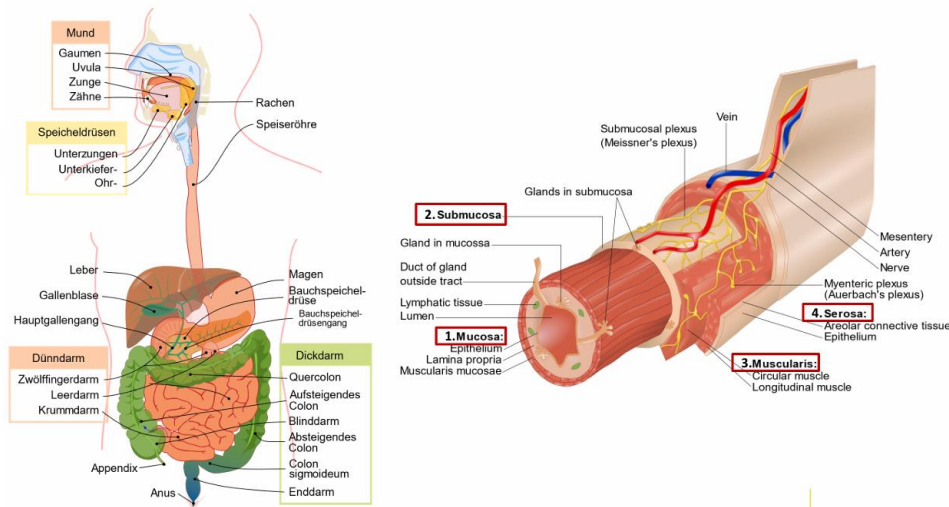


- Extrem günstig < 0,1\$ pro Chip
- Einfache und schnelle Etablierung der Herstellung; Geringe Infrastrukturkosten für Herstellung
- Sehr gute Verfügbarkeit in unterschiedlichsten Größen und Dicken
- Biokompatibilität
- Keinerlei Energiequellen notwendig
- Einfach und gefahrlos entsorgbar (Verbrennen)

VL 5: OTSC System

1. Medizinische Grundlagen

Wiederholung: Gastrointestinaltrakt



Gastrointestinale Blutungen

- „Oben“:
 - Hämatemesis = Frischblut
 - Hämatinerbrechen = „Kaffeesatz“
- „Unten“:
 - Hämatochezie = Frischblut im Stuhl
 - Meläna = „Teerstuhl“

Ursachen von Gastrointestinalen Blutungen

Oberer GI-Trakt (ca. 70 %)	Unterer GI-Trakt
• Duodenalulzera (20–30%) • Magen- oder Duodenalerosionen (20–30%) • Varizen (15–20%) • Magenulzera (10–20%) • Mallory-Weiss-Riss (5–10%) • erosive Ösophagitis (5–10%) • Angiome (5–10%) • arteriovenöse Fehlbildungen (< 5%) • gastrointestinale Stromatumoren • Hämobilie	• Analfissuren • Angiodysplasie (vaskuläre Ektasien) • Kolitis: Strahlen-, ischämische, infektiöse • Kolonkarzinom • Kolonpolypen • Divertikelkrankheit • entzündliche Darmerkrankungen: Colitis/Proctitis ulcerosa, Morbus Crohn • innere Hämorrhoiden
Sowie: Dünndarmläsionen (selten), Angiome, arteriovenöse Fehlbildungen, Meckel-Divertikel, Tumoren	

Gastrointestinale Blutungen im oberen GI-Trakt

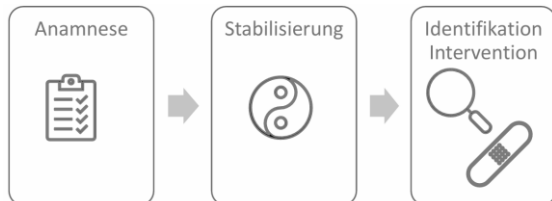
- Inzidenz weltweit 80-150/100.000 in Europa etwa 100/100.000
 - 85% der Patienten kommen in die Notaufnahme
 - Sterblichkeit 6-13%
 - 50% peptisches Ulkus, 5-10% Varizen der Speiseröhre, sonstige Ursachen (z.B. Mallory-Weiss, o.ä.)
- ➔ Zunehmendes Alter der Bevölkerung spielt eine wesentliche Rolle für gastrointestinale Blutungen

Gastrointestinale Perforationen

- Perforationsraten liegen bei etwa 0-10% für endoskopische Interventionen
- Insbesondere erhöhtes Risiko bei tiefen endoskopischen Resektionen
- Latrogene Perforationen, (Anastomosen-)Leckagen, Fisteln können lebensbedrohlich sein
- Ziel: Verschluss der Perforation → Gewebeverschlusstechniken

2. Überblick Lösungsstrategien

Vorgehensweise bei Patienten mit offensichtlicher oder Verdacht auf GI-Blutung



➔ Die Stabilisierung des Patienten hat Priorität, bevor endoskopisch nach der Blutung gesucht und diese behandelt wird

Grundlagen Blutstillung

Grundprinzip Blutstillung

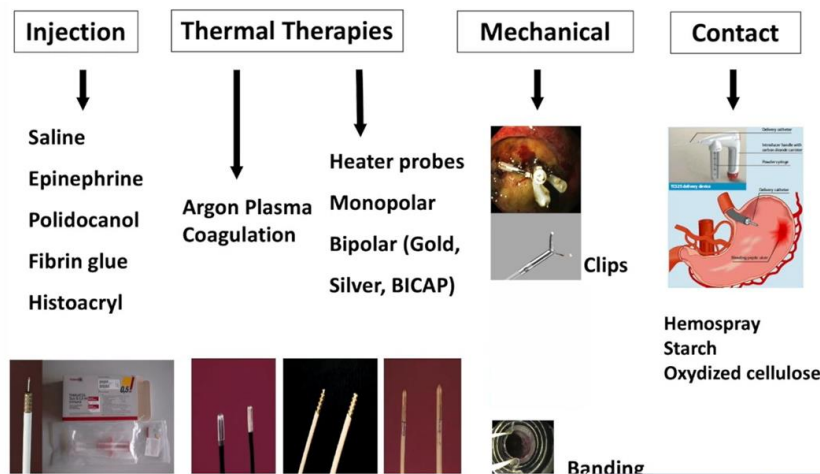


Endoskopische Blutstillung



➔ Die flexible Endoskopie ermöglicht Diagnostik und minimalinvasive Interventionen im GI-Trakt

Minimalinvasive endoskopische Methode zur Hämostase



Klassische Vorgehensweise: Unterspritzung oder thermischer Kontaktverschluss und Clip oder Band

Gewebeverschluss

- Minimalinvasiver endoskopischer Gewebeverschluss: „Naht-basiert“, „Clip-basiert“ und „Kleber“ (i.d.R. Acrylatkleber)
- Limitationen der bisherigen Techniken:
 - Nähte können sich lockern, insbesondere bei geschwollenem Gewebe
 - Einfache Clips komprimieren nur punktuell und sind in der Kraft limitiert
 - Kleber, Injektionen und Hämostasegels sind bei großen Blutungen und Perforationen nicht suffizient
 - Komplizierte (und teure) Anwendung
- Anforderungen:
 - Für flexible Endoskope
 - Sicherer Gewebeverschluss
 - Gute Verankerung im Gewebe
 - Dynamischer Verschluss
 - Anforderungen als Medizinprodukt müssen erfüllt werden → Biokompatibilität, Zulassung, etc.
 - Einfache Anwendung

3. Technische Grundlagen

Formgedächtnislegierungen (Materialkunde)

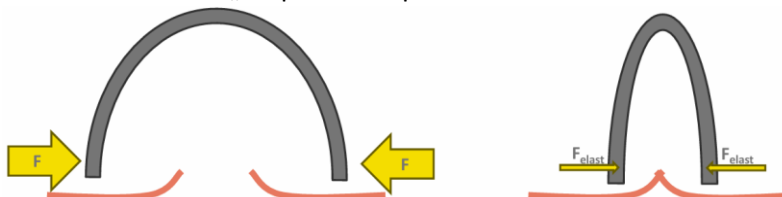
- Memory-Effekt → Temperaturerhöhung, von Martensit zu Austenit, Verformen, Abkühlen, Erwärmen
- Superelastizität:
 - Werkstoff muss in Hochtemperaturphase (Austenit) vorliegen
 - Kubisch-flächenzentrierter Austenit geht unter Spannung in spannungsinduziertes Martensit über
 - Atome behalten ihre „Nachbarn“ → diffusionslose Phasenumwandlung
 - Bei Entlastung: Martensit → Austenit
 - → bis zu 20x stärkere elastische Verformung möglich im Gegensatz zu konventionellen Metallen

Nitinol

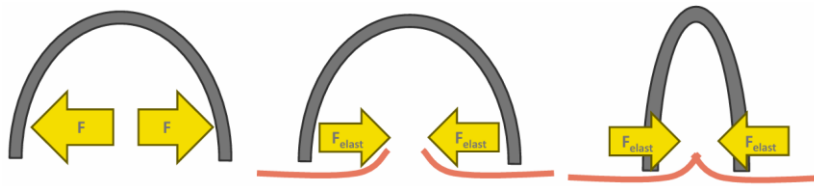
- Nickel-Titan-Legierung
- Korrosionsbeständig und hochfest
- Transformationstemperatur (Austenit ↔ Martensit) über Legierungsverhältnis einstellbar
 - Hohe T.-Temperatur → Memory-Effekt überwiegt
 - Tiefe T.-Temperatur → Superelastizität überwiegt
- Bewährt in der Medizintechnik

„Stapler-Prinzip“

- Das herkömmliche „Stapler-Prinzip“ beruht auf der Plastischen Verformung von Metall



- Mithilfe einer superelastischen Legierung kann die elastische Spannung genutzt werden für einen Verschluss



Technische Anforderungen an ein neues endoskopische Clipsystem

- Im geöffneten Zustand auf Applikator auf Endoskopspitze
- Groß genug für Perforationen und Schaffungen einer „chirurgischen Gewebefalte“
- Sicherer Halt in der Organwand
- Selbstständiger Verschluss durch Ausnutzung der Superelastizität
- Verschlusskraft bei 8-9 N
- Mikroperfusion des Gewebes muss erhalten werden

4. Entwicklung des OTSC

➔ Over The Scope Clip (OTSC)

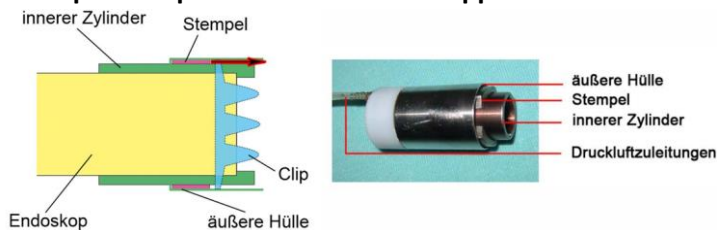
- Durch die Superelastizität wird ein dynamischer Wundverschluss ermöglicht
- Erste Versuche ergaben, dass der Verschluss und die Verankerung im Gewebe noch nicht suffizient waren
 - ➔ Breiteres „Maul“
 - ➔ Mehr Zähne
 - ➔ Spitzen auf den Zähnen

Entwicklung eines Applikators

➔ Um den Clip an seinen Einsatzort zu bringen

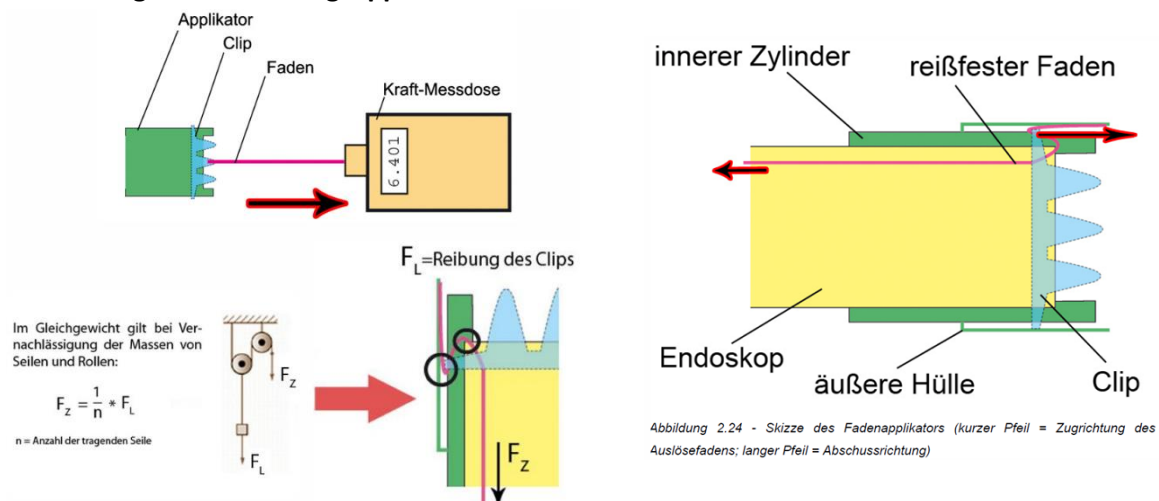
- Anforderungen:
 - Unbeabsichtigtes Herunterziehen oder Verletzungen vermeiden
 - Schaffung einer Gewebefalte
 - Sichtfenster auf nicht weniger als 100° einschränken

Konzept eines pneumatischen OTSC-Applikators



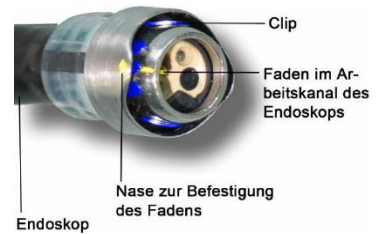
➔ Aufwändig, teuer, umständlich ...

Entwicklung eines Fadenzug-Applikationsmechanismus



Anforderungen

- Für flexible Endoskope
- Sicherer Gewebeverschluss
- Gute Verankerung im Gewebe
- Dynamischer Verschluss
- Medizinprodukt → Biokompatibilität, Zulassung, etc.
- Einfache Anwendung



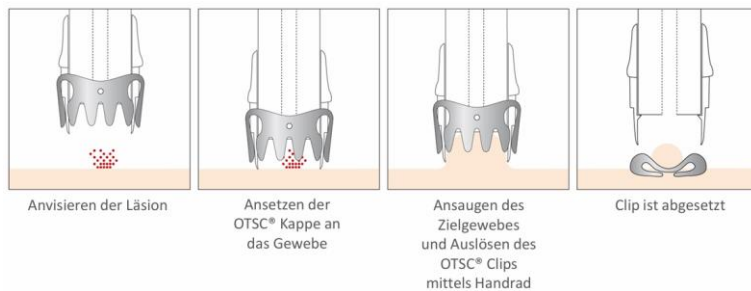
Ausreifung des OTSC

Bis zur Markteinführung wurde das System noch weiter „ausgereift“

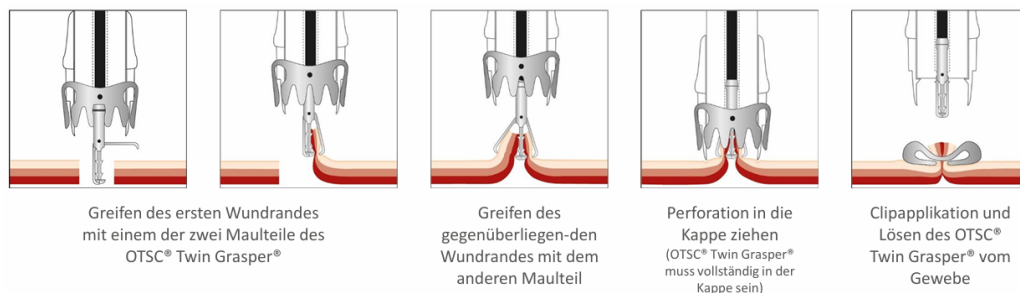
- Entwicklung von Applikationshilfen
 - OTSC® Twin Grasper®:
 - Unterstützt den Wandverschluss
 - 2 separate Maulteile
 - Approximiert die Wundränder vor der Clipapplikation
 - OTSC® Anchor:
 - Unterstützt das Fasern harten Gewebes (z.B. Ulkusgrund, Fisteln)
 - NiTi Anker
 - Hält das Gewebe für die Clipapplikation fest
 - In 2 Versionen: 165 cm und 220 cm für dünnes Gewebe
- Entwicklung von Greifhilfen
- Umstellung auf Kunststoffkomponenten
- Optimiertes Handrad
- Einführung drei verschiedener „Zahntypen“: a, t, gc
- Skalierung, um für diagnostische Gastroskope, therapeutische Gastroskope und Koloskope zu passen
- Einführung von zwei verschiedenen Kappentiefen

Anwendung

Anwendung des OTSC - Hämostase

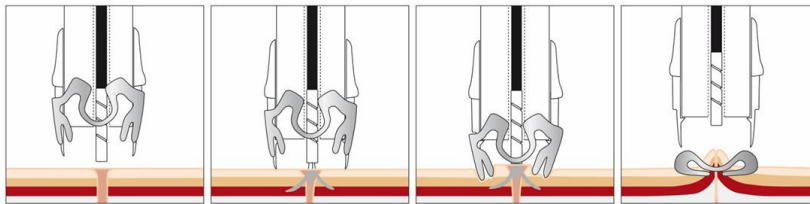


Anwendung des OTSC – Perforation



Anwendung des OTSC System mit Anchor

- Es kann insbesondere Gewebe mit narbigen Veränderungen (z.B. bei Fisteln) herangezogen werden, auch bei tangentialer Applikation
- Der OTSC Anchor kann zum Führen der Kappe an die Läsion verwendet werden



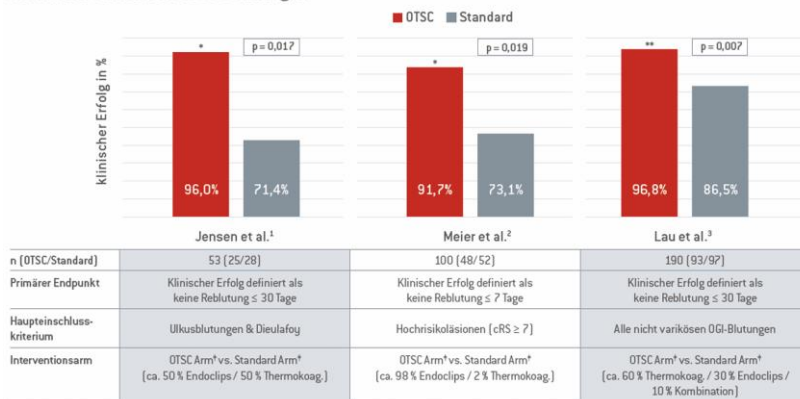
OTSC® Anchor auf Läsion positionieren und Ausfahren; Kappenrand des OTSC® Systems mit Hilfe des OTSC® Anchor auf der Läsion positionieren. „Vorschieben des Endoskops“

Mindestens den OTSC® Anchor Schaft in die Kappe mobilisieren. Clip applizieren

Nach der Clip Applikation Lösen des OTSC® Anchor vom Gewebe

Zusammenfassung der RCTs aus den USA, Europa und Asien

Ergebnisse der drei RCTs – OTSC® vs. bisherige Standardtherapie in der Erstlinienbehandlung von nicht varikösen OGI-Blutungen



Behandlung der oberen GI Blutung – OTSC als neue First-Line Therapie

RCTs zeigen globalen Konsens, dass das OTSC System die bisherige Standardtherapie in der First-Line Behandlung ablöst

- ➔ „Do it right the first time“/ Besser gleich richtig machen
- ➔ One & done

5. Weitere Evolution OTSC-basierter Systeme

Stentfix OTSC

Weiterentwicklung des OTSC - System – stentfix OTSC

- Hauptkomplikation von ösophagealen Stents ist deren Migration in der Speiseröhre
- Abhängigkeit von Lage und Indikation tritt bei bis zu 30% der Fälle eine Migration auf

Herkömmliche OTSC System

- ➔ Nicht optimal für die Fixierung von Stents
- Kappe zu groß
 - Wenig Manövrierbarkeit
 - Distale Fixierung des Stents nicht möglich
- Form der Kappe nicht optimal um sowohl Stentmaschen als auch Gewebe gleichzeitig zu clippen
- Form des Clips nicht geeignet für eine perfekte Adaptierung im Lumen

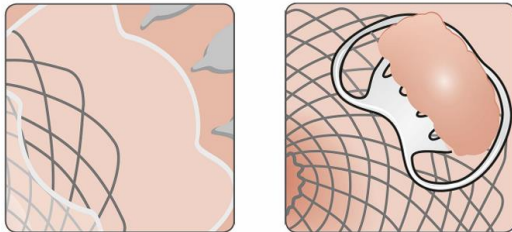
Stentfix OTSC System als modifiziertes OTSC System

- Kleine Kappe
 - Gute Manövrierbarkeit
 - Distale Stentfixierung möglich
- Form der Kappe optimiert, um Stent + Gewebe zu clippen
- Clipdesign für Adaption im Lumen

Fixierung eines Stents mit stentfix OTSC

- Clip greift Gewebe und 1-2 Maschenreihen des Stents

Proximale Fixierung

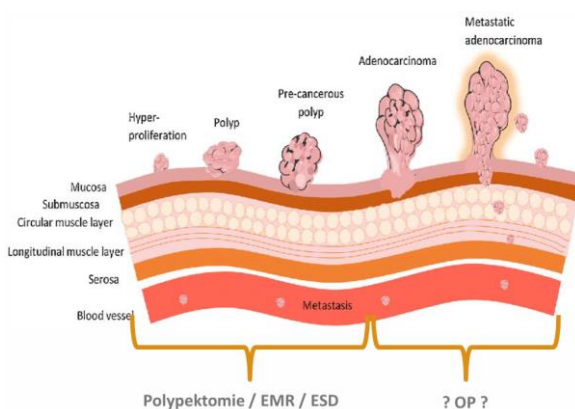


OTSC Proctology (Weiterentwicklung des OTSC System)

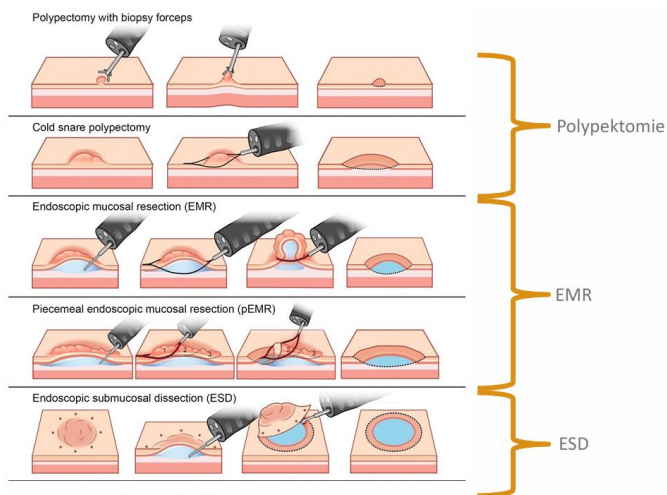
- Für den Verschluss von anorektalen Fisteln
- Abgerundetes und atraumatisches Design des Clips für einen reizfreien Sitz im Analkanal
- Applikation über Schubdrähte geführten Ring und „Pistolenauslöser“

FTRD System

- ➔ Full Thickness Resection Device



Exkurs Resektionstechniken: Polypektomie/EMR/ESD



Wenn sich die Läsion nicht anheben lässt:

- EMR oder ESD nicht möglich, wenn Muscularis betroffen ist
- Eine Resektion würde eine Perforation verursachen
- ➔ OP?
- ➔ Mit dem FTRD System kann eine endoskopische Vollwandresektion ohne Perforation durchgeführt werden

FTRD Applikationskappe

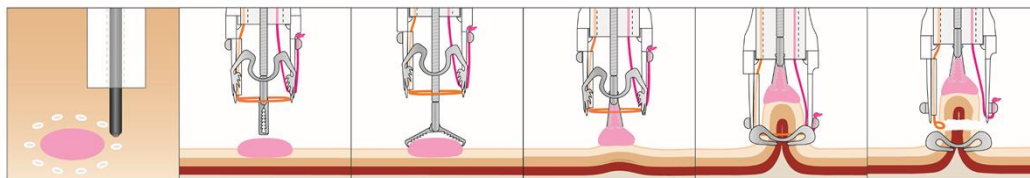


Verlängerte Kappe für viel Gewebeaufnahme
Integrierte polyfile HF-Schlinge mit dünnem Durchmesser (0,2 mm)
Schaftlänge 180cm



colonic FTRD Clip mit seitlichen Zähnen für einen besseren Halt

Verfahrensschritte bei der Anwendung des FTRD System



Läsion markieren mit der FTRD Marking Probe

Endoskop an die Resektionsstelle führen und Läsion einstellen

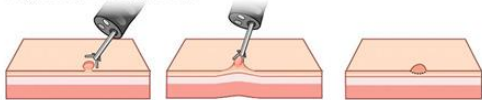
Greifen und Mobilisieren der Läsion mit dem FTRD Grasper

Sicherstellen, dass Läsion vollständig in der Kappe ist
FTRD Grasper fixieren
Clip applizieren

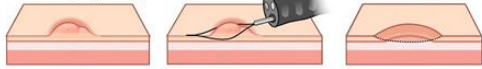
Gewebe reseziieren und Resektat bergen

➔ Weiterentwicklung des „Prinzip OTSC“ mit dem FTRD erweitert das Arsenal der endoskopischen Resektionstechniken

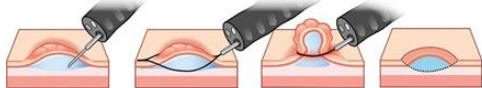
Polypectomy with biopsy forceps



Cold snare polypectomy



Endoscopic mucosal resection (EMR)



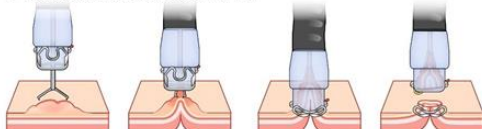
Piecemeal endoscopic mucosal resection (pEMR)



Endoscopic submucosal dissection (ESD)



Endoscopic full thickness resection (eFTR)



VL 6: Additive Fertigung und Designautomatisierung

(siehe VL Folien)

VL 7: Nicht-invasive physische Therapieverfahren

- ➔ Physikalische Therapieverfahren gehören in ihren Anfängen zu den ältesten Behandlungen der Medizin
- ➔ Eigener medizinischer Behandlungsbereich neben Chirurgie, medikamentösen Therapie und Psychotherapie

Begriffsabgrenzung

- Physikalische Therapie als Teilbereich der Physiotherapie
 - Balneotherapie (Bäder, Trinkkuren und Inhalationen mit Heilgasen)
 - Hydrotherapie (Waschungen, Wickel, Kompressen, Güsse, Bäder mit und ohne Zusätze, Sauna)
 - Heliotherapie (Sonnenlichtbestrahlung zu Heilzwecken)
 - Reizklima
 - Elektrotherapie (therapeutische Anwendung mit elektrischem Strom)
 - PUVA (Psoralen plus UV-A)
 - Phototherapie (Behandlung mit kurzwelligem blauem Licht mit einer Wellenlänge von 460 nm)
 - Thermotherapie (Gezielte Reize durch Kälte- und Wärme)
- Nicht-invasive physikalische Therapieverfahren
 - Therapieverfahren unter Anwendung physikalischer Kräfte
 - Höhere Energien als bei der Physiotherapie
 - Andere (erweiterte) Indikationen

Physikalische Effektgrößen in der medizinischen Therapie

- Kälte (Kryotherapie)
- Hitze (Thermoablation)
- Schalwellen (Ultraschall)
- Stoßwellen (Lithotripsie)
- Elektrotherapie (therapeutische Anwendung mit elektrischem Strom)
- Strahlung (Photonen, Laser, Röntgen-/ γ -Strahlung)
- Physikalisches Plasma (reaktives Teilchengemisch)

Vorteile nicht-invasiver physikalischer Therapieverfahren

- Häufig kontaktlos
- Kaum Gewebetrauma/gezieltes Gewebetrauma
- Ambulantes Setting
- Keine Infektionsquellen

Anwendung von Kälte – Kryotherapie

- Lokale Kryotherapie
 - Lokalisierte Kältebehandlung von Körperarealen
 - Häufig bei klassischen Entzündungszeichen (Rötung, Schwellung, Überwärmung)
- Generalisierte Kryotherapie
 - Kältekammer bei -110°C für wenige Minuten, Anregung von Stoffwechselvorgängen
 - Entzündlich-Rheumatische Erkrankungen
 - Prävention muskulärer Schädigung nach Belastung (CK Anstieg 13 vs. 250%)
- Kryochirurgie

- Lokale Anwendung -70 bis -200°
- Freeze-Thaw-Zyklen
- Einsatz bei Warzen, Keloid, Präkanzerosen, Tumoren, etc.
- Kryoablation Sinusknoten
 - Bei herzhrytmusstörungen
 - Katheter-basiert
- Lokale Kryoablation
 - Dermatologische Erkrankungen
 - Warzen, Präkanzerosen, Tumore
- Kryoablation Zervixneoplasien
 - Mehrfaches Schockfrieren und Auftauen (-70°C/RT)
 - i.d.R. 3x freeze-thaw-cycles

Anwendung von Hitze – Thermoablation

- Klassische Thermoablation
 - Direkter Gewebeeintrag von Hitze
 - Kurzzeitiges Erhitzen auf > 100°C
 - Anwendungsbeispiel: zervikale Neoplasien
- Radiofrequenzablation
 - Elektromagnetische Wellen im Hochfrequenzbereich (~460 Hz)
 - Schilddrüsenadenome, Gebärmuttermyome, Herzrhythmusstörungen
 - Beispiel: Myom Ablation bei Uterus myomatosus
→ Voraussetzungen: geeignete Myomgröße, Ausschluss einer malignen Erkrankung, Singuläre 2-3 große Myome, Intramurale/submuköse Lage
- High intensity focused ultrasound (HIFU)
 - Zu einem Brennpunkt fokussierte Ultraschallwellen
 - Schallwellen werden durch Krümmung des Schallgebers in einem Fokus gebündelt
 - Gewebe wird im Fokus auf ~90°C erhitzt und führt zu Nekrose
 - Fokus im Abstand von 1-20 cm (steuerbare Eindringtiefe)
 - Gewisser thermischer Effekt auch in Umgebungsgewebe
 - Leichtgradige Verbrennungen der Haut möglich
 - Kombination mit weiteren bildgebenden Verfahren (z.B. MRT)
 - Klinische Anwendung u.a. bei Fibroadenomen der Brust und beim Prostatakarzinom

Dornier – Entwicklung der Lithotripsie

- 1980 Klinikum München Großhadern: Erster Einsatz am Menschen
- Eine Revolution in der bis dahin üblichen chirurgischen Entfernung von Harnsteinen

Anwendung von Stoßwellen

- Lithotripsie
 - Extrakorporale radikale Stoßwellentherapie
 - Zur Therapie von Harnsteinen und Gallensteinen
 - Vermeidet Operationen
- Extrakorporale fokussierte Stoßwellentherapie
 - Indikationen insbesondere in der Orthopädie
 - Fersenschmerzen, Gelenkbeschwerden
 - Mobiles Handgerät

Anwendung von ionisierender Strahlung – Radiotherapie

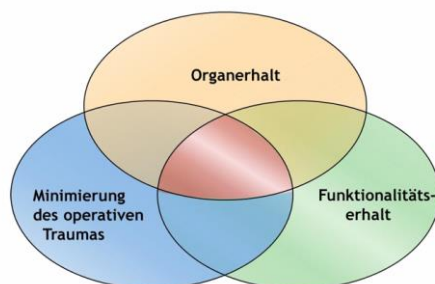
- Verwendete Strahlung
 - Radioaktive Stoffe oder Teilchenbeschleuniger
 - Gammastrahlung, Röntgenstrahlung, Elektrostrahlung
 - Therapie oder Progressverzögerung von (zumeist) Tumorerkrankungen
- Geschichte
 - 1895: Wilhelm Conrad Röntgen, „eine neue Art von Strahlen“
 - 1897: Leopold Freund, „Ein mit Röntgen-Strahlen behandelter Fall von Naevus pigmentosus piliferus“
 - 1904: William Herbert Rollins, Weltweit erste Publikation über Strahlenfolgen
- Wirkmechanismus
 - Energieeintrag in Zelle, Entstehung radikaler Spezies, DNA-Doppelstrangbrüche
 - Krebszellen haben gestörte DNA-Reparatursysteme → Apoptose / Nekrose
- Medizinische Anwendung
 - Transkutane Bestrahlung mittels Teilchenbeschleuniger
 - Brachytherapie
 - Radiochirurgie (Gammaknife, Cyberknife)
 - Neoadjuvant (vor chirurgischer Exzision)
 - Adjuvant (Nachbestrahlung des Tumorbettes nach Resektion)
- Reduktion von Nebenwirkungen → Schonung des gesunden Gewebes
- Fraktionierung
 - Hypofraktionierung – Dosisverteilung auf tägliche Einzeldosen
 - Reduzierte Nebenwirkungen durch Regeneration des gesunden Gewebes
 - Akzelerierung – z.B. Mehrere Einzeldosen pro Tag / dosisdichtes Schema
 - Bei sich entwickelnden Strahlenresistenzen; mehr Nebenwirkungen
- Medizinisch-physikalische Bestrahlungsplanung

VL 7.1: Intra- und extrakorporale molekulare Gewebeerkennung und Therapieassistenzsysteme

- **Molekulare Bildgebung**
→ Erforschung physiologischer Prozesse und Diagnose von Krankheiten auf molekularer Ebene mittels bildgebender Verfahren in Echtzeit, in vivo
Signalgebendes Molekül oder Atom gekoppelt an Transportmolekül oder -partikel mit spezifischer „Zielerkennung“
- **Therapieassistenzsysteme**
→ Wechselseitige, synergistische und teilautomatisierte Hilfsmittel, die den Behandler in der Ausführung seiner Aufgaben (Diagnostik, Organisation, Therapie, etc.) unterstützt
Apps, Roboter, Bilderkennung und -integration uvm...

Warum molekulare Gewebeerkennung und Therapieassistenzsysteme?

Paradigmenwechsel in der modernen Medizin



Voraussetzungen:

- Wissen **was** man therapiert
- Wissen **wo** man therapiert
- Wissen **wie** man therapiert

- Möglichst **früh**
- Möglichst in **Echtzeit**
- Möglichst **nicht-invasiv**

Beispiele aus der Gynäkoonkologie

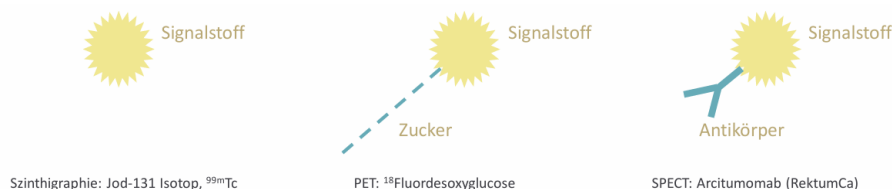
- Vulvakarzinom
 - Chirurgische Invasivität wurde in den letzten Jahren deutlich reduziert
 - Die klassische „Schmetterlingsfigur“ ist durch individualisierte Schnittführung abgelöst worden
 - Partielle Vulvektomie, modifizierte radikale Vulvektomie
 - Sentinel-Node-Biopsie
 - 10 mm Sicherheitsabstand wo immer möglich, ggf. weniger (1-3mm) an sensiblen Organen (Klitoris, Urethra, Anus [...])
- ➔ Molekulare Bildgebung und Assistenzsysteme könnten onkologische Sicherheit und Lebensqualität der Patientinnen erheblich steigern
- Vulväre intraepitheliale Neoplasie (HSIL)

Beispiele aktuell in der Klinik befindlicher Systeme

- Molekulare Bildgebung
 - Szintigraphie: ^{99m}Tc
 - Positronen-Emissions-Tomographie (PET): ^{18}F Fluordesoxyglucose
 - Single photon emission computed tomography (SPECT): ^{99m}Tc , Arcitumomab
- Therapieassistenzsysteme
 - Sentinel-node Verfahren: technetium, Indocyaningrün
 - Gewebeimaging: Hyperspektrale Bildgebung
 - Robotik
 - Bildintegration

Molekulare Bildgebung – Tracer-Prinzip

Tracer → künstliche, oft radioaktiv markierte, körpereigene oder körperfremde Substanz. Nimmt im lebenden Körper am Stoffwechsel teil



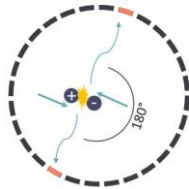
Szintigraphie

- Beurteilung des Knochenstoffwechsels
 - Ganzkörperszintigraphie ermöglicht Beurteilung des gesamten Skeletts
 - Strahlenbelastung ist im Vergleich zur Röntgendiagnostik geringer
 - Für genaue Lokalisation jedoch Kombination mit Schnittbildgebung nötig
- Auffinden von Knochenentzündungen oder Metastasen
 - Rheumatische, degenerative, entzündliche Erkrankungen
 - Tumorerkrankungen zur Beurteilung der Ausbreitung von Metastasen
 - Nachweis oder Ausschluss einer Lockerung / Entzündung von Prothesen
 - Durchblutungsstörungen

Positronenemissionstomographie (PET)

- Auffinden von Knochenentzündungen oder Metastasen
 - Rheumatische, degenerative, entzündliche Erkrankungen
 - Tumorerkrankungen zur Beurteilung der Ausbreitung von Metastasen
 - Nachweis oder Ausschluss einer Lockerung / Entzündung von Prothesen
 - Durchblutungsstörungen

- Offene Fragen: Krebs oder Entzündung? Tumor oder Narbe?
 - Einige Tumore haben einen ähnlichen oder verringerten Stoffwechsel verglichen mit umliegendem Gewebe
 - Non-FDG-Tracer: gerichtet auf Tumorspezifische Merkmale
- Grundlagen
 - Injektion radioaktiver Substanzen (Fluor Isotop gekoppelt an Glukose)
 - Anreicherung in Stoffwechselaktiven Körperarealen (z.B. Tumore)
 - Radioaktiver Zerfall → Emittierung von Positronen → Neutralisierung durch Elektronen → Emission von Photonen (Vernichtungsstrahlung; γ -Strahlung)



- Vorteile:**
- Hohe räumliche Auflösung
- Nachteile:**
- Kostenintensive Tracer (kurzlebig, individuelle Herstellung)
 - Kostenintensive Detektoren

Therapie/Diagnostik Assistenzsysteme

- Sentinel-node Verfahren: Technetium, Indocyaningrün
- Robotik
- (Bild/System-)integration

Sentinel-Prinzip

Sentinel-node = Wächterlymphknoten

- Mammakarzinom, Vulva-, Zervix-, Endometriumkarzinom
- Kann Patientinnen eine invasive (systematische) Lymphknotenresektion ersparen
- Moderne Techniken ersetzen Patentblau zunehmend: ^{99}Tc , ICG

Therapie

Sentinel-node Biopsie

- Ab pT1b (>1mm Infiltrationstiefe)
- Tumor < 4 cm
- Klinisch und sonographisch negative Leistenlymphknoten
- Durchführung eines pathologischen Ultrastagings (Ultrasecting und Immunhistochemie)
- Bei Positivität komplettierende LAE
- Minimal erhöhtes Risiko für LK-Rezidiv

Sentinelmarkierung mittels Technetium

→ Sentinel-node Detektion mittels Gamma-Sonde

Sentinelmarkierung mittels Indocyaningrün (ICG)

→ Lymphknotendarstellung mittels Indocyaningrün (ICG) basiert auf Fluoreszenz durch Anregung im Nahinfrarot- (NIR) Bereich

- Moderne Laparoskopie: Bildüberlagerung/Bildintegration
- Beispiel: Laparoskopische Sentinellymphonodektomie mit ICG

Teilautomatisierte OP-Assistenzverfahren: Da Vinci - Roboter

Operateur komplett separiert vom OP Situs

- Keine Assistenz erforderlich, immer optimale Sichtbedingungen
- Ergonomisch
- Mehr Freiheitsgrade

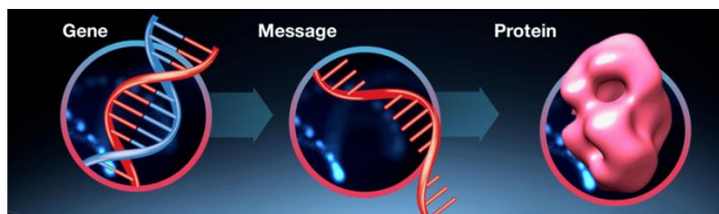
Indikationen für den Da Vinci Roboter in der Gynäkologie

- Hysterektomie
- Myomentfernung
- Tubenreanastomosen
- Sakrocolpopexie
- Karzinom – Operationen

Da Vinci Roboter – Nachteile

- Kosten
 - 1,4 Millio. € Anschaffungskosten
 - 120.000€ jährliche Kosten (Wartung, Materialkosten)
 - Einmalinstrumente 2000€/OP
 - Fallpauschalen – DRG
- Lernkurve
- Personal – intensive Eingriffe
- OP-Dauer länger -> Kosten
- OP-Vorbereitung/-Aufbau Zeit

Zukunft molekularer Bildgebung



Modifiziert nach <https://de.hdbuzz.net/230>

- | | | |
|--|---|--|
| <ul style="list-style-type: none"> • Informationsträger • Prävention von Erkrankungen vor deren Ausbruch | <ul style="list-style-type: none"> • Informationsübermittler • z.T. Funktionsträger | <ul style="list-style-type: none"> • Funktionsträger • Verursacher von Krankheiten, wenn verändert in Funktion |
|--|---|--|

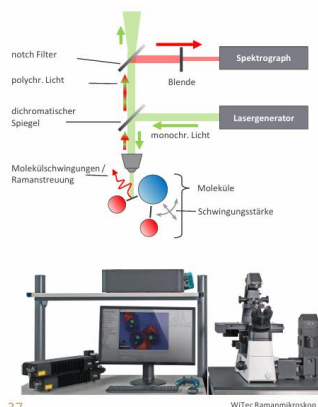
Derzeitige Analysemethoden:

- Proteinaufarbeitung nötig: Aufreinigung / Verdau etc.
- Interferierende Farbstoffe / Tracer
- Häufig Stoffwechselaktivität
- Oft ex-vivo Bedingungen
- Spezifisch vs. Screening
- Zeitverzögerung
- Diskontinuierlich

Zukünftiger Bedarf:

- Kontaktlos
- Markerunabhängig
- Analyse unter physiologischen Bedingungen

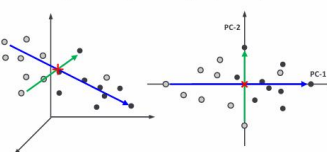
Kontaktlose, markerunabhängige Raman Mikrospektroskopie und Raman Imaging



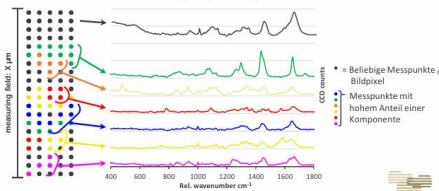
37

WITec Ramanmikroskop

Principle component (PC) Analyse



True component (PC) Analyse



VL 8: Rechtlich Rahmenbedingungen für Arzneimittel

1. Grundlagen

Contergan (Wirkstoff Thalidomid) Skandal im Jahr 1961

- ➔ Millionen verkaufte Beruhigungsmittel in der Schwangerschaft
- ➔ Schädigung in der Wachstumsentwicklung der Föten
- ➔ Schwere Fehlbildungen (Dysmelien) oder Fehlen (Amelie) von Gliedmaßen und Organen bei Neugeborenen

Deutsche Rechtsgrundlage

- Seit 1961 Arzneimittelgesetz (AMG)
- Arzneimittel = Produkte mit besonderem Gefährdungspotential
- Zweck der Gesetzgebung:
 - Einheitliche gesetzliche Regelung im AM-Bereich
 - Herstellung der Sicherheit im Verkehr mit Arzneimittel
 - Interesse an einer ordnungsgemäßen Versorgung von Mensch und Tier mit Arzneimittel
 - Herstellung von AM wurde an persönliche und betriebliche Voraussetzungen und an eine behördliche Erlaubnis geknüpft
- Mittel des deutschen Arzneimittelrechts
 - Verbot, bedenkliche AM in Verkehr zu bringen
 - Behördliches Zulassungsverfahren für Arzneimittel (Qualität, Wirksamkeit, Unbedenklichkeit)
 - Zulassung nur nach klinischer Prüfung am Menschen
 - Abgabe von Arzneimitteln an Endverbraucher nur über Apotheken
 - Erfordernis einer Herstellungserlaubnis
 - Produktbeobachtung nach Zulassung und staatliche Überwachung
 - Verschuldensunabhängige Gefährdungshaftung für AM-Hersteller nach § 84 AMG

Europäische Rechtsgrundlage

- EG-Richtlinien 2001/82 und 2001/83 = Gemeinschaftskodex für Human- und Tierarzneimitteln
 - Richtlinien müssen in nationales Recht umgesetzt werden
- Ziel: einheitlicher Binnenmarkt z.B. durch gegenseitige Anerkennung der Zulassungsverfahren
- Verordnung 726/2004 zur Festlegung von Gemeinschaftsverfahren zur Zulassung und Überwachung
 - Verordnung gilt unmittelbar gegenüber allen Bürgern der EU
 - Zentrales Zulassungsverfahren
 - Errichtung der europäischen Arzneimittel-Agentur EMA (früher in London, jetzt in Amsterdam)

2. Was sind Arzneimittel?

§ 2 AMG Arzneimittelbegriff

Arzneimittel sind Stoffe oder Zubereitung aus Stoffen,

1. Die zur Anwendung im oder am menschlichen Körper bestimmt sind und als Mittel mit Eigenschaften zur Heilung oder Linderung oder zur Verhütung menschlicher Krankheiten oder krankhafter Beschwerden bestimmt sind oder
2. die im oder am menschlichen Körper angewendet oder einem Menschen verabreicht werden können, um entweder:

- a. die physiologischen Funktionen durch eine pharmakologische, immunologische oder metabolische Wirkung wiederherzustellen, zu korrigieren oder zu beeinflussen oder
- b. eine medizinische Diagnose zu erstellen.

Definition Arzneimittel

- Anwendung am oder im menschlichen Körper
- Medizinische Zweckbestimmung
 - Diagnostika
 - Therapeutika
 - Prophylaktika
- Arzneiliche Wirkweise
 - Pharmakologisch
 - Immunologisch
 - Metabolisch

Arzneimittelbegriff

Abgrenzung

- Tierarzneimittel
- Lebensmittel (z.B. Nahrungsergänzungsmittel)
- Kosmetische Mittel (z.B. Hautcreme)
- Tabakerzeugnisse
- Tierreinigungs- und -pflegemittel, Futtermittel
- Medizinprodukte nach § 3 MPG
- Organe nach § 9 TPG
- Objektiv – funktional
 - Funktionsarzneimittel (objektive Bestimmung für einen diagnostischen oder therapeutischen Zweck)
 - Präsentationsarzneimittel (Bezeichnung oder Vermarktung des Produktes als Arzneimittel)
- Maßstab: „durchschnittlich informierter Verbraucher“ (EuGH, Urt. V. 20. 11. 1983 – Rs 227/82)
- Schlüssiger Eindruck, das Mittel hätte arzneiliche Wirkung; dabei Einbeziehung der Verkehrsanschauung

Abgrenzung Arzneimittel – Medizinprodukt

- Arzneimittel wirken: pharmakologisch, immunologisch oder metabolisch
- Medizinprodukte wirken: physikalisch, mechanisch, physiko-chemisch
- Hauptwirkung entscheidet
- Äußeres Zeichen: Pharmazentralnummer oder CE-Kennzeichen auf der Verpackung



Aus ihr ergeben sich Name,
Packungsgröße,
Wirkstoffstärke und
Darreichungsform



Hiermit drücken Hersteller
aus, dass ihr Produkt den
Anforderungen der MDR
entspricht

- Abgrenzung ist relevant
 - Bei gleicher/vergleichbarer Zweckbestimmung, aber unterschiedlicher Wirkweise

- Bei Zweifelsfragen hilft Drug/Device Borderline Guideline (entwickelt von europäischer Expertengruppe als Auslegungshilfe)
- Abgrenzung ist wichtig
 - Da sich hieraus erhebliche Konsequenzen für das Zulassungsverfahren die Werbung, den Vertrieb, die Erstattungsfähigkeit usw. ergeben
- Beispiel: Hormonspirale/Kupferspirale/Kondom

3. Herstellererlaubnis und Zulassung von Arzneimitteln

Allgemeines zur Herstellererlaubnis

- §13 Abs. 1 Satz 1 AMG erlegt Erlaubnispflicht für Herstellung auf
- Geltungsbereich
 - Arzneimittel
 - Wirkstoffe, die menschlicher, tierischer oder mikrobieller Herkunft sind oder auf gentechnischem Wege hergestellt werden
 - andere zur Arzneimittelherstellung bestimmter Stoffe menschlicher Herkunft
- Gilt nur für gewerbs- und berufsmäßige Herstellung (= Abgabe an andere) der zuständigen Behörde
- regelt faktisches Eingebundensein in den Herstellungsprozess
- Hersteller muss nicht gleichzeitig pharmazeutischer Unternehmer sein
- liegen keine Versagensgründe gemäß § 14 Abs. 1 AMG vor, besteht für den Hersteller ein Rechtsanspruch auf Erteilung der Herstellungserlaubnis
- Hersteller haben Richtlinie zur Qualitätssicherung der Produktion zu beachten (Good Manufacturing Practice)
- erlaubnisfrei ist die bloße Produktion von Roh- und Grundstoffen sowie von Stoffen, deren Arzneimittelcharakter noch nicht feststeht (z. B. Glycerin, Pfefferminzblätter, Sauerstoff)

Ausnahmen von dem Erfordernis der Herstellungserlaubnis, § 13 Abs. 2 und 2b

1. **Inhaber einer Apotheke** für die Herstellung von Arzneimitteln im Rahmen des üblichen Apothekenbetriebs
2. **Träger eines Krankenhauses**, soweit er nach dem Apothekengesetz Arzneimitteln abgeben darf
3. **Ärzte oder Zahnärzte** zur persönlichen Anwendung unter deren unmittelbarer fachlichen Verantwortung
4. Der **Großhändler** für das Umfüllen, Abpacken oder Kennzeichnen von Arzneimitteln in unveränderter Form, soweit es sich nicht um zur Abgabe an den Verbraucher bestimmte Verpackungen handelt
5. Der **Einzelhändler**, der die Sachkenntnis nach § 50 besitzt, für das Umfüllen, Abpacken und Kennzeichnen
6. Der **Hersteller** von Wirkstoffen, die nach einer im homöopathischen Teil des Arzneibuches beschriebenen Verfahrenstechnik hergestellt werden

Zulassung von Arzneimitteln, § 21 AMG

- Fertigarzneimittel dürfen im Geltungsbereich dieses Gesetzes nur in Verkehr gebracht werden, wenn sie von der zuständigen Bundesoberbehörde zugelassen sind oder wenn die EG oder die EU eine Genehmigung erteilt hat.
- Die Zulassung kann daher erteilt werden:
 - Im zentralen Zulassungsverfahren durch die EMA
 - Im dezentralen Verfahren durch eine Behörde eines Mitgliedstaates
 - Im nationalen Zulassungsverfahren durch das BfArM
- Verbot mit Erlaubnisvorbehalt



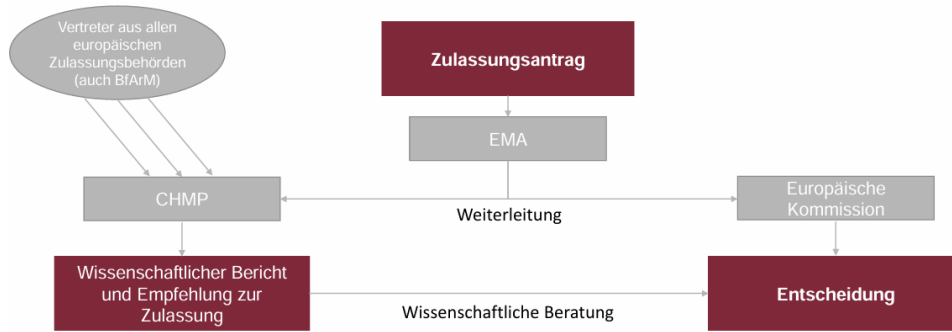
Zuständigkeit Behörden

- EMA – Amsterdam
- BfArM – Bonn
- PEI – Langen

Zentrales Zulassungsverfahren

- Zentrales Zulassungsverfahren teilweise zwingend, teilweise für pharmazeutische Unternehmen fakultativ
 - In Art. 3 der EU-Verordnung Nr. 726/2004 geregelt
- Fälle **zwingend erforderlicher** zentrale Zulassung für Arzneimittel:
 - Arzneimittel, die mit Hilfe bestimmter **biotechnologischer Verfahren** hergestellt werden: z. B. Technologie der rekombinierten DNS
 - Tierarzneimittel, die vorwiegend
 - zur Anwendung als **Leistungssteigerungsmittel** zur Förderung des Wachstums oder
 - zur Erhöhung der **Ertragsleistung** von behandelten Tieren vorgesehen sind
 - **Humanarzneimittel** mit neuem Wirkstoff, der bei Inkrafttreten der VO noch nicht in der EU genehmigt war und dessen therapeutische Indikation die Behandlung der folgenden Erkrankungen ist:
 - erworbenes Immundefizit-Syndrom, Krebs, neurodegenerative Erkrankungen, Diabetes, Autoimmunerkrankungen und anderen Immunschwächen und Viruserkrankungen
 - Arzneimittel, die als Arzneimittel für seltene Leiden gemäß der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 ausgewiesen sind („**Orphan-Drugs**“)
- ➔ **Beachte:** Auch Arzneimittel für neuartige Therapien (ATMP) benötigen eine Zulassung über ein zentrales Zulassungsverfahren (EU-Verordnung Nr. 1394/2007)
- Fälle, bei denen Pharmazeutischer Hersteller **Option** der zentralen Zulassung hat:
 - Arzneimitteln, die einen **neuen Wirkstoff** enthalten, der bei Inkrafttreten dieser Verordnung nicht in der Gemeinschaft genehmigt war
 - wenn der Antragsteller nachweist, dass das Arzneimittel eine **bedeutende Innovation** in therapeutischer, wissenschaftlicher oder technischer Hinsicht darstellt
 - wenn der Antragsteller nachweist, dass die Erteilung der Genehmigung auf Gemeinschaftsebene im **Interesse der Patienten** ist
- **Zulassungsantrag** ist bei der European Medicines Agency (**EMA**) einzureichen
- Committee for Medicinal products for Humans Use (**CHMP**) arbeitet wissenschaftlichen **Bericht** aus und gibt **Empfehlung** zur Zulassung ab
- zuständige Behörde für die **Entscheidung** ist die Europäische Kommission
- **Geltungsbereich** der erfolgten Zulassung
 - alle Mitgliedsstaaten der EU, einschließlich Island und Norwegen
 - Es bedarf keiner Zustimmung der jeweiligen nationalen Zulassungsbehörden

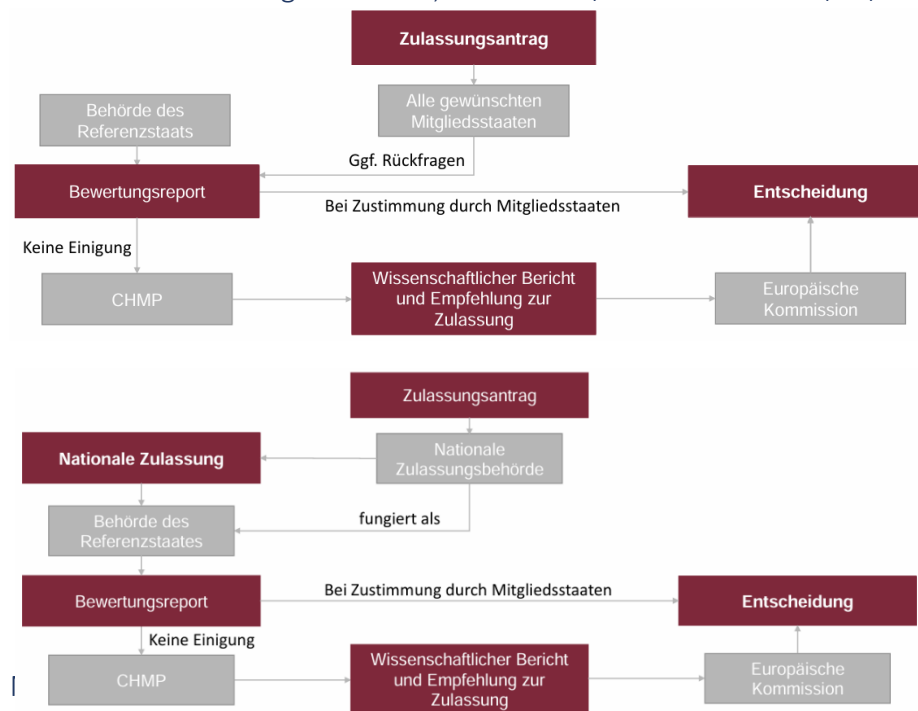
Zentrales Zulassungsverfahren, VO (EG) Nr. 726/2004



Dezentrales Zulassungsverfahren/Verfahren der gegenseitigen Anerkennung

- Es gibt zwei verschiedene, nicht zentrale Verfahren auf EU-Ebene
 - Dezentralisiertes Verfahren (Decentralised Procedure)
 - Verfahren der gegenseitigen Anerkennung (Mutual Recognition Procedure)
- Bei beiden Verfahren erhält der pharmazeutische Unternehmer **im Ergebnis eine Arzneimittelzulassung für alle beteiligten Mitgliedstaaten**
- Jeweils übernimmt aber ein Mitgliedsstaat die Verfahrensführung (Referenzstaat)
- Beim **dezentralisierten Verfahren** wird **Zulassungsantrag** gleichzeitig **in allen** gewünschten EU-Mitgliedstaaten gestellt
 - Das gewählte verfahrensführende Land erstellt den Bewertungsreport, dem die übrigen Mitgliedsstaaten zustimmen
- Beim **Verfahren der gegenseitigen Anerkennung** wird Zulassungsantrag **nur im eigenen Mitgliedsstaat** gestellt → Nationale Zulassung
 - In einem nächsten Schritt erkennen die anderen beteiligten Mitgliedsstaaten Zulassung an
- Bei **Unstimmigkeiten** wird an die EMA verwiesen und die Europäische Kommission entscheidet

Dezentrales Zulassungsverfahren, § 25b AMG/ Art. 28f. RL 2001/83/EG



- **Zweck** des Zulassungsverfahrens:

- Risikovorsorge

- Abwehr von Gefährdungen der Gesundheit, die durch unsichere oder wirkungslose Arzneimittel entstehen können
- §21 Abs. 1 AMG legt **Zulassungserfordernis** für Fertigarzneimittel fest
 - Ohne Zulassung darf Arzneimittel nicht in Verkehr gebracht werden
 - Inverkehrbringen darf nur im Geltungsbereich des AMG erfolgen, d. h. in Deutschland
- zuständige Behörde in Deutschland ist BfArM oder PEI
- Überprüfung der eingereichten **Unterlagen** auf
 - therapeutischen Wirksamkeit
 - Unbedenklichkeit des Arzneimittels
 - erforderliche Qualität
- Wirksamkeit des Arzneimittels muss in **klinischen Studien** nachgewiesen werden
 - In der Regel sind randomisierte und kontrollierte Studien
 - Anwendung der good clinical practice (GCP)
 - Bezeichnet international anerkannte, nach ethischen und wissenschaftlichen Gesichtspunkten aufgestellte Regeln für die Durchführung von klinischen Studien
 - Wirksamkeit muss zudem indikationsbezogen nachgewiesen werden (gewünschter Erfolg bei bestimmten Anwendungsgebieten)

Unbedenklichkeit/Sicherheit

- **Bedenklich** sind Arzneimittel, bei denen
 - nach dem jeweiligen Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse
 - der begründete **Verdacht** besteht,
 - dass sie bei bestimmungsgemäßem Gebrauch **schädliche Wirkungen** haben, die über ein nach den Erkenntnissen der medizinischen Wissenschaft vertretbares Maß hinausgehen
- Maß der hinnehmbaren Nebenwirkungen ist in Abwägung zur Schwere der zu behandelnden Krankheit zu beurteilen
- Maßgeblich ist der bestimmungsgemäße Gebrauch des AM

Nutzen-Risiko-Verhältnis

- Nutzen-Risiko-Verhältnis gilt als entscheidendes Kriterium für die Zulassung des Arzneimittels
- Beschreibt Verhältnis der Wirksamkeit bei der Behandlung einerseits und allen möglichen Risiken im Zusammenhang mit der Qualität, Sicherheit oder Wirksamkeit des Arzneimittels andererseits
- Beispiel:
 - Contergan-Wirkstoff Thalidomid immer noch für Lepra zugelassen, allerdings wurde ausdrücklicher Warnhinweise (durchgestrichene schwangere Frau) vielfach als Antibabypille missverstanden
 - Daher zweite Welle von Contergan Schädigungen in den 80er Jahren
 - Danach erfolgte Verbot der Abgabe an Menschen im fortpflanzungsfähigen Alter

4. Klinische Prüfung

- Finden eines Wirkstoffkandidaten
- Tests auf Wirkung und Verträglichkeit

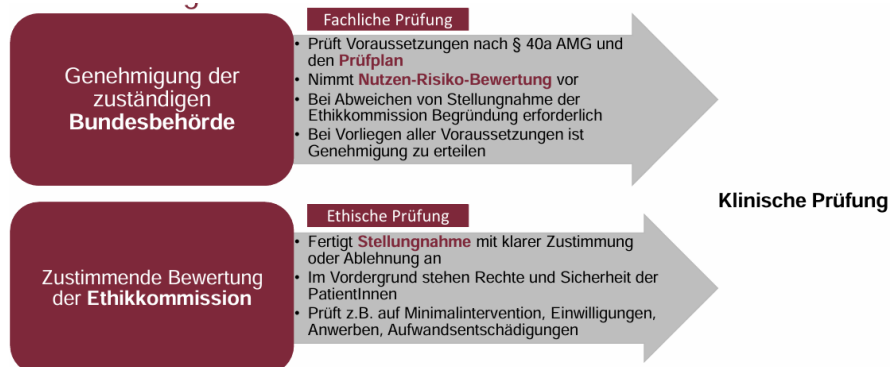
- **Phase I:** Studie mit wenigen gesunden Erwachsenen
- Entwicklung der Darreichungsform
- **Phase II:** Studie mit wenigen kranken Erwachsenen
- **Phase III:** Studie mit vielen kranken Erwachsenen
- Begutachtung durch Zulassungsbehörde – Erteilung der Zulassung
- Anwendung/Beobachtung in der Praxis/in der Massenanwendung
- **Phase IV:** Studie nach der Zulassung
- Phase II und III: Studien mit kranken Kindern
- Begutachtung und Zulassung durch Zulassungsbehörde für die Anwendung bei Kindern

§ 4 Abs. 23 AMG

„Klinische Prüfung bei Menschen ist jede am Menschen durchgeführte Untersuchung, die dazu bestimmt ist, klinisch oder pharmakologische **Wirkungen** von Arzneimitteln zu erforschen oder nachzuweisen oder **Nebenwirkungen** festzustellen oder die Resorption, die Verteilung, den Stoffwechsel oder die Ausscheidung zu untersuchen, mit dem Ziel, sich von der **Unbedenklichkeit** oder **Wirksamkeit** der Arzneimittel zu überzeugen.“

Anforderungen

- In **§§ 40 ff. AMG** geregelt
- Vor Beginn einer klinischen Prüfung erforderlich:
 - eine zustimmende Bewertung der klinischen Prüfung durch eine **Ethikkommission** sowie
 - eine Genehmigung durch die zuständige **Bundesoberbehörde** (BfArM)
- Achtung: Ohne Vorliegen dieser beiden Voraussetzungen ist Straftatbestand erfüllt!



Wesentliche Voraussetzungen

- Einwilligung
- Prüfplan auf dem Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse
- Probandenversicherung
- geeignete Prüfer
- Einhaltung der wesentlichen verfahrensrechtlichen Vorschriften in der GCP-Verordnung (good clinical practise)

5. Überwachung

Pharmakovigilanz

- Pharmakovigilanz bezeichnet die systematische Erfassung und Bewertung unerwünschter Ereignisse nach der Anwendung von Arzneimitteln
 - der pharmazeutische Unternehmer muss auch nach erteilter Zulassung **Erkenntnisse** zu unerwünschten Arzneimittelwirkungen zu **sammeln** und **auszuwerten**
- Außerdem muss der Aufsichtsbehörde in vorgegebenen Zeitabständen **Bericht erstatten**
 - bei schweren, unerwarteten Nebenwirkungen muss die Meldung innerhalb kurzer Frist erfolgen
- Bei Erkenntnissen zu schwerwiegenden Nebenwirkungen, die das Nutzen-Risiko-Verhältnis ungünstig erscheinen lassen, kann eine Zulassung auch **vollständig widerrufen** werden
- Dauerhafte Pflicht zur Vorlage neuer Erkenntnisse an die Zulassungsbehörde, vgl. § 29 Abs. 1a Satz 1 AMG → unverzüglich alle neuen Informationen mitteilen, die Nutzen und Risiken des Arzneimittels beeinflussen können

Warum ist Post-Market Überwachung so wichtig?

- klinische Studien mit nur wenigen Patienten (im Verhältnis zum Masseneinsatz) lassen oft seltene oder sehr seltene Nebenwirkungen nicht erkennen
- auch spät auftretende Nebenwirkungen kommen häufig erst nach Inverkehrbringen des Arzneimittels zu Tage
- obwohl die in Verkehr gebrachten Impfstoffe gegen Covid-19 die an den besten untersuchten Impfstoffen vor dem Inverkehrbringen waren, sind erst im nachfolgenden Masseneinsatz sehr seltene, aber schwerwiegende Nebenwirkungen bekannt geworden
- Erst nach der erteilten Zulassung wurden Fälle bekannt, bei denen Patienten beim Einsatz von vektorbasierten Impfstoffen eine Sinusvenenthrombose erlitten hatten (AstraZeneca)
- Änderung der Aufklärung und der Gebrauchsanweisung zu diesen Impfstoffen, aber keine Rücknahme der Zulassung

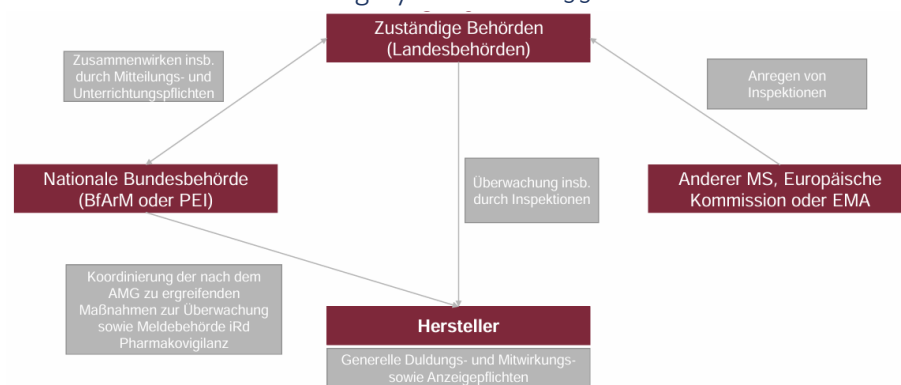
Weitere Überwachungsmaßnahmen

- Gefahrenabwehr wird aufgrund eines **Stufenplanes** vorgenommen, § 63 AMG
 - Stufenplan regelt Zusammenarbeit aller Beteiligten
 - Dient Schutz der Belange der PatientInnen
- Pflicht pharmazeutischer Unternehmen zur Schaffung eines **Stufenplanbeauftragten** (§ 63a AMG)
 - Für Pharmakovigilanzsystem verantwortlich
 - Hat Meldungen über Arzneimittelrisiken zu sammeln, zu bewerten und die notwendigen Maßnahmen (z. B. Rote Hand Briefe, Produktionsrückrufe) zu koordinieren
- Weitere Meldepflichten (regelmäßig und bei Anlass)
 - gegenüber der Bundesoberbehörde (BfArM und PEI)
 - Diese erfassen und bewerten Risiken und koordinieren die zu ergreifenden Maßnahmen
- Sonstige Maßnahmen zur Abwehr von Arzneimittelrisiken
 - Sachverständige Stellungnahmen einholen
 - Auflagen bezgl. Qualität oder Information der Öffentlichkeit oder der Fachkreise
 - Anwendungsempfehlungen über die Kammern für Heilberufe
 - Auflagenbefugnisse (§ 28 AMG)
 - Ruhen oder Rücknahme/Widerruf der Zulassung (§ 30 AMG)

Befugnisse der Behörden

- **Überwachungsbehörden** sind in der Regel Landesbehörden
 - z. B. Regierungspräsidien in Baden-Württemberg, Regierung von Oberbayern in Bayern
- Einzelne Befugnisse
 - Betretungs- und Besichtigungsrecht
 - Einsichtsrecht
 - Auskunftspflicht der Mitarbeiter, aber ggf. Aussageverweigerungsrecht bei Straftat und Ordnungswidrigkeit
 - Schließung des Betriebes z. T. auch als vorläufige Anordnung
- Zuständigkeit der Behörden in BW → Regierungspräsidien in BW
- Zuständigkeit der Behörde in Bayern → Regierungsbehörde in Bayern

Übersicht des Überwachungssystems nach §§ 64ff. AMG



6. ATMP

Ausgangssituation

Verwendung von Zellen in der Vergangenheit

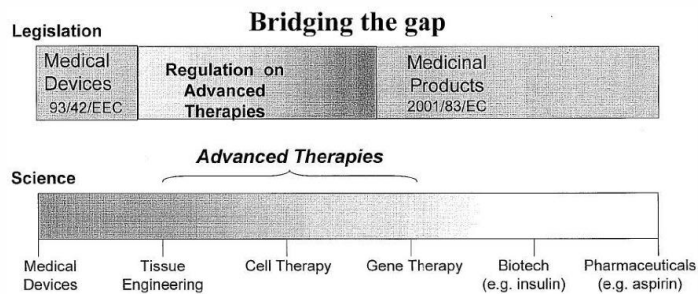
- Verabreichung lebender Zellen bei Bluttransfusionen
- Verabreichung lebender Zellen bei Stammzelltransplantationen
- Rückübertragung – eingelagerter – patienteneigener Zellen

Neuartige Produkte

- Verwendung von Zellen **xenogenen Ursprungs**
 - z. B. Herzklappen vom Schwein
 - z. T. intensive Bearbeitung um Abstoßungsreaktionen zu vermeiden
- Zellbasierte Verfahren zur Regeneration und **Wiederherstellung** von Gewebe und Zellen
 - z. B. Autologe Chondrocyten Transplantation (ACT)
 - Herstellung von Produkten zur Hauttransplantation bis hin zur Herstellung künstlicher Organe, z. B. künstliche Leber
- Diese neuartigen Produkte passten nicht unter die bisher bestehenden Kategorien Arzneimittel oder Medizinprodukt
- Früher europaweit kein einheitlicher Ansatz zur Regulierung dieser neuartigen Therapieverfahren (Transplantationsrecht, Arzneimittel, Medizinprodukte)
- **Folge:** kein einheitlicher Sicherheitsstandard, befürchtete Wettbewerbsverzerrungen
- Neuheit, Komplexität und technische Besonderheiten erfordern eigens auf diese Produkte zugeschnittene rechtliche Regelungen

Europäische zentrale Genehmigung für ATMP Europarecht

- Verordnung (EG) Nr. 1394/2007: Arzneimittel für neuartige Therapien
- **Weiter gelten:**
 - Richtlinie 2001/83/EG: Gemeinschaftskodex für Humanarzneimittel
 - Verordnung (EG) Nr. 726/2004: Festlegung des Gemeinschaftsverfahrens
 - Richtlinie 2002/98/EG: Gewinnung, Testung, Verarbeitung, Konservierung, Lagerung und Verteilung von menschlichem Blut und Blutbestandteilen
 - Richtlinie 2004/23/EG: Gewinnung, Testung, Verarbeitung, Konservierung, Lagerung und Verteilung von menschlichen Geweben und Zellen.



Verordnung (EG) Nr. 1394/2007 ATMP

- Verordnung über Arzneimittel für neuartige Therapien und zur Änderung der Richtlinie 2001/83/EG und der Verordnung (EG) Nr. 726/2004
- Verordnung ist unmittelbar geltendes Recht, keine Umsetzung in nationales Recht erforderlich
- Geltungsbereich
 - Tissue Engineering (biotechnologisch bearbeitete Gewebeprodukte)
 - Somatische Zelltherapeutika
 - Gentherapeutika
- Produkte sind Arzneimittel
- Bei Arzneimittel-Medizinprodukte-Kombinationen (= kombiniertes ATMP) wird das gesamte Arzneimittel einer endgültigen Bewertung durch die EMA unterzogen
- Führt europäisches, **zentralisiertes Genehmigungsverfahren** bei der EMA für diese Produkte ein
 - Mit Erteilung der Genehmigung ist der Vertrieb des ATMP **in allen Mitgliedsstaaten** möglich
- Errichtung eines **neuen Ausschusses** für neuartige Therapien (Committee for Advanced Therapies = CAT),
 - arbeiten Gutachten über die Qualität, Unbedenklichkeit und Wirksamkeit für den Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) aus
- Ausnahmen vom zentralisierten Genehmigungsverfahren für ATMP = **sog. „Krankenhausausnahme“**:
 - Die nicht routinemäßig nach spezifischen Qualitätsnormen hergestellt und
 - In einem Krankenhaus in demselben Mitgliedsstaat
 - Unter der ausschließlichen fachlichen Verantwortung eines Arztes
 - Auf individuelle ärztliche Verschreibung
 - Eines eigens für einen einzelnen Patienten angefertigt Arzneimittels verwendet werden.
- Für diese Produkte ist **keine europäische Zulassung** erforderlich

VL 9: Rechtliche Rahmenbedingungen für Medizinprodukte

1. Einführung

Warum gibt es ein Recht für Medizinprodukte?

- 400.000 verschiedene Medizinprodukte
- Vom Heftpflaster bis zum medizintechnischen Großgerät
- Trotz der Unterschiedlichkeit: Besonderes Gefährdungspotential
- Immer wieder Vorfälle im Zusammenhang mit Medizinprodukten mit weitreichenden Folgen für Betroffene
 - z.B. Essure-Spiralen zur weiblichen Sterilisation, die in vielen Fällen zu extremen Nebenwirkungen, Verletzungen bis hin zur Notwendigkeit der Entfernung der Gebärmutter geführt hat („Teufelsspirale“, Süddeutsche Zeitung 28.11.2018)
 - z.B. Hüftimplantate mit gefährlichem Metallabrieb aus Chrom und Kobalt, was erhebliche Verletzungen und Gewebeverhärtungen verursacht („Das Hüft-Implantat zerfraß meine Knochen“, Focus 28.11.2018)
- In Deutschland wurden 2017 mehr als 14.000 Todesfälle, Verletzungen und andere Komplikationen im Zusammenhang mit Medizinprodukten gemeldet

2. Rechtliche Rahmenbedingungen

Schutzzweck Medizinproduktrecht

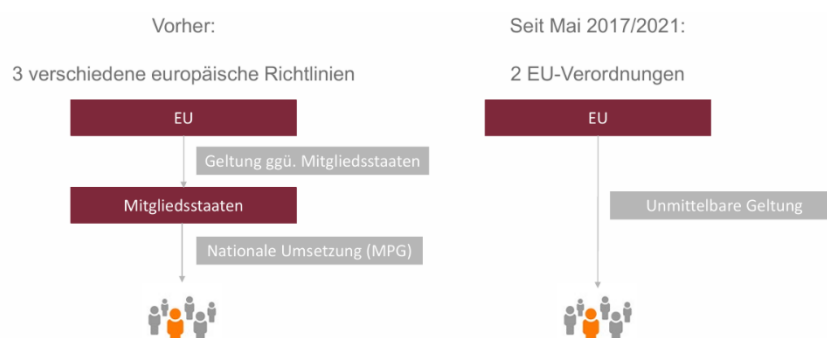
- Den Verkehr mit Medizinprodukten regeln und dadurch für
 - Sicherheit,
 - Eignung und
 - Leistung der Medizinprodukte zu sorgen
- Die Gesundheit und den erforderlichen Schutz der
 - Patienten,
 - Anwender und
 - Dritter sicherzustellen

Zweck einer europarechtlichen Regelung

- Ziel ist die Festigung des **gemeinsamen Binnenmarktes**
- Konzept der **gegenseitigen Anerkennung**
- Produkte, die in einem Mitgliedsstaat auf den Markt gekommen sind, können grundsätzlich in der gesamten Union frei vertrieben werden
- Voraussetzung: Produkt muss einem gemeinsamen Schutzniveau entsprechen
 - EG-Richtlinie „Medizinprodukte“ 93/42/EWG („MDD“)
 - EG-Richtlinie „In-vitro-Diagnostika“ 98/79/EG („IVDD“)
 - EG-Richtlinie „aktiv implantierbare medizinische Geräte“ 90/385/EWG („AIMD“)

Europäische Normen zum Medizinprodukterecht

- Brustimplantate – Skandal → Brustimplantate PIP mit billig Industrie-Silikon
- Folge waren gesetzliche Verschärfungen durch Neuregelungen auf EU-Ebene
 - Höhere Anforderungen an Zulassung und Überwachung



Derzeit geltende EU-Verordnungen:

- EU-Verordnung 2017/745 über Medizinprodukte (MDR) – Inkrafttreten 2021
- EU-Verordnung 2017/746 über In-vitro-Diagnostika (IVDR) – Inkrafttreten 2022
- jeweils 3 bis 5 Jahre Übergangsfristen

Umsetzungsprobleme der neuen MDR

- Verkleinerung des deutschen Marktes durch erhöhte Anforderungen
 - Abwanderung verschiedener Hersteller in die USA
 - Zulassungsverfahren für weniger lukrative Medizinprodukte wurden seltener angestrengt
 - Medizinprodukte für Kinder haben geringeren Absatzmarkt
 - **Gefährlicher Mangel** von Medizinprodukten für Kinder
 - Hohe Belastung der zuständigen Behörden in Deutschland, zu wenig Benannte Stellen
 - Zu lange und komplexe Zertifizierungsverfahren
- ➔ **Folge:** Verlängerung der Übergangsfristen; Richtlinien und umgesetzte deutsche Regelungen gelten teilweise noch bis 2028

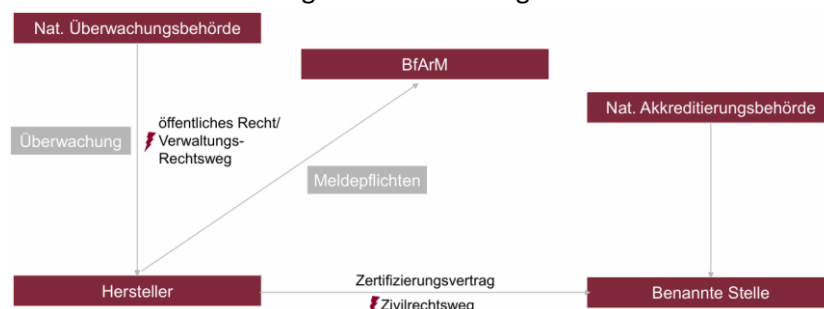
Nationales Recht

Medizinprodukte-Durchführungsgesetz (MPDG)

- EU-VOen vergeben Regelungsaufträge mit Regelungsspielraum an Mitgliedsstaaten
 - Regelungen für sonstige klinische Prüfungen
 - Sonderregelung zu angepassten Produkten
- Bestimmte Regelungen können nur durch die Mitgliedsstaaten getroffen werden
 - Zuständigkeiten
 - Straf- und Bußgeldvorschriften

Zuständige Behörden/Stellen

- Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM)
 - zuständig für klinische Prüfung, Klassifizierung, Überwachung
- Benannte Stelle (notified body)
 - zuständig für Zertifizierung/Konformitätsbewertung
- Landesbehörde
 - zuständig für Überwachung



Geltungsbereich MDR

Art. 2 Nr. 1 MDR – zentrale Definitionsnorm

- Ein Instrument, Apparat, Gerät, Software, Implantat, Reagenz, Material oder einen anderen Gegenstand
- der vom Hersteller zur Anwendung **für Menschen bestimmt** ist und allein oder in Kombination einen oder mehrere **spezifischen medizinischen Zwecke** erfüllen soll

- Und dessen bestimmungsgemäße Hauptwirkung im oder am menschlichen Körper **weder** durch **pharmakologische** oder **immunologische** Mittel noch **metabolisch** erreicht wird, deren Wirkungsweise aber durch solche Mittel unterstützt werden kann.
- Als **medizinische Zwecke** gelten
 - Diagnose, Verhütung, Überwachung, Vorhersage, Prognose, Behandlung oder Linderung von Krankheiten
 - Diagnose, Überwachung, Behandlung, Linderung von oder Kompensierung von Verletzungen oder Behinderung
 - Untersuchung, Ersetzung oder Veränderung der Anatomie oder eines physiologischen oder pathologischen Vorganges
 - Gewinnung von Informationen durch die In-vitro-Untersuchung von aus dem menschlichen Körper stammenden Proben
- Die folgenden Produkte gelten ebenfalls als Medizinprodukte:
 - Produkte zur Empfängnisverhütung oder –förderung
 - Produkte, die speziell für die Reinigung, die Desinfektion oder Sterilisation von Medizinprodukten bestimmt sind

Definition Medizinprodukte

- Negativ:
 - Nicht pharmakologisch
 - Nicht immunologisch
 - Nicht metabolisch
- Positiv:
 - physikalisch (z. B. Wundschnellverbände)
 - mechanisch (z. B. Gehhilfen)
 - physiko-chemisch (z. B. dentale Füllwerkstoffe)
- **Subjektive Zweckbestimmung** durch Hersteller
 - Muss objektiv nachvollziehbar ein
 - Achtung: Auch Werbematerialien können Zweckbestimmung beeinflussen!
 - **Abgrenzung zu Arzneimitteln** ist relevant bei gleicher/vergleichbarer Zweckbestimmung, aber unterschiedlicher Wirkungsweise
 - Auslegungshilfen in MDCG (medical Device Coordinatio Group) 2022 – 5 Guidance on borderline between medical device and medicinale products under Regulation (EU) 2017/745 on medical devices

Abgrenzung Arzneimittel – Medizinprodukte

- Beispiele:
 - Kupferspirale ist Medizinprodukt, Hormonspirale ist Arzneimittel
 - Ein macrogolhaltiges Darmreinigungsmittel zur Vorbereitung der Koloskopie, das seine Wirkung auf osmotischem und physikalischem Weg erreicht, ist kein Arzneimittel, sondern ein Medizinprodukt (BGH, Urt. v. 10.12.2009, I ZR 189/07)
 - Aber umstritten:
 - in anders gelagertem Fall wurde ein Darmreinigungsmittel als Arzneimittel qualifiziert, allerdings mit Hervorhebung der auf einen physiologischen Vorgang einwirkenden pharmakologische Wirkung (BGH, Urt. v. 24.11.2010, I ZR 204/09)
- Neuste Rechtsprechung (EuGH, Urt. v. 19.01.2023 – C-495/21)
 - Einordnung von Nasentropfen, bei denen die **Wirkungsweise** wissenschaftlich **nicht nachgewiesen** werden konnte

- EuGH entschied, dass bei Unklarheiten **Einordnung als Medizinprodukt** wegen Negativvoraussetzung („weder durch pharmakologische...erreicht wird“) **ausscheidet**
- Zudem sei Einordnung als **Präsentationsarzneimittel** von Umständen des Einzelfalls abhängig → entscheidend, ob bei Verbraucher Eindruck eines Arzneimittels erweckt und somit besonderes Vertrauen geschürt wird
- MDR gilt nicht (Art. 1 Abs. 6) für
 - In-vitro-Diagnostika
 - Arzneimittel (hauptsächliche Wirkungsweise des Produktes entscheidet)
 - Arzneimittel für neuartige Therapien (ATMP)
 - Menschliches Blut, Blutprodukte, Blutplasma oder Blutzellen menschlichen Ursprungs
 - Kosmetische Mittel
 - Transplantate, Gewebe, Zellen tierischen oder menschlichen Ursprungs (lebensfähig), Produkte aus lebensfähigen biologischen organischen Substanzen
 - Lebensmittel
- Erweiterung des Anwendungsbereiches auf Produkte mit (auch) **kosmetischer Zweckbestimmung**
 - Anhang XVI
 - Kontaktlinsen oder andere zur Einführung in oder auf das Auge bestimmte Artikel
 - Produkte zur chirurgisch-invasiven Modifizierung oder Anatomie oder Fixierung von Körperteilen – mit Ausnahme von Tätowierungs- und Piercingprodukten
 - Subkutane Füllstoffe (z.B. Hyaluron)
 - Geräte zur Reduzierung, Entfernung oder Zersetzung von Fett

Wirkstoffbeschichtete Medizinprodukte (Art. 1 Abs. 8 MDR)

- Produkte mit Arzneimittel als integraler Bestandteil kann auf Basis der MDR bewertet und zugelassen werden
 - Wenn Arzneimittel unterstützende Funktion zukommt
 - Arzneimittel muss untergeordnete Funktion im Verhältnis zur physikalischen Hauptfunktion des Produktes haben
- Bei hauptsächlich und nicht bloß unterstützender Funktion Behandlung als Arzneimittel
 - z. B. Knochenzement mit Antibiotikum,
 - arzneimittelbeschichtete Stents;
 - heparinbeschichtete Katheter
- Für Konformitätsbewertungsverfahren muss von benannter Stelle Stellungnahme einer Arzneimittelzulassungsbehörde eingeholt werden
 - sog. Konsultationsverfahren
 - Dient Feststellung der Vereinbarkeit von MP und AM
- Sicherheit und Leistung des Medizinprodukt-Teils muss im Rahmen der grundlegenden Anforderungen nachgewiesen werden

Applikationshilfen (Art. 1 Abs. 8 MDR)

- Arzneimittelrecht gilt, wenn Medizinprodukte und Arzneimittel in Verkehr gebracht werden
 - Als einziges untrennbares Gesamtprodukt
 - Das ausschließlich zur Verwendung in dieser Verbindung bestimmt und
 - Das nicht wiederverwendbar ist
- Sicherheit und Leistung des MP-Teils sind entsprechend den grundlegenden Anforderungen nachzuweisen
- Beispiele für AM-MP-Kombination, für die Arzneimittelrecht gilt:

- vorgefüllte Fertigspritzen, Nikotinpflaster, Antirheumapflaster, Hormonspirale

CE-Konformitätskennzeichen

- Gem. Art. 20 MDR dürfen Medizinprodukte nur in Verkehr gebracht werden, wenn sie ein CE-Kennzeichen tragen
- Für die CE-Kennzeichen müssen sie die grundlegenden Anforderungen hinsichtlich Qualität, Sicherheit, gesundheitlicher Unbedenklichkeit sowie ihrer Zweckbestimmung erfüllen
 - CE-Kennzeichen als äußeres Zeichen für die Erfüllung der MDR
- Ausnahme Prüfprodukte und Sonderanfertigungen
- CE ist auf Produkt oder steriler Verpackung sowie auf Gebrauchsanweisung und Handelsverpackung anzubringen
- CE muss gut sichtbar, leserlich und dauerhaft sein
- CE muss um vierstellige Kennnummer der zuständigen Benannten Stelle ergänzt werden
- CE-gekennzeichnete MP können im gesamten Europäischen Wirtschaftsraum ohne weiteres nationales Zulassungsverfahren vermarktet werden (Reisepass)
- Andere Kennzeichen dürfen Sichtbarkeit, Lesbarkeit und Bedeutung der CE Kennzeichnung nicht beeinträchtigen

ANHANG V — CE-KONFORMITÄTSKENNZEICHNUNG

1. Die CE-Kennzeichnung besteht aus den Buchstaben „CE“ mit folgendem Schriftbild:



2. Bei Verkleinerung oder Vergrößerung der CE-Kennzeichnung sind die sich aus dem oben abgebildeten Raster ergebenden Proportionen einzuhalten.
3. Die verschiedenen Bestandteile der CE-Kennzeichnung müssen etwa gleich hoch sein; die Mindesthöhe beträgt 5 mm. Von der Mindesthöhe kann bei kleinen Produkten abgewichen werden.



Bei Beteiligung einer Benannten Stelle



7

Abb. 2: CE-Kennzeichnung mit Nummer der Benannten Stelle (TÖN 500)

3. Klassifizierung und Zertifizierung

Warum werden Medizinprodukte klassifiziert?

- Ohne Klassifizierung würden für alle Medizinprodukte einheitlichem Verfahren unterliegen
 - Es wäre ökonomisch nicht vertretbar alle Produkte dem strengst möglichen Konformitätsbewertungsverfahren zu unterwerfen
 - Daher: Klassifizierung der Produkte und danach **abgestuftes Konformitätsbewertungsverfahren** (je nach Gefährdungsgrad)
- **modulares Konzept:** Klassifizierung entscheidet über Anforderungen an Konformitätsbewertungsverfahren
- Wird ein Produkt nach Maßgabe der harmonisierten Normen hergestellt, wird davon ausgegangen, dass es eine Konformität zu den gesetzlichen Grundanforderungen gibt

Klassifizierung von Medizinprodukten

4 Klassen nach Kap. III Anhang VIII MDR:

- Klasse I inkl. Klasse Isteril und Klasse IMessfunktion (70 %=
 - z. B. orthopädische Hilfsmittel, Gehhilfen, Krankenpflegeartikel
- Klasse II a (20 %)
 - z. B. Hörgeräte, Katheter, Ultraschallgeräte
- Klasse II b (8 %)
 - z. B. Beatmungsgeräte, chirurgische Einmalprodukte
- Klasse III (1,8 %)
 - z. B. inaktive Implantate, Herzklappen
- Klassifizierung erfolgt nach Art. 51 MDR i. V. m. Anhang VIII
- Einordnung abhängig von Verletzbarkeit des menschlichen Körpers und potentielltem Risiko

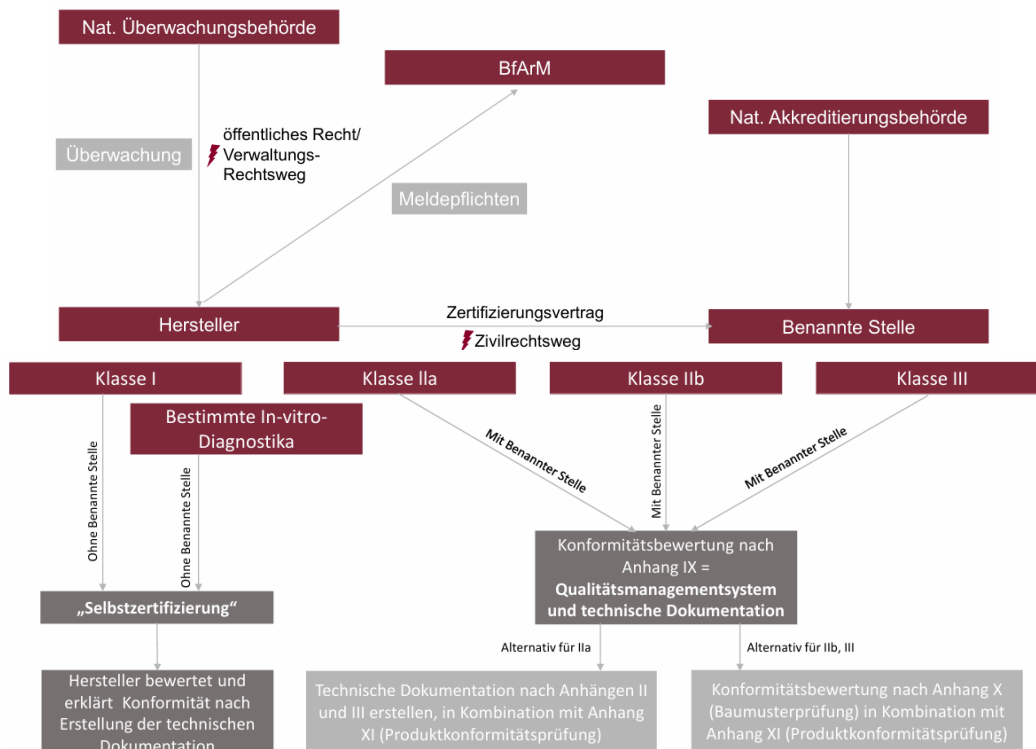
- Kriterien

- Zweckbestimmung und der damit verbundenen Risiken
- Anwendungsort am menschlichen Körper
- Anwendungsdauer
- Eingesetzte Technik



Zertifizierung von Medizinprodukten

- 22 Anwendungsregeln
- **Konformitätsbewertung** erfolgt durch den Hersteller mit Unterstützung von unabhängigen, bei den zuständigen Behörden der Mitgliedsstaaten **benannten Zertifizierungsstellen**
- Ziel ist **Konformitätserklärung** nach Art. 19 MDR
 - Hersteller erklärt die **Übereinstimmung** der Produkte mit den einschlägigen Bestimmungen und übernimmt hierdurch die **Verantwortung**
- Bei Meinungsverschiedenheiten zwischen Hersteller und Benannter Stelle hinsichtlich der Zweckbestimmung entscheidet die zuständige Behörde des Mitgliedsstaates = BfArM



Konformitätsbewertungsverfahren – Art. 52-60 MDR

- sog. Benannten Stellen = notified body (z.B. TÜV, DEKRA)
 - Derzeit nur 43 Benannte Stellen in Europa (vor MDR waren es 80!)
 - Benannte Stellen müssen selbst zertifiziert sein
 - Wahl der Benannten Stelle ist innerhalb der EU für den Hersteller frei
 - Sonderanfertigungen und Prüfprodukte sind von allgemeinen Regeln ausgenommen
 - Bei Medizinprodukten mit geringem Gefährdungspotential ist auch **Selbstzertifizierung** möglich (Produkte der **Klasse I** und bestimmte **In-vitro-Diagnostika**)
 - Hersteller erklärt Konformität nach Art. 19, nachdem er die technische Dokumentation nach Anhängen II und III erstellt hat
 - Sonderregelungen für
 - Klasse I - Produkte, die in sterilem Zustand in Verkehr gebracht werden
 - Mit Messfunktion
 - Wiederverwendbare chirurgische Instrumente
 - Hier begrenzte Beteiligung der Benannten Stelle (Art. 52 Abs. 7)
 - Produkte **Klasse IIb**
 - unterliegen der Konformitätsbewertung nach **Anhang IX** Kapitel I und III
 - sowie einer Bewertung der technischen Dokumentation gem. Abschnitt 4 zumindest eines **repräsentativen Produkts** pro generischer Produktgruppe
 - **implantierbaren Produkten** der Klasse IIb Bewertung **jedes** Produkts
 - Ausnahme: Nahtmaterial, Zahnfüllungen, Knochenplatten, Drähten usw.
 - Weitere Ausnahmen können nach Art. 52 Abs. 5 hinzugefügt werden
 - Alternativ: nach **Anhang X** (Baumusterprüfung) in Kombination mit **Anhang XI** (Produktkonformitätsprüfung)
- ➔ „**generische Produktgruppe**“ bezeichnet eine Gruppe von Produkten mit gleichen oder ähnlichen Zweckbestimmungen oder mit technologischen Gemeinsamkeiten, die allgemein, also ohne Berücksichtigung spezifischer Merkmale klassifiziert werden können (Art. 2 Nr. 7)
- Produkte **Klasse IIa**
 - unterliegen der Konformitätsbewertung nach **Anhang IX** Kapitel I und III
 - sowie einer Bewertung der technischen Dokumentation gem. Abschnitt 4 **zumindest eines repräsentativen Produkts jeder Produktkategorie**
 - Alternativ: Technische Dokumentation nach Anhängen II und III erstellen, in Kombination mit Anhang XI (Produktkonformitätsprüfung) Abschnitt 10 oder 18
 - Produkte der **Klasse III**
 - unterliegen der Konformitätsbewertung nach **Anhang IX = Qualitätsmanagementsystem und technische Dokumentation**
 - Alternativ: nach **Anhang X** (Baumusterprüfung) in Kombination mit **Anhang XI** (Produktkonformitätsprüfung)

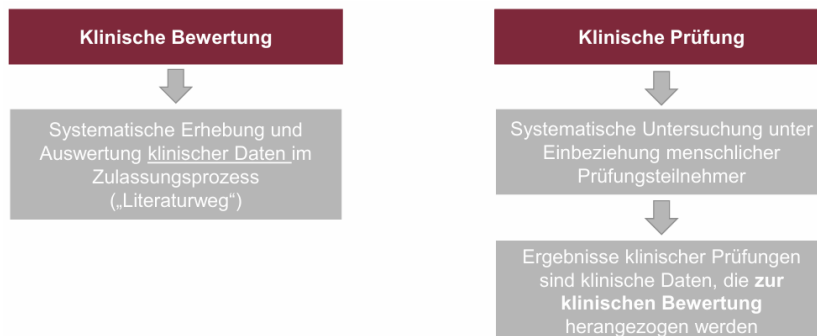
Konformitätsbescheinigung – Art. 56 MDR

- Benannte Stelle stellt gem. Anhang IX, X und XI Bescheinigungen aus
- Bescheinigungen enthalten Angaben nach Anhang XII
- Gültigkeitsdauer beträgt **maximal 5 Jahre**, Verlängerung um weitere 5 Jahre nach Neubewertung möglich
- Zweckbestimmung des Produktes kann durch Benannte Stelle auf bestimmte **Patientengruppe beschränkt** werden
- Benannte Stelle kann Hersteller verpflichten, bestimmte **Studien über die klinische Nachbeobachtung nach dem Inverkehrbringen** durchzuführen

- Benannte Stelle gibt in EUDAMED Informationen zu Bescheinigungen ein
- Stellt Benannte Stelle fest, dass Hersteller Anforderungen der Verordnung nicht mehr erfüllt,
 - setzt sie die erteilte Bescheinigung aus
 - widerruft diese oder
 - schränkt sie ein, jeweils unter Berücksichtigung des **Verhältnismäßigkeitsgrundsatzes**.
- Geht nur, wenn die Anforderungen nicht durch **geeignete Korrekturmaßnahmen** des Herstellers innerhalb einer von der Benannte Stelle gesetzten angemessenen Frist wiederhergestellt wird

4. Klinische Bewertung

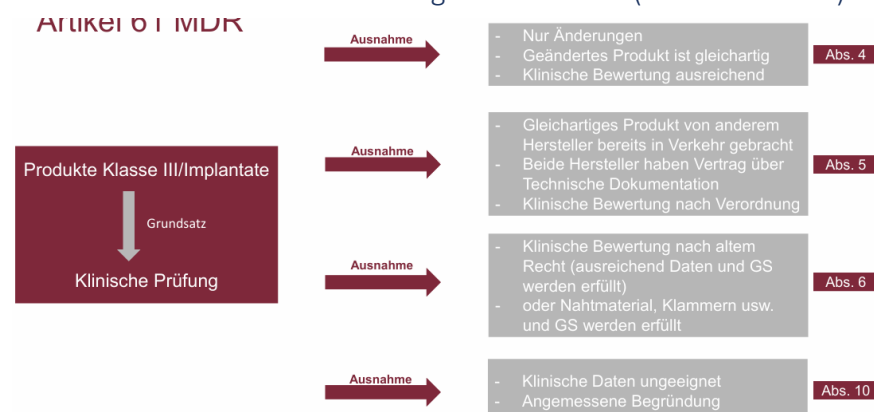
Übersicht



Artikel 61 MDR

- Bestätigung der Erfüllung der einschlägigen Sicherheits- und Leistungsanforderungen gem. Anhang I bei normaler **bestimmungsgemäßer Verwendung** des Produktes
 - Beurteilung unerwünschter Nebenwirkungen
 - Vertretbarkeit des Nutzen-Risiko-Verhältnisses gem. Anhang I Abs. 1-8
- auf Grundlage klinischer Daten, die einen **ausreichenden klinischen Nachweis** bieten
- ggf. einschlägiger Daten gem. Anhang III (Technische Dokumentation über die Überwachung nach dem Inverkehrbringen)
- klinische Bewertung erfolgt nach genau definierten und methodische fundierten Verfahren, dass
 - eine kritische Bewertung der einschlägigen verfügbaren wissenschaftlichen Fachliteratur über Sicherheit, Leistung, Auslegungsmerkmale, Zweckbestimmung des Produktes
 - werden Daten anderer Produkte herangezogen, muss dieses Produkt nachgewiesenermaßen gleichartig sein
 - Daten zeigen in geeigneter Weise Übereinstimmung mit den einschlägigen Sicherheits- und Leistungsanforderungen
 - kritischer Bewertung aller verfügbaren klinischer Daten
 - Berücksichtigung derzeit verfügbarer, anderer Behandlungsoptionen

Wann ist eine klinische Bewertung ausreichend? (Artikel 61 MDR)



5. Klinische Prüfung

Artikel 62 MDR

- Klinische Prüfungen dienen zur Feststellung und Überprüfung
 - dass ein Produkt so ausgelegt, hergestellt und verpackt ist, dass es unter normalen Verwendungsbedingungen dem angegebenen **Zweck** dient und die vom Hersteller angegebene **Leistung** erbringt
 - des vom Hersteller **angegebenen Nutzens**
 - der **klinischen Sicherheit**, ggf. auftretender unerwünschter Nebenwirkungen und zur Beurteilung des **Nutzen-Risiko-Verhältnisses**
- Klinische Prüfungen mit anderen Zwecken (z.B. IIT) können unterliegen geringeren Anforderungen (siehe Artikel 82 Abs. 1, z.B. keine Genehmigung erforderlich)
- Jeder Mitgliedstaat legt geeignete **zusätzliche Anforderungen** zum Schutz der Prüfungsteilnehmer und zur Einhaltung wissenschaftlicher und ethischer Grundsätze fest

Voraussetzungen für klinische Prüfung

- **Genehmigung der zuständigen Behörde des Mitgliedsstaates (=BfArM)** nach dieser Verordnung vorliegt
- Keine ablehnende **Stellungnahme der Ethikkommission** nach nationalem Recht
- Sponsor in der Union niedergelassen ist
- schutzbedürftige Bevölkerungsgruppen angemessen geschützt
- der erwartete Nutzen für die Prüfungsteilnehmer oder für die öffentliche Gesundheit rechtfertigt die vorhersehbaren Risiken und Nachteile
- **Einwilligung** nach Aufklärung durch Prüfungsteilnehmer oder gesetzlichen Vertreter liegt vor
- Kontaktdaten einer Stelle, die im Bedarf weitere Informationen erteilt liegt Prüfungsteilnehmer vor
- Recht der Prüfungsteilnehmer auf Privatsphäre und Schutz seiner personenbezogenen Daten gewahrt
- klinische Prüfung ist auf möglichst wenig Schmerzen, Beschwerden, Angst und alle anderen vorhersehbaren Risiken ausgelegt
- **Verantwortung** für die medizinische Versorgung trägt ein Arzt/qualifizierter Zahnarzt mit geeigneter Qualifikation oder eine sonst nach nationalem Recht geeignete Person
- Prüfungsteilnehmer werden keiner unzulässigen Beeinflussung (z.B. finanzieller Art) ausgesetzt
- das Prüfprodukt entspricht den grundlegenden Sicherheits- und Leistungsanforderungen mit Ausnahme der Punkte, die Gegenstand der klinischen Prüfung sind
- die Anforderungen aus Anhang XV sind erfüllt



Beachte: die Durchführung einer klinischen Prüfung ohne Genehmigung ist eine Straftat nach § 93 Abs. 1 Nr. 2, Nr. 3 MPDG

Sonderregelung für

- Klinische Prüfung mit nicht einwilligungsfähigen Prüfungsteilnehmern, Art. 64 MDR
- Klinische Prüfung mit Minderjährigen, Art. 65 MDR
- Klinische Prüfung mit schwangeren oder stillenden Frauen, Art. 66 MDR
- Klinische Prüfung in Notfällen, Art. 68 MDR
- Klinische Prüfung mit Produkten, die bereits ein CE-Kennzeichen tragen, Art. 74 MDR

Meldepflichten des Sponsors, Art. 80 MDR

- Jedes **schwerwiegende unerwünschte Ereignis**, das einen Kausalzusammenhang mit dem Prüfprodukt, dem Komparator oder den Prüfverfahren aufweist oder bei dem der Kausalzusammenhang durchaus möglich erscheint
- jeden **Produktmangel**, der bei Ausbleiben angemessener Maßnahmen oder eines Eingriffes oder weniger günstiger Umstände zu schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen hätte führen können
- alle **neuen Erkenntnisse** in Bezug auf solche Ereignisse

6. Überwachung und Schutz vor Risiken

Grundsatz der Eigenverantwortung

- Grundsatz der Eigenverantwortung
 - Hersteller hat zu gewährleisten, dass bei Produktion, Inverkehrbringen und Inbetriebnahme des Produkts, die Anforderungen der MDR eingehalten werden
 - Herstellern von Medizinprodukten werden daher zahlreiche Pflichten auferlegt
- Hersteller bezeichnet Art. 2 Abs. 30 MDR
 - eine natürliche oder juristische Person, die
 - ein Produkt herstellt oder
 - als neu aufbereitet bzw.
 - entwickeln, herstellen oder als neu aufbereiten lässt
 - und dieses Produkt unter ihrem eigenen Namen oder ihrer eigenen Marke vermarktet

Wichtigste Herstellerpflichten, Art. 10 MDR

- gewährleistet bei Inverkehrbringen, dass **die Produkte den Anforderungen der MDR entsprechen**
- Anfertigen, Aufbewahren und Bereithalten einer **technischen Dokumentation**
- **Qualitätsmanagementsystem mit Risikomanagementsystem**
- **Kooperationspflichten** gegenüber zuständigen Behörden
- Pflicht zur **Eigenversicherung** der Risikoklasse angemessen (z.B. Haftpflichtversicherung)
 - es gilt Produkthaftungsrecht, kein gesonderter Haftungstatbestand für Medizinprodukte
- System für **Aufzeichnung und Meldung von Vorkommnissen und Sicherheitskorrekturmaßnahmen**

Für die Einhaltung der Regulierungsvorschriften verantwortliche Person, Art. 15 MDR (person responsible for regulatory compliance - PRRC)

- Vorhalten mind. einer **verantwortlichen Person** mit dem erforderlichen Fachwissen
- Person muss benannt werden und darf wegen der korrekten Erfüllung der Pflichten innerhalb der Organisation **keine Nachteile erleiden**
- ist mindestens dafür verantwortlich:
 - Prüfung der Konformität der Produkte vor Freigabe
 - TD und EU-Konformitätserklärung erstellt und auf dem neuesten Stand gehalten

- Verpflichtungen zur Überwachung werden erfüllt
- Berichtspflichten werden erfüllt
- Erklärung für Prüfprodukte wird abgegeben

Überwachung nach dem Inverkehrbringen, Vigilanz und Überwachung, Art. 83 MDR

- Hersteller muss für Marktbeobachtung, die Meldung schwerwiegender Vorkommnisse und Sicherheitskorrekturmaßnahmen im Feld selbst System mit Verfahrensanweisungen vorhalten
- regelmäßige Berichtspflichten, je nach Risikoklasse
- Meldepflicht bei Auftreten **schwerwiegender Vorkommnisse**
 - **Unverzügliches Informieren** der zuständigen Behörde des Mitgliedsstaates und gegebenenfalls der Benannten Stelle bei schwerwiegenden Gefahren
 - In Deutschland ist Meldung elektronisch an das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) zu richten
- Durch Aufbau eines Systems der Rückverfolgung sollen erkannte Risiken durch Gegenmaßnahmen zielgerichtet eingedämmt werden können
- Zu Implantatpässen soll UDI (Unique Device Identification) und Eudamed hinzukommen
- **UDI-System** ist gem. Art. 27 und den Registrierungsvorschriften Art. 29, Art. 30 ebenfalls Teil der Herstellerpflichten
- Die europäische Datenbank **Eudamed** soll **Transparenz** u. a. durch besseren Zugang zu **Informationen** für Öffentlichkeit und Angehörige der Gesundheitsberufe erhöhen und **Koordination der Mitgliedstaaten** untereinander zu verbessern
 - Seit Dezember 2020/Okttober 2021 fertiggestellt

UDI, Art. 27 MDR

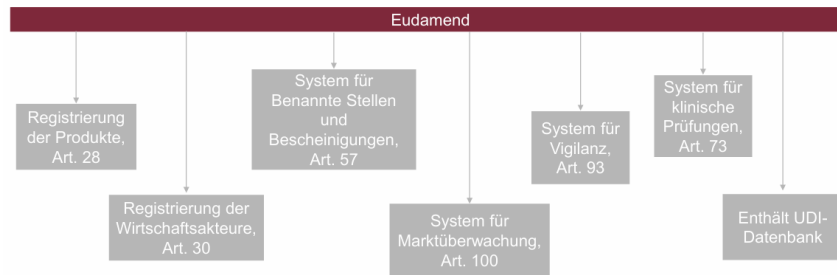
- UDI = Unique Device Identification (eindeutige Produkterkennung)
- Hersteller führt eine auf dem neusten Stand zu haltende Liste aller vergebenen UDI als Teil der technischen Dokumentation
- **Wirtschaftsakteure** erfassen und speichern die UDI der Produkte, die sie abgeben oder bezogen haben
 - implantierbare Produkte Klasse III
 - Durch Kommission mittels Durchführungsakt bestimmte Produkte
- **Gesundheitseinrichtungen** erfassen und speichern UDI der Produkte, die sie abgeben oder bezogen haben (nur implantierbare Produkte Klasse III)
- weitere nationale Vorschriften möglich
 - Z.B. Einbeziehung weiterer Produkte und weiterer Angehöriger der Gesundheitsberufe

Schutz durch System der Rückverfolgung

Grundelemente des UDI-Systemes



Europäische Datenbank für Medizinprodukte, Art. 33 MDR



7. Unterschiede AMG – MPG

Allgemeine Unterschiede

- Inverkehrbringen
 - AM: behördliche Zulassung durch staatliche Behörde
 - MP: Zertifizierung durch privatwirtschaftliche Benannte Stellen
- Rechtsschutz
 - AM: Verwaltungsrecht
 - MP: Zivilrechtsweg
- Erstattung bei Krankenkassen

Medizinprodukte	vs.	Arzneimittel
Industrie		
heterogene Branche		homogene Branche
Produkte		
wirken überwiegend physikalisch		wirken pharmakologisch, immunologisch oder metabolisch
kurze Produktlebenszyklen		ausgedehnte Produktlebenszyklen
intensives Anwendertraining		Anwendertraining wenig intensiv
hohe Vertriebskosten		geringe Vertriebskosten
Gesetzliche Bestimmungen		
Neue Konzeption: erhöhte Eigenverantwortung der Hersteller		Alte Konzeption: vorschreibender Ansatz
Konformitätsbewertungsverfahren nach Risikoklasse		staatliches Zulassungsverfahren

VL 10: Wearable Cyberphysical Systems – Research and Assessment

VL 11: Mikrophysiologische Organ-on-chip Systeme

Organ on a chip

Entwicklung von Medikamenten

- Extrem langer Prozess: ca. 10-12 Jahre
 - Wirkstoffentwicklung & Vorklinik → 3-6 Jahre
 - Klinische Phase → 4-5 Jahre
 - Prüfung & Zulassung → 2 Jahre
- Extrem ineffizient: 10.000 Startsubstanzen → 1 Medikament
- Extrem teurer Prozess: > 1 Mrd €
- "ERODM's law" - Kontinuierlicher Abfall der Produktivität über die letzten Jahrzehnte

Übergang aus Vorklinik in die Klinik

- Extrem wichtiger Übergang, aber derzeit sehr ineffizient
- Ziel: Erhöhung der Übertragbarkeit der Resultate
 - Leichte Erhöhung → 200 Mio \$ Ersparnis pro Medikament

Vorklinische Forschung

Zell Assays	Tiermodelle
✓ Menschliche Gene	✓ Komplexe Gewebestruktur
✓ Günstig	✓ Blutkreislauf
✓ Standardisierbar & Automatisierbar	✓ Systemische Effekte
✗ Keine Perfusion	✗ Unterschiedliche Physiologie
✗ Keine mechanischen Kräfte	✗ Unterschiedliches Immunsystem
✗ Zellen zu Medienverhältnis zu gering	✗ Spezifische Diät & Umgebung
✗ 2D (Mono-) Kulturen von (Krebs-) Zellen auf harten Plastikoberflächen	✗ Rassen-spezifische Resultate durch (In-) Zucht

Organ-on-a-chip

- Menschliches Gewebe
- In vivo Struktur & Funktionalität
- Physiologische (Mikro-) Umgebung
- Mikrofluidische Perfusion
- Nachbildung organtyp. Funktionalität:
 - Barriere-Systeme
 - Mechanische Systeme
 - Metabolische Systeme

Lung-on-a-chip

- Wichtige Kriterien für Lungen In-vitro-Modelle:
 - Mechanische Stimulierung durch Atembewegung
 - Luft-Flüssigkeit-Interphase
 - Immunkompetent - Ödem...
- Flexible Membran mit Epithel auf einer und Endothelzellen auf der anderen Seite
- Inkorporation der Atembewegung
- Nachbildung einer Immunantwort

Liver-on-a-chip

- Wichtige Kriterien für Leber In-vitro-Modelle:
 - Mehrschichtiger Aufbau
 - Integration nicht-parenchymaler Zellen
 - Langfristiger Erhalt der Stoffwechselleistung
- Zwei-Kammern-Modell mit Endothel- und Hepatischer-Seite
- Immunantwort:
 - Entzündung: Verlust der zentralen Metabolischen Funktion, fortschreitende Entzündungsreaktion, Zelltod
 - Regeneration: Rekonstruktion organtypischer Funktionen, Immunantwort

Kidney-on-a-chip

- Wichtige Kriterien für Nieren-in-vitro-Modelle:
 - „Filter“-organ: Ausscheidung der Stoffwechselprodukte
 - Rückgewinnung von „wichtigen“ Verbindungen
 - Proximalen Tubulus und Blutgefäße
- Kombination von Bioprinting mit Organ-on-a-chip
- Erzeugung von Röhren in Hydrogel
- Besiedelung mit glomerulären (mikrovasulären Endothelzellen (GMEC) und proximalen Tubuluszellen (Epithel, PTEC)
- Perfusion mit Blut- und Harnersatz
- Physiologischer Glukoseaustausch und Effekt von Hyperglykämie und Medikamenten

Heart-on-a-chip

- Wichtige Kriterien für Herz In-vitro-Modelle:
 - „spontane Kontraktion“
 - Koordinierte Reizweiterleitung
 - Wirkungsabbildung etablierter Medikamente
- Zentrale Gewebekammer und Versorgungskanäle (Blutgefäß) über Mikrokanäle verbunden
- Auftrennung der Transportprozesse (Diffusiv & Konvektiv)
- Ausgerichtete iPSC-Kardiomyozyten
- Physiologische Funktionalität
- Klinischer Effekt nach Zugabe von Sympathomimetikum - Steigerung der Kontraktionskraft und Schlagfrequenz

Neue Möglichkeiten durch Organ-on-a-chip

- Organ-on-a-chip als Wegbereiter für Medikamente aus der Vorklinik in die klinische Phasen.
 - Erhöhte Prädiktivität → Günstigere, schnellere und sicherere Entwicklung
- Patient → iPSC-Zellen → Einzel- oder Multi-Organ-Systeme →
- Anwendungsgebiete:
 - Medikamentenentwicklung
 - Toxizitäts-Screenings
 - Krankheitsmodelle
 - Mechanistische Studien
 - Personalisierte Medizin
 - Mikrobiom Forschung

=> Mehr als „nur“ eine reine Medikamenten-Screening Technologie