

Das Europäische Medizinprodukterecht - 25 Jahre im Rückblick (Teil 1)

Hans-Jürgen Kock, Darmstadt¹

Die Frage nach der Sicherheit von Implantaten in der Medizin und Zahnmedizin begleitet die Anwender „biokompatibler“ Materialien bereits seit den Anfängen des verbreiteten Gebrauchs von Biomaterialien vor mehr als 100 Jahren. Durch die Einführung des Europäischen Medical Device Directive (MDD) vor 25 Jahren wurde in Europa vom Gesetzgeber erstmals der zunehmenden Anzahl von Medizinprodukte-Anwendungen im klinischen Alltag Beachtung geschenkt. Da nun die für Mai 2020 geplante Einführung der verbesserten Europäischen Medical Device Regulation (MDR) kurzfristig um ein Jahr aufgrund der Auswirkungen der Corona-Pandemie auf Juni 2021 verschoben wurde, soll dieser Anlass genutzt werden, um in einem ersten Teil einer Übersichtsarbeit über den durch die MDD bereits erreichten Fortschritt in der Patientensicherheit zu berichten und gleichzeitig einen Blick auf die zukünftigen, notwendig erscheinenden Verbesserungen im Rahmen der europäischen Medizinproduktgesetzgebung in einem Teil 2 dieser Arbeit zu werfen.

¹ Professor Dr. med. Hans-Jürgen Kock, Darmstadt

Seit den 60er Jahren des letzten Jahrhunderts stieg mit zunehmendem Fortschritt in der klinischen Entwicklung von Biomaterialien die Anzahl und Art der klinisch verwendeten Medizinprodukte (siehe Abb. 1) ebenso wie die Anzahl der wissenschaftlichen Publikationen zu diesem Thema, ohne dass die Vielzahl von grundlegenden Mechanismen der biologischen Reaktion des Körpers auf Implantate bisher hinreichend aufgeklärt werden konnten. Anhand der wiederholt in den letzten 30 Jahren ans Licht der Öffentlichkeit und der Medien gelangten Probleme mit aus Silikon gefertigten Brustimplantaten soll hier kurz das Problem der klinischen Anwendung von Biomaterialien in Form von Implantaten verdeutlicht werden:

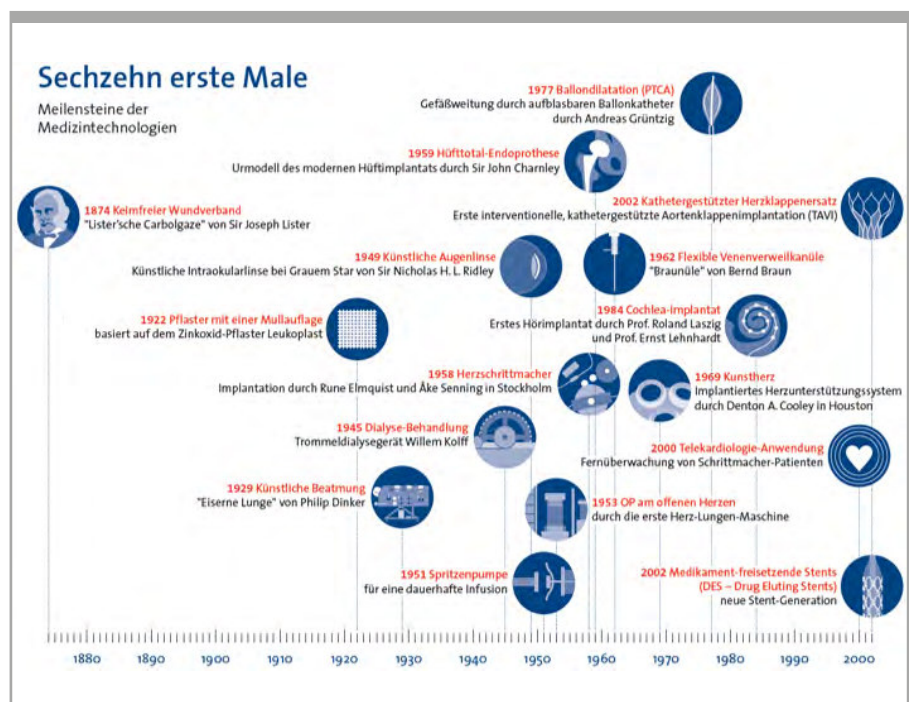


Abb.1

Durch den Nachweis der im Tierversuch krebserregenden Substanz 2-Diaminotoluol im Urin einiger Patientinnen mit derartigen Implantaten wurden 1991 zehntausende Frauen und deren Ärzte von einer Problematik überrascht und schockiert, die den Experten für Biomaterialien lange zuvor bewusst war (WEISS 1991). Dennoch wurde Anfang der 90er Jahre des letzten Jahrhunderts eine international geführte wissenschaftliche Diskussion über die Sicherheit von Brustimplantaten aus Silikon ausgelöst, deren Folgen den gesamten Sektor der Silikonimplantate in den USA betraf. Zwar wurden für die in den USA seit 1963 bei mehr als einer Million (!) Frauen eingesetzten Silikon-Brustimplantate seither kein erhöhtes Brustkrebsrisiko in wissenschaftlichen Untersuchungen nachgewiesen (BERKEL et al. 1992), doch konnte nach Ansicht der amerikanischen Zulassungsbehörde FDA auch die Sicherheit der Implantate nicht bewiesen werden (KESSLER 1992).

Somit wurde die weitere Anwendung der Silikonimplantate in den USA von der FDA nur noch in kontrollierten klinischen Studien bewilligt, obwohl sich die renommierten medizinischen Fachgesellschaften für eine differenziertere Betrachtungsweise ausgesprochen hatten (ANGELL 1992, FISHER 1992). Die Folgen dieser Entscheidung für die verunsicherten Patientinnen und deren Chirurgen, die nun vor zahlreichen offenen Fragen zu den Langzeitauswirkungen der Silikonimplantate standen, waren, dass nur noch zwei Hersteller von Brustimplantaten auf dem amerikanischen Markt verblieben, während die übrigen Firmen ihre Aktivitäten nach Europa verlegten und die eigentlich als kanzerogen angeschuldigten Polyurethane von allen fünf amerikanischen Herstellern nicht länger hergestellt wurden.

Seit einem neuerlichen Skandal in Frankreich um Silikon-Brustimplantate der Firma Poly Implant Prothèse (PIP) zum Jahreswechsel 2011/2012 diskutierte dann die medizinische Fachwelt und vor allem auch die von den Medien angeleitete Öffentlichkeit in Deutschland und Europa zunehmend, ob eine Änderung des gesetzlichen Rahmens für Medizinprodukte notwendig sei (SCHMEITZNER 2012, WACHENHAUSEN 2012).

Angeichts der anhaltenden Aktualität des Themas u.a. durch die ebenfalls seit 2010 weltweit aufgekommene, zudem durch die Mediengesellschaft und die politische Öffentlichkeit intensiv geführte Diskussion um den Nutzen und das Risiko von Hüftprothesen mit Metall-Metall-Gleitpaarungen in der Orthopädie und Unfallchirurgie (GUENTHER et al. 2012) ist die Frage nach den sinnvollerweise erforderlichen medizinischen Anforderungen an neue Medizinprodukte auch heute noch allzu begründet.

Dass die Gesetzgebungen vieler europäischer Länder bis zur Einführung des Europäischen Medical Device Directive (= Medizinprodukte-Richtlinie) zum 2.8.1994 keine eindeutigen und einheitlichen Standards für die Anwendung von Implantaten aus Werkstoffen im menschlichen Körper kannten, wird dabei allzu oft verdrängt oder vernachlässigt. Dabei waren es zunächst vor allem die klinisch-forschend innovativ tätigen Ärzte und die Hersteller von Medizinprodukten, die sich mit den erwünschten und unerwünschten Auswirkungen des Medizinprodukterechts in der Europäischen Union befassten und darüber hinaus mit den erheblich gesteigerten Anforderungen zur Erteilung des begehrten CE-Zeichens konfrontiert waren. So war von Beginn an die kritische, objektive Grundhaltung und Wachsamkeit zum Gesundheitsschutz durch Festlegung von Anforderungen an die unterschiedlichen Risiko-

Klassen von Medizinprodukten ebenso eine Grundforderung der europäischen MDD wie die europaweit einheitlich standardisierte Dokumentation der Leitungsfähigkeit der zur Anwendung am bzw. im Patienten vorgesehenen Medizinprodukte (SCHORN 2011).

Die einheitlich standardisierte Konformitätsbewertung durch „Benannte Stellen“ vor der Erteilung eines CE-Zeichens wurde in der Europäischen Union seit 1995 Ausdruck dieser Leistungsbewertung als Grundvoraussetzung jeglicher Anwendung vor allem neu entwickelter Medizinprodukte, aber auch - und gerade - von zahlreichen, klinisch „bewährten“ Implantaten und „Bio“-Materialien mit neuer Indikation (siehe Abb. 2).

Aus Sicht des klinischen Anwenders ist aber auch seit der MDD-Einführung vor 25 Jahren mehrfach durch die o.g. und andere Skandale um die riskanten Gruppen der Medizinprodukte der Klassen IIb und III sichtbar geworden, dass die bisherige Schwachstelle in der Umsetzung des europäischen Medizinprodukterechts u.a. noch in der behördlichen Überprüfung der Sicherheit für Patienten und Dritte besteht. Die konkreten Anlässe für das Zutagetreten dieser Schwachstellen in der Umsetzung der MDD waren vor allem

1. die Schwierigkeiten beim Auffinden der betroffenen Patientinnen im Rahmen des jüngsten europäischen Brustimplantate-Skandals aufgrund der mangelhaften Dokumentation der vorgenommenen Implantationen und
2. die Schwächen sowie erheblichen zeitlichen Verzögerungen in der globalen Marktüberwachung sowie der Auswertung von unterschiedlichen Registerdaten auf unterschiedlichen Kontinenten, die sich vor allem anlässlich eines letztlich freiwilligen Hüftprothesen-Rückrufs durch einen global tätigen Hüftprothesenhersteller zeigte.

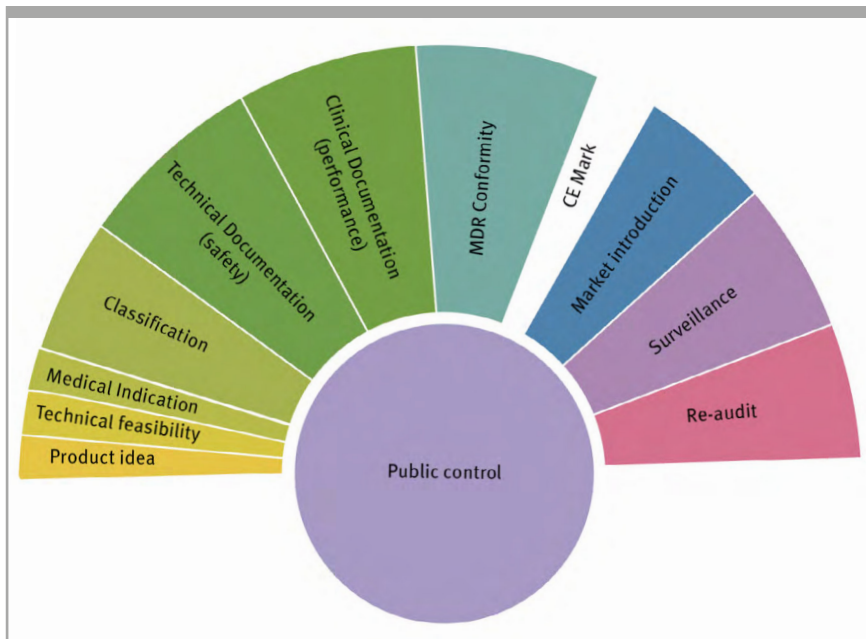


Abb.2

Es zeigte sich an diesen Beispielen vor allem aus Sicht des Klinikers, dass die **MDD** gut konzipiert, aber in der klinischen Umsetzung nicht gut umgesetzt worden war.

So krankt der bisweilen äußerst lange Weg eines Medizinproduktes von der Idee bis zur Anwendung am Patienten derzeit noch in manchen Bereichen des „Medizinprodukte-Zyklus“ und wird ab dem 26.5.2021 hoffentlich durch die neue Europäische Medizinprodukteverordnung (**MDR**) eine weitere Verbesserung der bisherigen Schwachstellen im Interesse der verbesserten Patientensicherheit erfahren.

(siehe hierzu Teil 2 dieser Arbeit)

1. Grundlagen der Medizinproduktesicherheit

Seit langem ist über die Grundlagen der klinischen Anwendung von Metallen und Kunststoffen bekannt, dass „ein optimaler therapeutischer Erfolg bei der Implantation alloplastischen Materials dann zu erwarten ist, wenn das eingebrachte Werkstück vom Organismus nicht nur toleriert wird, sondern das ortsständige Gewebe sich auch mit der Prothese zu einer funktionellen Einheit verbindet.

Die Implantation solcher Fremdkörper in lebendes Gewebe setzt voraus, dass der Werkstoff nicht von den Körpersäften oder von körpereigenen Abwehrstoffen angegriffen und in seiner Struktur verändert wird“ (CONTZEN et al. 1967).

An dieser grundlegenden Erkenntnis hat sich trotz einer Vielzahl neu entwickelter „Bio“-Materialien seither wenig geändert. Hinzu kommen nun die gesetzlich seit 1995 durch die Europäische MDD geforderte Einreichung der „Technischen Dokumentation“ der Medizinprodukt-Sicherheit und zudem der in einer „Klinischen Dokumentation“ erbrachte Beleg der

Leistungsfähigkeit/Wirksamkeit eines Medizinproduktes bei Langzeitanwendung im menschlichen Körper (siehe Abb. 3). Diese Dokumentensammlungen belegen nach kritischer Überprüfung durch die unabhängigen sogenannten „Benannten Stellen“ die Konformität des Medizinproduktes mit den gesetzlichen Anforderungen im Rahmen der bisherigen Europäischen Medizinproduktegesetzgebung und führen zur zunächst zeitlich auf fünf Jahre befristeten Erteilung eines „CE-Zeichens“.

Für den Arzt als Anwender in der Klinik spielt bei der Implantation solch eines CE-gekennzeichneten Medizinproduktes vor allem die Empfängerreaktion (= Reaktion eines lebenden Organismus auf die Anwesenheit eines Materials) anfänglich die entscheidende Rolle. Dieser Nachweis der Biokompatibilität wird vor jeglicher Anwendung im Menschen daher durch eine biologische Beurteilung anhand einer Reihe standardisierter In-vitro-Tests nach der DIN EN ISO 10993 zusätzlich zu entsprechend genormten technischen Tests für Medizinprodukte auf mechanische Belastbarkeit und Haltbarkeit von den „Benannten Stellen“ in der vom Hersteller des Medizinproduktes einzureichenden „Technischen Dokumentation“ überprüft (siehe Übersicht bei KNABE et al. 2020).

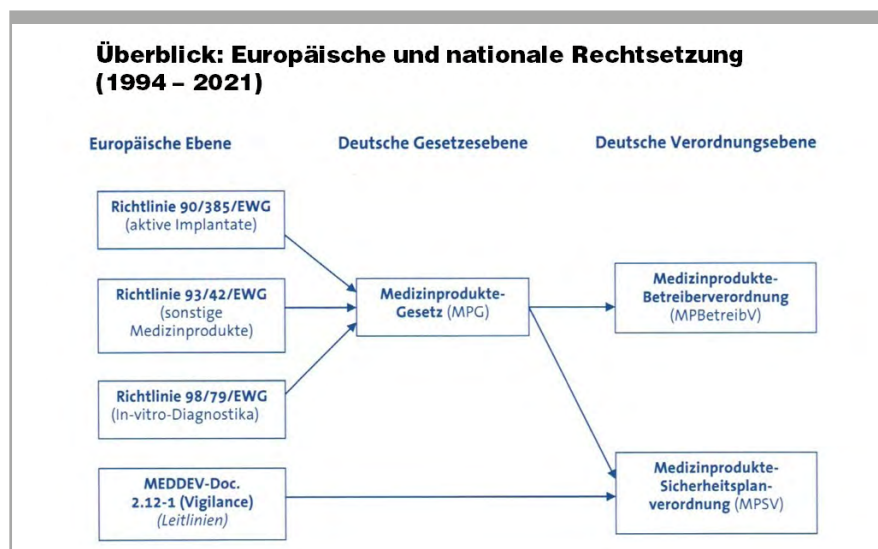


Abb.3

Biokompatibilität

Die Frage nach der Funktionsfähigkeit eines Materials mit angemessener Gewebereaktion bei einer spezifischen Anwendung im Körper setzt die Kenntnis der tatsächlichen biologischen Umgebung und den Einfluss des Materials auf den Zustand der Homöostase im lebenden Organismus voraus. Die exakte Definition der konkreten Gegebenheiten in einem bestimmten inneren Milieu unterliegt dabei selbst bei Beachtung der in der Medizin üblichen Normwerte erheblichen Schwankungen. Dies gilt sowohl für den gesunden und darüber hinaus erst recht für den erkrankten Organismus (WILLIAMS 2008).

Daher setzt die erfolgreiche Erforschung und Entwicklung von Biomaterialien von Seiten der beteiligten Ärzte, Ingenieure und Naturwissenschaftler eine interdisziplinäre Betrachtungsweise der Probleme und die Bereitschaft und Fähigkeit zur Kommunikation miteinander voraus.

Gerade von Medizinern und Biologen müssen aber die für die vollständige Betrachtung der Biokompatibilität erforderlichen Interaktionen zwischen Material und Organismus in allen Abstufungen unter zum Teil neuen Gesichtspunkten betrachtet werden. So reicht die Spanne der materialkundlichen Erscheinungen von Materialschwellung, Auslaugung und Korrosion über (bio-)chemische Reaktionsformen biologischer Moleküle mit Materialoberflächen im sogenannten Interface (= Grenzschicht zwischen Implantat und Organismus) bis hin zu mechanischen Materialeigenschaften einschließlich tribologischer Phänomene wie Reibung, Abrieb und Gleitfähigkeit unter den Gegebenheiten des lebenden Körpers.

Empfängerreaktion

Seit langem sind dem klinisch ausgebildeten Mediziner zahlreiche Reaktionen des menschlichen

Körpers auf Implantate bekannt. Vor allem die folgenden, im Allgemeinen unerwünschten Reaktionsformen müssen vor Anwendung jedes Biomaterials oder Implantates beim Menschen untersucht werden (RATNER 2015, 2016, 2019):

a. Reizung

Die anatomischen Prädispositionen für das Auftreten von Reizungen sind die von Haut oder Schleimhaut bekleideten äußeren und inneren Oberflächen des Körpers. Durch anhaltenden oder intermittierenden Kontakt von Material mit diesen Geweben können physikalische oder chemische Reize das Auftreten von Beschwerden in Form leichter Schmerzen, Jucken oder Brennen verursachen. Diese Art von Reaktion auf ein Biomaterial kann in der Regel bereits in der präklinischen Testung durch geeignete Tierversuche aufgedeckt werden.

b. Entzündung

Diese Abwehrreaktion des Körpers ist durch das Auftreten der Kardinalsymptome Überwärmung, Rötung, Schwellung und Schmerz charakterisiert. Das Ziel der Entzündung ist in der Regel die Zerstörung der Schädigungsursache und des geschädigten Gewebes (siehe Übersicht bei SCHLOSSER 2020).

Obwohl der Funktionsverlust des Gewebes eine Entzündungsfolge sein kann, sind Folgeveränderungen wie Narbenbildungen als Form der Einheilung bei der Anwendung von Biomaterialien gelegentlich durchaus erwünscht. Ein Beispiel hierfür ist die narbige Einheilung von Herzschrittmachersonden, die sich ohne Narbenbildung nicht in der richtigen Position für eine regelrechte Aufrechterhaltung des Herzrhythmus halten ließen. Andererseits dürfen jedoch allzu akute

Entzündungsformen nach Implantation von Biomaterialien nicht auftreten, da hierbei unter Schmerzen für den Patienten das Implantat vom Körper durch Entzündungsgewebe abgekapselt wird. Falls derartige akute Reaktionen während der präklinischen Testung auftreten, ist die Frage nach der Eignung eines Materials als Biomaterial im Allgemeinen mit einem klaren Nein zu beantworten.

Doch selbst bei guter klinischer Einheilung wird das Körpergewebe in der Umgebung auch nützlicher und bewährter Implantate von der Anwesenheit des „Fremdkörpers“ häufig beeinflusst. Der Unterschied zwischen der sogenannten Fremdkörperreaktion und einer akuten Entzündungsreaktion ist das Fehlen der genannten klinischen Kardinalsymptome und ein von der akuten Entzündungsreaktion unterschiedliches Spektrum von Gewebeeränderungen bei der Untersuchung im Lichtmikroskop.

Vor jeder klinischen Anwendung eines neuen Implantates oder Materials müssen daher die lichtmikroskopisch sichtbaren Gewebeeränderungen am Ort der späteren Anwendung bekannt sein. Hierzu sollte an einem geeigneten Versuchstier die an verschiedenen Stellen des Implantationsortes vorhandene Gewebereaktion sorgfältig und detailliert und möglichst im zeitlichen Verlauf erfasst werden.

Eine der Hauptschwierigkeiten bei der Abfassung von Zulassungsbestimmungen für Implantate ist gerade die Entscheidung, welches Ausmaß der häufig in unterschiedlichen Ausprägungsgraden vorhandenen Fremdkörperreaktion für ein Biomaterial bei spezieller Anwendung akzeptabel ist. Nach Meinung von Experten kann man bisher allein aufgrund geweblicher Untersuchungen keine Richtwerte für das Ausmaß akzeptabler und inakzeptabler Fremdkörperreaktionen festlegen.

Die Entscheidung über die Zulassung eines neuen „Biomaterials“ sollte daher wie bisher anhand einwandfrei durchgeführter, standardisierter und Material vergleichender Studien von Sachverständigen getroffen werden.

c. Pyrogenität

Unter einem Pyrogen versteht man allgemein eine fieberversachende Substanz. Obwohl eine mäßige Erhöhung der Körpertemperatur nach größeren Operationen nicht ungewöhnlich ist, können Pyrogene weitere Reaktionen wie Blutdruckabfall und allgemeine Hautreaktionen verursachen. Die Sorge vor den möglichen Folgen dieser Erscheinungen nach Implantation eines Biomaterials - bis hin zum Kreislaufversagen und Tod im Schock - begründen den Sinn des Nachweises der Apyrogenität von Biomaterialien durch hierfür geeignete Verfahren.

d. Systemische Toxizität

Die Giftigkeit eines Biomaterials oder dessen Verschleißprodukte ist ebenfalls durch toxikologische Untersuchungen feststellbar. Hierzu werden zum einen Untersuchungen an Zellkulturen und zum anderen Bestimmungen unterschiedlicher Gewebekonzentrationen in den verschiedensten Organen von Versuchstieren durchgeführt. In den letzten Jahren gelang hierdurch u.a. der Nachweis potenziell Krebs erzeugender Substanzen aus Abbauprodukten von Biomaterialien (siehe oben) sowie die Bestimmung von Weichmachern, freien Monomeren und Verunreinigungen aus der Produktion und Sterilisation von Biomaterialien.

e. Sensibilisierung

Im Zeitalter der allgemein zunehmenden Sensibilisierung durch Stimulation des hochkomplexen Im-

munsystems steht eine Vielzahl möglicher und nachgewiesener Allergene (= allergieerzeugende Substanzen) im Blickpunkt des allgemeinen Interesses. Das Auftreten der häufig auch dem Patienten bekannten Chrom-Nickel-Allergie ist bei der Anwendung von Implantaten aus manchen rostfreien Stahlliegierungen eine ernst zu nehmende Komplikation. Diese kann heutzutage bereits vor vielen planbaren Eingriffen besonders durch die Verwendung von Implantaten aus Titan vermieden werden. Wenn in der Vergangenheit, z.B. in unfallchirurgischen Notfallsituationen, dennoch unverträgliche Metalle implantiert wurden, konnten ausgeprägte Immunreaktionen nicht nur an der Haut, sondern auch in tiefen Geweben des Körpers beobachtet werden. Diese führten bis hin zu Komplikationen wie Implantat-Lockerungen und zwangen zu vorzeitigem Austausch gegen ein verträgliches Metallimplantat (BREHLER et al. 1990, THOMAS 2003, WILLERT et al. 2005, THOMAS et al. 2008). Am Beispiel der Chrom-Nickel-Allergie wird deutlich, dass vorbestehende Allergien vor jeder Anwendung eines Biomaterials in der Klinik erfragt werden müssen. In Zweifelsfällen müssen durch Hinzuziehung eines Allergologen bereits bestehende Allergien durch präoperative Testung abgeklärt werden. Zur Frage, ob durch Biomaterialien auch Allergien ausgelöst werden können, liegen bisher keine gesicherten Erkenntnisse in der Literatur vor.

Auch lassen Sensibilisierungsversuche an Tieren keinen sicheren Rückschluss auf die Sensibilisierung des menschlichen Immunsystems zu. Erst mit zunehmendem Wissen über die Entstehungsmechanismen von Allergien ist mit einer grundlegenden Änderung der jetzigen Situation zu rechnen. In der klinischen Praxis muss daher vorerst weiterhin bei fehlenden Alternativen zur Verwendung eines Biomate-

rials mit dem Patienten eine Nutzen-Risiko-Abwägung besprochen werden.

f. Mutagenität

Wie für jedes Medikament und für Zusätze zu Nahrungsmitteln muss vor der Anwendung eines Biomaterials dessen Risiko (= Produkt aus materialspezifischem Potenzial einer genetischen Schädigung und tatsächlichem Auftreten dieses Schadens am Versuchstier), Veränderungen am menschlichen Erbgut zu bewirken, ermittelt werden. Dies geschieht allgemein in toxikologischen Standardverfahren.

g. Kanzerogenität

Diese theoretisch mögliche Antwort des Körpers auf Biomaterialien verursacht angesichts der großen Zahl von Implantationen in den USA (ca. 2,6 Millionen in 2011, Quelle: HEIMANN 2020) den dortigen Behörden seit langem Sorgen. Der Hauptgrund hierfür ist, dass sich das aus Tierversuchen und Untersuchungen an Zellkulturen ermittelte Vermögen eines Materials zur Krebserzeugung nicht generell auf den Menschen übertragen lässt. So reagieren Nagetiere auf die Implantation von Kunststoffen häufig mit der Ausbildung von Bindegewebstumoren. Obwohl diese beschrieben wurden, ist der Auslösemechanismus dieser Tumorentstehung nach Implantation eines Fremdkörpers bei der Ratte heute immer noch unklar. So sind alle Anwender von Prothesen in der Unfallchirurgie und Orthopädie aufgefordert, Fälle von Tumoren am Ort der Prothesenimplantation zu melden (APLEY 1989, BRIEN et al. 1990). Zudem geben aktuelle Resultate über die seltene Entstehung von Lymphomen nach Brustimplantationen weiterhin Grund zu erhöhter Wachsamkeit und zur Meldung derartiger Fälle an das BfArM (DIERKS et al. 2020).

2. Klinische Anwendung von Medizinprodukten

In der klinischen Anwendung von Medizinprodukten hat es seit den 60er Jahren des 20. Jahrhunderts einen weltweiten Siegeszug vor allem in allen Bereichen der Chirurgie und zahlreichen weiteren klinischen Fachgebieten gegeben. Die bisher überwiegend empirische Entwicklung von Implantaten bedeutete nach Meinung von Experten angesichts häufig fehlender grundlegender Daten und Erkenntnisse über Biomaterialien jedoch immer auch ein riesiges Experiment unter Beteiligung von Millionen Patienten, das die Lebensdauer der Initiatoren zumeist überdauert (BLACK 1988). Die augenblickliche Situation ist demnach auch bei wohlwollender Betrachtung noch weiterhin als recht experimentell zu bezeichnen, da häufig medizinische Komplikationen und technische Mängel erst bei der längeren klinischen Anwendung von Medizinprodukten auffallen. Die jüngste, weltweit geführte Diskussion um die vermehrte Freisetzung von Metallionen bei Implantation von Metall-Metall-Gleitpaarungen in der Hüftendoprothetik ist hierfür ein sehr eindrucksvoller Beleg (siehe Übersicht bei GUENTHER et al. 2013).

Bei rein technischer Anwendung von Materialien in einem Ausmaß, wie es für Medizinprodukte üblich ist, würde sinnvollerweise zumindest ein kontinuierlicher Rückkopplungsmechanismus vom Anwender zum Entwickler und Hersteller erwartet. Hierdurch wäre die Möglichkeit einer evolutionären Weiterentwicklung und Verbesserung anhand praktischer Erfahrung gegeben. Diese Forderung aus dem letzten Jahrhundert hat sich erst kürzlich wieder durch die weltweite Rückrufaktion von Großkopf-Hüftprothesen mit Metall-Metall-Gleitpaarungen bestätigt, wobei im

21. Jahrhundert die nun in zunehmender Zahl existierenden nationalen Prothesenregister eine sehr dienstvolle Vorreiterfunktion in der Erkennung von Komplikationen beim klinischen Einsatz von Medizinprodukten übernehmen.

Trotz dieser immer wieder vorkommenden Beispiele für das Versagen von Medizinprodukten in der breiten klinischen Anwendung stellt die Medizinprodukte-Klassifizierung im Rahmen der MDD seit 1995 in der Europäischen Union weiterhin einen sehr (sinnvollen) Kompromiss zwischen den Erfordernissen seitens der Hersteller, der Anwender und ihren Patienten sowie den Aufsichtsbehörden dar.

Auch die Klassifizierung in die vier Risikoklassen hat sich nach einer Nachbesserung für die Hüftimplantate (früher Klasse IIb - neu in der Klasse III) in der klinisch-praktischen Anwendung zumeist bewährt. So gilt denn bis auf Weiteres sinnvollerweise:

- Klasse I (geringes Risiko, z.B. Verbandmaterial, Rollstühle, Lesebrillen)
- Klasse IIa (mittleres Risiko, z.B. Zahnfüllungen, Röntgenfilme, Hörgeräte)
- Klasse IIb (hohes Risiko, z.B. Kondome, Implantate für die Knochenbruch-Osteosynthese)
- Klasse III (sehr hohes Risiko, z.B. Brustimplantate, Hüft- und Knieprothesen, Herzkatheter; Herzklappen und Herzschrittmacher)

Medizinproduktesicherheit

Obwohl mit der DIN EN ISO 10993 bereits ein einheitlicher, internationaler Standard für die biologische Medizinproduktesicherheit Bestandteil der zur Erteilung eines CE-Zeichens obligaten „Technischen Dokumentation“ ist, wird unter der Sicherheit eines Materials bei der Anwendung im Körper allgemein verstanden, dass es bei

den Patienten in der klinischen Langzeitanwendung von Medizinprodukten zu keinem unerwünschten oder unerwarteten Ereignis kommt. Dabei unterbleibt im Rahmen der Sicherheitsprüfung allerdings in der Regel eine Langzeit-Simulation bzw. Beobachtung des Verschleißverhaltens des Medizinproduktes vor der Erteilung des für die Markteinführung obligaten „CE-Zeichens“ (HEIMANN 2020).

Hierzu sieht z.B. eine am Standard der Federal Drug Administration orientierte Richtlinie zur toxikologischen Bewertung der Sicherheit und Unbedenklichkeit von Plastikprodukten im und am Menschen auch einen präklinischen Drei-Stufen-Test (LEUSCHNER und RIMPLER 1990) vor, bei dem im Langzeitversuch u.a. auch die Gewebereaktionen lokal und im gesamten Organismus z.B. auf Prothesen-Abrieb erfasst und bewertet werden können. Im Rahmen der derzeitigen Anforderungen an die „Technische Dokumentation“ nach dem MPG ist dies allerdings noch nicht obligater Bestandteil und sollte im Rahmen der langfristigen Sicherheitsprüfung vor der klinischen Anwendung dennoch miteingewogen werden.

3. Überwachung nach Markteinführung

Im Anschluss an die obligaten präklinischen Tests, die in der Regel auch nach dem Europäischen MDD mindestens vier bis fünf Jahre in Anspruch nehmen, folgt dann die klinische Erprobungsphase mit bereits aufgrund der Daten in der „Klinischen Dokumentation“ erteilten CE-Zeichen auf den Medizinprodukten (siehe Abb. 2) sowie nach der Markteinführung die Phase der Marktüberwachung durch Hersteller, Anwender und Behörden (siehe Abb. 4). In den USA werden hierzu in der Regel vor Marktein-

führung eine Reihe (etwa fünf bis 15) von Proben des Materials oder Implantaten mit einer im Einzelfall zu begründenden Genehmigung der hierfür zuständigen Behörde (Institutional Review Board) an geeigneten Patienten angewendet. Erst dann beginnt nach Erteilung der Ausnahmegenehmigung (Investigational Device Exemption) durch die FDA die eigentliche klinische Erprobung in Form einer kontrollierten Studie an mindestens 100 Patienten. Diese Studie wird durch eine unabhängige Kontrollorganisation überwacht (siehe Übersicht bei HEIMANN 2020).

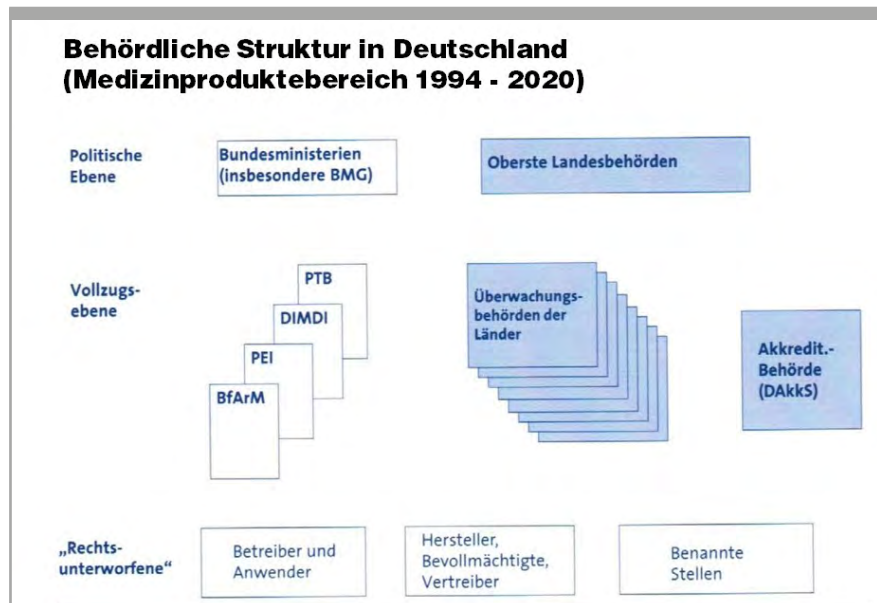


Abb.4

Als Mindestnachbeobachtungszeitraum für die Probanden in der Studie bis zur Möglichkeit der Erteilung der vorläufigen Zulassung (pre-market approval) durch die FDA gelten zwei Jahre. Das gesamte Material der vorklinischen und klinischen Untersuchungen wird danach einem beratenden Gremium akademischer und klinischer Experten auf dem jeweiligen Gebiet (z.B. Gynäkologen oder Gefäßchirurgen) zur Begutachtung vorgelegt. Auf Empfehlung oder Bedenken dieses Gremiums zur Zulassung handelt die FDA, indem sie das Biomaterial - und zwar nur für die geprüfte Indikation - für den klinischen Gebrauch zulässt oder weitere Untersuchungen fordert. Trotz bereits erteilter Zulassung steht es der FDA auch zu, noch Langzeitergebnisse (zwei bis vier Jahre) aus der klinischen Studie zu verlangen.

Auch das Europäische Medizinprodukterecht sieht für die als potentiell riskant bewerteten Klasse IIb und Klasse III Medizinprodukte neuerdings klinische Prüfungen und Langzeitbeobachtungen vor, die in Form der Klinischen Dokumentation vor Erteilung des CE-Zeichens als Voraussetzung der Europäischen

Markteinführung von den benannten Stellen kritisch geprüft und bewertet werden (HAINDL 2011).

Die ab 2021 in Kraft tretende Medical Device Regulation (MDR) werden hier gegenüber den bisherigen Regelungen zur Dokumentation des Wirksamkeitsnachweises von Medizinprodukten nach der Medical Device Directive (MDD) deutlich höhere Anforderungen durch vermehrt nachzuweisende Klinische Studien vor Erteilung von CE-Zeichen bei Klasse IIb und Klasse III-Medizinprodukten einfordern.

In dieser Form der Überprüfung der Konformität mit den Anforderungen des Medizinproduktegesetzes bzw. der Medical Device Rule wird spätestens dann ein vergleichbares Sicherheitsniveau wie mit den FDA-Regulatorien in den USA erzielt, wobei die Zulassungszeiten nach der MDD in der EU bisher häufig kürzer und die Kosten niedriger als in den USA sind (HAINDL 2011).

Die tatsächliche Leistungsfähigkeit von Implantaten außerhalb von solchen „Zulassungs“-Studien an häufig spezialisierten Zentren wie Universitätskliniken lässt sich z.B. Beispiel in der Hüft- und Knieendoprothetik nur über die erzielten

langjährigen Standzeiten und Revisionsraten in Implantateregistern vergleichen (LABEK et al. 2010). Zudem können in der z.B. in der Anfangsphase der Europäischen Medizinprodukte-Gesetzgebung vereinzelt aufgetretene nationale Unterschiede in der Handhabung der Konformitätsprüfungen in den einzelnen EU-Ländern durch den weltweiten Vergleich unterschiedlicher nationaler Registerdaten aufgezeigt werden.

4. Problematik von Langzeitstudien

Die Effektivität (= Wirkungskraft) eines Biomaterials ist dann gegeben, wenn es durch dessen Anwendung zu einer signifikanten Linderung oder Verbesserung des Patientenzustands kommt, oder wenn es bei der Durchführung eines medizinischen oder chirurgischen Eingriffes zufriedenstellende Dienste leistet (BLACK 1988). Die sich aus dieser recht einfach klingenden Definition ergebende Frage nach der konkreten Erfolgsrate bei der Anwendung eines Medizinproduktes stößt bei der Beantwortung jedoch auf eine Reihe methodischer Probleme (KOCK 2020):

1. Von Biomathematikern werden retrospektive klinische Untersuchungen, die erst Jahre nach der Durchführung von Operationen geplant und durchgeführt werden und häufig die einzige Information über den klinischen Verlauf nach Implantation eines Implantates darstellen, als weitgehend ungeeignet zur Bestimmung des Operationserfolges methodisch abgelehnt (HIRCHE und SCHMITT 1986). Der Hauptgrund hierfür ist, dass das Kollektiv der Nachuntersuchten häufig einer Vielzahl unkontrollierbarer Selektionseffekte unterworfen ist. So werden häufig unterschiedliche und zudem unvollständig dokumentierte klinische Schweregrade eines Krankheitsbildes mittels unterschiedlicher Operationstechniken versorgt und auf unterschiedliche Weise nachbehandelt (ROACH et al. 1989). Hinzu kommt, dass die zur Nachuntersuchung erscheinenden Patienten oft eine positive Selektion des Gesamtkollektivs darstellen, da sich unzufriedene Patienten oft an einer anderen Klinik weiterbehandeln lassen.

2. Eine valide Messung der Erfolgsrate bei der klinischen Anwendung eines Biomaterials kann somit nur durch Reduktion jeder der genannten Fehlerquellen und durch Planung prospektiver, bis ins Detail sorgfältig standardisierter Studien gewährleistet werden (LAUPACIS et al. 1989). Dabei sollte bereits bei der Studienplanung, und nicht wie so häufig erst bei der Datenauswertung, ein in der praktischen Studienplanung und -durchführung versierter Biomathematiker konsultiert und eingebunden werden. Nur unter Beachtung statistischer Grundregeln kann schon während der präklinischen und klinischen Untersuchungen der Erfolg eines Medizinproduktes bemessen werden.

Selbstverständlich erfordert eine derartige Studiendurchführung auch einen erheblichen personellen, zeitlichen und materiellen Aufwand und kann oft nur unter großen, oft

unüberwindlichen Schwierigkeiten über lange und sehr lange Zeiträume (z.B. zehn bis 20 Jahre) durchgeführt werden.

5. Vergleich verschiedener Medizinproduktmodelle

Ein Beispiel für die in letzter Zeit zunehmend populär werdende Art von Erfolgskontrolle ist die zur Prognose nach totalem Hüftgelenkersatz seit 1979 durchgeführte Nationalregister Studie in Schweden (AHNFELT et al. 1990). Hierbei wurde die Erfolgsrate von 60 unterschiedlichen Prothesen an der Häufigkeit der erforderlichen operativen Hüftprothesenwechsel ($n = 4.664$) gemessen. Auf diese Weise konnte u.a. ein zuvor unbedenklich erscheinender Prothesentyp als besonders komplikationsträchtig identifiziert werden. Die allein durch den Einsatz dieser ungeeigneten Prothese (1.365 Revisionen bei 5.095 Implantationen in zehn Jahren!) entstandenen Kosten wurden - ohne Berücksichtigung des personellen Schadens - auf 20 Millionen US \$ geschätzt.

Anhand dieses Beispiels kann das Argument, dass Erfolgskontrollen in Form von Multicenterstudien in der Durchführung angesichts der zunehmenden Anwendung von Medizinprodukten zu teuer und unpraktikabel sind, zumindest für die häufigsten Indikationen entkräftet werden. Dass eine Datenerhebung auf freiwilliger Basis zur Qualitätssicherung auch in Deutschland prinzipiell machbar ist, zeigt das nach langem Vorlauf seit 2015 etablierte Nationale Endoprothesenregister und die zunehmende Anzahl (momentan ca. 760 in Deutschland) für die Endoprothetik speziell zertifizierter Endoprothesenzentren.

Trotz dieser einfachen und sehr plausibel klingenden Forderungen an die dokumentierte Leistungsfähigkeit von Medizinprodukten in der Medizin ergibt sich in der Realität häufig das weitgehende Fehlen

von Langzeitstudien über zehn oder 20 Jahre nach der Neueinführung eines Medizinproduktes in die klinische Anwendung. Die Gründe hierfür sind der stetige „evolutionäre“ Wechsel im Implantatdesign-Zyklus und zudem die zunehmende Fluktuation der Anwender in den Kliniken und Praxen gegenüber den häufig über lange Zeitperioden ortstreuen Anwendern z.B. in den Anfangszeiten der Endoprothetik in Europa. So kommt es dann regelmäßig zu einer Vielzahl von Studien mit kurz- und mittelfristigen Ergebnissen z.B. in der Hüft- und Knieendoprothetik mit Standzeiten von drei bis fünf Jahren, ohne dass ausreichend belastbare Daten nach 15, 20 oder mehr Jahren existieren (EVANS et al. 2019; KOCK 2020).

6. Fallanalyse nach Implantatversagen

Als Resultat der rasanten Entwicklung der Medizin werden heutzutage weltweit zwischen fünf bis zehn Millionen metallische, polymere oder keramische Implantate pro Jahr allein in der Traumatologie und Orthopädie verwendet. Die Gesamtmenge aller bisher implantierten Biomaterialien beträgt allein am Bewegungsapparat wahrscheinlich bereits 100 Millionen Stück, von denen wiederum Millionen permanent im Patienten verbleiben (BLACK 1988). Ein wichtiger Schritt zur Verbesserung der augenblicklichen Situation großer Unkenntnis wäre z.B. die systematische Erfassung und Untersuchung möglichst aller Fälle von Materialversagen anhand einheitlicher Untersuchungsprotokolle durch unabhängige Institutionen, die z.B. den etablierten Pathologischen Instituten angegliedert werden könnten. Für derartige spezielle Fragestellungen müssten jedoch die benötigten Anforderungen noch definiert und eine ausreichende Zahl auf dem Gebiet der Implantatforschung qualifi-

zierter Untersucher ausgebildet werden, wie es eine Sicherheitsinitiative der Arbeitsgemeinschaft Endoprothetik (AE) in Deutschland seit längerem fordert. Bisher werden etwa in 90 bis 99 % der Fälle kaum Anstrengungen unternommen, selbst klinisch erfolgreiche Implantate zu untersuchen. Gerade weil sich unser Wissen über Bioverträglichkeit und Materialverschleiß aber hauptsächlich auf Versagensfälle stützt, wäre die systematische Erforschung erfolgreich funktionierender Medizinprodukte zukünftig von großer Wichtigkeit.

7. Nutzen und Risiken von Medizinprodukteregistern

Obwohl das seit 1978 auswertbare Schwedische Prothesenregister die Möglichkeit einer Sicherheitsprüfung mit einer mindestens zehnjährigen Gesamtdauer machbar erscheinen lässt, wird hier doch auch der enorme Aufwand klar, der vor und auch nach der klinischen Einführung eines wirklich neuartigen Medizinproduktes erforderlich ist (MALCHAU et al. 2018). Die daraus resultierenden Finanzierungsprobleme für die Entwicklung und Einführung neuer Biomaterialien sind dabei nur ein Aspekt. Die eventuell hieraus resultierende Unterlassung von Neuentwicklungen wegen fehlender Realisierungschancen könnten bei Verbreitung dieser Standards einerseits zum generellen Problem einer innovativen Biomaterialforschung durch erhöhte Zulassungshürden werden und andererseits zu einer globalen Vereinheitlichung der Medizinprodukte-Anwendung auf bestmöglichem Niveau führen (HEIMANN 2020).

Belegen doch in der Vergangenheit gerade die klinischen Versagensfälle in zahlreichen Ländern und auch in den USA (z.B. Konzept der Flexibilität des Femoralschaftes bei Hüftgelenkprothesen, Konzept der Metallschale bei zementier-

ten Hüftgelenkspfannen, Konzept der porösen Oberfläche bei Hüft- und Kniegelenkprothesen, Konzept der kohlenstoffverstärkten Polyethylen(PCA)-Tibiagelenkflächen, Einführung des neuartigen Knochenzementes Boneloc in Europa, Konzept der Metall-Metall-Gleitpaarungen in der Hüftendoprothetik usw.), dass selbst ein restriktives Zulassungssystem wie in den USA und auch die frühe Einbringung von innovativen Medizinprodukten in Nationale Implantateregister letztlich nicht immer vor gravierenden Fehlschlägen schützen können (Übersichten bei FARO und HUISKES 1992, WALENKAMP et al. 2001, GUENTHER et al. 2012; 2013). Allerdings gelingt es selbst bei einer konsequenten Marktüberwachung im Rahmen von Prothesenregistern häufig bereits erst nach drei- bis fünfjährigen Implantations-Standzeiten derartige Frühversagensfälle mit hinreichender statistischer Sicherheit zu identifizieren und nach entsprechender Verifizierung dieser Resultate adäquat in Kooperation von Anwendern, Aufsichtsbehörden und Herstellern durch gezielt abgestufte Gegenmaßnahmen (z.B. Anwendertraining oder auch einen Prothesen-Rückruf) zu reagieren (FURNES et al. 2001; LUEBBEKE et al. 2017, MALCHAU et al. 2018).

Daher ist die Gemeinschaft der klinischen Anwender nach wie vor zu kritischer Selbstdisziplin und Selbstkontrolle bei der Anwendung von Biomaterialien gemäß den ärztlichen Regeln („Primum nihil nocere“) verpflichtet. Eine bewusst strenge Indikationsstellung (d.h. konsequente Ausschöpfung alternativer und vor allen auch konservativer, nicht-operativer Behandlungsmöglichkeiten) vor Implantation eines in seiner Langzeitwirkung letztlich unbekannten Biomaterials ist daher weiterhin eine unabdingbare Voraussetzung für deren erfolgreiche und effiziente klinische Langzeitanwendung.

Die andere unabdingbare Bedingung für den Langzeiterfolg neuartiger Medizinprodukte ist und bleibt die Intensivierung der interdisziplinären Grundlagenforschung sowie die Weiterentwicklung der vorklinisch und klinisch orientierten Biomaterialforschung in der Medizin. Inwieweit sich die Einführung der neuen Europäischen Medical Device Rule ab Mai 2021 verbessernd auf den derzeitigen Status quo in der vorklinischen und klinischen Medizinproduktesicherheit und Leistungsfähigkeit auswirken wird, bleibt vorerst abzuwarten und wird an anderer Stelle (siehe Teil 2 dieser Arbeit) weiter diskutiert werden.

8. Ausblick

In der klinischen Anwendung von Biomaterialien hat es zweifelsohne seit den 60er Jahren einen weltweiten Siegeszug künstlicher Implantate vor allem in der Orthopädie und Unfallchirurgie gegeben. Mit einer im 21. Jahrhundert weltweit zunehmend alternden Bevölkerung wird sich dieser Trend weiterhin fortsetzen und es existieren langfristig anhaltende, zweifelhafte Wachstumsraten für die globalen Biomaterialien-Märkte (Übersicht bei HEIMANN 2020). Die bisher überwiegend empirische Entwicklung dieser Implantate bedeutet nach Meinung von Experten angesichts der häufig fehlenden Daten und Erkenntnisse über Biomaterialien jedoch auch ein riesiges Experiment unter Beteiligung von Millionen Patienten, das die Lebensdauer der Initiatoren bei weitem überdauern wird (BLACK 1988). Die augenblickliche Situation sei demnach auch bei wohlwollender Betrachtung häufig als experimentell zu bezeichnen, da trotz aller Fortschritte in Forschung und Anwendung von Medizinprodukten weiterhin oft Unsicherheit über die Vorhersage medizinischer und technischer Mängel von innovativen Biomaterialien in der klinischen Anwendung bestehen.

Die heutige Situation, nach einem guten halben Jahrhundert der breiten klinischen Anwendung von Medizinprodukten in der Medizin und zudem 25 Jahre nach der Einführung des europäischen Medical Device Directive (MDD), stellt sich wie folgt dar:

1. Die Einführung des Europäischen Medical Device Directive (MDD) vor nunmehr 25 Jahren hat in Europa wesentlich zur Verbesserung der Medizinproduktesicherheit beigetragen.

2. Trotz aller bisherigen regulatorischen Verbesserungsmaßnahmen bei der Inverkehrbringung neuer Medizinprodukte und trotz der gesetzlichen Auflagen zur Verbesserung der Medizinproduktesicherheit kommt es weiterhin bei der Anwendung von (innovativen) Medi-

zinprodukten zu Vorkommnissen in teils großem und unerwartetem Ausmaß.

3. In zunehmendem Ausmaß werden in Europa die potentiell mit höheren Risiken behafteten Klassen IIb und III nach dem Medizinprodukterecht in Nationalen Implantateregistern langzeitbeobachtet und bei möglichem Funktionsversagen während der klinischen Anwendung werden Versagensgründe (frühestmöglich) erfasst und ausgewertet.

4. Aufgrund der jährlichen Auswertungen dieser Registerdaten zur Marktüberwachung sind Prothesenrückrufe und Einstellungen des Vertriebs unsicherer bzw. wenig leistungsfähig erscheinender Medizinprodukte zunehmend als Folgen der verbesserten Medizinprodukte-Sicherheit erkennbar.

5. Das Europäische Medizinprodukterecht ist den seit langem als Goldstandard bewerteten Regulatorien der FDA in den USA gleichwertig, bedarf aber weiterhin ständiger Erneuerung und Verbesserung, wie sie von der Einführung der neuen Europäischen Medical Device Rule ab 2021 erwartet wird.

6. Ob die ab 2021 europaweit in Kraft tretende, neue Medical Device Regulation (MDR) hier Abhilfe schaffen wird, bleibt abzuwarten.

Literatur

Kann beim Verfasser angefordert werden.

ArztR

Vergütung stationärer medizinischer Reha-Notfallbehandlungen

Urteil des Bundessozialgerichts vom 19.11.2019 - B 1 KR 13/19 R -

Bedarf ein gesetzlich versicherter Patient nicht mehr der stationären Krankenhausbehandlung, wohl aber ohne Behandlungsunterbrechung spezifischer stationärer medizinischer Reha-Leistungen mit laufender ärztlicher Betreuung, liegt ein Notfall bei der Versorgung mit stationären medizinischen Reha-Leistungen vor, wenn der Reha-Träger dennoch keinen Platz für die stationäre Reha zur Verfügung stellt. In diesen Fällen hat das die Notfallbehandlung durchführende Krankenhaus einen Vergütungsanspruch in entsprechender Anwendung des § 76 Abs. 1 Satz 2 SGB V.

Zum Sachverhalt:

1] Die Beteiligten streiten über die Vergütung stationärer Krankenhausbehandlung.

2] Die klagende Trägerin eines nach § 108 SGB V zugelassenen Krankenhauses behandelte den bei der beklagten Krankenkasse Versicherten, der aus der gesetzlichen Renten-

versicherung eine Vollrente wegen Alters bezog, ab 7.12.2009 stationär wegen der Hauptdiagnose (nach ICD-10-GM 2009) J44.12 (Chronische obstruktive Lungenerkrankung mit akuter