

KARDIOTECHNIK

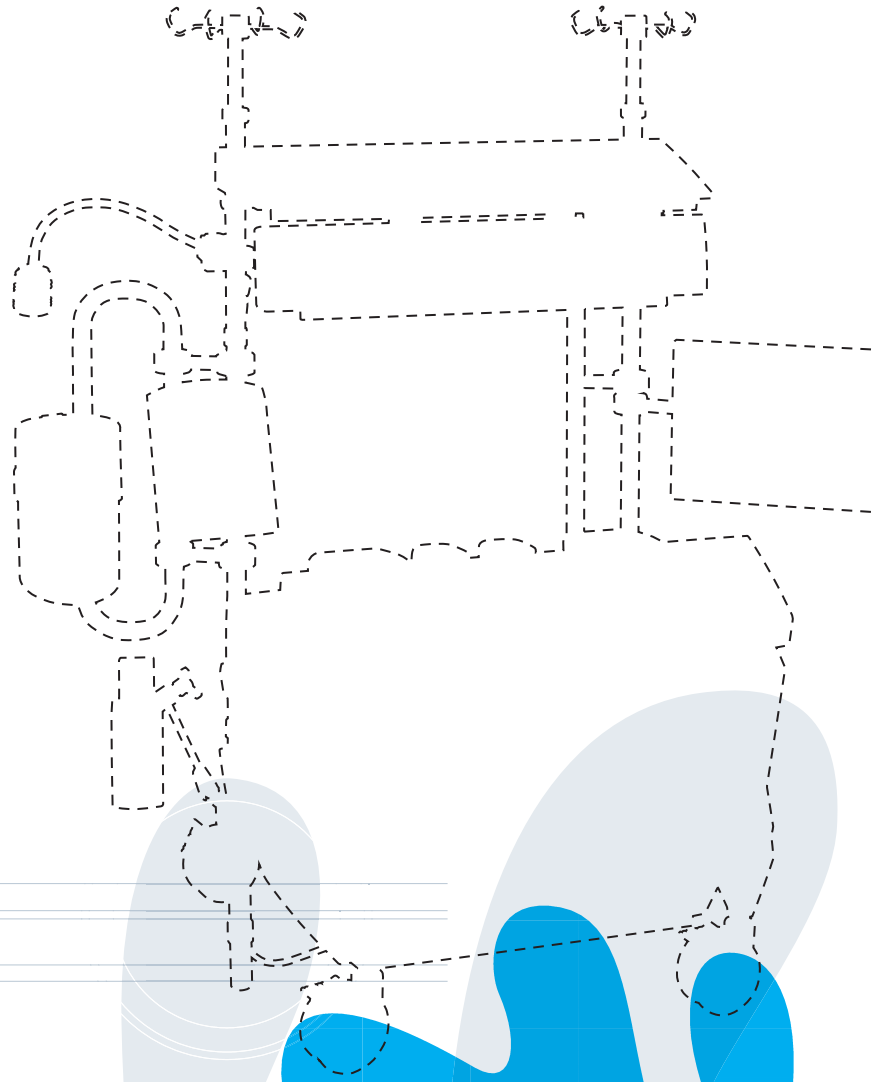
Perfusion · Monitoring · Organprotektion ·
Medizinische Informatik · Elektrostimulation

Offizielles Organ der Deutschen Gesellschaft für Kardiotechnik e. V.

The Official Publication Organ of the German Society for Cardiovascular Engineering

Februar 2010
19. Jahrgang/Heft

1



 **SORIN GROUP**
AT THE HEART OF MEDICAL TECHNOLOGY

ORIGINALARBEITEN **Praktische Durchführung der Myokardprotektion mittels Blutkardioplegie in der Kinderherzchirurgie**

R. Klemm, C. Benk, Ch. Schlensak, F. Beyersdorf

Auswirkungen von optimierten Bypass-Systemen mit retrogradem autologen Priming während der extrakorporalen Zirkulation bei Hochrisikopatienten

T. Dreizler, T. Herbrechtsmeier, F. Born, C. Lipps, O. Schmid, G. Haimerl, C. A. Botha, M. Behrens

Klinische Studien von Medizinprodukten –

Übersicht und Ausblick der aktuellen Gesetzgebung und Normen

N. Volk, C. Klüß



KARDIOTECHNIK

German Journal of Perfusion

Offizielles Organ der Deutschen Gesellschaft für Kardiotechnik e. V.
The Official Publication Organ of the German Society for Cardiovascular Engineering

Heft 1/2010
19. Jahrgang

Herausgeber, Verlag/Editor, Publisher

Kardiotechnik Verwaltungsgesellschaft mbH, D. Lorenz, Bad Nauheim

Mitherausgeber und Redaktion/Co-Editors and Editorial Staff

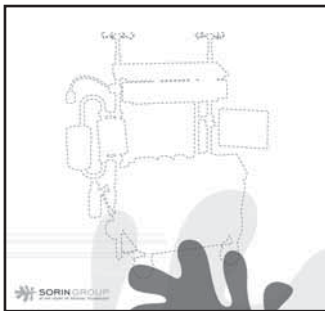
M. Foltan, Regensburg; J. Gehron, Gießen (Schriftleiter); E. Kranke, Würzburg; T. Leusch, Düsseldorf; G. Morche, Hamburg;
A. Vehling, Rottenburg; U. Wolfhard, Essen; M. Wollenschläger, Bad Nauheim. Autorenbetreuung: N. Doetsch, Köln

Wissenschaftlicher Beirat/Editorial Board

A. Bauer, Coswig; C. Benk, Freiburg; M. Beyer, Augsburg; F. Beyersdorf, Freiburg; I. Friedrich, Halle, M. Günnicker, Essen;
G. Haimerl, Villingen-Schwenningen; H. Keller, Frankfurt; K. Klak, Bochum; R. Körfer, Bad Oeynhausen; A. Laczkovics, Bochum;
A. Liebold, Rostock; J. Optenhöfel, Hannover; U. Schirmer, Bad Oeynhausen; F.-X. Schmid, Krefeld; C. Schmid, Regensburg;
A. Thrum, Regensburg

Die Zeitschrift Kardiotechnik veröffentlicht im „Peer-review“-Verfahren Originalartikel, klinische und experimentelle Arbeiten, Fallberichte, Übersichtsreferate, Leserbriefe und Buchbesprechungen aus dem Bereich Perfusion, Monitoring, Organprotektion, Medizinische Informatik und Elektrostimulation.

The German Journal of Perfusion Kardiotechnik is a peer-reviewed journal. It publishes original articles, clinical and experimental papers, case reports, review articles, letters to the editors and book reviews in the field of perfusion, monitoring, organ protection, computer science in medicine and electric stimulation.



HLM-Einzelteile aus den Sorin-Anzeigen der KARDIOTECHNIK 2010 ausschneiden, sammeln und in persönliches Starschnitt-Poster einkleben. Am Jahresende ein Foto Ihres Teams mit dem kompletten Poster an Sorin senden. Die ersten 10 Einsendungen erhalten eine kleine Überraschung. Viel Spaß wünscht Ihre Sorin Group!

Inhalt

	Seite
Editorial	2
Praktische Durchführung der Myokardprotektion mittels Blutkardioplegie in der Kinderherzchirurgie	
<i>R. Klemm, C. Benk, Ch. Schlensak, F. Beyersdorf</i>	3
Auswirkungen von optimierten Bypass-Systemen mit retrogradem autologen Priming während der extrakorporalen Zirkulation bei Hochrisikopatienten	
<i>T. Dreizler, T. Herbrechtsmeier, F. Born, C. Lipps, O. Schmid, G. Haimerl, C. A. Botha, M. Behrens</i>	6
Neues aus der Industrie	11
Klinische Studien von Medizinprodukten – Übersicht und Ausblick der aktuellen Gesetzgebung und Normen	
<i>N. Volk, C. Kliß</i>	12
Das Porträt: MAQUET Cardiovascular GmbH	20
Journal-Club	22
Stellenanzeige	22
Bücherjournal	24
Mitteilungen der DGfK	25
Kongresstermine	26
Impressum	26

Heft 2/2010

Erscheinungstermin
25.5.2010

Einsendeschluss für
● redakt. Beiträge
22.2.2010

● Anzeigenaufträge
22.4.2010

Heft 3/2010

Erscheinungstermin
3.9.2010

Einsendeschluss für
● redakt. Beiträge
28.5.2010

● Anzeigenaufträge
6.8.2010

Redaktion KARDIOTECHNIK
im Internet: <http://www.dgfk.de>

Gelistet und indexiert in:
Current Contents Medizin
EMBASE – Excerpta Medica
SCImago Journal & Country Rank
SCOPUS

Editorial



Liebe Leserinnen
und Leser,

vor Ihnen liegt die erste Ausgabe der KARDIOTECHNIK im 19. Jahrgang. Die Zeitschrift KARDIOTECHNIK ist somit „volljährig“ geworden! Herzliche Glückwünsche.

Der Beruf des Kardiotechnikers bringt es mit sich, dass täglich Medizinprodukte gebraucht werden. Ab dem 21. März 2010 müssen die Hersteller von Medizinprodukten zur CE-Zertifizierung ihrer Produkte wissenschaftlich belegbare Daten liefern, die aus klinischen Studien erhoben wurden. Da auch die Durchführung dieser Studien strengerer Normen unterliegt, sollten alle, die mit Medizinprodukten arbeiten, die deutschen, aber auch die europäischen Qualitätsnormen kennen. Der ausführliche Artikel von Volk und Klüß liefert eine umfassende Kenntnis der aktuellen gesetzlichen Vorgaben und Richtlinien für die Durchführung von klinischen Studien. Daher ist der Artikel nicht nur für den Hersteller eines Medizinproduktes („Sponsor“), sondern auch für die Anwender, die im Sinne eines Prüfers Daten über ein Medizinprodukt sammeln, sehr lesenswert.

Der zweite Artikel widmet sich der Praxis der Myokardprotektion mit Blutkardioplegie nach Buckberg. Dass die kardioplegischen Verfahren gegenüber intermittierendem Klemmen in Hypothermie besonders in der Kinderherzchirurgie überlegen ist, wird in dem Artikel von Benk und anderen vorausgesetzt. Die Arbeit stellt eine praktische Anleitung zur Durchführung der Applikation der Blutkardioplegie nach Buckberg beim Neonaten oder Kind dar und fungiert somit als „Kochbuch“ für diese Technik. Die Freiburger Klinik ver-

fügt immerhin über Erfahrung von mehr als 750 Operationen an Kindern mit dieser Methode in knapp siebeneinhalb Jahren. Der Artikel ist ein schönes Beispiel, wie das praktische Wissen von Kardiotechnikern an Kolleginnen und Kollegen weitergegeben werden kann.

Der letzte Fachartikel hat ebenfalls einen sehr praxisorientierten Ansatz. Hier werden die postoperativen Verläufe von zwei Hochrisikogruppen von 26 bzw. 23 Patienten verglichen. Der Einsatz von miniaturisierten Bypass-Systemen und retrogradem autologen Priming zeigte sich gegenüber der Standardmethode in Hinblick auf mehrere klinische Parameter als überlegen. Der Artikel ist die komprimierte Form einer Diplomarbeit.

Die Redaktion der KARDIOTECHNIK möchte alle Kardiotechnikerinnen und Kardiotechniker ermutigen, dem Beispiel von Herrn Benk und Herrn Dreizler zu folgen und eigene Erfahrungen, Diplom- oder Semesterarbeiten zusammenzufassen und uns zur Veröffentlichung einzureichen.

Viel Spaß beim Lesen der ersten Ausgabe im Jahr 2010!

Priv.-Doz. Dr. med. Ulrich Wolfhard, Essen

Praktische Durchführung der Myokardprotektion mittels Blutkardioplegie in der Kinderherzchirurgie

ZUSAMMENFASSUNG

Durch den Einsatz von kardioplegischen Lösungen können optimale Bedingungen für Operationen am offenen Herzen gewährleistet werden, ohne dass dabei eine postoperative Beeinträchtigung der Myokardfunktion erfolgt. Die Überlegenheit der Blutkardioplegie zur Protektion des Herzens kann heute aufgrund von zahlreichen Studien als gesichert gelten. In verschiedenen Zentren weltweit werden allerdings ganz unterschiedliche Verfahren zur Myokardprotektion eingesetzt. Unser Ziel war es, die Myokardprotektion mittels Blutkardioplegie nach Buckberg bei Neugeborenen, Säuglingen und Kindern technisch zu realisieren.

In unserer Klinik wird bei allen Kinderherzoperationen, bei denen die Aorta abgeklemmt werden muss, ausschließlich Blutkardioplegie verwendet. Zwischen Juli 2001 und Januar 2008 haben wir 754 Kinder mit angeborenen Herzfehlern mit Hilfe der Blutkardioplegie zur Myokardprotektion behandelt.

Unsere Strategie zur Myokardprotektion hat dazu beigetragen, dass in unserer Klinik sehr gute Ergebnisse bei Kinderherzoperationen erzielt werden. Die 30-Tage-Sterblichkeit lag im Untersuchungszeitraum bei 1,9 %. In keinem Fall war die Sterblichkeit auf eine unzureichende Myokardprotektion zurückzuführen. Wir sind davon überzeugt, dass durch unser Blutkardioplegiemanagement mit antegrader und retrograder Applikation die Komplexität der kinderherzchirurgischen Eingriffe unabhängig von der Größe der Patienten in keiner Weise erhöht wird.

SCHLÜSSELWÖRTER

Blutkardioplegie, Herz-Lungen-Maschine, Myokardprotektion, Kinderherzoperation

ABSTRACT

The use of cardioplegia leads to optimal conditions for open-heart surgeries without a postoperative impairment of the patients' myocardial function. The superiority of blood cardioplegia for the protection of the heart is evident today. The goal of this

work was to technically realize the application of blood cardioplegia after Buckberg in newborn, infants and children.

Our strategy for myocardial protection is the application of blood cardioplegia after Buckberg. Therefore we have a modified heart-lung machine (SIII; Stöckert, München) and designed an adjusted, optimized tubing set. With this setup we achieve a very low priming volume of approximately 50 ml for the whole cardioplegia tubing set.

In every cardiac surgery in neonates and children – when we need to clamp the aorta – we use blood cardioplegia. During 07/2001 and 01/2008 we operated 754 children with congenital heart defects. These defects contained the whole spectrum of congenital malformations including the hypoplastic left heart syndrome, the transposition of the great arteries and single ventricles. About half of the patients were at the time of the surgery younger than one year.

Our strategy for myocardial protection by the administration of blood cardioplegia resulted in very good outcomes for our patients. We are confident that our blood cardioplegia management with antegrade and retrograde application doesn't affect the complexity of the surgical interventions independent from the age of the patients.

KEY WORDS

Blood cardioplegia, heart-lung machine, myocardial protection

EINLEITUNG

Durch den Einsatz von kardioplegischen Lösungen können optimale Bedingungen für Operationen am offenen Herzen gewährleistet werden, ohne dass dabei eine postoperative Beeinträchtigung der Myokardfunktion erfolgt.

Ferner wird eine unzureichende Myokardprotektion – trotz der signifikant höheren Ischämietoleranz des kindlichen gegenüber des erwachsenen Myokards – als Hauptgrund für Morbidität und Letalität bei Kinderherzoperationen genannt. [1, 2, 3, 4]

Schon seit zwei Jahrzehnten (Bull et al., 1984) ist erwiesen, dass die Kardioplegie

die Methode der Wahl ist – gegenüber Hypothermie oder intermittierendem Klemmen – zur Protektion des kindlichen Myokards. [1, 5]

Die Überlegenheit der Blutkardioplegie zur Protektion des Herzens kann heute aufgrund von zahlreichen Studien als gesichert gelten. In verschiedenen Zentren weltweit werden allerdings ganz unterschiedliche Verfahren zur Myokardprotektion eingesetzt. [6] Unser Ziel war es, die Myokardprotektion mittels Blutkardioplegie nach Buckberg bei Neugeborenen, Säuglingen und Kindern technisch zu realisieren.

Ziel dieser Arbeit sollte daher nicht die Diskussion über die Überlegenheit der Blutkardioplegie gegenüber anderen Verfahren sein, sondern vielmehr die technische Realisierung der Myokardprotektion mittels Blutkardioplegie nach Buckberg.

MATERIAL UND METHODEN

Konzept der Blutkardioplegie nach Buckberg

Diese Strategie, entwickelt von Buckberg et al., kombiniert die Protektion mittels Hypothermie und Depolarisation des Myokards unter Einsatz von warmer und kalter Blutkardioplegie bei ante- und retrograder Applikation. (Abb. 1)

Das Verfahren ist dabei so auf den chirurgischen Ablauf abgestimmt, dass bei der Kardioplegiegabe die Operation nicht unterbrochen werden muss. Dabei verbleibt das Operationsfeld weitgehend blutleer. Eine Wiedererwärmung des Myokards, unnötige Myokardischämie sowie eine Überdosierung der Kardioplegielösung werden ebenfalls vermieden. [9, 10]

Technische Durchführung von Blutkardioplegie bei Kinderherzoperationen

Unsere Strategie zur Myokardprotektion bei Kinderherzoperationen umfasst die intermittierende Gabe von kalter blutkardioplegischer Lösung nach Buckberg.

Die kardioplegische Lösung besteht zu 4 Teilen aus oxygeniertem Blut und einem Teil aus kristalloider Lösung. Nach einer initialen Gabe von Blutkardioplegie über die Aortenwurzel wird kalte Blutkardiople-

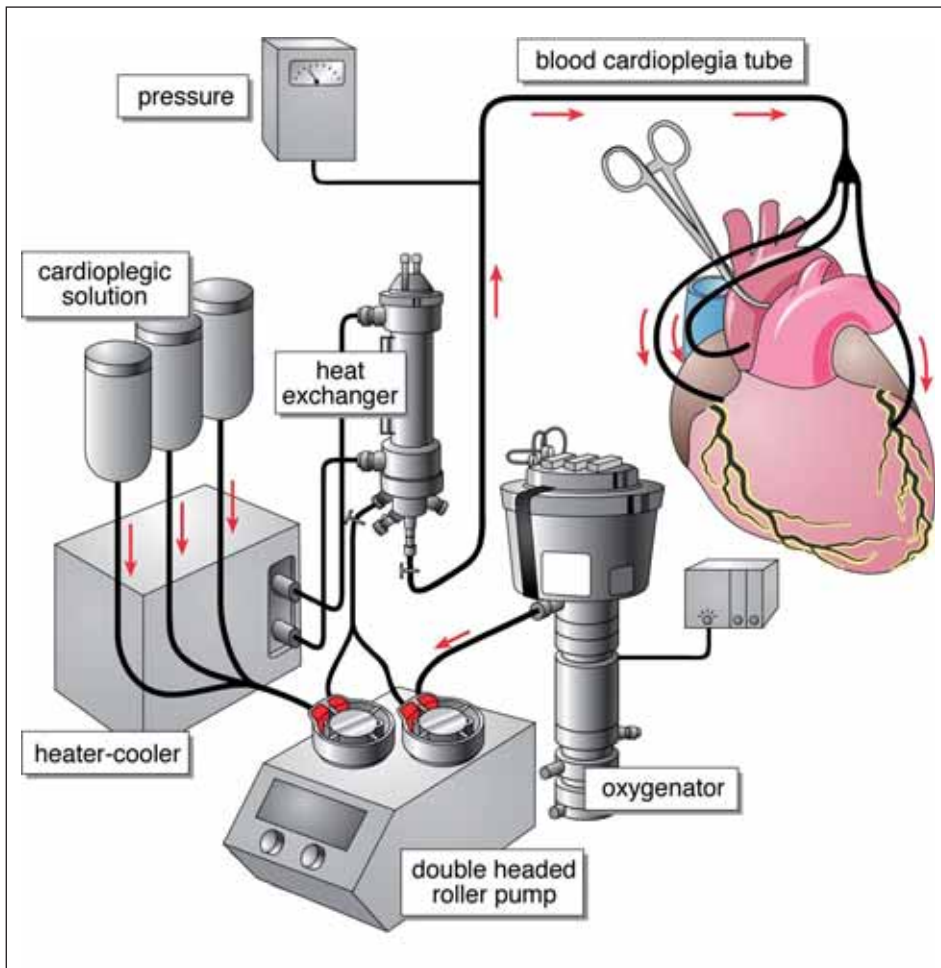


Abb. 1: Ante- bzw. retrograde Applikation der Blutkardioplegie

gie (~4 °C) alle 20 min über den Koronarsinus appliziert, wenn die Aortenklemmzeit länger als 30 min andauert. [12] Für die Induktion des Herzstillstands (initiale Gabe) werden 30 ml Blutkardioplegie pro kg/Körpergewicht (KG), für die Reinfusionen 10 ml Blutkardioplegie pro kg/KG appliziert. Während der Gabe von Kardioplegie soll der Druck in der Aortenwurzel

80 mmHg und im Koronarsinus 50 mmHg nicht übersteigen (siehe Tab. 1). Wenn die Aortenklemmzeit länger als 60 min dauert, wird vor dem Wiedereröffnen der Aortenklammer ein „Hot Shot“ (terminale, warme Reperfusion, 37 °C, 10 ml/kg KG) über den Koronarsinus infundiert. [11]

Die Schlauchkonfiguration unseres Setups wurde unserer modifizierten Kinder-

Kardioplegielösung	Menge	Infusionsdruck	Funktion
Kalte Induktion	30 ml/kg KG	< 80 mmHg (gemessen in der Aortenwurzel)	initiale Induktion des Herzstillstandes
Kalte Reinfusionen	10 ml/kg KG	< 50 mmHg (gemessen an der Spitze des retrograden Katheters)	Aufrechterhaltung des Herzstillstandes und der Hypothermie; Infusionen im Abstand von 20 Minuten
Warme Reperfusion („hot shot“)	10 ml/kg KG	< 50 mmHg (gemessen an der Spitze des retrograden Katheters)	bei Erwachsenen üblich, wird bei Kindern seltener durchgeführt. Neuere Untersuchungen weisen aber auf einen Benefit der warmen Reperfusion bei zyanotischen Kindern hin, insbesondere bei längeren Ischämiezeiten [11]

Tab. 1: Empfehlungen für die Applikation von Blutkardioplegie bei herzchirurgischen Operationen bei Kindern und Neonaten

Herz-Lungen-Maschine SIII (Stöckert, München) mit ausgelagerten Pumpenköpfen angepasst und erzielt eine sehr geringe Primingmenge von ca. 50 ml für das gesamte Kardioplegieset.

ERGEBNISSE

Technische Realisierung der Myokardprotektion mittels Blutkardioplegie nach Buckberg

Die Blutkardioplegie – auch bei Kindern – wird direkt über die Herz-Lungen-Maschine appliziert, wobei die wichtigsten Anforderungen an das Kardioplegieset folgende darstellen:

- sehr kleines Primingvolumen und sehr kleine Oberfläche
 - Wärmetauscher mit integrierter Blasenfalle und exzellenter Kühlleistung
 - Anschlussmöglichkeiten für sehr kleine Schläuche (1/8")
 - volumengenaue, fluss- und druckkontrollierte Applikation
 - schnelle Rücknahme des Füllvolumens
- Zur Realisierung dieser Anforderungen wird folgendes Setup verwendet:
- Wärmetauscher CSC 14 (30 ml Priming, leistungsstark [bis 2500 ml/min], integrierte Blasenfalle)
 - Schlauchsystem (Pumpensegmente 3/16" aus Silikon [3,7 ml/U], 1/8" oder 3,5x5,5-mm-Schlauch [~8 ml/m])
 - Drucksensor (zur Überwachung des Liniendrucks, zur Überwachung des Drucks in der Aortenwurzel sowie des Koronarsinus)
 - Temperatursensor

Mit diesem in Abbildung 2 dargestellten Setup sowie der modifizierten Kinder-HLM (SIII, Stöckert, München) mit ausgelagerten Pumpenköpfen und einer optimierten Schlauchkonfiguration wird eine Primingmenge von ~50 ml für das gesamte Kardioplegieset erreicht.

Da an der Herz-Lungen-Maschine SIII keine Voreinstellungen für 3/16"-Pumpensegmente vorgesehen ist, muss für die Pumpenkonfiguration eine spezielle, freie Schlauchkonfiguration mit 3,7 ml/Umdrehung eingestellt werden.

Für spezielle Konfigurationen wie z. B. die Integration eines Leukozytenfilters bei Herztransplantationen sind vor dem Wärmetauscher entsprechende Konnektionsmöglichkeiten für einen Filter vorhanden (siehe Abb. 2).

Zur ante-, retrograden sowie selektiven Applikation werden folgende Kanülen eingesetzt:

- antegrade Kardioplegienadel, 4 Fr, Fa. Medtronic (USA)



Abb. 2: Freiburger Kinder-Kardioplegieset

- retrograder Kardioplegiekatheter 6 Fr. bzw. 9 Fr., Fa. Medtronic (USA) bzw. Fa. Edwards Lifesciences (USA)
- „Oliven“ zur selektiven Perfusion der Koronarostien, 2 bis 5 mm, Fa. Medtronic (USA)

Demografische Daten

In unserer Klinik wird bei allen Kinderherzoperationen, bei denen die Aorta abgeklemmt werden muss, ausschließlich Blutkardioplegie nach Buckberg verwendet. Dabei wird die Kardioplegie immer direkt über die Herz-Lungen-Maschine appliziert.

Zwischen Juli 2001 und Januar 2008 haben wir 754 Kinder mit angeborenen Herzfehlern mit Hilfe der Blutkardioplegie zur Myokardprotektion behandelt.

Die Herzfehler umfassten das gesamte Spektrum angeborener Vitien einschließlich dem hypoplastischen Linksherzsyndrom (HLHS), der Transposition der großen Gefäße (TGA), dem Vorliegen eines Single Ventrikels usw. Knapp die Hälfte der Kinder (n = 361/48 %) war zum Zeitpunkt der Operation jünger als 1 Jahr.

Unsere Strategie zur Myokardprotektion hat dazu beigetragen, dass in unserer Klinik überdurchschnittlich gute Ergebnisse bei Kinderherzoperationen erzielt werden. Die 30-Tage-Sterblichkeit lag im Untersuchungszeitraum bei 1,9 %. In keinem Fall war die Sterblichkeit auf eine unzureichende Myokardprotektion zurückzuführen. Wir sind davon überzeugt, dass durch unser Blutkardioplegiemanagement mit antegrader und retrograder Applikation die

Komplexität der kinderherzchirurgischen Eingriffe unabhängig von der Größe der Patienten in keiner Weise erhöht wird.

ZUSAMMENFASSUNG

Die Applikation von Blutkardioplegie über die Herz-Lungen-Maschine ist mit entsprechender Schlauch- und Pumpenkonfiguration technisch durchaus zu realisieren. Kleine Systemkomponenten sowie intelligente Schlauchführungen tragen zu einem sehr geringen Primingvolumen bei.

Um das Primingvolumen sowie die Fremdoberfläche weiter zu minimieren, wären allerdings direkt an Neonaten, Säuglinge und Kinder angepasste Systemkomponenten durchaus wünschenswert. So existiert beispielsweise kein „Kinder-Wärmetauscher“. Der kleinste kommerziell erhältliche Wärmetauscher (CSC 14, Sorin, Italien) ist mit einem Leistungsbereich von bis zu 2500 ml/min weit über den bei Kinderherzoperationen realistischen Flussbereich (normal: bis maximal 200 ml/min) einsetzbar und damit extrem überdimensioniert.

Sicherlich muss auch noch erwähnt werden, dass es trotz der überzeugenden Ergebnisse in unserer Klinik bis heute keinerlei klinische Evidenz für den Vorteil eines Kardioplegieverfahrens gegenüber anderen bei kinderherzchirurgischen Operationen gibt. Als mögliche Gründe spielen die chirurgischen Techniken selber, die Dauer der Operation sowie die Qualität der postoperativen Versorgung eine wichtige Rolle. [14–17]

LITERATUR

- [1] Bull C, Cooper J, Stark J: Cardioplegic protection of the child's heart. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1984; 88: 287–293
- [2] Allen BS, Barth MJ, Ilbawi MN: Pediatric myocardial protection: an overview. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 2001; 13: 56–72
- [3] Young JN, Choy IO, Silva NK et al: Antegrade cold blood cardioplegia is not demonstrably advantageous over cold crystalloid cardioplegia in surgery for congenital heart disease. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1997; 114: 1002–1008
- [4] Yano Y, Braimbridge MV, Hearse DJ: Protection of the pediatric myocardium. Differential susceptibility to ischemic injury of the neonatal rat heart. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1987; 94: 887–896
- [5] Bigelow WG, Lindsay WK, Greenwood WF: Hypothermia: Its possible role in cardiac surgery. An investigation of factors governing survival in dogs at low body temperatures. *Ann Surg* 1950; 132: 849
- [6] Doenst T, Schlensak C, Beyersdorf F: Cardioplegia in pediatric cardiac surgery: do we believe in magic? *Ann Thorac Surg* 2003; 75: 1668–1677
- [7] Beyersdorf F, Buckberg GD: Myocardial protection with blood cardioplegia during

valve operations. *J Heart Valve Dis* 1994; 3(4): 388–403

[8] Castaneda AR, Jonas RA, Mayer JE, Hanley FL: Myocardial preservation in the immature heart. In: Castaneda AR, Jonas RA, Mayer JE, Hanley FL: *Cardiac surgery of the neonate and infant*. WB Saunders, 6th ed. Philadelphia 1994: 41–54

[9] Buckberg GD: Myocardial Protection: An overview. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 1993; 5: 98–106

[10] Buckberg GD: Update on current techniques of myocardial protection. *Ann Thorac Surg* 1995; 60: 805–814

[11] Modi P, Suleiman MS, Reeves B, Pawade A, Parry AJ, Angelini GD et al: Myocardial metabolic changes during pediatric cardiac surgery: a randomized study of 3 cardioplegic techniques. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2004; 128: 67–75

[12] Corno AF, Bethencourt DM, Laks H et al: Myocardial protection in the neonatal heart. A comparison of topical hypothermia and crystalloid and blood cardioplegic solutions. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1987; 93: 163–172

[13] Pearl JM, Hiramoto J, Laks H et al: Fumarate-enriched blood cardioplegia results in complete functional recovery of immature myocardium. *Ann Thorac Surg* 1994; 57: 1636–1641

[14] Julia P, Young HH, Buckberg GD et al: Studies of myocardial protection in the immature heart. IV. Improved tolerance of immature myocardium to hypoxia and ischemia by intravenous metabolic support. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1991; 101: 23–32

[15] Bove EL, Stammers AH: Recovery of left ventricular function after hypothermic global ischemia. Age-related differences in the isolated working rabbit heart. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1986; 91: 115–122

[16] Karck M, Ziemer G, Haverich A: Myocardial protection in chronic volume-overload hypertrophy of immature rat hearts. *Eur J Cardiothorac Surg* 1996; 10: 690–698

[17] Bolling K, Kronon M, Allen BS et al: Myocardial protection in normal and hypoxically stressed neonatal hearts: the superiority of blood versus crystalloid cardioplegia. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1997; 113: 994–1003

Dipl.-Ing. (FH) Rolf Klemm
 Universitätsklinikum Freiburg
 Abt. für Herz- und Gefäßchirurgie
 Hugstetter Str. 55
 79106 Freiburg
 rolf.klemm@uniklinik-freiburg.de

T. Dreizler, T. Herbrechtsmeier¹, F. Born,
C. Lipps, O. Schmid, G. Haimerl¹,
C. A. Botha, M. Behrens

Herzzentrum Bodensee Konstanz
(Chefärzte: Dr. M. Behrens, C. A. Botha)

¹Zentrum für Angewandte Simulation,
University Campus Villingen-Schwenningen,
Hochschule Furtwangen
(Leiter: Prof. Dr. Gerd Haimerl)

Auswirkungen von optimierten Bypass-Systemen mit retrogradem autologen Priming während der extrakorporalen Zirkulation bei Hochrisikopatienten

ZUSAMMENFASSUNG

Die vorliegende Untersuchung wurde im Rahmen einer Diplomarbeit im Jahr 2008 vorgelegt und erscheint jetzt in kompakter Form. Es wurde vermutet, dass sich unter Einsatz eines minimierten Bypass-Systems in Kombination mit retrogradem autologen Priming (RAP) postoperative Schäden für Hochrisikopatienten minimieren lassen. Ziel war es herauszufinden, wie sich eine solche Systemkonfiguration in der extrakorporalen Zirkulation (EKZ) auf die Patienten auswirkt.

23 Hochrisikopatienten aus dem Jahr 2008, bei denen ein minimiertes offenes System unter Anwendung von retrogradem autologen Priming (= RAP-Gruppe) zur Anwendung kam, wurden mit einer historischen Gruppe von 26 Hochrisikopatienten aus dem Jahr 2003, bei denen die Perfusion mit dem damaligen offenen Standardsystem (= Standard-Gruppe) erfolgte, verglichen. Die Definition des Risikos erfolgte nach euroSCORE.

Bei der statistischen Auswertung wurde ersichtlich, dass bei der Patientengruppe, welche mit dem minimierten offenen System und RAP behandelt wurde, eine signifikant geringere Fremdblutgabe erforderlich war. Auch die Nachblutung war signifikant niedriger und die Nachbeatmungsdauer sowie die Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation gingen im Vergleich mit der Standard-Gruppe ebenfalls zurück.

SCHLÜSSELWÖRTER

Hämodilution, Hochrisikopatienten, euroSCORE, retrogrades autologes Priming, SIRS, Fremdblutgabe

ABSTRACT

This study was part of a thesis submitted in 2008 and now appears in a condensed form. It has been suggested that the use of a minimized bypass system in combination with Retrograde Autologous Priming (RAP) can

reduce the postoperative damage in high-risk patients. The aim was to find out how such a system in the Extracorporeal Circulation (ECC) has impact on high-risk patients.

23 high-risk patients from the year 2008, in which we operated with a minimized open system with Retrograde Autologous Priming (RAP group) compared with a historical group of 26 high-risk patients from the year 2003, in which we used the open standard system (standard group). The definition of risk was based on euroSCORE.

The statistical analysis revealed that the patient group which has been treated with the minimized open system and RAP had significantly lower consumption of Red Packed Cells. Haemorrhage was significantly lower than in the standard group. The length of stay in intensive care and the duration of ventilation also decreased.

KEY WORDS

Haemodilution, high-risk patients, euroSCORE, Retrograde Autologous Priming, SIRS, Red Packed Cell Consumption

EINLEITUNG

Zu den negativen Effekten der EKZ für den Patienten gehört u. a. die Ausbildung einer komplexen systemischen inflammatorischen Reaktion (SIRS). Klinisch handelt es sich dabei in den allermeisten Fällen um eine vorübergehende Erscheinung. Bei manchen Patienten jedoch manifestiert sich SIRS zu einer komplexeren Störung eines oder mehrerer Organe [11].

Als eine der Ursachen gilt der Kontakt des menschlichen Blutes mit der Fremdoberfläche des extrakorporalen Systems, der Blut-Luft-Kontakt und die mechanische Beanspruchung des Blutes während der Perfusion.

In den letzten Jahren wurden Versuche unternommen, die negativen Einflüsse der EKZ zu minimieren. Ein vielversprechender Weg wurde durch die Entwicklung von

miniaturisierten geschlossenen EKZ-Systemen eingeschlagen.

Die Minimierung der extrakorporalen Systeme kann auf zweierlei Weise erfolgen: einerseits durch kleinere Komponenten und andererseits durch Weglassen nichtessenzieller Komponenten. Im letzten Fall ist das MECC-System zu erwähnen, das kein Reservoir und keine direkten Reinfusionssauger besitzt.

Frühere Diskussionen beschäftigten sich auch mit der Frage der Kostenersparnis in der Anschaffung der kleineren Bypass-Systeme [22]. Diese geringe oder gar nicht vorhandene Kostenersparnis ist jedoch nicht das primäre Ziel dieser Systeme. Vielmehr zeigen solche Systeme ihren Nutzen bei der Reduzierung der sekundären Kosten, die in der folgenden Krankenhausbehandlung entstehen (z. B. Fremdblutverbrauch, Dauer des Hospitalaufenthalts).

Im Herzzentrum Bodensee beschäftigt man sich seit Jahren mit der Minimierung von EKZ-Systemen [5, 10]. Dies führt zu einer fortlaufenden Reduktion des Primings und der Fremdoberfläche.

Ein Produkt dieser Bemühungen ist die Entwicklung eines minimierten geschlossenen Bypass-Systems (Primini). Es vereint die Sicherheit eines Standard-Bypass-Systems mit den Vorteilen eines minimierten Bypass-Systems [5].

Die Entwicklung und Anwendung des Primini-Systems führte zur Übertragung von Bestandteilen des Mini-Bypass-Systems auf das Standard-Perfusionssystem [6, 10]. Die Anwendung von RAP wurde so auf die Standard-Perfusion adaptiert.

Es muss jedoch deutlich unterschieden werden zwischen einem klassischen Mini-Bypass-System und dem hier vorgestellten Setup. Mini-Bypass-Systeme sind zu definieren mit verkleinerten Schlauchlängen und -durchmessern, der Verwendung einer Zentrifugalpumpe, der Vermeidung eines Reservoirs kombiniert mit Saugerblutse-

paration und damit Vermeidung von Blut-Luft-Kontakt.

Bei der Anwendung von RAP wird die Priminglösung durch das patienteneigene Blut aus dem Schlauchkreislauf verdrängt und durch ein sehr langsames Anfahren der Herz-Lungen-Maschine in einen Blut-leerbeutel gepumpt [8]. Erst danach wird die EKZ aufgenommen. Das Verfahren ist keinesfalls neu, sondern wird seit den 60er Jahren immer wieder angewendet und publiziert [19].

Die Reduktion des Schlauchsystems und der kristalloiden Primingvolumina ergibt eine Verringerung von SIRS. Daraus ist eine Verbesserung der allgemeinen Organfunktionen zu erwarten, die zu einer rascheren postoperativen Mobilisierung und kürzeren Verweildauer der Patienten führen [1, 8, 13] (Abb. 1).

In dieser Untersuchung soll auf die Auswirkung von minimierten offenen Bypass-Systemen mit retrogradem autologen Priming (RAP) im Vergleich zu Standard-Bypass-Systemen der extrakorporalen Zirkulation eingegangen werden. Insbesondere soll der postoperative Zustand von Hochrisikopatienten untersucht werden.

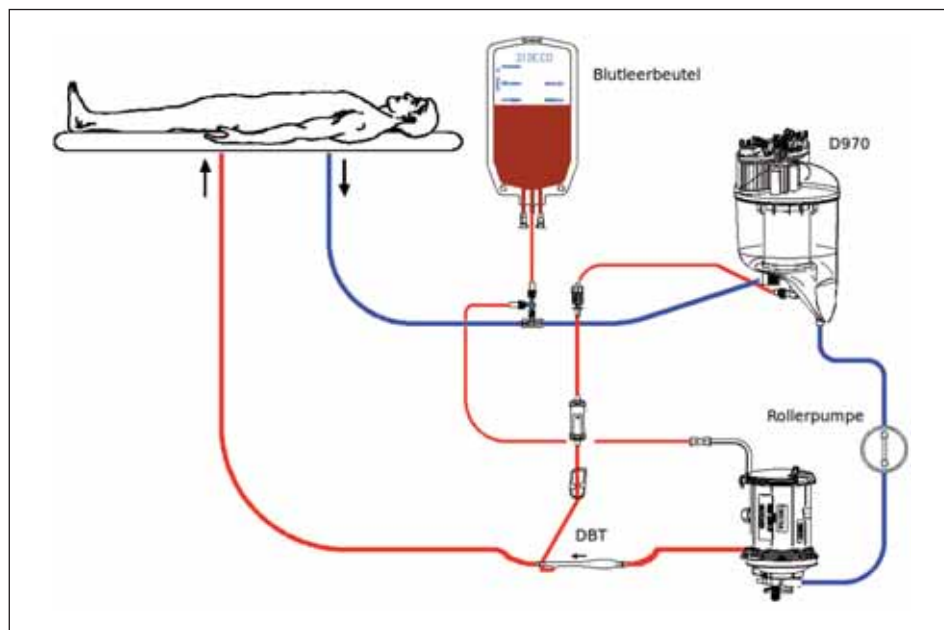


Abb. 1: Schema RAP-Anwendung

MATERIAL UND METHODEN

Für diese Untersuchung wurden ausschließlich Hochrisikopatienten retrospektiv ausgewählt. Zur Definition des Risikos wurde euroSCORE eingesetzt. Dieser sollte bei den Patienten ≥ 6 sein. Es wurden zwei Gruppen von Patienten für die statistischen Erhebungen selektiert. Die RAP-Gruppe mit insgesamt 23 Patienten, welche sich im Jahr 2008 einem kardiochirurgischen Eingriff unterzogen, sowie eine historische

Standard-Gruppe (Vergleichsgruppe) mit 26 Patienten aus dem Jahr 2003.

Ausgeschlossen wurden Patienten mit Diabetes mellitus sowie Hypothermie an der HLM (Kühlen unter $34\text{ }^{\circ}\text{C}$). Die Auswertung wurde anonym vorgenommen (Tab. 1).

Als einfließende Parameter wurden der euroSCORE, Laborwerte, Nachblutungsmenge, Nachbeatmungszeit und der Fremdblutverbrauch ausgewählt.

Von den Patienten wurden folgende Variablen untersucht:

- Hämoglobin (Hb): präoperativ, intraoperativ (niedrigster Wert an der HLM), postoperativ, 1. Tag, 2. Tag, 3. Tag
- Thrombozyten: präoperativ, postoperativ, 1. Tag, 2. Tag, 3. Tag
- Fibrinogen: präoperativ, postoperativ, 1. Tag, 2. Tag, 3. Tag
- Leukozyten: präoperativ, postoperativ, 1. Tag, 2. Tag, 3. Tag
- Kreatinin: präoperativ, postoperativ, 1. Tag, 2. Tag, 3. Tag
- Postoperative Nachblutungsmenge (24 h)
- Nachbeatmung
- Fremdblutbedarf während des gesamten Aufenthalts

Klassifizierung der Patienten in bestimmte Risikogruppen möglich. 2003 veröffentlichte Roques [21] eine veränderte Version des euroSCORE („logistic euroSCORE“). Dieser soll eine exaktere Einschätzung der Mortalität, besonders bei Patienten in der Hochrisikogruppe, ermöglichen.

Für die Auswertung wurde das Softwareprogramm Microsoft Excel verwendet. Es kamen die Mittelwert- sowie Medianfunktionen sowie statistische Funktionen wie STABW für die Standardabweichungsberechnung zum Einsatz.

Die Signifikanzen wurden mit dem zweiseitigen Student's t-Test für unabhängige Stichproben ermittelt (Mittelwertvergleich zweier normalverteilter Grundgesamtheiten). Die Signifikanzgrenze wurde mit $p = 0,05$ definiert.

HLM-AUSSTATTUNG STANDARDGRUPPE

Es handelt sich dabei um das im Jahr 2003 als Standard verwendete EKZ-System. Es beinhaltet ein venöses Einkammerreservoir (Monolyth-Reservoir, Sorin) mit einem venösen $1/2$ "-Rücklauf. Die verwendeten Oxygenatoren waren in Abhängigkeit des mit der Formel nach Du Bois errechneten Patientenflusses entweder Avant- ($> 5,0\text{ l/min}$) oder EOS-Oxygenator ($< 5,0\text{ l/min}$) (Sorin Group). Nach dem Oxygenator befand sich der arterielle Filter der Firma Pall. Das mittlere Primingvolumen betrug $1310\text{ ml} \pm 87\text{ ml}$. Das Priming setzte sich aus Ringerlösung 500 ml , HAES 6% 500 ml , Mannitol 200 ml sowie Trasyolol 100 ml ($1.000.000\text{ KIE}$) zusammen. Es beinhaltete weiterhin Heparin 10.000 IE und Prednisolon 500 mg .

HLM-AUSSTATTUNG RAP-GRUPPE

Es handelt sich dabei um das im Jahr 2008 als Standard verwendete EKZ-System. Es beinhaltet ein venöses Zweikammerreservoir (D-970, Dideco) mit einem venösen $3/8$ "-Rücklauf. Die verwendeten Oxygenatoren sind in Abhängigkeit des mit der Formel nach Du Bois errechneten Patientenflusses entweder Avant- ($> 5,0\text{ l/min}$) oder EOS-Oxygenator ($< 5,0\text{ l/min}$) (Sorin Group). Nach dem Oxygenator wird die dynamische Blasenfalle (DBT, Fa. Kardialgut) anstelle eines arteriellen Filters eingesetzt [14]. Das mittlere Primingvolumen beträgt $535\text{ ml} \pm 187\text{ ml}$. Das Priming vor der Anwendung von RAP beträgt in Abhängigkeit vom eingesetzten Oxygenatortyp zwischen 750 und 850 ml . Es setzt sich aus Ringerlösung $300/325\text{ ml}$, HAES 6% $300/325\text{ ml}$, Mannitol $150/200\text{ ml}$ zu-

	Standard-Gruppe	RAP-Gruppe	
Alter	74,81 ± 8,23 Jahre	78,35 ± 8,07 Jahre	n. s.
Geschlecht	56% ♂ / 44 % ♀	71% ♂ / 29 % ♀	
KOF	1,75 ± 0,39 m ²	1,86 ± 0,19 m ²	n. s.
BMI	26,2 ± 3,8	26,3 ± 4,6	n. s.
euroSCORE	8,31 ± 2,41	8,96 ± 3,3	n. s.
EKZ-Dauer	109,35 ± 46,21 min	119,12 ± 30,6 min	n. s.
Klemmzeit	80,77 ± 39,92 min	84,52 ± 23,34 min	n. s.
Primingvolumen	1310 ± 87 ml	535 ± 187 ml	< 0,001
n =	26	23	

Tab. 1: Demografische, operative und postoperative Patientendaten

	RAP	Standard	p
ICU (Tage)	2,35	5,43	< 0,01
Blutung 24 h (ml)	290	565,77	< 0,01
Fremdblutgabe (Unit)	1,17	2,71	< 0,05
Nachbeatmung (h)	9,17	11	n. s. (p = 0,06)

Tab. 2: Übersicht postoperative Werte

sammen. Heparin 10.000 IE, Prednisolon 500 mg und Tranexamsäure 500 mg werden nach Beendigung des RAP-Vorgangs zugespritzt. Die Heparinmenge im Priming reduziert sich durch RAP auf die Hälfte (ca. 5.000 IE). Die ACT-Werte werden an der Perfusion über 400 sec gehalten.

Zur Unterstützung der venösen Drainage wird optional Sog (VAVD) eingesetzt [3], der aber -30 bis -40 mmHg nicht übersteigt. Der venöse Rücklauf wird komplett luftfrei an die venöse Kanüle konnektiert [16]. Während der Perfusion wird Saugerblutseparation angewandt [4].

ERGEBNISSE

Insgesamt waren die Patienten der RAP-Gruppe mit einem etwas höheren euroSCORE-Ranking einem höheren Gesamtrisiko ausgesetzt, das jedoch nicht signifikant war (Tab. 1). Es wird ersichtlich, dass Patienten aus der RAP-Gruppe einen deutlich geringeren Fremdblutbedarf hatten (s. Tab. 2). Dieser Unterschied war signifikant (p = 0,03). Interessant hierbei auch der signifikant höhere Hb-Wert in der Standard-Gruppe am 3. postoperativen Tag (Abb. 2). Der Hb-Verlauf der beiden Vergleichsgruppen bewegt sich die Tage davor auf fast gleichem, signifikanzlosem Niveau.

Die postoperative Beatmungsdauer ging zurück, wies aber keine Signifikanz auf (p = 0,06) (s. Tab. 2). Die Standard-Gruppe hatte eine 19 % längere Beatmungsdauer als die RAP-Gruppe. Die ICU-Tage gingen deutlich zurück (p = < 0,01)(s. Tab. 2). In der Standard-Gruppe war der Intensivaufenthalt mehr als doppelt so lang als in

der RAP-Gruppe. Die untersuchten Nachblutungsmengen zeigten ebenfalls signifikante Unterschiede (p = < 0,01)(s. Tab. 2).

Der Leukozytenverlauf zeigt Unterschiede auf, die jedoch nicht signifikant sind (3. Tag p = 0,07) (Abb. 3). Beim Thrombozyten- (Abb. 4), Fibrinogen- (Abb. 5) und Kreatininverlauf (Abb. 6) ist kein Unterschied festzustellen.

DISKUSSION

RAP ist eine gut durchführbare und für den Patienten sichere Methode zur Reduktion des Primingvolumens. Der bei Aufnahme der Perfusion oft folgende Einbruch des arteriellen Blutdrucks, der durch die Gabe von kreislaufwirksamen Medikamenten bekämpft werden muss, wird bei RAP durch die hohe Viskosität des „Primings“ aufgehoben. Bei internen Mikroblasenmessungen konnten wir zudem sehen, dass unter RAP die zu Beginn der Perfusion normalerweise entstehende hohe Anzahl an Mikroblasen entfällt.

Die Hauptvorteile von RAP liegen jedoch in der Reduzierung des Primings und dem damit verbundenen sinkenden Verbrauch von allogenen Blutkonserven. Die anderen untersuchten Laborwerte blieben in dieser Studie nahezu unverändert gleich mit den Werten aus 2003. Durch den im Schnitt

höheren Hämoglobinwert sinkt auch die Nachblutungsmenge. Mit dem Absinken der Blutungsmengen kann auch früher extubiert werden und der Gesamtaufenthalt auf der Intensivstation geht dadurch zurück. Die geringere Fremdoberfläche, die geringere mechanische Beanspruchung des Blutes, die Reduktion der Mikroblasenaktivität tun ein Übriges zur Verminderung des SIRS [11].

Eine Studie von Scott, Seifert et al. [24] mit 1746 Patienten ergab, dass sich die postoperative Beatmungsdauer nach kardiochirurgischen Eingriffen bei Patienten mit Fremdbluttransfusionen beinahe verdoppelt. Transfundierte Patienten hatten im Vergleich zu nicht transfundierten Patienten einen längeren Aufenthalt auf der Intensivstation. Basran, Frumento et al. [2] untersuchten Patienten, die sich einer Reoperation unterzogen, und wiesen eine höhere Mortalität und Komplikationsrate nach, wenn Patienten Fremdblut erhielten. Zudem konnten sie einen signifikanten Anstieg der Komplikations- und Sterberate in Abhängigkeit vom Alter der Blutkonserven zeigen. In einer Studie von Bueter, Thalheimer et al. [7] wurde Transfusion Related Acute Lung Injury (TRALI) als Folge von Fremdbluttransfusionen festgestellt.

Zelinka, Ryan et al. [26] bewiesen bereits 1998, dass bei Patienten an der Herz-Lungen-Maschine, bei denen statt kristalloidem Priming RAP angewendet wurde, der Hämoglobinwert nicht den gleichen Schwankungen unterliegt wie bei einer Standard-EKZ. Unter Einsatz von RAP und deren Folgen – der verminderten Hämodilution – besteht ein geringerer Transfusionsbedarf an Fremdblut. Balachandran, Cross et al. [1] sowie Rosengart, De Bois et al. [20] weisen einen signifikant geringeren Fremdblutbedarf unter der Anwendung von RAP nach.

Der Einsatz von retrogradem autologen Priming kann auch die signifikant niedri-

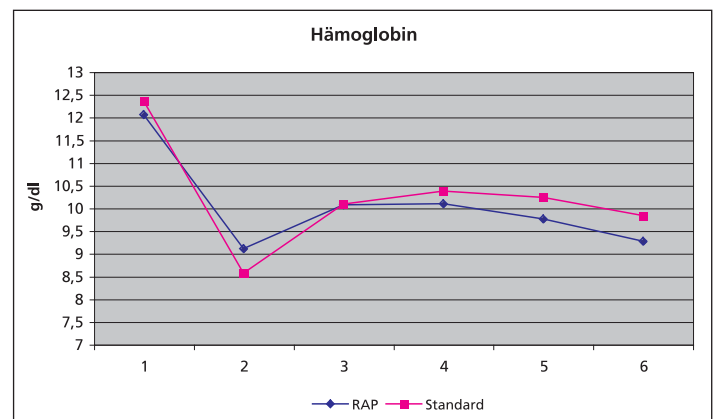


Abb. 2: Hb-Verlaufskurve

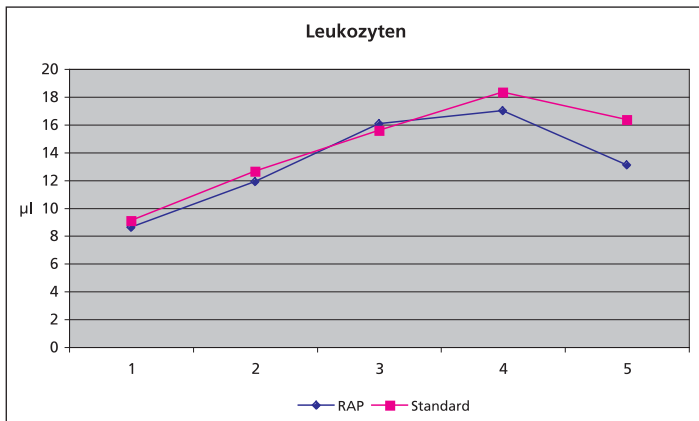


Abb. 3: Leukozyten-Verlaufskurve

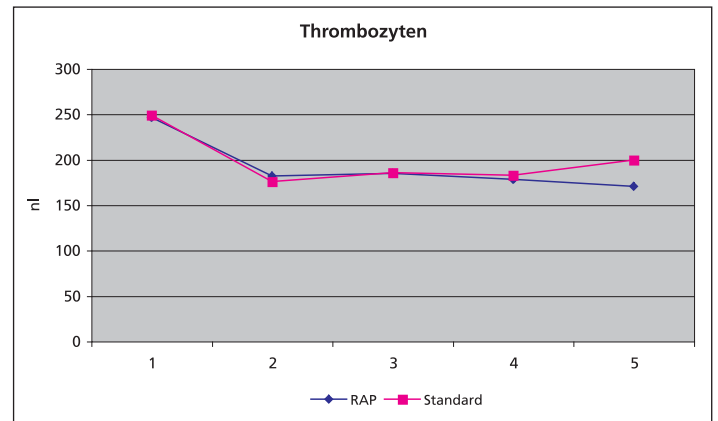


Abb. 4: Thrombozyten-Verlaufskurve

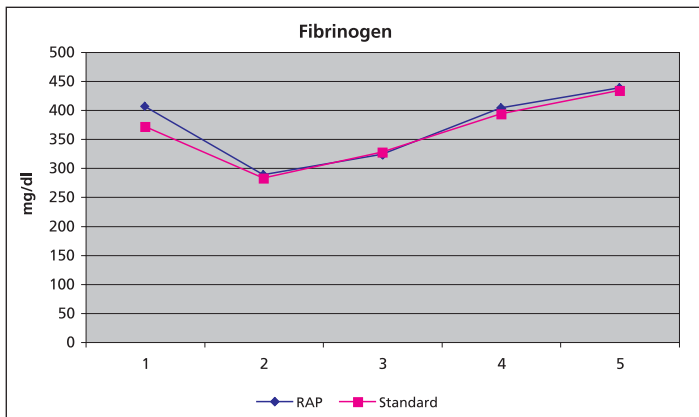


Abb. 5: Fibrinogen-Verlaufskurve

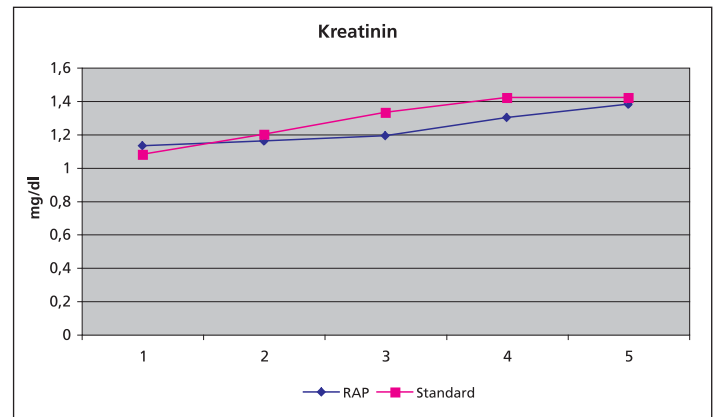


Abb. 6: Kreatinin-Verlaufskurve

gere Nachblutung bei den RAP-Patienten erklären [9, 25].

Eising, Pfauder et al. [15] wiesen nach, dass RAP den Anstieg des extravasalen Lungengewässers während der extrakorporalen Zirkulation verhindert und somit den postoperativen Verlauf bei Patienten nach koronarer Bypassoperation verbessert. Auch eine geringere postoperative Nachbeatmung wird in dieser Studie nachgewiesen.

Die geringere Oberfläche sowie die biokompatible Beschichtung des Bypass-Systems sorgen ebenfalls für eine Abnahme der inflammatorischen Antwort der Patienten [11]. Die verminderte Hämodilution und der daraus folgende minimierte Fremdblutbedarf reduzieren zudem die inflammatorischen Reaktionen des Patienten. Diese Reaktionen konnten in der vorliegenden Untersuchung nicht ausreichend dargestellt werden, da die Messung von spezifischeren Werten den Rahmen der Diplomarbeit überstiegen hätte.

Der durchgängig niedrige Fibrinogenspiegel während und nach dem kardiochirurgischen Eingriff ist durch die standardmäßige Zugabe von Cortison in das Priming zu erklären.

Als Hauptgrund für hohe postoperative Nachblutungsmengen wird das Abfallen der Thrombozytenanzahl angegeben [11]. Beide Patientengruppen hatten einen ähnlichen

(hohen) Thrombozytenverlauf. Das 2008 nochmals signifikant reduzierte Priming hatte jedoch auf die Thrombozytenzahl nur noch geringfügigen Einfluss. Die trotzdem signifikant gesenkte Blutungsmenge kann deshalb nur aus dem höheren Hämatokritwert erklärt werden [9].

Der Leukozytenverlauf nähert sich in der RAP-Gruppe schneller wieder den Normwerten an als in der Standard-Gruppe.

Der Aufenthalt der Patienten der Standard-Gruppe auf der Intensivstation lag um 33 % höher als in der RAP-Gruppe und war signifikant.

Die Nachblutungsmengen konnten signifikant gesenkt werden, obwohl bei den Patienten der RAP-Gruppe Aprotinin durch Tranexamsäure ersetzt worden war. Interessant der signifikant höhere Hb in der Standard-Gruppe am 3. postoperativen Tag, der durch die Gabe von Fremdblut zustande kam.

ZUSAMMENFASSUNG

Es gibt immer wieder Veröffentlichungen [22, 23], die den klinischen Nutzen von miniaturisierten Systemen infrage zu stellen scheinen. In der vorliegenden Studie konnten Signifikanzen bei Fremdblutbedarf, Nachblutung und Intensivaufenthalt nachgewiesen werden. Die Nachbeatmungszeit

konnte verringert werden. Intensivaufenthalt und Nachbeatmungszeit werden gerne als weiche Faktoren definiert, doch selbst wenn man diese außer acht lässt, sprechen Fremdblutbedarf und Nachblutungsmenge noch sehr deutlich für eine weitere Verwendung von RAP. Weitere Studien sind sicher sinnvoll.

LITERATUR

- [1] Balachandran S, Cross MH, Karthikeyan S, Mulpur A, Hansbro SD, Hobson P: Retrograde autologous priming of the cardiopulmonary bypass circuit reduces blood transfusion after coronary artery surgery. *Ann Thorac Surg* 2002; 73(6): 1912
- [2] Basran S, Frumento, Cohen A, Lee S, Du Y, Nishanian E, Kaplan HS, Stafford-Smith M, Bennett-Guerrero E: The association between duration of storage of transfused red blood cells and morbidity and mortality after reoperative cardiac surgery. *Anesth Analg* 2006; 103(1): 15
- [3] Berryessa R, Wienczek R, Jacobson J, Hollingshead D, Farmer K, Cahill G: Practical techniques vacuum-assisted venous return in pediatric cardiopulmonary bypass. *Perfusion* 2000; 15(1): 63
- [4] Born F, Dreizler T, Lipps C, Schmid O, Haimerl G, Behrens M: Der Einfluss von modifiziertem Blutmanagement auf die EKZ. *Kardiotechnik Supplement Nr. 1, Abstracts 17. Jahrgang, 2008, 10*
- [5] Born F, Lipps C, Dreizler T, Schmid O, Starck C, Behrens M: Entwicklung eines mini-

- mierten EKZ-Systems nach klinikspezifischen Aspekten. *Kardiotechnik* 2008; 1: 3–7
- [6] Born F: MAPS. Jahrestagung Dt Ges Herz Thorax Gefäßchirurgie 2009, Stuttgart
- [7] Bueter M, Thalheimer A, Schuster F, Böck M, von Erffa C, Meyer D, Fein M: Transfusion-related acute lung injury (TRALI) – an important, severe transfusion-related complication. *Langenbecks Arch Surg* 2006; 391(5): 489–494
- [8] Cromer MJ, Wolk DR: A minimal priming technique that allows for a higher circulating hemoglobin on cardiopulmonary bypass. *Perfusion* 1998; 13(5): 311
- [9] Crowley JP, Metzger JB, Valeri CR: The volume of blood shed during the bleeding time correlates with the peripheral venous hematocrit. *Am J Clin Pathol* 1997; 108(5): 579–584
- [10] Dreizler T, Born F, Lipps C, Schmid O, Haimerl G, Behrens M, Botha CA: Entwicklung eines minimierten EKZ-Systems mit Rollerpumpe. *Kardiotechnik Supplement Nr. 1, Abstracts 17. Jahrgang, 2008, 12.*
- [11] Ensminger C, Buchert R, Ensminger SM: Spezielle Pathophysiologie der Extrakorporalen Zirkulation. In: Feindt P, Harig F, Weyand M (Hrsg.): *Empfehlungen zum Einsatz und zur Verwendung der Herz-Lungen-Maschine.* Steinkopff, Darmstadt 2006: 45–72
- [12] euroSCORE.org Homepage – <http://www.euroscore.org/>
- [13] Golab HD, Takkenberg JM, van Gerner-Weelink GL, Wijers MJ, Scohy TV, de Jong PL, Bogers JJC: Effects of cardiopulmonary bypass circuit reduction and residual volume salvage on allogeneic transfusion requirements in infants undergoing cardiac surgery. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2007; 6(3): 335
- [14] Göritz S, Schelkle H, Rein JG, Urbanek S: Dynamic Bubble Trap can replace arterial filter during Cardiopulmonary Bypass Surgery. *Perfusion* 2006; 21/6: 367–371
- [15] Eising GP, Pfauder M, Niemeyer M, Tasani P, Zaccaria F, Schad H, Bauernschmitt R, Lange R: Retrogrades autologes Priming verhindert den Anstieg des extravasalen Lungenswassers während der extrakorporalen Zirkulation und verbessert den postoperativen Verlauf bei Patienten nach koronarer Bypassoperation. *Z Herz Thorax Gefäßchir* 2007; 10: 15
- [16] Lipps C, Born F, Dreizler T, Schmid O, Haimerl G, Behrens M, Botha CA: Mikrobiasenreduzierung während der Extrakorporalen Zirkulation. *Swiss Perf* 2008; 23 (12): 4–10
- [17] McCullough PA, Soman SS, Shah SS, Smith ST, Marks KR, Yee J, Borzak S: Risks associated with renal dysfunction in patients in the coronary care unit. *J Americ Coll Cardiol* 2000; 36(3): 679–684
- [18] Murphy GS, Szokol JW, Nitsun M, Alspach DA, Avram MJ, Vender JS, Votapka TV, Rosengart TK: The failure of retrograde autologous priming of the cardiopulmonary bypass circuit to reduce blood use after cardiac surgical procedures. *Anesth Analg* 2004; 98(5): 1201
- [19] Panico FG, Neptune WB: A mechanism to eliminate the donor blood prime from the pump-oxygenator. *Surg Forum* 1960; 10: 605–609
- [20] Rosengart TK, DeBois W, O'Harar M, Helm R, Gomez M, Lang SJ, Altorki N, Ko W, Hartman GS, Isom OW, Krieger KH: Retrograde autologous priming for cardiopulmonary bypass: a safe and effective means of decreasing hemodilution and transfusion requirements. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1998 Feb; 115(2): 426–438; discussion 438–439
- [21] Roques F, Michel P, Goldstone AR, Nashef SA: The logistic euroSCORE. *Eur Heart J* 2003 May; (24): 881–882
- [22] Schmid C: Techniken der Extrakorporalen Zirkulation. In: Feindt P, Harig F, Weyand M (Hrsg.): *Empfehlungen zum Einsatz und zur Verwendung der Herz-Lungen-Maschine.* Steinkopff, Darmstadt 2006: 45–72
- [23] Schöttler J, Lutter G, Böning A, Soltau D, Bein B, Caliebe D, Haake N, Schoeneich F, Cremer J: Is there really a clinical benefit of using minimized extracorporeal circulation for coronary artery bypass grafting? *Thorac Cardiovasc Surg* 2008; 56: 65–70
- [24] Scott BH, Seifert FC, Grimson R: Blood transfusion is associated with increased resource utilisation, morbidity and mortality in cardiac surgery. *Ann Card Anaesth* 2008; 11(1): 15–19
- [25] Valeri CR, Cassidy G, Pivacek LE, Ragno F, Lieberthal W, Crowley JP et al: Anemia-induced increase in the bleeding time: implications for treatment of nonsurgical blood loss. *Transfusion* 2001 Aug; 41(8): 977–983
- [26] Zelinka ES, Ryan P, McDonald J, Larson J: Retrograde autologous prime with shortened bypass circuits decreases blood transfusion in high-risk coronary artery surgery patients. *J Extra Corpor Technol* 2004 Dec; 36(4): 343–347

Thomas Dreizler
Herzzentrum Bodensee GmbH
Luisenstr. 9 a
78464 Konstanz
tdreizler@tele2.ch

Neues aus der Industrie

FDA-ZULASSUNG FÜR LIFEBRIDGE

Die Lifebridge Medizintechnik AG, Ampfing (Bayern), hat als weltweit erster Hersteller die Zulassung der US-amerikanischen Gesundheitsbehörde FDA für eine mobile Herz-Lungen-Maschine erhalten. Nach der CE-Zertifizierung für Deutschland und Europa 2008 ist die mobile Lifebridge® damit ab sofort auch im wichtigen US-Markt als Kreislauf- und Lungenunterstützungssystem für Notfalleinsätze und den Transport von Patienten einsetzbar.

Mit ihren kompakten Ausmaßen von nur 61 x 45 x 37 cm (B x H x T) und einem Gewicht von 17,5 kg ist die Lifebridge von einer Person tragbar und eignet sich ideal für den Transport in Rettungsfahrzeug und Hubschrauber. Das System ist aufgrund des einzigartigen Automatisierungsgrades innerhalb von 5 bis 10 Minuten einsatzbereit und führt den geschulten behandelnden Arzt intuitiv in 5 Schritten durch das Menü des integrierten Displays. Die Lifebridge erzielt einen Blutfluss von bis zu 6 l/min und wird am Netz mit 110/220 V (AC) betrieben. Für den Transport kann das System bei einer Durchschnittslast bis zu 2,5 Stunden auf Batteriebetrieb umgeschaltet werden.



Lifebridge mit austauschbarem Patientenmodul (grau)

Die Lifebridge verfügt über ein 7-stufiges Sicherheitssystem zur Luftelimination, das vollautomatisch und zuverlässig vor Luftembolien schützt. Die austauschbaren „Patientenmodule“ mit den verkapselten Komponenten, die in direkten Blutkontakt kommen, werden jeweils nach Gebrauch von der Klinik entsorgt. In einer klinischen Studie im Rahmen der CE-Zulassung 2008

wurde die Gleichwertigkeit des miniaturisierten mobilen Herz-Lungen-Unterstützungssystems mit herkömmlichen HLM nachgewiesen. Im Vergleich zu diesen liegen die Anschaffungskosten der Lifebridge mit weniger als 50.000 Euro lediglich bei einem Drittel.

NEUER STANDARD IN DER HÄMOSTASETHERAPIE

Das Hämostase-Analysesystem TEG® 5000 von Haemonetics, München, ist einzigartig in seiner Fähigkeit, den Status, die Ursache und das Ausmaß des Ungleichgewichts der Hämostase beim Patienten zu messen und Empfehlungen für eine wirksame Behandlung anzubieten. Standardtests wie PT, PTT und Thrombozytenzahl ermöglichen zwar eine beschränkte Bewertung des Blutungsrisikos, aber nicht des Thromboserisikos für den Patienten. Ebenso kann mithilfe von Standardtests weder die Qualität noch die Stabilität des Gerinnsels beurteilt werden. Das Hämostase-Analysesystem TEG® 5000 liefert ein vollständigeres Bild der Hämostase des Patienten und unterstützt folglich das Einleiten einer gezielten Behandlung.

Folgende Angaben erleichtern die Beurteilung des Blutungs- oder Thromboserisikos prä-, intra- und postoperativ:

- Zeit bis zur Gerinnselbildung
- Stärke und Stabilität des Gerinnsels
- Wirkung von Thrombozyten, Gerinnungsfaktoren und zellulären Interaktionen
- maximale Thrombozytenfunktion
- Risiko einer Blutung oder Thrombose und Bestimmung einer Fibrinolyse
- Prüfung, ob die Hemmung der Blutgerinnung des Patienten zu stark oder zu schwach ist

Für das einfache Verfahren wird eine kleine Vollblutprobe entnommen und in das TEG-Analysegerät gestellt. Dann wird der mit dem Torsionsdraht verbundene Pin in die Probe gestellt und der Cup rotiert. Das Gerinnsel beginnt sich zu bilden und verbindet den Cup mit dem Pin. Die Zeit bis zur Gerinnselbildung, maximale Stärke und Auflösen des Gerinnsels werden gemessen und analysiert.

Mithilfe des Hämostase-Analysegerätes TEG® 5000 können die Blutanforderungen effizient geplant, unnötige Transfusionen vermieden und dadurch die Kosten im Gesundheitswesen gesenkt werden.

Analyse der Thrombozytenhemmung durch das PlateletMapping® Assay

Thrombozytenaggregationshemmer wie Plavix® und Aspirin® müssen laut Anleitung präoperativ abgesetzt werden, um das Blutungsrisiko des Patienten zu verringern. Eine Erhöhung oder Hemmung der Thrombozytenfunktion vor einer Operation – ohne die Ausgangswerte der Thrombozytenfunktion des Patienten zu kennen –, kann jedoch dazu führen, dass der Patient



dem Risiko einer Blutung oder Thrombose ausgesetzt wird und sich die Kosten der Patientenversorgung erhöhen: Bei zu geringer Dosierung können sich Blutgerinnsel bilden, bei zu hoher Dosierung kann es zu einer Blutung kommen. Das TEG PlateletMapping® Assay misst die Thrombozytenfunktion und gibt den Grad der Hemmung im Verhältnis zur Grundfunktion der Thrombozyten an. Dies ermöglicht einen Einblick in das Thrombose- und Blutungsrisiko des Patienten. Durch diese Informationen können Therapieentscheidungen mit größerer Sicherheit getroffen werden.

Klinische Studien von Medizinprodukten

Übersicht und Ausblick der aktuellen Gesetzgebung und Normen

ZUSAMMENFASSUNG

Das Medizinproduktegesetz (MPG) stellt eine Umsetzung von drei EU-Richtlinien in nationales Recht dar. Es hat den Zweck, den Verkehr mit Medizinprodukten zu regeln und dadurch für die Sicherheit, Eignung und Leistung der Medizinprodukte sowie die Gesundheit und den erforderlichen Schutz der Patienten, Anwender und Dritter zu sorgen.

Am 29. Juli 2009 wurde ein Gesetz zur Änderung medizinprodukterechtlicher Vorschriften erlassen und am 31. Juli 2009 im Bundesanzeiger veröffentlicht. Diese Änderung beinhaltet weitgehende Neuerungen hinsichtlich der Durchführung klinischer Studien für Medizinprodukte. Ab dem 21. März 2010 müssen die Hersteller eine umfassende Dokumentation von klinischen Daten liefern, die sowohl aktuell als auch wissenschaftlich belegbar sind, um die CE-Zertifizierung für ihr Produkt zu erlangen. Daher werden klinische Studien in den kommenden Jahren verstärkt nötig werden. Die Durchführung dieser Studien unterliegt strengeren gesetzlichen Vorgaben, als es bisher der Fall gewesen ist. Der Sponsor von klinischen Studien trägt die volle Verantwortung und sollte sich daher nicht nur mit dem nationalen Recht (MPG) vertraut machen, sondern auch mit den Qualitätsnormen EN ISO 14155 und ICH GCP, welche einen globalen Standard setzen. Einige Aspekte dieser beiden Normen spiegeln sich auch in der nationalen Gesetzgebung wider.

SCHLÜSSELWÖRTER

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM), Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI), EN ISO 14155, Ethikkommission (EC), EU-Richtlinie 90/385/EWG (AIMDD), EU-Richtlinie 93/42/EWG (MDD), EU-Richtlinie 98/79/EG (IVMDD), Gute Klinische Praxis (GCP), Internationale Konferenz zur Harmonisierung (ICH), Internationale Organisation für Standardisierung (ISO), Medizinproduktegesetz (MPG), Prüfer, Sponsor

ABSTRACT

The German medical device act is a transformation of three EU directives into national law. It has the aim to regulate the commerce with medical devices and as a result the safety, appropriateness and capacity of the medical devices as well as to secure the well-being and the required protection of patients, users and third persons.

An act reforming the medical device law was passed on July 29th, 2009 and was published on July 31st, 2009. These changes include extensive innovations concerning the conduction of clinical trials with medical devices. Starting at March 21st, 2010, manufacturers have to provide comprehensive documentation of clinical data which are both current and scientifically provable to receive the CE Certification. Therefore clinical trials will be increasingly required in the next years. The conduction of these clinical trials underlies stricter legal guidelines than it has been before. The sponsor of a clinical trial will bear the full responsibility and should be therefore familiar with both legal requirements (MPG) and the quality standards ICH GCP and EN ISO 14155 which provide a global standard. Some aspects of these standards are reflected also in the national law.

KEY WORDS

Federal Institute for Drugs and Medical Devices (BfArM), German Institute for Medical Documentation and Information, EN ISO 14155, Ethic Committee (EC), EU Directive 90/385/EWG (AIMDD), EU Directive 93/42/EWG (MDD), EU Directive 98/79/EG (IVMDD), Good Clinical Practice (GCP), International Conference on Harmonization (ICH), International Organisation for Standardisation (ISO), Medical Device Act (MPG), Investigator, Sponsor

EINLEITUNG

Medizinprodukte sind einzeln oder miteinander verbunden verwendete Instrumente, Apparate, Vorrichtungen, Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen oder Gegenstände (inkl. Software), welche zur Anwendung

am Menschen zur Erkennung, Verhütung, Überwachung, Behandlung oder Linderung von Krankheiten, zur Erkennung, Überwachung, Behandlung, Linderung oder Kompensierung von Verletzungen oder Behinderungen, zur Untersuchung, Ersetzung oder Veränderung des anatomischen Aufbaus oder eines physiologischen Vorgangs sowie zur Empfängnisverhütung bestimmt sind (MPG § 3 Abs. 1).

Anders als bei Arzneimitteln, die pharmakologisch, immunologisch oder metabolisch wirken, wird die bestimmungsgemäße Hauptwirkung bei Medizinprodukten primär auf physikalischem Wege erreicht.

Bis 1990 gab es keine globalen gesetzlichen Grundlagen zur Durchführung von klinischen Studien mit Medizinprodukten als Voraussetzung für deren Markteinführung. Als es zunehmend zu Sicherheitsmängeln bei Medizinprodukten kam (z. B. Bjork-Shiley-Herzklappe oder Sulzer-Hüftersatz), entstand der Druck von Verbraucherseite her, Qualitätsstandards gesetzlich zu regeln. In der EU wurden drei maßgebende Richtlinien verabschiedet, welche in den Mitgliedsstaaten in nationales Recht umgewandelt werden mussten. In Deutschland finden sich die Grundsätze dieser Richtlinien im Medizinproduktegesetz (MPG) wieder. Das MPG wurde letztmals am 29. Juli 2009 durch ein Gesetz zur Änderung medizinprodukterechtlicher Vorschriften geändert [4]. Die Änderungen beziehen sich auf verschiedene Aspekte im MPG. Wesentliche Änderungen finden sich aber vor allem bei der Durchführung von klinischen Studien und werden im Folgenden besprochen. Für die Änderungen hinsichtlich der Durchführung von klinischen Studien gibt es eine Übergangsfrist bis zum 21. März 2010 (Abb. 1).

Neben diesen gesetzlichen Bestimmungen sollten des Weiteren globale Qualitätsstandards bei der Durchführung von klinischen Studien beachtet werden. Hier sind vor allen Dingen die Normen EN ISO 14155 (Medizinprodukte-Studien) und ICH GCP (klinische Studien am Menschen) zu nennen.

ÜBERSICHT DER EU-RICHTLINIEN UND GESETZLICHEN GRUNDLAGEN IN DEUTSCHLAND

In der EU wurden drei maßgebende Richtlinien (Direktiven) zur Wahrung der Sicherheit und Güte von Medizinprodukten erlassen:

- EU-Richtlinie 90/385/EWG: aktive implantierbare Medizinprodukte (AIMDD)
- EU-Richtlinie 93/42/EWG: Medizinprodukte (MDD)
- EU-Richtlinie 98/79/EG: In-vitro-Diagnostika (IVMDD)
- Im Jahr 2007 wurden das MDD und das AIMDD letztmals durch die EU-Richtlinie 2007/47/EG geändert.
- EU-Richtlinien müssen generell in einer bestimmten, vom EU-Parlament festgelegten Frist in nationales Recht umgewandelt werden. In Deutschland wurden diese Richtlinien im Medizinproduktegesetz (MPG) umgesetzt.

EU-Richtlinie 90/385/EWG: aktive implantierbare Medizinprodukte (AIMDD)

Das AIMDD wurde als erste der drei Richtlinien am 20. Juni 1990 vom EU-Parlament verabschiedet. Es regelt alle die Sicherheit betreffenden Aspekte sowohl von aktiven und im Körper verbleibenden Medizinprodukten (z. B. Herzschrittmacher) als auch von implantierten passiven Teilen von aktiven Medizinprodukten (z. B. Herzschrittmachersonde).

EU-Richtlinie 93/42/EWG: Medizinprodukte (MDD)

Das MDD wurde am 14. Juni 1993 verabschiedet und regelt das Inverkehrbringen, die grund-

legenden Anforderungen hinsichtlich Sicherheit, Funktion und Kennzeichnung (Anhang I), die Klassifizierung von Medizinprodukten (Anhang IX) und die Konformitätsbewertung (Anhang II bis VII) sowie Produkte für besondere Zwecke (Anhang VIII) und die Klinische Prüfung von Medizinprodukten (Artikel 15 und Anhang X).

EU-Richtlinie 98/79/EG: In-vitro-Diagnostika (IVMDD)

In-vitro-Diagnostika sind Produkte zur In-vitro-Untersuchung von menschlichen Substanzen (z. B. ACT-Test, Ptt-Test, INR-Test). Sie bedürfen keiner klinischen Prüfung, aber einer Leistungsbewertungsprüfung. Das IVMDD wurde vom EU-Parlament am 27. Oktober 1998 verabschiedet.

EU-Direktive 2007/47/EG: Änderung des AIMDD und MDD hinsichtlich der Durchführung klinischer Studien

Die EU-Richtlinie 2007/47/EG, welche am 5. September 2007 verabschiedet wurde, beinhaltet unter anderem wesentliche Aspekte zur Durchführung von klinischen Prüfungen von Medizinprodukten und aktiven implantierbaren Medizinprodukten.

Zur klinischen Bewertung müssen nun grundsätzlich klinische Daten herangezogen werden, ggf. unter Berücksichtigung harmonisierter Normen (z. B. EN ISO 14155). Der Medizinprodukte-Hersteller muss diese Daten entweder selbst liefern oder die Gleichartigkeit eines literatur-dokumentierten Referenzproduktes konkret beweisen.

Für Implantate und Medizinprodukte der Klasse III muss eine ausreichend hohe Anzahl von klinischen Daten vorhanden sein und sich stets auf dem neusten Stand befinden.

Eine klinische Prüfung von einem Medizinprodukt ist nach dieser Änderung angezeigt, wenn es sich um ein völlig neues Medizinprodukt handelt oder neue Bestandteile, Eigenschaften und/oder Arbeitsweisen, die bisher nicht in der Literatur dokumentiert wurden, verwendet werden sollen. Ebenfalls muss eine Studie bei einem bereits existierenden und zugelassenen Produkt durchgeführt werden, wenn eine Änderung vorgenommen wurde, die auch die klinische Sicherheit und Wirksamkeit beeinflusst. Des Weiteren ist eine klinische Prüfung nötig, wenn:

- ein bekanntes Produkt für eine neue Verwendung bestimmt ist
- ein bekanntes Produkt neue Substanzen enthält, die mit dem Körper in Kontakt kommen können
- der Nutzungszeitraum verlängert werden soll
- nur unangemessene Literaturdaten oder keine auswertbare Anwendungshistorie besteht

Gesetzliche Grundlagen zur Durchführung von klinischen Prüfungen in Deutschland

Die oben beschriebenen Richtlinien wurden in Deutschland im Medizinproduktegesetz (MPG) und in dem Gesetz nachgeordneten Verordnungen umgesetzt. Zu diesen Verordnungen gehören (Abb. 2):

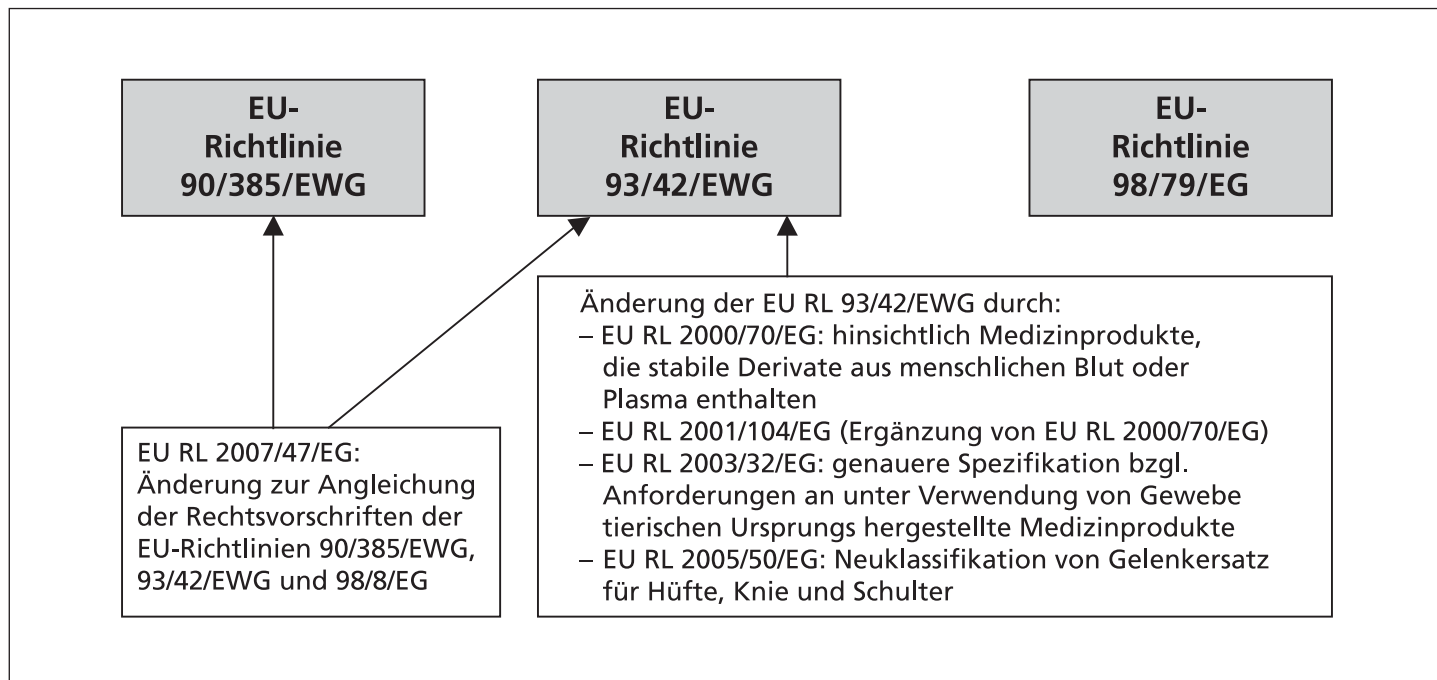


Abb. 1: Europäische Rechtsgrundlagen für das Deutsche Medizinproduktegesetz

- Medizinprodukte-Verordnung
- Medizinprodukte-Sicherheitsplanverordnung
- Medizinprodukte-Betreiberverordnung
- DIMDI-Verordnung
- Medizinprodukte-Verschreibungsverordnung
- Medizinprodukte-Vertriebswegeverordnung
- Medizinprodukte-Gebührenverordnung
- Berufsrecht der Ärzte
- Arbeitsrecht-Anstellungsvertrag des Arztes

Das MPG und die genannten Verordnungen stellen in Deutschland geltendes Recht dar. Dies bedeutet, dass ein Verstoß auch rechtlich verfolgt werden kann.

Die zuständigen Bundesoberbehörden sind das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) und das Deutsche Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI). Auf Landesebene werden ebenfalls Behörden benannt.

Wie die Umsetzung der Gesetzesänderungen auch in den Behörden noch genau ablaufen wird, ist zum derzeitigen Zeitpunkt noch nicht bekannt.

GLOBALE QUALITÄTSSTANDARDS ZUR DURCHFÜHRUNG KLINISCHER STUDIEN VON MEDIZINPRODUKTEN: EN ISO 14155 UND ICH GCP

Harmonisierte Normen wie die EN ISO 14155 und ICH GCP sind global anerkannte Qualitätsstandards zur Durchführung von klinischen Prüfungen. ICH GCP wird vorrangig bei der Durchführung von Arzneimittelstudien angewandt und ist nicht unbedingt in jeder Hinsicht für Studien mit Medizinprodukten sinnvoll. Daher wurde zunächst 1993 die ISO-Norm 540 entwickelt, die aber noch viele Lücken aufwies und schließlich durch die Norm EN ISO 14155 (ab 2003 geteilt in Teil 1 und 2) abgelöst wurde [5]. Diese Norm lehnt sich stark an ICH GCP an, aber entspricht auch den speziellen Anforderungen von Medizinprodukten [8]. Beide Normen stellen keine Gesetze dar und sind somit nicht bindend. Eine nachgewiesene Erfüllung dieser Normen ist aber gleichzusetzen mit der „Konformitätsvermutung“. Viele Aspekte dieser Normen spiegeln sich in den nationalen Gesetzen (auch im MPG) wider.

Wie bereits erwähnt, wurde die Norm EN ISO 14155 2003 komplett überarbeitet und in zwei Teile gegliedert. Teil 1 befasst sich mit den allgemeinen Voraussetzungen und Teil 2 mit dem Inhalt von Prüfplan und Prüfbogen (Case Report Form – CRF). Die

Neufassung der Norm hat sehr viel gemein mit ICH GCP, doch sind die beiden Qualitätsstandards nicht völlig identisch und können nicht gegeneinander ausgetauscht werden. Obwohl die ISO-Norm nun schon seit über 10 Jahren besteht, ist sie den meisten Sponsoren und Prüfern noch nicht so bekannt wie ICH GCP.

Dabei wurde ICH GCP erst am 1. Mai 1996 von einem internationalen Führungsausschuss, bestehend aus Mitgliedern der EU, USA und Japan, zur Annahme vorgeschlagen und angenommen. Es stellt einen internationalen ethischen und wissenschaftlichen Standard zur Planung, Dokumentation und Berichterstattung von klinischen Prüfungen am Menschen dar und beruht auf der „Deklaration von Helsinki“. Die Einhaltung dieser Leitlinie soll öffentliches Vertrauen in die erhobenen Daten und das später auf den Markt gebrachte Produkt schaffen. Die Daten sollen glaubwürdig und die Qualität der Studiendurchführung auf allen Ebenen dokumentiert und nachweisbar sein. Diese ICH GCP ist auch anwendbar auf andere Arten von klinischen Untersuchungen.

Wie auch bei ICH GCP haben ethische Grundsätze eine vorrangige Stellung in der EN ISO 14155. Auch hier gilt es, Rechte, Sicherheit und Wohl des Prüfungsteilnehmers im Einklang mit der Deklaration von Helsinki zu schützen. Studienteilnehmer, Prüfer und Monitor sollen nicht beeinflusst werden oder unangemessene Anreize erhalten. Ebenfalls müssen Vorkehrungen getroffen werden für den Fall, dass dem Studienteilnehmer durch die Studie ein Schaden zugefügt wird (Probandenversicherung und ergänzende gesundheitliche Betreuung).

Der Qualitätsaspekt beginnt bei ICH GCP bereits in der Planung einer Studie. Präklinische und ggf. bereits vorhandene klinische Daten über ein Prüfprodukt soll-

ten ausreichend sein, um die klinische Studie zu befürworten. Der Nutzen sollte klar erkennbar sein und das mit der Teilnahme verbundene Risiko überwiegen. Dies wird wissenschaftlich in einem sog. Prüfplan (Synonym: Protokoll) dargestellt. Im Prüfplan werden auch die Studienziele, der Studienablauf, Teilnehmer-Auswahlkriterien sowie die Art und Weise der Datenerhebung und Datenauswertung beschrieben. Eine unabhängige Ethikkommission muss die Studie anhand der eingereichten Studiendokumente bewerten und vor Studienstart eine Genehmigung geben (ICH GCP Kapitel 3). Eine Vorgabe von essenziellen Studiendokumenten finden man bei ICH GCP in Kapitel 8.

In der ISO-Norm spielt die Risiko-Nutzen-Analyse eine wesentliche Rolle. Im Abschnitt 4 wird die „Rechtfertigung einer klinischen Prüfung“ behandelt. Zur Rechtfertigung einer klinischen Prüfung muss eine objektive Wiedergabe von veröffentlichten und unveröffentlichten Daten sowie einer Risiko-Nutzen-Analyse erfolgen. Die Rechtfertigung einer klinischen Prüfung findet man im Prüfplan wieder und diese dient als Bewertungskriterium für die Ethikkommission in deren Zulassungsprüfung. Im Gegensatz zu ICH GCP gibt es keine Aufstellung von essenziellen Dokumenten. Die Ethikkommission soll den wissenschaftlichen Nutzen und die Rechtfertigung der klinischen Prüfung von Medizinprodukten anhand von folgenden Dokumenten bewerten: Prüfplan und Prüfplanänderungen, Investigator's Brochure oder gleichwertiges Dokument, Einwilligungserklärung (ICF) und andere schriftliche Informationen für den Studienteilnehmer. Je nach Studie können auch noch weitere Dokumente angefordert werden (z. B. Muster – Case Report Form – CRF, Vertragsentwurf zwischen Sponsor und Prüfer ...).

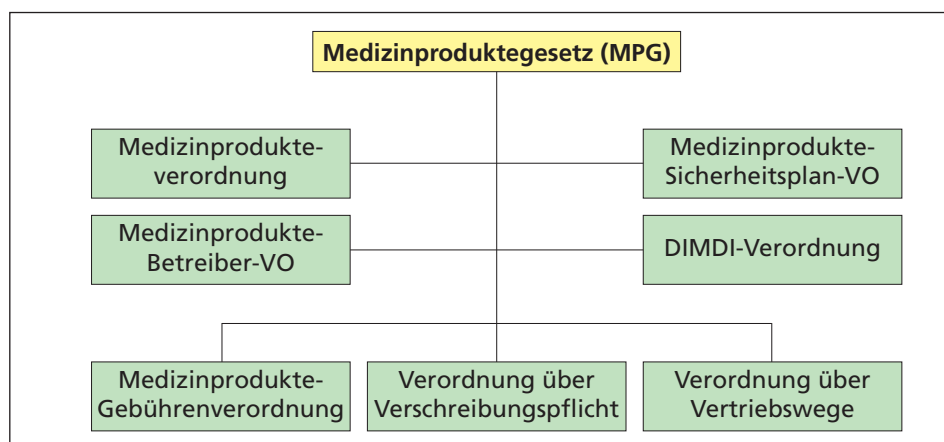


Abb. 2: Rechtsrahmen für Medizinprodukte in Deutschland

Sowohl bei ICH GCP als auch bei der ISO-Norm 14155 ist die Ethikkommission ein unabhängiges Gremium, bestehend aus Medizinerinnen, Wissenschaftlerinnen und Laien. Sie trägt Verantwortung für die Einhaltung der Rechte, der Sicherheit und des Wohls des Prüfungsteilnehmers sowie der ethischen und rechtlichen Grundsätze. In Deutschland werden die Aufgaben der Ethikkommission durch das AMG § 40 Abs. 1 und das MPG § 20 Abs. 7 und § 22 geregelt. Ihre Zusammensetzung und ihr Prüfverfahren richtet sich nach Landesrecht. Ethikkommissionen sind nach § 15 der Musterberufsordnung für Ärzte bei Landesärztekammern und med. Fakultäten/Hochschulen einzurichten.

Das positive Votum der Ethikkommission muss vor einem Studienstart vorhanden sein, ob bei Arzneimitteln oder Medizinprodukten.

Zu den essenziellen Dokumenten gehört laut ICH GCP wie bereits erwähnt der Prüfplan (ICH GCP Kapitel 6) und die Investigator's Brochure (ICH GCP Kapitel 7) sowie die Einwilligungserklärung, welche von den Studienteilnehmern (ICH GCP Kapitel 4.8) vor deren Start in der Studie unterschrieben werden muss. Die Information des Patienten über die Studie und die Betreuung während des Studienverlaufs sind die wesentlichen Aufgaben des Prüfärztes. Die medizinische Verantwortung in der Studie liegt laut ICH GCP voll und ganz in den Händen eines qualifizierten Prüfärztes (ICH GCP Kapitel 4). Der Prüfarzt kann Aufgaben an geschultes und qualifiziertes Personal delegieren. Die Auswahl eines geeigneten und qualifizierten Prüfärztes sowie des Prüfzentrums liegt in den Händen des Sponsors und die Genehmigung eines Prüfärztes und Prüfzentrums wiederum im Aufgabenbereich der Ethikkommission.

Um die ihm gegebene Verantwortung in einer Studie zu erfüllen, muss der Prüfarzt den Prüfplan genau kennen und auf das Prüfprodukt geschult sein. Das Gleiche gilt für sein Studienteam, an das er Aufgaben delegiert. Insbesondere bei Medizinprodukten, die einer entsprechenden Handfertigkeit bedürfen, muss der Sponsor der Studie gewährleisten und dokumentieren, dass der Prüfer und sein Team diese Handfertigkeit beherrschen. Falls die Qualifikation bereits durch die entsprechende Ausbildung und die tägliche Arbeit besteht, muss dies im Lebenslauf und durch Zertifikate nachweisbar sein. Sollte ein zusätzliches Training nötig sein, muss dies vor Beginn der Studie durch eine geschulte Person vom Sponsor durchgeführt und dokumen-

tiert werden (z. B. in Form eines Zertifikates oder eines „Trainingslogs“).

Das Studienzentrum muss durch entsprechende Ausstattung und Infrastruktur die durch den Prüfplan bestimmten Maßnahmen durchführen können und über einen entsprechenden Patientenpool verfügen. Während des gesamten Studienverlaufs muss der Prüfarzt den Studienteilnehmern den größtmöglichen Schutz bieten.

Der Prüfarzt ist ebenfalls verantwortlich für eine sorgfältige Dokumentation der erhobenen Daten, er muss regelmäßig eine Bestandsaufnahme über das vorhandene Prüfprodukt vornehmen, Qualität von Laborergebnissen sichern und die Studiendokumente sicher lagern.

Der Sponsor einer klinischen Prüfung ist nach der ISO-Norm dazu verpflichtet, Qualitätssysteme zu etablieren. Diese sind dokumentierbar in Form von Standardabläufen (Standard Operating Procedures – SOP), der Verwendung von Formblättern sowie der Durchführung von Qualitätssicherungsmaßnahmen und Qualitätskontrollen. Im Gegensatz zu ICH GCP kann er seine Verantwortung zur Gewährleistung von Qualitätsmaßnahmen nicht an Dritte weitergeben.

Unter „Allgemeine Voraussetzungen“ der ISO-Norm 14155 fallen verschiedene Aspekte. Wichtig zu erwähnen ist, dass Qualifikationsnachweise von allen an der Studie Beteiligten (Prüfer, Studienschwester, Monitor ...) vorhanden sein müssen. Der Prüfer muss hierbei kein Arzt sein, aber eine entsprechende Qualifikation nachweisen, die ihn zum Prüfer befähigt.

Wie auch bei ICH GCP müssen Studienteilnehmer laut EN ISO 14155 ausführlich über die Studie und deren Risiken informiert werden und durch eine schriftliche und freiwillige Einwilligungserklärung der Studienteilnahme zustimmen. Diese Einwilligungserklärung kann jederzeit widerrufen werden.

Dem Prüfer werden alle das Medizinprodukt betreffenden Informationen in der Prüferbroschüre (Investigator's Brochure) gegeben. Die Prüferbroschüre muss routinemäßig überarbeitet und aktualisiert werden, spätestens wenn neue Informationen zum Medizinprodukt oder einzelnen Materialien vorhanden sind.

Im Prüfplan (ISO 14155-2) müssen folgende Elemente abgehandelt werden:

- allgemeine Informationen zum Medizinprodukt und der klinischen Prüfung
- Identifizierung und Beschreibung des Medizinproduktes
- Einleitung und Rechtfertigung der Studie

- Zielvorgaben
- Studiendesign
- statistische Auswertung

Der Prüfplan ist sozusagen das Handbuch für den Prüfer zur Durchführung der Studie.

Abweichungen vom Prüfplan sollten generell nur zum Zweck der Probandensicherheit stattfinden. Der Prüfer sollte dem Sponsor die Abweichung zeitnah melden. Relevante Abweichungen müssen an die Ethikkommission gemeldet werden.

Nach Beendigung oder Abbruch der klinischen Prüfung muss der Sponsor die Ethikkommission und die Prüfzentren informieren. Bei einem Abbruch muss er hierbei eine Begründung liefern und ggf. Sicherheitsmaßnahmen einleiten. Alle Studiendokumente und studienrelevanten Daten müssen nach der Beendigung einer Studie aufbewahrt werden. In ICH GCP gibt es hinsichtlich der Archivierung feste Zeitangaben (Dokumente müssen mindestens 2 Jahre nach der letzten genehmigten Marktzulassung oder Produktionsstopp oder mindestens 2 Jahre lang nach Studienabbruch aufbewahrt werden). In der ISO-Norm wird lediglich geschrieben, dass die Zeit der Archivierung sich nach nationalem Recht richtet.

ÄNDERUNGEN IM MPG BZGL. DER DURCHFÜHRUNG VON KLINISCHEN STUDIEN

Das Medizinproduktegesetz (MPG) hat den Zweck, den Verkehr mit Medizinprodukten zu regeln und dadurch für die Sicherheit, Eignung und Leistung der Medizinprodukte sowie die Gesundheit und den erforderlichen Schutz der Patienten, Anwender und Dritter zu sorgen (MPG § 1).

Das MPG ist noch ein sehr junges Gesetz, das seit 1. Januar 1995 in Kraft getreten ist und bereits mehrfach geändert wurde. Es dient der Umsetzung der zuvor bereits erwähnten EU-Richtlinien. Neben der Umsetzung europäischen Rechts enthält das Medizinproduktegesetz eine Reihe von rein nationalen Vorschriften, insbesondere zum Errichten, Betreiben und Anwenden von Medizinprodukten.

Ebenfalls spiegeln sich die Grundprinzipien der ISO-Norm EN ISO 14155 und von ICH GCP im MPG wider.

Als Voraussetzung für das Inverkehrbringen müssen Medizinprodukte die in den europäischen Richtlinien genannten „Grundlegenden Anforderungen“ [7] erfüllen, die eine einwandfreie Leistung der Produkte und die Sicherheit von Patienten, Anwendern und Dritten gewährleisten. Ein

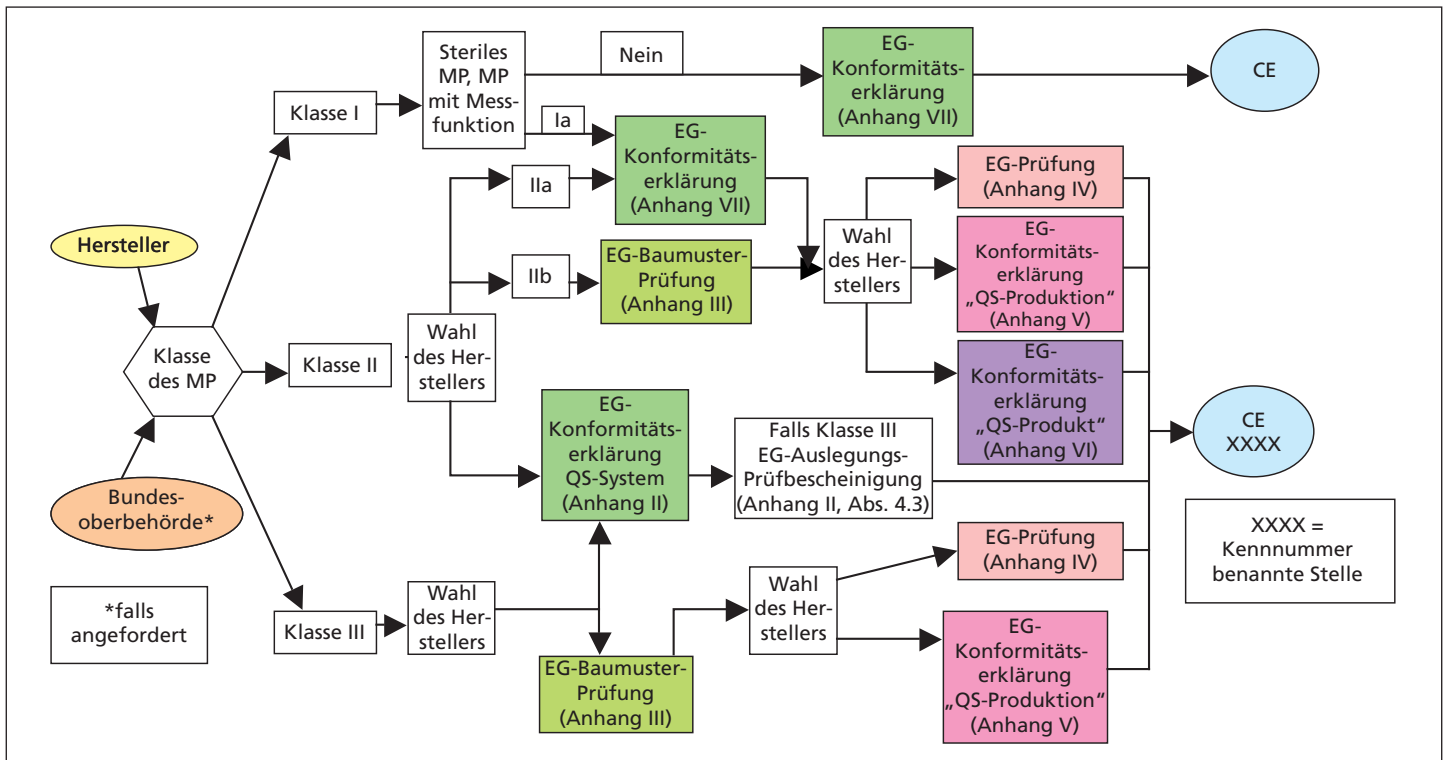


Abb. 3: Flussdiagramm EG-Konformitätsbewertungsverfahren

staatliches Zulassungsverfahren ist im Gegensatz zu Arzneimitteln nicht vorgesehen. Die Übereinstimmung des Medizinproduktes mit den grundlegenden Anforderungen ist in einem Konformitätsbewertungsverfahren festzustellen [8]. Das Konformitätsbewertungsverfahren wird in Abhängigkeit von der Risikolage des Produktes entweder vom Hersteller eigenverantwortlich oder unter Beteiligung einer privatrechtlich tätigen unabhängigen Prüf- und Zertifizierungsstelle (benannte Stelle) durchgeführt. Sollten alle Sicherheits- und Leistungsanforderungen erfüllt sein, erhält das Medizinprodukt eine CE-Kennzeichnung und kann im europäischen Wirtschaftsraum in Verkehr gebracht werden.

Die klinische Leistungsfähigkeit und Unbedenklichkeit muss vom Hersteller also anhand von klinischen Daten belegt werden, um eine CE-Kennzeichnung zu erhalten. Diese klinischen Daten können unter anderem durch die Durchführung von klinischen Prüfungen gewonnen werden.

Bisher ließ das MPG noch viel Freiraum bei der Gestaltung und Durchführung von klinischen Prüfungen zu. Viele Produkte mussten überhaupt keine klinischen Prüfungen durchlaufen, bevor sie auf den Markt gebracht und angewendet wurden.

Am 29. Juli 2009 wurde nun aber ein Gesetz zur Änderung medizinproduktrechtlicher Vorschriften erlassen und am 31. Juli 2009 im Bundesanzeiger veröffentlicht [4]. Diese Änderungen werden unter ande-

rem die Erhebung klinischer Daten strenger reglementieren und die Verpflichtung zur Durchführung von klinischen Studien erhöhen.

Begriffsbestimmungen nach dem Medizinproduktegesetz

Um vorab Klarheit über einige im Gesetz verwendeten Begriffe zu schaffen, werden im § 3 des MPG Definitionen gegeben. Für die Durchführung von klinischen Prüfungen sind für uns die Begriffsbestimmungen zu „Sponsor“, „Prüfer“ und „klinische Daten“ wesentlich.

Demnach ist der Sponsor einer klinischen Prüfung eine „natürliche oder juristische Person, die die Veranlassung, Organisation und Finanzierung einer klinischen Prüfung bei Menschen oder einer Leistungsbestimmung von In-vitro-Diagnostika übernimmt“. In der Regel ist der Sponsor der Hersteller des Produktes, welches getestet werden soll, es kann aber auch eine unabhängige Einrichtung sein, die eine Studie veranlasst, organisiert und finanziert.

Die Definition des Prüfers unterscheidet sich sehr stark von derjenigen, die im Arzneimittelgesetz (AMG) verankert ist. Im AMG muss ein Arzt oder Zahnarzt Prüfer sein. Im MPG ist der Prüfer nur in der Regel ein in einem Prüfzentrum (z. B. Klinik, Arztpraxis ...) beschäftigter Arzt. In Ausnahmefällen kann es aber auch eine andere Person sein, deren Beruf zum einen die

wissenschaftlichen Anforderungen erfüllt und zum anderen gewährleistet, dass dessen Ausübung Erfahrung in der Patientenbetreuung mit sich bringt – kurz: Die Person muss alle Qualifikationen für die Durchführung von Forschungen am Menschen nachweisen können. Ein Prüfer kann somit auch ggf. ein Techniker sein, wenn er Erfahrungen im Umgang mit und in der Betreuung von Patienten hat. Wird eine Prüfung von mehreren Prüfern an einer Prüfstation durchgeführt, so ist der Leiter der Gruppe der Hauptprüfer (Principal Investigator = PI). Wird eine Prüfung an mehreren Prüfstationen durchgeführt (multizentrische Studie), wird vom Sponsor ein Prüferarzt als Leiter der klinischen Prüfung (LKP oder Coordinating Investigator = CI) benannt.

Laut § 3 MPG sind klinische Daten Sicherheits- und Leistungsangaben, die aus der Verwendung eines Medizinproduktes hervorgehen. Sie stammen aus:

- klinischen Prüfungen des betreffenden Medizinproduktes,
- klinischen Prüfungen oder sonstigen in der wissenschaftlichen Fachliteratur wiedergegebenen Studien über ein ähnliches Produkt, dessen Gleichartigkeit mit dem betreffenden Medizinprodukt nachgewiesen werden kann oder
- veröffentlichten oder unveröffentlichten Berichten oder sonstigen klinischen Erfahrungen entweder mit dem betreffenden Medizinprodukt oder einem ähnlichen Produkt, dessen Gleichartigkeit mit

dem betreffenden Medizinprodukt nachgewiesen werden kann.

Der Sponsor der klinischen Prüfung muss die klinischen Daten und die Studiendokumentation nach Nr. 3.2 des Anhangs 6 der EU-Richtlinie 90/385/EWG (AIMDD) mindestens 15 Jahre und die klinischen Daten und Studiendokumentation nach Nr. 3.2 des Anhangs VIII der EU-Richtlinie 93/42/EWG mindestens 5 Jahre und im Falle von implantierbaren Produkten mindestens 15 Jahre nach Beendigung der Prüfung aufbewahren (MPG § 12, Abs. 2).

MPG §§ 19–24: Klinische Bewertung, Leistungsbewertung, klinische Prüfung, Leistungsbewertungsprüfung

Sehr große Veränderungen wurden mit der neuen MPG-Novelle im 4. Abschnitt des MPG vorgenommen, der sich mit der klinischen Bewertung, Leistungsbewertung und der Durchführung von klinischen Prüfungen und Leistungsbewertungsprüfungen befasst.

Die klinische Bewertung gibt den Verwendungszweck eines Medizinproduktes anhand von klinischen Daten wieder (MPG § 19). Nur in sehr wenigen Ausnahmefällen sind auch andere Daten hierfür ausreichend. Eine Nutzen-Risiko-Analyse mit einer Bewertung von möglichen unerwünschten Wirkungen wird ebenfalls benötigt.

Die klinische Bewertung muss nach einem definierten und methodisch einwandfreien Verfahren ggf. unter der Verwendung von harmonisierten Normen (z. B. EN ISO 14155) ablaufen.

Um eine klinische Prüfung überhaupt durchführen zu dürfen und somit die benötigten klinischen Daten zur klinischen Bewertung zu bekommen, müssen einige allgemeine Voraussetzungen erfüllt sein (MPG § 20). Wie zu sehen ist, lehnt sich hier das MPG wieder sehr stark an die EN ISO 14155 und ICH GCP an. So ist vor dem Start einer Studie die Genehmigung der Ethikkommission und der Bundesoberbehörde nötig. Die ausgewählten Prüfer und Prüfzentren müssen alle für die Studie benötigten Qualifikationen erfüllen und dem Prüfplan zustimmen. Die Risiken, die durch die Studie entstehen könnten, müssen ärztlich vertretbar sein. Dies bedeutet, es muss vorab eine Risiko-Nutzen-Analyse durchgeführt werden, wie es auch in der EN ISO 14155 beschrieben wird. Dies ist ein wesentlicher Unterschied auch zum AMG, in dem dies nicht explizit genannt wird. Zu diesen Vorab-Analysen und Bewertungen zählt auch die „Biologische Sicherheitsbewertung“ (präklinische Daten) der im Medizinprodukt verwendeten Ma-

terialien. Eine weitere Voraussetzung für die klinische Prüfung ist die Aufklärung des Studienteilnehmers über den Studienablauf, Umfang und Risiken. Neben der mündlichen Aufklärung durch einen Prüfer muss der Teilnehmer auch eine schriftliche Patienteninformation erhalten. Des Weiteren ist eine Probandenversicherung Pflicht, die im Verhältnis zu den möglichen Risiken angemessen zu gestalten ist. Es besteht ein Mindest-Versicherungswert von 500.000 Euro pro Person.

Wenn der Patient bereit ist, an der Studie teilzunehmen, muss er eine Einwilligungserklärung unterschreiben. Vorher dürfen keine studienspezifischen Untersuchungen und Behandlungen stattfinden. Die Einwilligungserklärung darf nicht unter Zwang erfolgen und kann jederzeit widerrufen werden ohne Angabe von Gründen. Es muss gewährleistet werden, dass der Studienteilnehmer dem Studienablauf folgen kann, dass er die Studie versteht und selbstständig seine Einwilligung geben kann. Das heißt, er muss geschäftsfähig sein. Hier spiegeln sich die Anforderungen der „Deklaration von Helsinki“ wider, die damals unter dem Eindruck der Menschenversuche an Gefangenen während des Zweiten Weltkriegs entstanden ist. Daher gibt es auch die sogenannten besonderen Voraussetzungen (MPG § 21) für besonders schutzbedürftige Personen, die nicht unbedingt ihre freiwillige Einwilligungserklärung geben können oder noch nicht die möglichen Risiken abschätzen können. Hierzu zählen nicht nur Minderjährige, sondern auch behinderte Patienten oder Notfallpatienten. Des Weiteren zählen Schwangere und Stillende zu dieser Gruppe.

Sollte der Patient nicht selbst in der Lage sein, die gegebenen Informationen zur Studie im vollen Umfang zu verstehen und die Einwilligungserklärung zu unterschreiben, muss ein gesetzlicher Vertreter bei der Aufklärung anwesend sein und die Einwilligung schriftlich geben. Sollte es sich um eine Notfallstudie handeln und ein gesetzlicher Vertreter nicht vorhanden sein, kann an dessen Stelle ein unabhängiger Zeuge treten. Dieser unabhängige Zeuge muss ebenfalls bei der Aufklärung anwesend sein und die Einwilligung geben. Der Zeuge darf nicht im Prüfzentrum oder einer angegliederten Abteilung sowie beim Sponsor selbst angestellt sein.

Die Entscheidung, ob alle allgemeinen und besonderen Voraussetzungen einer klinischen Prüfung gegeben sind, trifft eine Ethikkommission und die beauftragte Bundesoberbehörde. Vor der Gesetzesnovelle reichte es noch, eine Genehmigung der

Ethikkommission zu bekommen. Die Bundesoberbehörde musste lediglich informiert werden. Nun ist von beiden Institutionen ein positives Votum nötig. Die Ethikkommission wird, wie auch bei den Arzneimittelstudien, nach ethischen und gesetzlichen Aspekten prüfen (§ 22 MPG), die Bundesoberbehörde nach wissenschaftlichen und technischen Hintergründen (§ 22a MPG).

Das Prüfverfahren in der Ethikkommission erfolgt wie bereits gesagt nach ethischen und gesetzlichen Gesichtspunkten. Sie hat nach Erhalt der eingereichten Dokumente 60 Tage Zeit, ein Votum zu geben oder weitere Dokumente oder Informationen zu verlangen. Sobald die Kommission entschieden hat, wird nicht nur der Sponsor der Studie, sondern auch die Bundesoberbehörde über die Entscheidung informiert. Eine klinische Prüfung kann dann von der Ethikkommission abgelehnt werden, wenn die in § 20 MPG festgelegten allgemeinen Voraussetzungen nicht gegeben sind, wenn die Unterlagen auch nach Anforderung in einer angemessenen Frist nicht vollständig sind oder wenn die Unterlagen und die Vorgehensweisen in der Studie nicht dem aktuellen wissenschaftlichen und ethischen Stand entsprechen. Dies gilt insbesondere, wenn das Studiendesign ungeeignet ist, die Unbedenklichkeit, Leistung und/oder Wirkung des Medizinproduktes zu zeigen.

Der Antrag, der an die Bundesoberbehörde geht, muss für aktive implantierbare Medizinprodukte die Angaben laut Nr. 2.2 Anhang 6 der EU-Richtlinie 90/385/EWG beinhalten und für Medizinprodukte die Angaben laut Nr. 2.3 Anhang VIII der EU-Richtlinie 93/42/EWG. Zusätzlich sollen alle Dokumente und Angaben, welche die Behörde zur Bewertung benötigt, eingereicht werden. Die Stellungnahme der Ethikkommission ist nachzureichen. Genaue Informationen, welche Dokumente dies sein könnten, gibt es bisher weder beim BfArM noch beim DIMDI.

Die Genehmigung gilt durch die Bundesoberbehörde als erteilt, wenn diese keinen Mängelbescheid (begründete Einwände) innerhalb von 30 Tagen nach Einreichung der Studien-Dokumente erteilt. Sollte ein Mängelbescheid erteilt worden sein, hat der Sponsor 90 Tag Zeit, diesen zu beantworten. Es gelten die gleichen Gründe wie beim Genehmigungsverfahren der Ethikkommission, um die Studie abzulehnen. Allerdings erfolgt dies unter rein wissenschaftlichen und technischen Gesichtspunkten.

Die Ethikkommission und die Bundesoberbehörde haben des Weiteren die Mög-

lichkeit, die Genehmigung einer klinischen Prüfung wieder zurückzunehmen, zu widerrufen oder ruhen zu lassen (§ 22b MPG). Dies kann geschehen, wenn nachträglich Informationen über die klinische Prüfung bekannt werden, die den Voraussetzungen nicht mehr entsprechen. Der Sponsor kann dann innerhalb einer Woche eine Stellungnahme abgeben, um die Genehmigung wieder zu erhalten.

Sollten während des Studienverlaufs Änderungen in der Studiendurchführung nötig sein, sind diese zu melden (§ 22c MPG). Handelt es sich hierbei um sog. wesentliche Änderungen, so müssen diese erst durch die Ethikkommission und die Bundesoberbehörde genehmigt werden, bevor sie in der Studie angewandt werden. Unter wesentlichen Veränderungen versteht man Veränderungen, die einen Einfluss auf die Probandensicherheit haben oder die Bewertung von genehmigten Dokumenten oder Anforderungen beeinflussen. Dies könnten neue Behandlungsabläufe sein oder zusätzliche Eingriffe. Nach Einreichung dieser Veränderungen haben die Institutionen 30 Tage für ihre Entscheidungszeit. Sollte innerhalb dieser 30 Tage keine Ablehnung erfolgen, gelten die Änderungen als genehmigt.

Die Bundesoberbehörde muss innerhalb von 90 Tagen nach Ende der klinischen Prüfung durch den Sponsor über die Beendigung informiert werden. Diese Frist verkürzt sich, wenn die Studie abgebrochen werden muss. Dann muss der Sponsor die Behörde innerhalb von 15 Tagen mit Angaben für die Abbruchgründe informieren. Sowohl bei der normalen Beendigung als auch bei einem Abbruch muss ein Abschlussbericht über die Studie geschrieben werden. Hierzu hat der Sponsor 12 Monate Zeit. Im Abschlussbericht sollten die Ergebnisse der Studie wissenschaftlich dargestellt und dokumentiert werden. Es ist empfehlenswert, sich hierbei an die Angaben der EN ISO 14155 zu halten.

Auch in der MPG-Änderung gibt es immer noch Medizinprodukte, bei denen die §§ 20–23 nicht greifen (§ 23b MPG: Ausnahmen zur klinischen Prüfung). Es handelt sich hierbei um Produkte, die nach den §§ 6 und 10 MPG eine CE-Kennzeichnung tragen dürfen. Die Ausnahme wird aber aufgehoben, sobald dieses Medizinprodukt für einen anderen Zweck als für den, für den es zugelassen ist, geprüft und in Verkehr gebracht werden soll. Jede neue Zweckbestimmung eines bereits zugelassenen Produktes muss durch klinische Daten belegbar sein.

Ebenso muss eine Studie mit einem zugelassenen, die CE-Kennzeichnung tragen-

den Medizinprodukt nach den Prinzipien der §§ 20–23 MPG durchgeführt werden, wenn diese Studie zusätzliche invasive und belastende Untersuchungen beinhaltet. Sollten z. B. über das Maß des normalen Standards Blutabnahmen erfolgen, um den Behandlungserfolg mit einem zugelassenen Medizinprodukt zu belegen, sind hierzu alle Vorkehrungen gemäß den §§ 20–23 MPG zu treffen.

Für In-vitro-Diagnostika gilt der § 24 MPG (Leistungsbewertungsprüfung). Leistungsbewertungsprüfungen müssen nur dann den §§ 20–23 MPG folgen, wenn:

- invasive Probenentnahmen ausschließlich oder zusätzlich für die Leistungsbewertung verwendet werden
- weitere invasive oder belastende Untersuchungen durchgeführt werden
- erhaltene Ergebnisse für die Diagnostik verwendet werden sollen, ohne dass sie mit etablierten Verfahren bestätigt werden können

Für alle anderen Leistungsbewertungsprüfungen gilt lediglich, dass vom Patienten eine Einwilligungserklärung eingeholt werden muss, wenn Persönlichkeitsrechte oder kommerzielle Interessen des Patienten betroffen sind oder möglicherweise betroffen sein könnten.

Meldung von unerwünschten Ereignissen

Die Medizinprodukte-Sicherheitsplan-Verordnung (MPSV) wurde ebenfalls im Zuge des Gesetzes zur Änderung medizinproduktrechtlicher Vorschriften erweitert und dies in einem für die Durchführung von klinischen Prüfungen wesentlichen Punkt – der Meldung von unerwünschten Ereignissen. Bisher wurde eine Meldepflicht von unerwünschten Ereignissen von Medizinprodukten in klinischen Prüfungen im MPSV nicht erwähnt. Nun müssen der Sponsor und der Prüfer oder Hauptprüfer schwerwiegende unerwünschte Ereignisse der zuständigen Bundesoberbehörde melden (§ 3 MPSV Absatz 5). Sollte die Studie auch in anderen Ländern des europäischen Wirtschaftsraums stattfinden, so sind auch deren Oberbehörden zu informieren. Die Meldung erfolgt unverzüglich auf elektronischem Wege (entsprechende Formblätter werden durch die Bundesoberbehörde im Internet bereitgestellt). Der Sponsor muss des Weiteren ein Verfahren zur Risikobewertung etablieren. Sollten während einer klinischen Prüfung Umstände eintreten, die die Sicherheit des Probanden, Anwenders oder Dritter gefährden, so sind eigenverantwortlich korrektive Sicherheitsmaßnahmen durch Sponsor oder Prüfer

einzuleiten. Die Bundesoberbehörde und die Ethikkommission sind sofort darüber in Kenntnis zu setzen (§ 14 MPSV).

Momentan gilt für die Durchführung von klinischen Prüfungen und Leistungsbewertungsprüfungen eine Übergangsbestimmung. Klinische Prüfungen und Leistungsbewertungsprüfungen, die noch vor dem 20. März 2010 begonnen haben (der erste Patient muss schon eingeschlossen worden sein), gelten noch die „alten“ Regeln des MPG. Ab dem 21. März 2010 müssen klinische Prüfungen und Leistungsbewertungsprüfungen nach den Neuerungen durchgeführt werden.

DISKUSSION

Die fortschreitende Angleichung vom MPG ans AMG ist nicht zu bestreiten. Dennoch gibt es noch wesentliche Unterschiede, die sich insbesondere in den unterschiedlichen Zulassungsverfahren und Inverkehrbringen zeigen.

Mit der Änderung medizinproduktrechtlicher Vorschriften wurde ein großer Beitrag zur Stärkung und Harmonisierung der Bestimmungen über klinische Bewertungen geleistet. Die Zuständigkeiten im Bereich klinische Prüfung und Leistungsbewertungsprüfung sowie bei der Einstufung von Medizinprodukten und deren Abgrenzung zu anderen Produkten wurden von der Landesebene auf die Bundesebene verlagert, wie es bereits bei Arzneimitteln bekannt ist.

Die Einführung des Begriffs des „Sponsors“ im MPG hat ebenso weit reichende Folgen bei der Durchführung von klinischen Prüfungen, da jetzt nicht nur der Hersteller die Verantwortung für eine Studie haben kann, sondern auch ein „nicht-kommerzieller“ Sponsor (z. B. Uniklinikum). Es wird abzuwarten sein, wie die genaue Auslegung diesbezüglich von Bundeseite aussehen wird. Sollte es zu einer strikten Auslegung des Begriffes kommen, so könnte die Durchführung von klinischen Studien, die unter die §§ 19–23 des MPG fallen, für nicht-kommerzielle Sponsoren mit hohem Aufwand und Kosten verbunden sein.

Weit reichende Konsequenzen wird auch die Einbeziehung von klinischen Prüfungen und Leistungsbewertungsprüfungen in den Anwendungsbereich der Medizinprodukte-Sicherheitsplan-Verordnung haben. War bisher die Meldung von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen noch nicht klar umrissen, so tritt nun eine sehr strenge Regelung in Kraft. Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse müssen nun

unverzögerlich durch Sponsor und Prüfeinrichtung an die Bundesoberbehörde gemeldet werden. Wie praktikabel das sein wird, wird sich zeigen.

Da bisher die Gesetzesänderung bzgl. klinischen Studien von Medizinprodukten noch nicht bei allen betroffenen Personen und Einrichtungen angekommen zu sein scheint, sollte man dringend anfangen, für Transparenz zu sorgen. Leider nehmen hier das BfArM und das DIMDI bisher noch keine Vorreiter-Rolle ein. So sind auf deren Webseiten noch keine Informationen zu den neuen Einreichungsverfahren zu bekommen und auch direkte Anfragen bleiben bisher erfolglos. Es ist zu hoffen, dass bis zum Ablauf der Übergangsfrist noch mehr Klarheit geschaffen wird.

Den Herstellern von Medizinprodukten ist zu empfehlen, ihre klinischen Daten auf Vollständigkeit zu überprüfen. Vor der Durchführung von klinischen Prüfungen

sollte man sich auch mit den bereits bestehenden Qualitätsnormen vertraut machen. Mit der Einhaltung dieser Normen befindet man sich auf einem guten Weg zur positiven Konformitätsbewertung und somit zur CE-Kennzeichnung.

LITERATUR

[1] Deklaration von Helsinki

[2] EN ISO 14155-1: 2003 *Clinical Investigation of Medical Devices for Human Subjects, part 1: General Requirements*

[3] EN ISO 14155-1: 2003 *Clinical Investigation of Medical Devices for Human Subjects, part 2: Clinical Investigational Plan*

[4] Gesetz zur Änderung medizinprodukte-rechtlicher Vorschriften vom 29. Juli 2009, Bundesgesetzblatt Jahrgang 2009 Teil I Nr. 48, Bonn, 31. Juli 2009

[5] Grund, Andreas; *Klinische Studien mit medizinischen Geräten in Deutschland; DZKF 1/2-2007*

[6] *ICH Guidelines for Good Clinical Practice (GCP)*

[7] *Medizinproduktegesetz in der Fassung der Bekanntmachung vom 7. August 2002 (BGBl. I S. 3146), das zuletzt durch den Artikel 6 des Gesetzes vom 29. Juli 2009 (BGBl. I S. 2326) geändert worden ist*

[8] Merkblatt zur EU-Richtlinie 93/42/EWG, Bayerisches Staatsministerium für Wirtschaft, Infrastruktur, Verkehr und Technologie, März 2005

[9] Schroeder, Heike; *Masterarbeit: Gemeinsamkeiten, Unterschiede und spezielle Aspekte bei klinischen Prüfungen mit Arzneimitteln und Medizinprodukten aus der Sicht der Studienzentrale einer Herzklinik; 06.04.2009*

Nanette Volk
Dipl. oec. troph.
Montgolfier-Allee 33
60486 Frankfurt am Main
nanette.volk@gmx.net

MAQUET Cardiovascular – die Kardiotechnik im Fokus

MAQUET, ein Tochterunternehmen der schwedischen Getinge Gruppe, ist international führend in der Medizintechnologie und bei Therapielösungen im OP sowie auf der Intensivstation. Bereits 1838 in Heidelberg gegründet und vermutlich der älteste Hersteller medizintechnischer Produkte weltweit, begann MAQUET mit der Herstellung von Patientenfahrrädern. Das Unternehmen hat sich in den vergangenen zehn Jahren rasant entwickelt und zählt heute zu den Top 25 der Medizintechnik weltweit.

MAQUET gliedert sich in drei Divisionen:

- Cardiovascular mit Produkten für die EKZ, IABP, Bypass-Chirurgie, Aneurysmen-Eingriffe sowie periphere Interventionen
- Critical Care für Beatmungs- und Anästhesiegeräte
- Surgical Workplaces für OP-Tische und -Leuchten, Deckenversorgungseinheiten, modulare Räume für OP und Intensivstation sowie die OP-Integration mit AV CONFERENCE, dem digitalen Kontrollzentrum im OP.

Rund 5.000 MAQUET-Mitarbeiter, davon etwa 1.300 in Deutschland, erwirtschafteten in 35 internationalen Vertriebs- und Serviceorganisationen im Jahr 2008 einen Pro-forma-Umsatz von über 1 Mrd. Euro.

Wir sprachen mit Herrn Frank Schanne, Geschäftsführer der MAQUET Vertrieb & Service Deutschland GmbH und der MAQUET Cardiovascular GmbH, mit Herrn Axel Binder, Vertriebsleiter Deutschland CP/CS, und mit Frau Britta Wark, Key-Account-Managerin.

KARDIOTECHNIK: Herr Schanne, das vergangene Jahr war bei MAQUET u. a. geprägt von der Datascope-Integration in den Unternehmensbereich Cardiovascular. Was war der Grund für die Übernahme?

MAQUET: Nicht nur der gute Name von Datascope, sondern auch das hervorragende Produktportfolio passen ausgezeichnet in die MAQUET Gruppe. Durch die Übernahme ist es uns gelungen, unser Produktportfolio für die Behandlung von Herz-Kreislauf-Erkrankungen noch attraktiver zu machen. Inzwischen ist die Einbindung erfolgreich abgeschlossen worden.

tiver zu machen. Inzwischen ist die Einbindung erfolgreich abgeschlossen worden.

KT: Der Unternehmenszukauf hatte auch eine Umstrukturierung zur Folge. Wie gliedern sich jetzt die Bereiche und wo sind sie angesiedelt?

M: Die Division MAQUET Cardiovascular gliedert sich in die Bereiche:

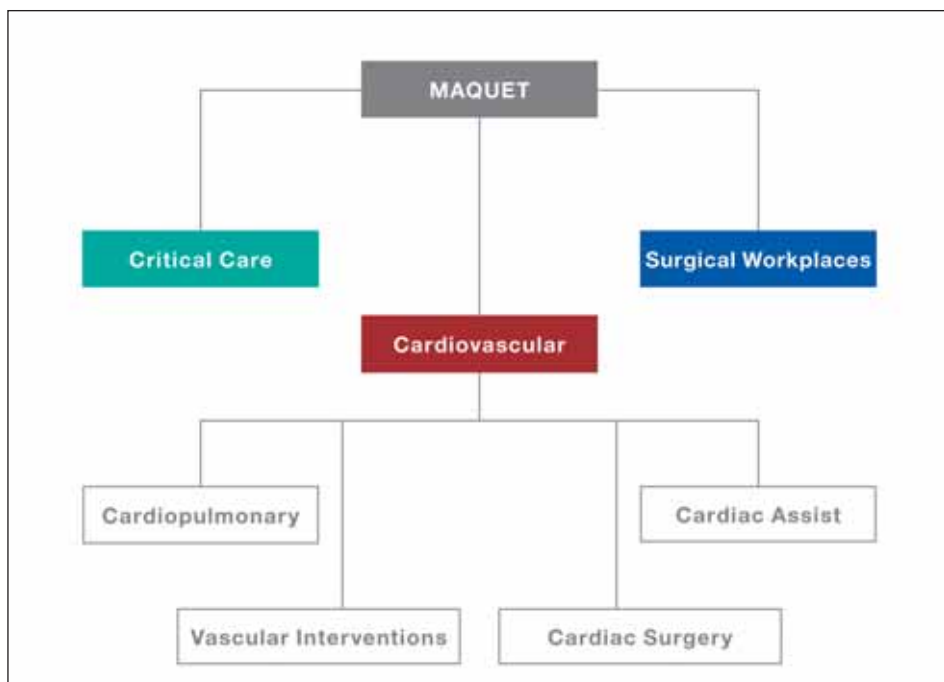
- Cardiac Assist (CA) mit IABP und Kathetern
- Vascular Interventions (VI) mit Gefäßprothesen
- Cardiac Surgery (CS) mit Produkten für die OPCAB-Chirurgie und endoskopische Gefäßentnahme
- Cardiopulmonary (CP) mit Produkten für die EKZ

Das weltweite Headquarter von CP befindet sich nach wie vor in Hirrlingen/Hechingen, dazu kommt ein Netzwerk von Produktionsstandorten. Eine der MAQUET-Vertriebstöchter ist die MAQUET Cardiovascular GmbH, Bensheim, die alle Produkte dieser Division in Deutschland vertreibt.

KT: Welche Bedeutung innerhalb von MAQUET hat die Division Cardiovascular und welche Rolle spielt dabei der deutsche Markt?

M: Mit den letzten Akquisitionen ist Cardiovascular (CV) die weltweit größte Division von MAQUET geworden. In Deutschland sind die genannten Bereiche etwa gleich stark wie die Divisionen Surgical Workplaces und Critical Care, wobei Cardiovascular dank hoher Wachstumsraten noch weiter an Bedeutung gewinnen wird. Um den Marktanforderungen gerecht zu werden, haben wir ein Key-Account-Management eingeführt, das von Frau Wark wahrgenommen wird.

KT: Herr Binder, wenden wir uns jetzt Ihren Produkt-Highlights zu. Jüngster Spross in Ihrem Programm ist das Herz-Lungen-Unterstützungssystem CARDIOHELP. Wie gelang es, ein derart kompaktes und leichtes Gerät zu entwickeln?



Organisationsstruktur der MAQUET-Gruppe

M: Vorweg: Die Markteinführung ist für Mitte dieses Jahres geplant, wir sind gerade dabei, das Produkt und den Produktionsprozess zu validieren. Es gelang, indem wir speziell für diesen Bereich enorme Investitionen im Entwicklungsbereich getätigt haben und allein für das Projekt CARDIOHELP ca. 25 neue Entwickler eingestellt wurden. Darunter sind Entwickler, die aus anderen Bereichen als der Medizintechnik kommen, um somit losgelöst von gewohntem Denken neue Technologien zu fördern und zur Marktreife zu bringen. Es ist ein Produkt, welches gezielt für den Einsatz auf der Intensivstation entwickelt wurde und gleichzeitig ideal für den Transport ausgelegt ist. Durch eine spezielle Bedienoberfläche wurde auch der Einsatz im OP nicht vergessen.

KT: Mit diesem transportablen System verlassen Sie quasi die Herzchirurgie. Heißt das auch, dass anderes Klinikpersonal als die Kardiotechniker das Produkt beherrschen und die Verantwortung übernehmen muss?

M: Die EKZ hat nach über 50 Jahren ein sehr hohes Qualitäts- und Sicherheitsniveau erreicht. Inzwischen gibt es auch aus anderen Bereichen als der Herzchirurgie eine große Nachfrage nach dieser Technologie. Die Sensibilität dieses Themas ist uns bewusst und es ist in unserem ureigenen Interesse, dass CARDIOHELP nur von qualifiziertem und geschultem Personal bedient wird. Für die Kardiotechnik ergeben sich hier Perspektiven, das klassische Tätigkeitsfeld zu erweitern. Klar ist, dass eine Berufsgruppe prädestiniert ist, dieses Produkt zu bedienen – die Kardiotechniker. Die vielfach schon bestehende interdisziplinäre Zusammenarbeit der Kardiotechnik mit Kardiologie und Intensivmedizin kann durch CARDIOHELP noch aktiv gefördert werden. Ein großes Betätigungsfeld für die Zukunft!

KT: Die neuesten MAQUET-Oxygenatoren sind für die kleinsten Herzpatienten konzipiert. Wie unterscheiden sie sich von den herkömmlichen Produkten?

M: QUADROX-i Neonatal und Pediatric werden nach erfolgreicher klinischer Erprobung jetzt in den Markt eingeführt. Sie wurden speziell für die EKZ bei Neugeborenen und Kleinkindern entwickelt. Die Systeme zeichnen sich durch sehr gute Gas- und Wärmeaustauschleistung, geringes Füllvolumen sowie einen niedrigen Druckabfall über die Membran aus. Einen Beitrag zu einem reduzierten Priming-Volumen leistet auch der integrierte arterielle Filter.



SPRINTER CART mit Zentrifugalpumpe, Wärmegerät und Gasblender für extrakorporalen Life Support

KT: Stichwort Infektionskrankheiten: Mit welchen Leistungen kann MAQUET, insbesondere im extrakorporalen Bereich, hier Hilfestellung geben?

M: Unser „Permanent Life Support System“ (PLS-System) hat sich in den letzten drei Jahren als **der** ECMO-Standard in Deutschland etabliert. Hochgradig mit H1N1-Viren infizierte Patienten, z. B. mit akutem Lungenversagen, werden in vielen Kliniken mit dem PLS-System therapiert. Das PLS-System ist das einzige seiner Art, das eine 14-Tage-Zulassung vorweisen kann.

KT: Wie stellt sich das aktuelle IABP-Programm dar?

M: Unser neuestes Modell ist das vollautomatische System CS 300, das bei Verwendung eines fiberoptischen Katheters seine volle Leistung erreicht. Dieser 7-Fr.-Katheter, SENSATION genannt und der kleinste am Markt, kalibriert sich *in vivo* und rekali­briert sich alle zwei Stunden bzw. nach Bedarf. Natürlich kann die CS-300-Pumpe auch mit unseren Standardkathetern zum Einsatz kommen, wie dem LINEAR mit 7,5 Fr. oder dem neuen MEGA 50cc-Katheter. Das Besondere bei dem letztgenannten Produkt ist der größere Durchmesser, womit sich die Durchblutung der Koronararterien um 25 % erhöht. Der Katheter kommt schon bei über 1,62 m großen Patienten zum Einsatz – ohne Begrenzung nach oben – und hält damit das Materiallager klein. Weiter möchte ich unsere Kinderkatheter erwähnen, die einzigen am Markt, die in der Lage sind, die kleinen Patienten zu versorgen.

KT: Was verbirgt sich hinter Ihrer Produktbezeichnung VASOVIEW?

M: Unser Produkt zur endoskopischen Gefäßentnahme wird weltweit am häufigsten eingesetzt – bereits über eine Million Mal, entweder über die Beinvene oder die Radialis. VASOVIEW ist leicht zu bedienen und erbringt eine hohe Qualität der entnommenen Grafts. Ein sehr patientenschonendes Verfahren, das Wundheilungsstörungen minimiert.

KT: Gibt es weitere Produkte in Ihrem Programm, die wir den Lesern nicht vorenthalten sollten?

M: Besonders erwähnen möchte ich, dass sich der Bereich Cardiopulmonary voll auf die Kardiotechnik konzentriert und hier umfangreich in Forschung und Entwicklung investiert. Daraus resultieren laufend neue Produkte – so z. B. die Blood-Monitoring-Unit BMU 40 für die Online-Blutgasanalyse, die zuvor erwähnten Kinder-oxygenatoren und eine umfangreiche Palette an Femoralkanülen.



Intraortale Ballonpumpe CS 300

KT: Der Wettbewerb schläft nicht und erhöht auch im neuen Jahr den Druck. Verfolgen Sie eine bestimmte Strategie, um dagegenzuhalten?

M: Wir stellen uns gern dem Wettbewerb und haben klar den Anspruch, in unserem Heimatmarkt auch Marktführer zu sein, mit Produkten und Dienstleistungen von höchstem Qualitätsstandard. MAQUET verfolgt außerdem ehrgeizige Wachstumsziele, zum einen Erweiterung durch Innovationen und geografische Expansion und zum anderen überdurchschnittliche Investitionen in F&E. Das schafft auch Arbeitsplätze für Ingenieure sowie in der Produktion.

KT: Vielen Dank für das Gespräch.

Interview: Gunter Morche, Hamburg

On-pump versus Off-pump Coronary Artery Bypass Surgery

A. Laurie Shroyer, Frederick L. Grover, Brack Hattler, Joseph F. Collins, Gerald O. McDonald, Elizabeth Kozora, John C. Lucke, Janet H. Baltz, Dimitri Novitzky

The New England Journal of Medicine 2009; 5: 1827–1837

Koronare Bypassoperationen werden in der überwiegenden Mehrzahl mittels kardiopulmonarem Bypass (on-pump) durchgeführt. Die im November 2009 im NEJM veröffentlichte Studie randomisierte 2.203 elektive Bypass-Patienten und ging der Fragestellung nach, inwieweit koronare Bypassoperationen ohne extrakorporalen Kreislauf (off-pump) die Anzahl der mit der Herz-Lungen-Maschine assoziierten Komplikationen reduzieren können.

Der kurzzeitige primäre Studienendpunkt lag entweder bei der Entlassung des Patienten aus dem Krankenhaus oder am 30. postoperativen Tag. Erfasst wurden Komplikationen wie: eine Reoperation, die Notwendigkeit einer mechanischen Kreislaufunterstützung, ein Herzstillstand, Koma, Schlaganfall oder postoperatives Nierenversagen.

Der langfristige Studienendpunkt wurde auf den Ablauf des ersten postoperativen Jahres gelegt. Innerhalb dieses Zeitraums wurden sämtliche auch nicht kardial verursachten Todesfälle, die Erfordernis der erneuten Revaskularisation sowie nicht tödliche Myokardinfarkte ausgewertet. Der sekundäre Studienendpunkt beinhaltete die Vollständigkeit der Myokardrevaskularisation, die Durchgängigkeit der Bypässe nach dem ersten postoperativen Jahr und neurologische Veränderungen.

Die Studie zeigte keinen signifikanten Unterschied zwischen der Off-pump- und On-pump-Bypassgruppe nach dem 30. postoperativen Tag. Der Anteil der Patienten mit weniger realisierten Bypässen als ursprünglich geplant, war signifikant höher in der Off-pump-Gruppe (17,8 % vs. 11,1 %, $p < 0,001$). Postoperative Angiogramme von 1.371 Patienten mit 4.093 angelegten Bypässen offenbarten, dass die Durchgängigkeitsraten dieser Bypässe in der Off-pump-Gruppe deutlich geringer waren (82,6 % vs. 87,8 %, $p < 0,01$). Dieses wurde durch die Nachbeobachtung nach dem ersten postoperativen Jahr bestätigt.

Es konnte kein Unterschied im neurologischen Ergebnis der Patienten beider Gruppen nachgewiesen werden.

Maik Foltan, Regensburg

Selective cerebral perfusion at 28 °C – is the spinal cord safe?

C. D. Etz, R. B. Griep et al.

Eur J Cardiothorac Surg 2009;36: 946-955

Die antegrade selektive Hirnperfusion vermeidet nicht nur den tiefen hypothermen Kreislaufstillstand, sondern führt in jüngerer Zeit vor allen Dingen zu einer höheren Körpertemperatur während der zerebralen Perfusion. Sie vermindert dadurch aber auch Hypothermie-assoziierte Gerinnungsstörungen und lange EKZ-Zeiten. So hat sich in zahlreichen Kliniken eine zerebrale Perfusionstemperatur um ca. 28 °C etabliert, bei der dann auch die viszerale Organe während der selektiven Perfusion verbleiben. Auch wenn die Hannover-Gruppe in 2007 eine viszerale Ischämiezeit von 30 min bei 28 °C Körperkerntemperatur bei 300 Patienten als sicher bezeichnete, so lag der Schwerpunkt in dieser retrospektiven Analyse bei den viszerale Organen, das Rückenmark wurde nicht explizit berücksichtigt. [1] Prospektive Daten zur Ischämietoleranz viszeraler Organe und des Rückenmarks bei 28 °C liegen bisher nicht vor.

Die aktuelle Arbeit der Mount-Sinai-Gruppe um Griep ermöglicht durch experimentelle Perfusion bei Schweinen eine Bestimmung einer sicheren viszerale bzw. spinalen Ischämiezeit. Bei jugendlichen Schweinen ($30 \pm 2,8$ kg) fand bei 28 °C eine selektive zerebrale Perfusion mit 90 bzw. 120 min Dauer statt, der Schwerpunkt lag dabei auf intra- und postoperativen Parametern. Regionaler Blutfluss im Rückenmark, postoperativ neurologisches Verhalten sowie histopathologische Untersuchungen des Rückenmarks dienten der Feststellung potenziell vorhandener Ischämien mit neurologischen/histologischen Korrelaten.

Histologisch unterschieden sich die beiden Gruppen im zervikalen bzw. thorakalen Rückenmarksbereich nicht, in den distalen lumbalen Segmenten waren die ischämischen Schäden im Rückenmark in der Gruppe mit 120 min selektiver Perfusion signifikant höher. Das neurologische Erholen verlief in dieser Gruppe ebenfalls schlechter, alle Tiere zeigten Paraplegien und längere Erholungszeiten. Verbunden mit früheren Arbeiten dieser Arbeitsgruppe zu Ischämietoleranzen des Rückenmarks bei 36,5 °C, 32 °C sowie 20 °C kön-

nen die Autoren ein Zeitfenster für eine sichere Rückenmarksischämie benennen. So ist bei über 90 min selektiver Perfusion bei 28 °C mit irreversiblen lumbalen Rückenmarksschäden zu rechnen. Die Autoren betonen aber deutlich in der Diskussion, dass bei den klinisch üblichen Zeiten und Temperaturen der zerebralen Perfusion nicht automatisch mit Rückenmarksschäden zu rechnen ist. Trotz der breiten experimentellen und klinischen Erfahrungen der Mount-Sinai-Gruppe im Bereich der Aortenchirurgie waren sie neben dem schmalen Sicherheitsbereich vor allem von dem Schweregrad der neurologischen Schäden überrascht. Die Autoren empfehlen deshalb eine maximale spinale Ischämie von 90 min bei 28 °C.

LITERATUR

[1] Kamiya H, Hagl C, Kropivnitskaya I, Böthig D, Kallenbach K, Khaladj N, Martens A, Haverich A, Karck M: *The safety of moderate hypothermic lower body circulatory arrest with selective cerebral perfusion: a propensity score analysis. J Thorac Cardiovasc Surg* 2007 Feb; 133(2): 501–509

Johannes Gehron, Gießen



Dialyse und Nephrologie für Fachpersonal

*R. Nowack, R. Birck, T. Weinreich
Springer-Verlag, Heidelberg,
3. Auflage 2009*

ISBN 978-3-540-72322-6

391 Seiten, 135 Abbildungen, Softcover

Preis: 29,95 Euro

Auf der Suche nach neuen Betätigungsfeldern sind inzwischen einige kardiotechnische Abteilungen in der Nephrologie fündig geworden, haben Dialyse und Hämo-

filtration doch sehr viele Berührungspunkte mit der extrakorporalen Zirkulation in der Herzchirurgie. Antikoagulation, Gefäßzugänge, Materialunverträglichkeiten oder der Aufbau des extrakorporalen Kreislaufsystems mögen hier nur einige Schlagwörter sein.

Die Durchführung einer Dialyse oder Hämofiltration umfasst jedoch darüber hinaus viele besondere Aufgaben, die hohe Kompetenz und Verantwortung vom Anwender erfordern. In dem in dritter Auflage erscheinenden Buch finden Pflegende und medizinische Fachangestellte alles Wissenswerte rund um die Gebiete Nephrologie und Dialyse.

Verständlich geschrieben, mit zahlreichen Abbildungen, Tabellen und Merksätzen ergänzt, eignet sich das Werk hervorragend zum Lernen und Nachschlagen. Im Anhang finden sich darüber hinaus Stellenbeschreibungen für Fachpersonal in der Nephrologie und Dialyse.

Die Kapitel im Einzelnen:

- Einführung
- Die gesunde Nierenfunktion
- Nierenerkrankungen
- Beginn der Nierenersatztherapie
- Gefäßzugänge für extrakorporale Blutreinigungsverfahren
- Antikoagulation bei extrakorporalen Blutreinigungsverfahren
- Aufbau der Dialysatoren
- Zusammensetzung von Dialysat und Substitutionslösung
- Technik der Dialysemaschinen (Aufbau und Gerätesicherheit)
- Durchführung der Hämodialysebehandlung
- Akute Komplikationen während der Hämodialyse
- Die adäquate Dialysebehandlung – Strategien zur Qualitätsverbesserung
- Kontinuierliche Nierenersatzverfahren
- Peritonealdialyse
- Langzeitkomplikationen bei Hämodialysepatienten
- Hygiene und Übertragung von Virusinfektionskrankheiten
- Ernährungsempfehlungen
- Plasmaseparation – Apherese – Hämo-perfusion
- Extrakorporale Verfahren bei Vergiftungen
- Hämo-perfusion
- Nierentransplantation

Thomas Leusch, Düsseldorf



Mitteilungen

der DEUTSCHEN GESELLSCHAFT
FÜR KARDIOTECHNIK E. V.

Vorstand: Dipl.-Ing. Christoph Benk, Uniklinikum Freiburg, Telefon: 07 61 / 2 70-25 88 und -24 50, Telefax: 07 61 / 2 70-24 33, E-Mail: christoph.benk@uniklinik-freiburg.de

HERZCHIRURGEN-JAHRESTAGUNG

Die 39. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie findet vom 14. bis 17. Februar 2010 unter dem Motto „Mit Herz und Verstand“ in Stuttgart statt. Im Zuge der komplexer werdenden Behandlungsstrategien werden zunehmend interdisziplinäre, individuell auf den Patienten zugeschnittene Therapieansätze verfolgt. Um dieser Entwicklung gerecht zu werden, werden in den „Joint Sessions“ neben den Ärzten aus der Kardiologie, Kinderkardiologie, Thoraxchirurgie, Gefäßchirurgie auch wir Kardiotechniker die Möglichkeit haben, ein Symposium abzuhalten. Die Einladung zum Kongress erfolgte wie in den letzten Jahren durch die Herzchirurgen und das Symposium wird eigenständig und aktiv durch die DGfK gestaltet. Themenschwerpunkt in diesem Jahr ist der Einsatz von ECLS/ECMO. Gerade dieses Thema unterstreicht den interdisziplinären Anspruch des Kongresses und ist sowohl für uns Kardiotechniker als auch für Ärzte aus allen betroffenen Bereichen von hohem Interesse. Vielleicht planen Sie auf dem Rückweg vom Skiurlaub aus den Alpen einen Abstecher in die schwäbische Metropole. Es erwarten Sie neben dem interessanten Programm des Kardiotechni-

ker-Symposiums viele spannende Themen aus der Chirurgie und den benachbarten Disziplinen. Tagungspräsident ist Prof. Dr. Rüdiger Lange, Direktor der Klinik für Herz- und Gefäßchirurgie, Deutsches Herzzentrum München.

Vorträge im Perfusions-Themenblock (Dienstag 16.2.2009, Sitzungsleiter: Dr. Herold, Christoph Benk)

1. ECMO-Therapien – Nutzen und Risiken
Frank Münch, Universitäres Herzzentrum Erlangen
2. Extrakorporale Lungenunterstützungsverfahren – eine Standortbestimmung
Alois Philipp, Uniklinikum Regensburg
3. Case-Report: Transport im Rega-Jet von Kroatien nach Deutschland mit mobiler Herz-Lungen-Maschine
Dr. Roland Albrecht, Chefarzt Rega/CH
4. Patiententransport mit ECLS-Systemen: Ein Blick auf die Details
Dr. Dirk Buchwald, Berufsgen. Uniklinikum Bergmannsheil, Bochum
5. Technische Anforderungen an ein mobiles ECLS-System
Frank Born, Herzzentrum Bodensee
6. ROC – Analyse von D-Dimeren während extrakorporaler Langzeitunterstützung
Johannes Gehron, Uniklinikum Gießen

7. Interhospitaltransport mit MECC, Case-Report über 2 Patienten mit Postkardiotomie-Versagen
Adrian Bauer, Herzzentrum Coswig

Übrige Schwerpunktthemen

- Rekonstruktive Aorten- und Mitralklappenchirurgie
- Interventionelle, endoskopische und Hybridverfahren
- Thorakales Aortenaneurysma/Dissektion
- Langzeitergebnisse nach univentrikulärer Palliation
- Plastische und rekonstruktive Eingriffe am Sternum
- Strategien in der Behandlung der Trikuspidalklappe einschließlich Ebstein
- Terminale Herzinsuffizienz: Mechanische Kreislaufunterstützung und regenerativ Therapie
- Intensivmedizin
- Spezielle Sitzungen für OP-Pflege, OTA, Chirurgisch-technische Assistenten und Kardiotechnik

Adrian Bauer
MediClin Herzzentrum Coswig

UNBEKANNT VERZOGENE MITGLIEDER

Die folgenden Mitglieder sind leider unbekannt verzogen. Wer den neuen Arbeits- oder Wohnort kennt, wird um eine Nachricht an die DGfK gebeten: Tel.: 06032/996-25 19, Fax: 06032/86234, E-Mail: kardiotechnik.gmbh@t-online.de

Arndt, Joachim, Reichenau
Costabile, Simon, Zürich/Schweiz
Kowalke, Paul, Ellerbek
Nonner, Nils Christoph, Wien/Österreich
Pehlke, Jens, Greifswald

NEUE MITGLIEDER IN DER DGfK

Als **außerordentliche Mitglieder** begrüßen wir:

Ebbes, Raphaela, VS-Schwenningen
Hochweiss, Julia, VS-Schwenningen

HERZLICH WILLKOMMEN!

Kongresstermine

2010

1. Thoracic Transplantation: Celebrating 40 Years of Excellence
19.–20. Februar, Houston, TX, United States
Info: Veronica L. Mason, 1130 John Freeman Boulevard, MGJ9-009, Houston, Texas, 77030
Tel.: (+1-713) 441 49 48, Fax: (+1-713) 441 05 89, E-Mail: vlmason@tmhs.org
2. The 2nd Joint Meeting – Topic 2010: Aortic Surgery and Endovascular Interventions
27. Februar – 6. März, Zürs, Österreich
Info: Karl Landsteiner Institute of Cardiovascular Surgical Research, Johann Meinhart, Wolkersbergenstr. 1, 1130 Wien, Österreich
E-Mail: johann.meinhart@wienkav.at
3. The 30th Annual Cardiothoracic Surgery Symposium
4.–7. März, San Diego, USA
Info: Susan Westwood, San Diego Cardiothoracic Surgery Symposium, 793-A E. Foothill Boulevard, 119 San Luis Obispo, CA 93405
Tel.: (+1-805) 541 31 18; Fax: (+1-716) 809 40 82; E-Mail: susan@amainc.com
4. Interventional Cardiology 2010: 25th Annual International Symposium
7.–12. März, Snowmass Village, USA
Info: Promedica International CME, 2333 State Street, Suite 203, Carlsbad, CA 92008
Tel.: (+1-760) 720 22 63, Fax: (+1-760) 720 62 63; E-Mail: IC2010@promedicacme.com
5. Florida Valve 2010 – „Emerging Valvular & Endovascular Therapies for the Surgeon and Cardiologist“
11.–13. März, Orlando, FL, USA
Info: Tampa Bay Heart Foundation Inc, 111 2nd Avenue NE, Suite 333, St. Petersburg, FL 33701
Tel.: (+1-727) 522 93 79, Fax: (+1-727) 522 93 86; E-Mail: info@TBHFoundation.org
6. 15th Annual Update on Cardiopulmonary Bypass
21.–26. März, Whistler, BC, Kanada
Info: Heather Spiess
E-Mail: heather@societyhq.com; www.scahq.org/sca3/events/2010/cpb
7. MedBiquitous Annual Conference and 2nd International Conference on Virtual Patients
26.–28. April, London, UK
E-Mail: Info@medbiq.org
8. 48th International Conference der AmSECT
28. April – 1. Mai, Grand Sierra Resort, Reno, Nevada/USA
Info: AmSECT, 2209 Dickens Road, Richmond, VA 23230-2005, USA
Tel.: (+1-804) 565 63 63, Fax: (+1-804) 282 00 90, E-Mail: amsect@amsect.org; http://www.amsect.org/
9. 90th Annual Meeting – American Association for Thoracic Surgery
1.–5. Mai, Toronto, Kanada
Info: 900 Cummings Center, Suite 221 – U, Beverly, MA 01915
Tel.: (+1-978) 927 83 30; www.aats.org/annualmeeting
10. 6th International Conference on Pediatric Mechanical Circulatory Support Systems and Pediatric Cardiopulmonary Perfusion
6.–8. Mai, Boston, USA
Info: Akif Undar, Ph.D.
Tel.: (+1-717) 531 67 06; E-Mail: pedsabstracts@hmc.psu.edu
www.hmc.psu.edu/childrens/pedspcb/
11. 18th European Conference on General Thoracic Surgery
30. Mai – 2. Juni, Valladolid, Spanien
Info: Mondial Congress and Events, Mondial GmbH & Co. KG, Operngasse 20 b, 1040 Wien, Austria
Tel.: (+43-1) 588 04-0, Fax: (+43-1) 588 04-185; E-Mail: ests2010@mondial-congress.com
12. Bypass, Balloon Pumps and Circulatory Support
7. Juni, London, UK
Info: Penny Appelbe, 35–43 Lincoln's Inn Fields
Tel.: (+44-20) 78 69 63 36; Fax: (+44-20) 78 69 63 29
E-Mail: pappelbe@rcseng.ac.uk
13. 45th Annual Meeting of the European Society for Surgical Research
9.–12. Juni, Genf, Schweiz
Info: Mustafa Cikirikcioglu, Division of Cardiovascular Surgery, Department of Surgery University Hospitals of Geneva, Rue Gabrielle-Perret-Gentil 4, 1211 Geneve 14, Switzerland
Tel.: (+41-22) 372 76 63, Fax: (+41-22) 372 76 34; E-Mail: Mustafa.cikirikcioglu@hcuge.ch
13. International Society for Minimally Invasive Cardiothoracic Surgery (ISMICS)
12th Annual Scientific Meeting
16.–19. Juni, Berlin
Info: EJ Weldon, 900 Cummings Center, Suite 221-U, Beverly, MA, USA
Tel.: (+1-978) 927 83 30; E-Mail: ISMICS@prri.com; www.ismics.org

Weitere TERMINE und HINWEISE FÜR AUTOREN finden Sie auch im Internet unter:

www.dgfk.de/indexzeitneu.htm sowie ctsnet.org/events

! Angabe der Rezertifikationspunkte ohne Gewähr

Impressum

Anschrift für Autoren bzw. Fachbeiträge

Johannes Gehron, Schriftleiter
8 Universitätsklinikum Gießen u. Marburg GmbH
Klinik f. Herz-, Kinderherz- u. Gefäßchirurgie
8 Rudolf-Buchheim-Str. 7, 35392 Gießen
Telefon 06 41 / 99 44-257
Telefax 06 41 / 99 44-266
Mobil 0171 633 47 69
E-Mail: johannes.gehron@dgfkt.de
johannes.gehron@chiru.med.uni-giessen.de

Chefredaktion, Firmenporträts, Abbonentenservice

8 Gunter Morche
Am Backofen 18, 22339 Hamburg
Telefon 0 40 / 5 38 37 74
Telefax 0 40 / 5 38 37 84
E-Mail: gmmedien@aol.com
8 Lektorat und Schlussredaktion:
Gisela Merz-Busch
E-Mail: mail@merz-busch.de

Satz und Litho

8 EPAS Joachim Böttcher, 22926 Ahrensburg

Druck

Schipplick+Winkler Printmedien, 23556 Lübeck

Anzeigenverwaltung

4 GM Medienprojekte
Am Backofen 18, 22339 Hamburg
Telefon 0 40 / 5 38 37 74
Telefax 0 40 / 5 38 37 84
E-Mail: gmmedien@aol.com
8

Erscheinungsweise

8 4 x jährlich: Februar, Mai, September, Dezember

Jahresabonnement € 34,-

Einzelheft-Preis € 10,-
Ausland: € 40,- / Einzelheft € 12,-
jeweils zzgl. Versandkosten.
Inlandspreise inkl. ges. MwSt.
Abonnementbestellung schriftlich beim Verlag.
Mindestbezugsdauer 1 Jahr, Verlängerung
jeweils um 1 Jahr, wenn keine Abbestellung
erfolgt.
Kündigung 3 Monate zum Jahresende.

Druckauflage: 1200 Exemplare

8 Von Autoren gekennzeichnete Beiträge geben
nicht unbedingt die Meinung der Schriftleitung
wieder. Für unverlangt eingesandte Manuskrip-
te übernehmen Herausgeber, Schriftleitung
und Verlag keine Haftung. Mit der Annahme
der Manuskripte von Erstveröffentlichungen er-
wirbt der Verlag das ausschließliche Recht der
Vervielfältigung, Verbreitung und Übersetzung.
Die in der Zeitschrift veröffentlichten Bei-
träge und Abbildungen sind urheberrechtlich
geschützt. Alle Rechte, insbesondere das der
Übersetzung in fremde Sprachen, Mikroverfil-
mung, Speicherung in Datenverarbeitungsan-
lagen einschl. Aufnahme in die Internet-Seiten
der DGfK, auch auszugsweise, sind dem Her-
ausgeber/Verlag vorbehalten. Nachdruck, auch
auszugsweise, nur mit Genehmigung und mit
Quellenangabe gestattet. Fotokopien für den
persönlichen und sonstigen eigenen Gebrauch
dürfen nur von einzelnen Beiträgen oder Teilen
daraus als Einzelkopien hergestellt werden.

ISSN 0941-2670

Die KARDIOTECHNIK wird auf chlorfrei
gebleichtem Papier gedruckt.