

Am Beispiel der 2004 gegründeten „Cells+Tissuebank Austria, C+TBA“, die im dentalen Bereich exklusiv mit dem renommierten Unternehmen botiss kooperiert, beschreibt der nachfolgende Beitrag den Weg von der Entnahme des Spendergewebes über dessen Aufbereitung zu allogenen Transplantaten bis hin zu Patienten in der implantologischen Praxis, die für eine Augmentation vorgesehen sind. Über Sicherheitsstandards in Europa, Screening-Verfahren und validierte Aufbereitungsverfahren informiert Mitbegründer und Geschäftsführer der C+TBA Martin Hennes im Gespräch mit Fachjournalistin und Zahnärztin Dr. Aneta Pecanov-Schröder.



„Allogene Transplantate: sicher wie Arzneimittel“

Dr. Aneta Pecanov-Schröder

Mehr als 30.000 allogene Knochen-Transplantationen werden in Deutschland jährlich durchgeführt, und auch in der dentalen Implantologie sind allogene Transplantate stark in den Fokus gerückt, denn sie ermöglichen ein weniger invasives Vorgehen im Vergleich zu Augmentationen mit autologem Knochen, und sie sind quasi uneinge-

schränkt verfügbar.¹ Prozessierter allogener Knochen und autologes Gewebe weisen keine Unterschiede in ihrer immunologischen Kompatibilität auf. Außerdem lassen sich keine zirkulierenden Antikörper im Blutplasma behandelter Patienten nachweisen.² Darüber hinaus konnte radiografisch, histologisch und morphologisch gezeigt werden, dass

sich autologer Knochen und Allograft im finalen Stadium der Inkorporation nicht mehr unterscheiden.³⁻⁶

Inzwischen gewährleistete validierte Produktionsprozesse höchste Sicherheitsstandards, doch vereinzelt in der Literatur beschriebene Fälle von Krankheitsübertragungen führen zu Unsicherheiten bei Anwendern. In diesen Fällen wurde „fresh frozen bone“, allogenes Material, das für die Zahnheilkunde in Deutschland heutzutage keine Relevanz hat, eingesetzt.

In Deutschland kommen für oralchirurgische und implantologische Eingriffe hauptsächlich zwei Darreichungsformen für dezellularisierte allogene Materialien zum Einsatz:

- mineralisierter prozessierter, entzellularisierter Knochen (MPBA)⁷
- demineralisierter gefriergetrockneter Knochen (DFDBA)

Europäische Richtlinien

Bei der „Cells+Tissuebank Austria“ (C+TBA), der größten österreichischen Gewebebank, handelt es sich um eine gemeinnützige Organisation, die sich



Abb. 1: Martin Hennes, Mitbegründer und Geschäftsführer der Cells+Tissuebank Austria gemeinnützige GmbH in Krems an der Donau.



Abb. 2



Abb. 3

Abb. 2: Gewebekbank C+TBA: Aufbereitung der Knochenpräparationen unter pharmazeutischen Bedingungen. – **Abb. 3:** Jeder Produktionsschritt wird genauestens überwacht und protokolliert.

im Bereich muskuloskelettaler Gewebe auf humanes Knochengewebe spezialisiert hat. Martin Hennes weist darauf hin, dass „alle von der C+TBA aufbereiteten Transplantate mittlerweile ausschließlich von Spendergewebe aus Österreich und Deutschland stammen, also in Ländern gewonnen werden, welche die EU-Richtlinien in nationales Recht umgesetzt haben und die Einhaltung streng kontrollieren“. Die Entnahme erfolgt standardisiert nach einem festgelegten Entnahmeprotokoll. „Alle Gewebespenden basieren auf der schriftlichen Einwilligung der Patienten und einem Gesundheitsstatus mit hochselektiven Ausschlusskriterien“, erläutert Hennes und ergänzt: „Sie sind freiwillig und unentgeltlich.“

Bis zum Jahr 2004 normierten nationale Gesetzgebungen die Qualitätsanforderungen der Gewebespenden. Dann folgte ein Meilenstein: Im Jahr 2004 wurden die bisher divergenten nationalen Richtlinien durch das Europäische Parlament und den Rat der Europäischen Union vereinheitlicht – mit dem Ziel, die Sicherheit bei Anwendungen allogener Gewebe zu erhöhen. In einer ersten Richtlinie wurde festgelegt, wie künftig der Umgang mit Zellen und Gewebe stattfinden hat.⁸ Zwei Jahre später folgte die Umsetzungsrichtlinie für Gewebekbanken und Entnahmestellen:⁹ Während die Entnahmestellen

für die Entnahme selbst, die Testung des Gewebes sowie die Freigabe des Gewebes zur Prozessierung zuständig sind, liegt der gesamte weitere Ablauf in der Verantwortung einer Gewebekbank. Das umfasst also auch den Prozess der Aufbereitung, Lagerung und des Inverkehrbringens von Zellen und Geweben. Die C+TBA unterliegt den Bestimmungen des österreichischen Gewebesicherheitsgesetzes. Die in Deutschland aktuell zugelassenen azellulären sterilisierten Knochenpräparate sind auf der Website des

Paul Ehrlich Institutes gelistet.¹⁰ Diese Transplantate dürfen in Deutschland nur von Distributoren mit einer Großhandelserlaubnis für Arzneimittel angeboten werden.

Kontrollierte Entnahme und schonender Reinigungsprozess

Das rein spongiöse Knochenregenerationsmaterial stammt von Lebendspendern nach Resektion des Femurkopfes beim Einsatz einer Hüftgelenktotalendoprothese. „Das macht 99,5 Pro-



Abb. 4: Um größtmögliche Sicherheit zu gewährleisten, sind aufwendige technische Voraussetzungen zu erfüllen.



Abb. 5: Allogene Knochenpräparate (maxgraft®, botiss biomaterials GmbH).

zent allen Gewebes, das bei der C+TBA prozessiert wird, aus.“ Die C+TBA kooperiert mit rund 60 Krankenhäusern in Österreich und Deutschland. Alle Gewebespenden werden entlang vertraglicher Vereinbarungen zwischen der C+TBA und den Krankenhäusern durchgeführt. Voraussetzung ist die schriftliche Einwilligung der Patienten zur Gewebespende und der Entnahme von Blutproben. Hennes erklärt: „Die nach serologischer und mikrobiologischer Testung freigegebenen Spendergewebe werden einer schonenden Aufreinigung unter höchsten Qualitätsstandards (Allotec®-Prozess) unterzogen.“

Allotec®-Prozess

1. Zunächst findet in der Anamnese sowie der körperlichen Untersuchung die Selektion des Spenders statt. Nach Annahme des Spenders folgt eine Entnahme unter kontrollierten Bedingungen durch das geschulte OP-Team im Krankenhaus. Nach der Entnahme und der radiologischen und klinischen Gewebebeurteilung durch den entnehmenden Chirurgen wird der Femurkopf gekühlt und temperaturüberwacht zur C+TBA gebracht.
2. Es werden eine Reihe serologischer Testungen durchgeführt, u. a. Antikörper-Screening (Ak) und Nukleinsäuretestungen (NAT). Im Falle nicht detektierbarer Antikörper gegen Kern- und Oberflächenantigene von Hepatitis- (HBs, HBc) und HI-Viren (Ag p24) werden mittels NAT-Methode die Antigene selbst erfasst.
3. Nach einer ersten groben Reinigung wird das Gewebe in seine endgültige Form (Blöcke, Ringe, Granula

etc.) gebracht. Im anschließenden Ultraschallbad werden Blut, Zell- und Gewebekomponenten ausgewaschen und das Fettgewebe aus der spongiösen Struktur des Knochens gelöst. Die initiale Entfettung ermöglicht eine verbesserte Gewebepenetration durch die nachfolgenden Substanzen.

4. Die Prozessierung findet unter Reinraumbedingungen statt. In der Aufreinigung mit dem Allotec®-Prozess werden residuales Fett entfernt, nicht kollagene Proteine denaturiert, potenzielle Viren inaktiviert und Bakterien abgetötet.

Reinigung mit leicht flüchtigen Reagenzien

„Wir arbeiten nicht mit aggressiver Chemie. Das ist ein ganz wichtiger Punkt“, verdeutlicht Hennes. „Darin unterscheiden wir uns wesentlich von anderen Gewebebanken. Bei der C+TBA kommen leicht flüchtige Reagenzien wie Äther und Alkohol oder Wasser für Injektionszwecke zur Anwendung. Hier besteht aufgrund ihrer Beschaffenheit und des angewendeten Verfahrens keinerlei Risiko, dass Residuen in den Patienten gelangen und zu unerwünschten Reaktionen führen.“ Die Reinigung mit dem Allotec®-Prozess gewährleistet unter anderem den Erhalt der biomechanischen und biologischen Eigenschaften in Bezug auf die Knochenregeneration.

1. Während der Aufreinigung werden nach der Ultraschallbehandlung verbliebene Zellen ausgewaschen, nicht kollagene Proteine denaturiert sowie antigenes bzw. immunogenes

Potenzial reduziert. Vor allem aber werden potenzielle Viren inaktiviert und verbliebene Bakterien abgetötet. Die abschließende oxidative Behandlung denaturiert persistierende, lösliche Proteine, inaktiviert spezifisch unbehüllte Viren und bakterielle Endosporen und reduziert potenzielle Antigenität auf ein Minimum. Unlösliches Kollagen bleibt bei diesem Schritt unverändert erhalten.

2. Nach der Aufreinigung mit flüchtigen Reagenzien wird das Gewebe lyophilisiert. Bei dieser gewebeschonenden Trocknungsart wird gefrorenes Gewebewasser von der festen Phase in die gasförmige Phase sublimiert. Die Lyophilisierung erhält die natürliche Struktur des Gewebes.
3. Danach erfolgen die Verpackung und schließlich die Sterilisation durch Gamma-Bestrahlung. Sie gewährleistet ein pharmazeutisches Sterilitätslevel von 10^{-6} sowie eine schonende Sterilisation von Produkt und Verpackung ohne strukturelle oder funktionelle Einschränkungen.

Transplantate von Post-mortem-Spendern

Es gibt Transplantate, die nur auf Basis von Post-mortem-Spendern gewonnen werden können. Das trifft auf zwei der botiss-Produkte (kortikospongiöse Blocks, kortikale Plättchen) zu. „Diese kortikalen und kortikospongiösen Allografts stammen von Spendern, denen nach umfassender ärztlicher Beurteilung maximal 24 Stunden post mortem Femur und distales Ende der Tibia entnommen wurden. „Organspenden haben kein höheres Sicherheitsrisiko als

Lebendspenden; EntnahmeprozEDUREN und Testungen sind die gleichen“, setzt Hennes der kontrovers geführten Diskussion darüber entgegen.

„Wer Spender ist und wer nicht, regeln in europäischen Ländern Transplantationsgesetze. „In Deutschland ist bekanntlich nur derjenige Spender, der dies ausdrücklich bejaht. In Österreich ist jeder Spender, der nicht aktiv widerspricht und im Widerspruchsregister erfasst wurde. In einigen anderen europäischen Ländern bedarf es zusätzlich der Zustimmung der nächsten Anverwandten. Trotz der Widerspruchsregelung in Österreich entnimmt das mobile Entnahmeteam der C+TBA nur durchschnittlich 15 Post-mortem-Spenden im Jahr.“

Eine gesicherte Rückverfolgung findet sowohl bei Lebendspendern als auch Post-mortem-Organ spenden statt. „Diese wird mittels SEC-Code für Gewebe auf jedem Transplantat dokumentiert“, erläutert Hennes. Bei weit mehr als 100.000 Transplantationen von allogenen C+TBA Präparaten wurden

keine unerwünschten Zwischenfälle an die CTBA gemeldet. Hennes: „Der Qualitätsprozess ist bewährt und Voraussetzung für den klinischen Erfolg.“

Ausblick

Der in Europa zugelassene Produktionsprozess stellt zuverlässig höchste Qualitätsstandards sicher. „Was in dem Bereich heute in Europa steht, gilt als Benchmark.“ In Nordamerika, zum Vergleich, seien die Grundbedingungen andere. Das System gründet wesentlich auf Post-mortem-Spendern, was sich auf die Möglichkeiten zur Transplantatgewinnung auswirkt.

An den Qualitätsstandard der C+TBA wird sich nichts ändern, und Hennes fasst zusammen: „Erstens: Unsere Transplantate haben die biologisch aktive, regenerative Komponente, die das Remodelling des natürlichen Knochens befördert. Zweitens: Sie bieten wie Medizinprodukte eine einfache Handhabung und sind verlässlich verfügbar.

Drittens: Unsere Transplantate sind so sicher wie Arzneimittel, was alleine schon die Zulassung in Deutschland dokumentiert. Biologisch aktiv, einfach zu handhaben, verfügbar und sicher – das dürfen Spender, Anwender und Patienten von einem allogenen Transplantat heute in Europa erwarten.

Allografts der C+TBA sind für den zahnmedizinischen Einsatz erhältlich als maxgraft®.

Kontakt

Vertrieb in Deutschland:

Straumann GmbH

Heinrich-von-Stephan-Straße 21

79100 Freiburg im Breisgau

Tel.: 0761 4501-0

www.straumann.de

Pharmazeutischer Unternehmer:

botiss biomaterials GmbH

Ullsteinstraße 108, 12109 Berlin

Tel.: 030 20607398-30

www.botiss.com

ANZEIGE



Medizintechnik
Baldus

MADE
IN
GERMANY

Der unvergleichliche FULL-SERVICE

- + Baldus® Touch Lachgasmischer
- + Baldus® Doppelnasenmaskensystem
- + n2o-akademie.de - Fortbildungen
- + Wartung & Service
- + Gas-Lieferservice

www.lachgassedierung.de