

Dr. Mike Barbeck hat vor knapp zwei Jahren die BerlinAnalytix GmbH in Berlin gegründet, welche histologische Analysen von Hart- und Weichgewebeproben für die präklinische und klinische Forschung erstellt. Im Interview gibt er einen Einblick in seine Tätigkeit und beschreibt die besonderen Herausforderungen im Rahmen der europäischen Medical Device Regulation (MDR).

Dr. Mike Barbeck
[Infos zur Person]



Fachbeitrag
[E-Paper]



Kompetenz fokussiert auf Biomaterialien

Herr Dr. Barbeck, Sie selbst sind Wissenschaftler sowie Spezialist für Biomaterialien in der Knochen- und Weichgeweberegeneration. Was hat Sie dazu bewogen, eine Firma für diesen Bereich zu gründen?

Ich habe lange Zeit an verschiedenen Universitäten bzw. Universitätskliniken und auch mit vielen Medizinprodukteherstellern insbesondere aus dem Dentalsektor gearbeitet. Leider besteht noch eine große Diskrepanz zwischen den Anforderungen von

Medizinprodukteherstellern, besonders an präklinische Studien, und dem, was die Universitäten leisten können. Die Herstellerfirmen benötigen vor allem suffiziente Ergebnisse, zum Beispiel für die Entwicklungsunterlagen eines neuen Medizinprodukts. Dies haben die meisten Universitäten zumeist in den letzten Jahrzehnten einfach verschlafen, und so springen sie erst jetzt auch mit auf diesen Zug auf. Das bedeutet, dass die meisten Universitäten zwar

„Die histologische Untersuchung stellt einen notwendigen und zentralen Punkt bei der Untersuchung der Biokompatibilität und der regenerativen Eigenschaften von Medizinprodukten dar.“



Dr. Mike Barbeck

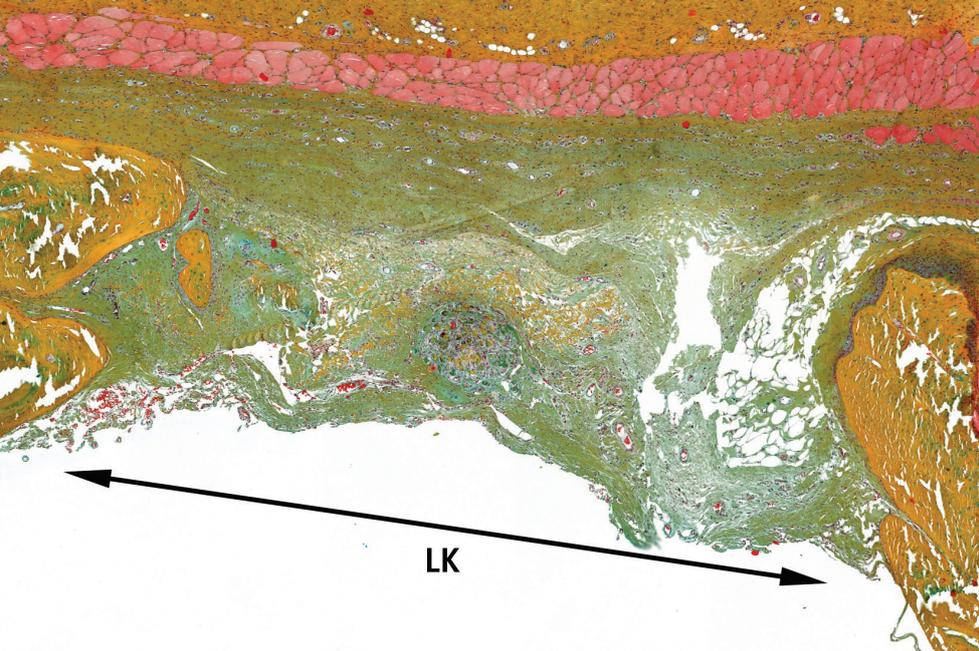
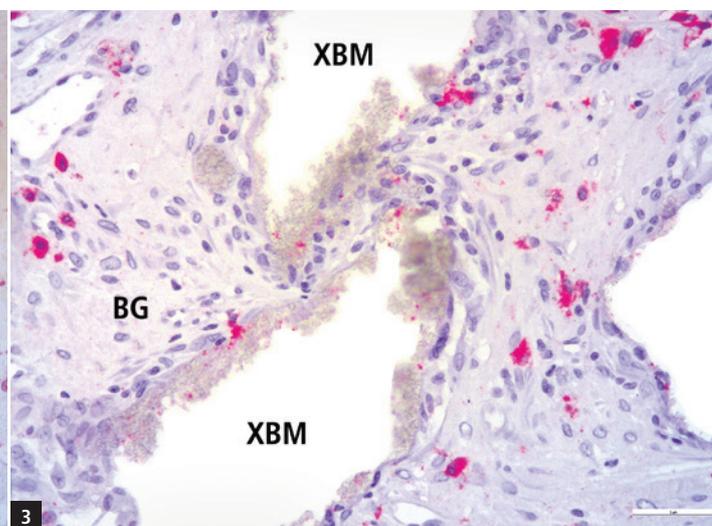
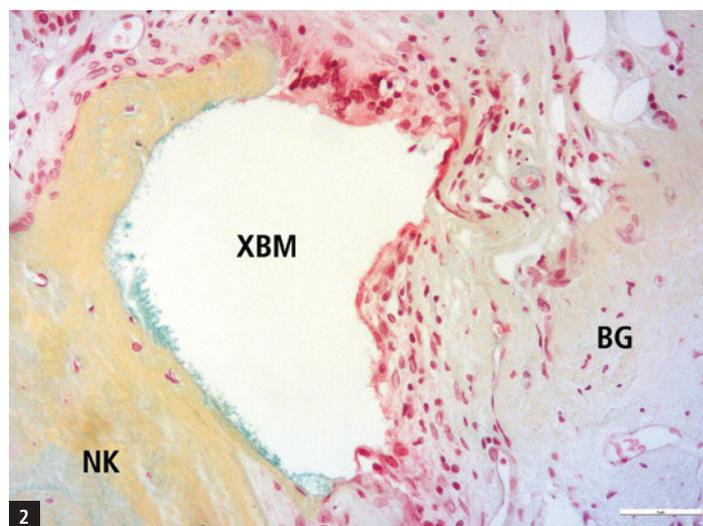


Abb. 1: „Total scan“ von der Kalotte einer Wistar-Ratte mit zwei Defekten (Doppelpfeile). Links: Implantation eines xenogenen Biomaterials bzw. Knochenersatzmaterials (XBM), rechts: Leerkontrolle, d.h. Defekt ohne Biomaterialinsertion. – **Abb. 2:** Untersuchung der Gewebereaktionen gegenüber dem xenogenen Biomaterial (XBM) angrenzend an neu gebildetes Knochengewebe (NK) und Bindegewebe (BG). – **Abb. 3:** Immunhistochemischer Nachweis von antiinflammatorischen Makrophagen innerhalb des Implantationsareals des xenogenen Biomaterials.

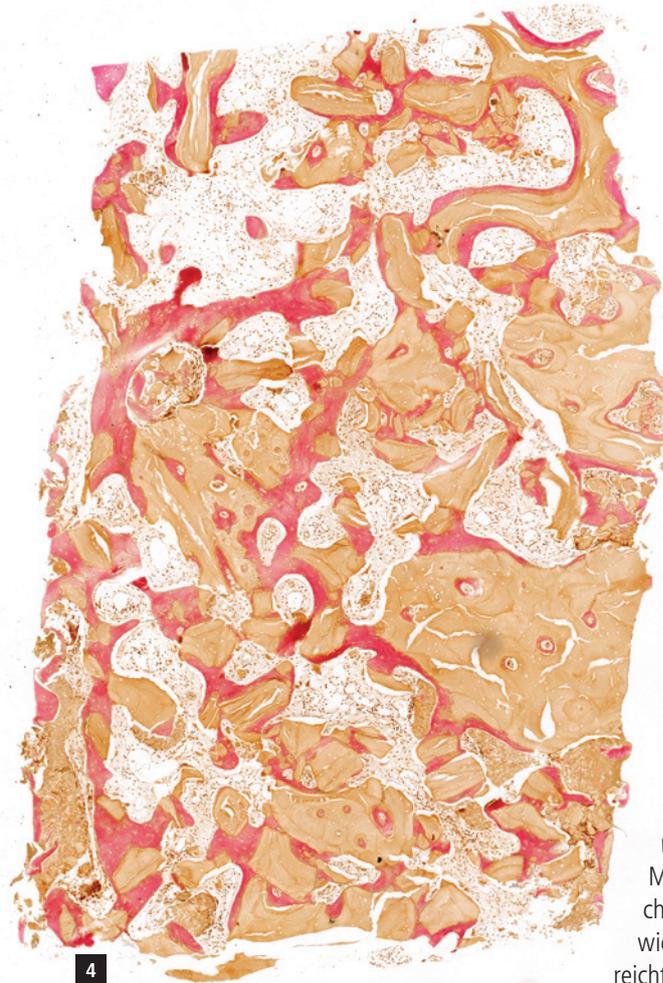


präklinische Testungen durchführen, sich aber nie um die Belange der Unternehmen, in Bezug auf die Zulassung von Medizinprodukten, Gedanken gemacht haben. Vielmehr stand und steht immer noch vielfach der Gedanke an Fördergelder, Publikationen und damit das persönliche berufliche Weiterkommen von Forschern, zum Beispiel die Promotion und noch viel mehr die Habilitation, im Vordergrund. Diese Anforderungen haben jetzt zumindest einige Universitäten erkannt und versuchen, zum Beispiel Untersuchungen nach ISO- oder Good Laboratory Practice (GLP-)Anforderungen anzubieten. Ich hatte schon vor Jahren verschiedene Gespräche mit Geschäftsführungen von Kliniken zu diesem Thema, aber keinen Erfolg, eine vergleichende und vor allem zertifizierte Analytik an einer Universität aufzubauen. Aus diesen Gründen habe ich mit Kollegen die BerlinAnalytix GmbH gegründet, und

hier haben wir die Untersuchungsmethoden systematisiert. Das bedeutet, dass wir nicht nur ein Scoring-System, aufbauend auf den Anforderungen der ISO-Norm DIN EN ISO 10993-6 zur Beurteilung der Gewebereaktionen und der Biokompatibilität von Medizinprodukten, sondern weitergehend auch ein System zum histomorphometrischen Vergleich von Biopsien, wie zum Beispiel zum Vergleich der Knochenregeneration in Abhängigkeit von verschiedenen Knochenersatzmaterialien, etabliert haben. Wir sind jetzt knapp zwei Jahre am Markt und meine Kollegen haben Erstaunliches geleistet, weswegen wir im Januar die Akkreditierung nach DIN EN ISO/IEC 17025 anstreben. Diese Zeit hat auch mich noch sehr viel gelehrt, insbesondere wenn es um wirklich vergleichende Untersuchungen auf Basis von Qualitätsmanagement und die Anforderungen von akkreditierten Stellen u. v. m. geht.

Welchen Stellenwert haben histologische Analysen in der Forschung?

Histologische Untersuchungen nehmen bis heute einen sehr zentralen Stellenwert in der Forschung ein. Natürlich gibt es auch andere Verfahren, wie die In-vitro-Analytik oder nicht destruktive Verfahren wie die μ -CT-Untersuchungen. Aber ich wage, zu behaupten, dass die Histologie all diese Verfahren schließlich vereint und auch vielfach übertrumpft. Ich möchte das mal an dem Beispiel der xenogenen Knochenersatzmaterialien verdeutlichen. In präklinischen In-vitro-Untersuchungen verursachen diese Materialien – wie auch Dutzende andere Biomaterialien – aufgrund des Releases von Kalzium- und Phosphationen Zytokompatibilitätsprobleme. Dies hat Auswirkungen auf Zellen, insbesondere in einer statischen Zellkultur, spielt allerdings im Organismus aufgrund verschiedener Regulationsmechanismen keine oder



nur eine sehr untergeordnete Rolle. Damit liefern präklinische In-vivo-Untersuchungen und auch klinische Testungen oftmals ganz andere oder auch entgegengesetzte Ergebnisse als die In-vitro-Versuche. Darüber hinaus kann durch histologische Analysen die sogenannte inflammatorische Gewebereaktion gegenüber einem Medizinprodukt bewertet und damit festgestellt werden, ob ein Material überschießende Entzündungen hervorruft oder gut einheilt. Des Weiteren können die histologischen Untersuchungen vielfach besser als andere Untersuchungsmethoden beispielsweise die knöcherne Einheilung und Regeneration darstellen. In diesem Zusammenhang haben wir zum Beispiel die Aussagekraft von μ -CT-Messungen und histomorphometrischen Messungen untersucht (siehe QR-Code Fachbeitrag). Dabei hat sich erwiesen, dass das μ -CT die feine neu gebildete Knochenmatrix an der Oberfläche von xenogenen Knochenersatzmaterialien gar nicht von den Materialien differenzieren kann und damit falsch positive Resultate entstehen.

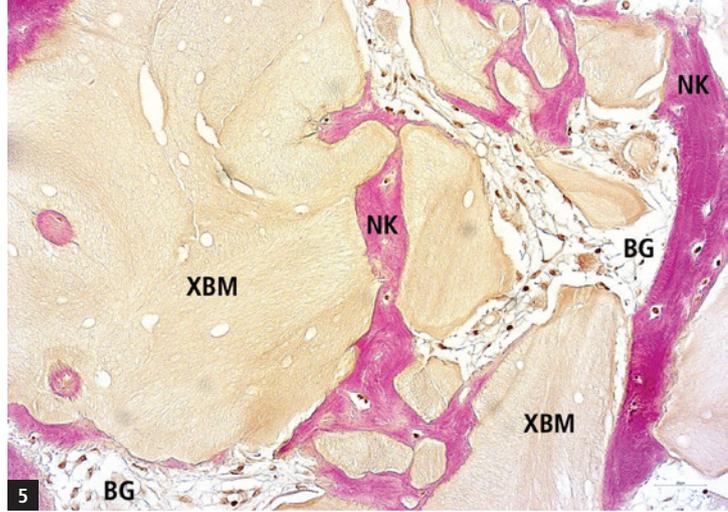


Abb. 4: Digitale Übersichtsaufnahme einer Biopsie eines Sinusaugmentats. Rotfärbung = neuegebildeter Knochen, gelbliche Färbung = xenogenes Knochenersatzmaterial. – **Abb. 5:** Untersuchung der Gewebereaktion und Einheilung eines xenogenen Biomaterials.

Somit stellt die histologische Untersuchung immer noch einen notwendigen und zentralen Punkt bei der Untersuchung der Biokompatibilität und der regenerativen Eigenschaften von Medizinprodukten dar.

Was kann Histologie leisten, was nicht?

Mittels histologischer Untersuchungen kann enorm viel nachgewiesen und analysiert werden. Das reicht von der reinen Gewebeverträglichkeit, bzw. der entzündlichen Antwort auf ein Material, bis hin zu der Bestimmung der Standzeit von z.B. Kollagen-Barrieremembranen und der knöchernen Regeneration in Bezug auf Knochenersatzmaterialien. Des Weiteren haben wir bei der BerlinAnalytix GmbH ein fest etabliertes System auf Grundlage immunhistochemischer Nachweismethoden zur Detektion von pro- und antiinflammatorischen Makrophagen-Subtypen entwickelt, die histomorphometrisch gemessen werden können. Diese Methodik erlaubt den direkten systematischen Vergleich der (entzündlichen) Gewebeantwort auf mehrere Medizinprodukte. Das ist im Vergleich mehrerer Vorläufermaterialien, wie beispielsweise verschiedenartig quervernetzter Kollagenmembranen, eine wirklich wichtige und essenzielle Untersuchungsmethodik, die dem Medizinproduktehersteller wertvolle Informationen liefert. Aber es wird bei einigen Fragestellungen sehr schwierig bis tatsächlich unmöglich, eine Aussage zu treffen. Mir fällt dabei akut eine wichtige Fragestellung ein, für die man lieber andere Unter-

suchungsmethoden einsetzen sollte: So wird immer wieder nach der Analyse des genauen Abbauverhaltens von Medizinprodukten gefragt. Dies können wir mittels der Histologie nur bedingt abbilden. Zum Beispiel stellt auch uns die genaue Detektion von Kollagenmaterialien, innerhalb von tierischen und auch humanen Empfängergewebe, immer noch vor eine große Herausforderung. Wir haben zwar einige spezialisierte histochemische Färbungen in unserem Repertoire, die uns schon viel verraten, aber zu 100 Prozent können wir das Kollagen des Empfängergewebes ab einem bestimmten Zeitpunkt nicht mehr von dem Kollagen des Medizinprodukts unterscheiden. Weiterhin können wir auch nur bedingt das genaue Abbauverhalten von Knochenersatzmaterialien – insbesondere im Falle irregulär geformter Materialien wie von Granulaten – bestimmen. Aber wir arbeiten bereits im Fall von Kollagen-basierten Materialien mit einem industriellen Partner an einer suffizienten Lösung dieses Problems. Über einen universitären Partner können wir auch Mikro-CT-Untersuchungen mit in unsere Analytik integrieren. Wir decken die meisten Fragestellungen wirklich gut ab.

Wodurch zeichnen sich moderne Verfahren in der Histologie aus?

Die modernen Verfahren in der Histologie sind, wie auch im Rest des Lebens, digital. So ist auch unser Workflow zu großen Teilen digital. Das fängt bei unserem Probeneingang an, wo eine Biopsie eine interne Probennummer und zeitgleich einen QR-Code zugeteilt bekommt, der alle relevanten Informa-

Neues Fortbildungskonzept 2021 im SWISS BIOHEALTH EDUCATION CENTER

SCHWEIZER PRÄZISION UND ZUVERLÄSSIGKEIT -
auch in der Fort- und Weiterbildung?

ALLERDINGS! SDS SWISS DENTAL SOLUTIONS, der unangefochtene Weltmarktführer für Keramikimplantate hat im Kontext der SWISS BIOHEALTH GRUPPE ein einzigartiges Setup geschaffen, um Dir mit dem SWISS BIOHEALTH EDUCATION CENTER in einem gesunden, swiss-stylischen, freundschaftlich-kollegialen Ambiente ein neues Zuhause zu geben für Deinen Wissensdurst und Deine Begeisterung für Deinen Beruf. Du möchtest alle Themen, welche Dich als Implantateur und als Prothetiker auf den nächsten und übernächsten Level bringen sollen, so schnell und effektiv wie möglich durch „Chunking“ (engl. = Bündelung) und von den jeweils Besten in jedem Gebiet an einem einzigen Ort lernen? Genau das bieten wir Dir in unserem Headquarter im Schweizer Kreuzlingen, 100m von der deutschen Grenze entfernt an!

Nähere Informationen finden Sie auf unserer Website: www.swiss-biohealth-education.com



SWISS 
BIOHEALTH®
EDUCATION

BONE AUGMENTATION WEEK | FEB+NOV

- Level 1 Fokus: Knochen
- Level 2 Fokus: Blut / Weichgewebe
- Level 3 Workshop am Phantomkopf (2 Tage)
- Level 4 Live OP's

- Level 5 BONE AUGMENTATION CONGRESS (2 Tage)

CERAMIC IMPLANTOLOGY WEEK | MÄR+JUN+DEZ

- Level 1 Fallplanung
- Level 2 OP Hands-On Kurs / Phantomkurs
- Level 3 Prothetik Hands-On Kurs
- Level 4 DATE WITH BIOLOGY & ZIRCONIA (2 Tage)

- Level 5 CERAMIC IMPLANTS + BLOOD CONCENTRATES CONGRESS (2 Tage)

SWISS BIOHEALTH WEEK | APR+SEP

- Level 1 Neuraltherapie
- Level 2 Ernährungsdesign
- Level 3 NICO / FDOK
- Level 4 High Performance
- Level 5 LONGEVITY (2 Tage)

AESTHETICS & PROSTHETICS WEEK | NOV

- Level 1 i-PRF Injektionen
- Level 2 Simonpieri-Technik
- Level 3 Gnathologie / Bisslage
- Level 4 Myoreflex-Therapie
- Level 5 Prothetik auf SDS-Implantaten

SDS SWISS DENTAL SOLUTIONS

SDS Swiss Dental Solutions AG
Konstanzerstrasse 11
CH-8280 Kreuzlingen
www.swissdentalsolutions.com

tionen enthält. Das ermöglicht uns, die richtige Zuordnung von Gewebeproben bis zum Ende des gesamten Analyseprozesses sicherzustellen – aber die digitale Mikroskopie nimmt noch einen viel höheren Stellenwert ein. Das bedeutet, dass alle Objektträger in unserem Unternehmen digitalisiert und damit auch ohne Mikroskop zugänglich werden – sowohl für eine histologische Analyse, aber vor allem auch für die histomorphometrischen Untersuchungen. Dies ist nicht nur eine Zeitersparnis, sondern ermöglicht auch die Analyse kompletter Implantationsareale von Biomaterialien. Zudem kann man für die Auswertung einer Studie auch mit dem Laptop zu Hause am Küchentisch arbeiten. Das erleichtert vieles, und daher können wir die Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter – auch in den aktuell schwierigen Zeiten – relativ problemlos in das Homeoffice entlassen.

„Die EU-Medizinprodukte-Verordnung (MDR) erhöht die Anforderungen an den Umfang und die Qualität von klinischen Daten für ein Medizinprodukt.“

Welche Rolle spielen diese Analysen bei der Zulassung von Medizinprodukten?

Initial spielen histologische Analysen zunächst eine große Rolle bei der Entwicklung von Medizinprodukten – viele der Untersuchungsergebnisse sind auch absolut entscheidend für die Zulassung eines neuen Produkts. So haben wir zum Beispiel gerade mit einem Hersteller den Einfluss von Biopolymer-Fragmenten, welche bei der Sterilisation eines neuen injizierbaren Knochenersatzmaterials entstehen bzw. entstehen könnten, untersucht. Dies diente der Sicherstellung der späteren klinischen Applikation des Materials und wurde im Rahmen der Zulassung bereits von der FDA verlangt. Nach der Akkreditierung nach DIN EN ISO/IEC 17025 werden die von uns erzeugten Ergebnisse auch direkt für die Zulassung in Europa

und vielen anderen Teilen der Welt verwendbar sein, da wir dann ein vollwertiges Prüflaboratorium sind. Final streben wir natürlich eine GLP-Zulassung an, die noch mehr Anerkennung findet.

Aktuell beschäftigen sich viele Firmen mit der Zulassung bzw. Rezertifizierung von Medizinprodukten im Rahmen der europäischen Medical Device Regulation. BerlinAnalytix begleitet dabei zahlreiche Unternehmen – Worauf kommt es bei diesen Zulassungsverfahren besonders an?

Die EU-Medizinprodukte-Verordnung (MDR) erhöht die Anforderungen an den Umfang und die Qualität von klinischen Daten für ein Medizinprodukt. Die Hersteller sind verpflichtet, klinische Daten vor und nach der Zulassung ihrer Produkte systematisch zu sammeln und auszuwerten. Hier ist die Definition der Daten wichtig. So werden klinische Daten insgesamt definiert als „Angaben zur Sicherheit oder Leistung, die im Rahmen der Anwendung eines Produkts gewonnen werden und die aus den folgenden Quellen stammen“. Dies inkludiert laut MDR:

1. klinische Prüfung(en) des betreffenden Produkts,
2. klinische Prüfung(en) oder sonstige in der wissenschaftlichen Fachliteratur wiedergegebene Studien über ein Produkt, dessen Gleichartigkeit mit dem betreffenden Produkt nachgewiesen werden kann,
3. in nach dem Peer-Review-Verfahren überprüfter wissenschaftlicher Fachliteratur veröffentlichte Berichte über sonstige klinische Erfahrungen entweder mit dem betreffenden Produkt oder einem Produkt, dessen Gleichartigkeit mit dem betreffenden Produkt nachgewiesen werden kann,
4. klinisch relevante Angaben aus der Überwachung nach dem Inverkehrbringen, insbesondere aus der klinischen Beobachtung nach dem Inverkehrbringen.

Dabei ist der Begriff „Leistung“ im doppelten Sinn zu verstehen. Erstens als die Leistung im Sinne einer Leistungsfähigkeit in Form spezifizierter Leistungsangaben und zweitens als die

Leistung im Sinne des klinischen Nutzens und des Erreichens der Zweckbestimmung des Produkts. Der Nachweis, dass die spezifizierten Leistungsangaben erfüllt sind, kann meist anhand präklinischer Daten erbracht werden. Hierbei können in einigen Fällen statt der Verwendung klinischer Daten auch präklinische Daten wie Leistungsdaten, Simulationsergebnisse und Systemtests genutzt werden. Dies sollte besonders bei unkritischen Produkten gelingen. Wichtig zu erwähnen ist, dass der Wert der Daten, die von Vorgängerprodukten stammen, nicht unterschätzt wird. Manchmal ist es einfacher, eine nicht interventionelle Anwendungsstudie mit solch einem Vorgängerprodukt durchzuführen, als eine neue klinische Prüfung aufzusetzen. Dies sollte aber immer mit der benannten Stelle abgeklärt werden. Final ist anzumerken, dass mit der MDR alle Medizinprodukte neu zugelassen werden müssen. Daher sollte sofort mit dem Sammeln der Daten begonnen werden, um die Zeit bis zum Inkrafttreten der MDR zu nutzen. Damit können mit den bereits zugelassenen Produkten ausreichend Daten gesammelt werden, auf die später zurückgegriffen werden kann, und eine klinische Prüfung vermieden werden. Deshalb sind wir hier an verschiedenen präklinischen als auch klinischen Studien beteiligt, um die beiden Leistungsparameter verschiedener Medizinprodukte zu untersuchen. Insgesamt kommt es, je nach Materialkategorie und -klasse, auf zielgerichtete Untersuchungen der Medizinprodukte an, um eine schnellstmögliche Zulassung unter MDR-Bedingungen gewährleisten zu können. Das klären wir aber im Vorfeld bereits immer mit unseren Kunden sehr genau ab und bieten zielgerichtet die Leistungen an, die ein Hersteller benötigt.

Vielen Dank für das Gespräch!

Info

Dr. Mike Barbeck, PhD

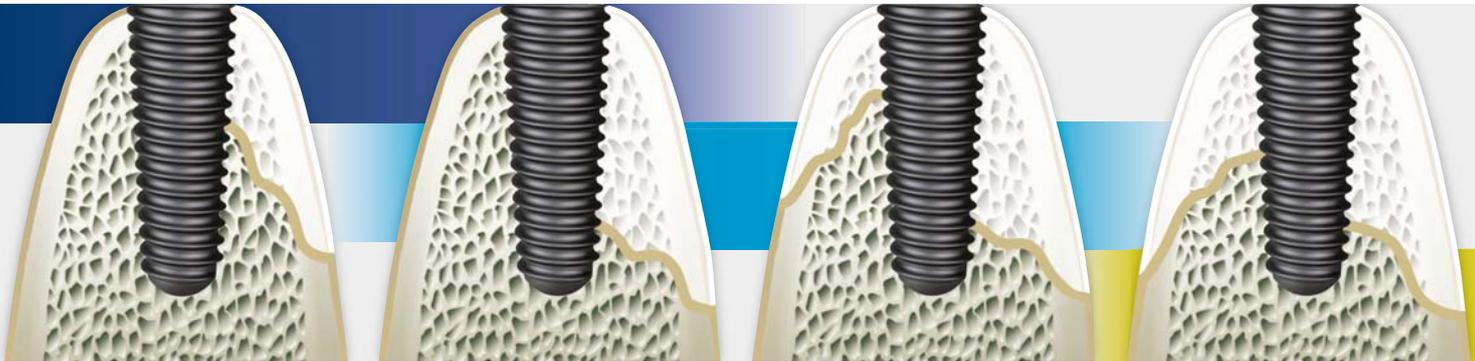
BerlinAnalytix GmbH

Ullsteinstraße 108

12109 Berlin

mike.barbeck@berlinanalytix.com

Das defektorientierte Geistlich-Konzept



KLASSIFIKATION DER ALVEOLARKAMMDEFEKTE*

Guided Bone Regeneration

kleine Knochendefekte

Stabilized Bone Regeneration

kleinere komplexe Knochendefekte

Customized Bone Regeneration

größere komplexe Knochendefekte

EMPFOHLENE MATERIALIEN

Geistlich Bio-Oss® Geistlich Bio-Gide®



Titan-Pins

Geistlich Bio-Oss® Geistlich Bio-Gide®



Schirmschrauben

Geistlich Bio-Oss® Geistlich Bio-Gide®



Mikroschrauben



Titangitter

Yxoss CBR®
hergestellt von ReOss®

*modifiziert nach Terheyden H. (2010). DZZ 65:320-331

Bitte senden Sie mir folgende Broschüren zu:

- Informationsbroschüre | Das defektorientierte Geistlich-Konzept
- Therapiekonzepte | Kleinere Knochenaugmentationen
- Broschüre | Instrumente und Zubehör
- Yxoss CBR® Produktkatalog mit Therapiekonzepten

Mehr Stabilität und Sicherheit

Geistlich Biomaterials Vertriebsgesellschaft mbH
Schneidweg 5 | 76534 Baden-Baden
Tel. 07223 9624-0 | Fax 07223 9624-10
info@geistlich.de | www.geistlich.de