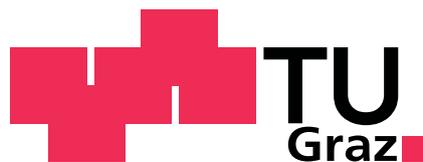


Christian DRAGATIN, BSc

Realisierung eines tragbaren dOFM Systems für klinische pharmakologische Studien

Masterarbeit

Institut für Medizintechnik
Technische Universität Graz



HEALTH - Institut für Biomedizin und Gesundheitswissenschaften
JOANNEUM RESEARCH Forschungsgesellschaft mbH



Betreuer:
Dipl.-Ing. Manfred Bodenlenz

Begutachter:
Ao.Univ.-Prof. Dipl.-Ing. Dr.techn. Hermann Scharfetter

Graz, August 2013

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre an Eides statt, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig verfasst, andere als die angegebenen Quellen/Hilfsmittel nicht benutzt, und die den benutzten Quellen wörtlich und inhaltlich entnommene Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am _____

Datum

Unterschrift

Danksagung

Mein Dank gilt meinen Kollegen am Institut „Health“ von Joanneum Research, welche Tag täglich zeigen, das Forschen auch Spaß machen kann. Insbesondere meinem Betreuer Manfred Bodenlenz, dessen innere Ruhe in manch stressigen Zeiten Gold wert war.

Besonderer Dank gilt auch meinem Begutachter Prof. Hermann Scharfetter am Institut für Medizintechnik der TU Graz, welcher seit Jahren die Entwicklung der OFM Technik mit spannendem Auge mitverfolgt und unterstützt.

Zu guter Letzt gilt mein Dank meiner Familie. Meinen Eltern, welche mich bei meinem Studium stets unterstützt haben. Meiner Lebensgefährtin Birgit, die meine Launen in dieser stressigen Zeit ertragen hat.

Kurzfassung

Realisierung eines tragbaren dOFM Systems für klinische pharmakologische Studien

Die dermale offene Mikroperfusion (dOFM) ist eine minimal invasive Methode für pharmakokinetische (PK) und pharmakodynamische (PD) Arzneimittelstudien in der Haut. Ziel dieser Arbeit ist (i) die Entwicklung von Zubehör und Prozeduren ausgehend von den CE-zertifizierten dOFM Kathetern, Schlauchsets und Pumpen und (ii) die Evaluierung in einer klinischen PK/PD Studie mit besonderem Augenmerk auf Standardisierung und Reproduzierbarkeit.

Das entwickelte Zubehör unterstützt jeden Schritt von der Applikation der Katheter bis zur Befestigung des Systems am Probanden. So leistet eine Markierungsschablone beim Applizieren der dOFM Katheter und der topischen Arzneimittel wertvolle Hilfe. Eine Hautstabilisierung minimiert Bewegungsartefakte, und eine neue Probensammeleinheit kann wesentlich kompakter ausgeführt werden. Zur Standardisierung trägt auch wesentlich die Etablierung der Kathetertiefenmessung mittels eines hochfrequenten Ultraschallsystems bei. In der abschließenden klinischen Evaluierungsstudie wurde eine reproduzierbare Applikation und stabiles Sampling über 26 Stunden erreicht. Es gelang die Pharmakokinetik und Pharmakodynamik der Studienmedikation Clobetasol-17-Propionat-Creme in der Haut zu untersuchen.

Das entwickelte dOFM System mit Zubehör und den Standardisierungsmaßnahmen bildet eine zuverlässige Grundlage für künftige klinische PK/PD Studien.

Schlüsselwörter: *Dermale offene Mikroperfusion, Haut, Clobetasol-17-Propionat, Pharmakokinetik, Pharmakodynamik*

Abstract

Realization of a wearable dOFM system for clinical pharmacological studies

Dermal open flow microperfusion (dOFM) is a minimally invasive method for pharmacokinetic (PK) and pharmacodynamic (PD) drug trials in the skin. The aim of this work is (i) the development of missing accessories based on the CE-certified dOFM probe, tubing set and pump and (ii) their evaluation in a clinical PK/PD study with particular attention to standardization and reproducibility.

The developed accessories support every step from the application of the probe to the attachment of the system to the subject. A marking template supports the application the dOFM probe and the topical product, a skin stabilization avoids motion artifacts and the new sampling unit is minimized in size. The establishment of the probe depth measurement using a high-frequency ultrasound system contributes significantly to the standardization. In the final clinical evaluation study a reproducible application and stable sampling over 26 hours was achieved. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of study medication clobetasol-17-propionate cream were successfully investigated in the skin.

The dOFM system, now with accessories and standardization tools, forms a reliable basis for future clinical PK/PD studies.

Keywords: *dermal open flow microperfusion, skin, clobetasol-17-propionate, pharmacokinetics, pharmacodynamics*

Inhaltsverzeichnis

| | |
|---|-------------|
| Abkürzungsverzeichnis | VIII |
| 1 Einleitung | 1 |
| 1.1 Haut | 1 |
| 1.2 Hautpermeation | 2 |
| 1.3 dOFM Technik | 3 |
| 1.4 Zielsetzung | 5 |
| 2 Materialien & Methoden | 6 |
| 2.1 Zertifiziertes dOFM Material | 6 |
| 2.1.1 dOFM Katheter | 6 |
| 2.1.2 dOFM Pumpe | 6 |
| 2.1.3 dOFM Perfusatbeutel, Wastebeutel und Schlauchset | 7 |
| 2.2 Neu entwickeltes dOFM Zubehör und Prozeduren | 8 |
| 2.2.1 Markierungsschablone zur Applikation | 8 |
| 2.2.2 Aufklebbarer Ring zur Hautstabilisierung | 10 |
| 2.2.3 Kompakte Kapillarhalterung mit Befestigung | 14 |
| 2.2.4 Kathetersetzvarianten | 18 |
| 2.2.5 Kathetervorbereitung mit Knickschutzschlauch | 19 |
| 2.2.6 Pumpeninbetriebnahme mit Testaufbau | 21 |
| 2.2.7 Katheterinbetriebnahme am Probanden | 22 |
| 2.2.8 Sampling mit Dokumentation im SDF | 24 |
| 2.2.9 Problemlösungsprozeduren und Materialien | 25 |
| 2.2.10 Kathetertiefenmessung mittels Ultraschallsystems | 28 |
| 2.3 Klinische Evaluierungsstudie | 30 |
| 2.3.1 Studienziele | 30 |
| 2.3.2 Probanden | 31 |
| 2.3.3 Studienmedikation | 31 |
| 2.3.4 Studienablauf | 32 |
| 2.3.5 Analytik | 33 |
| 2.3.6 Datenauswertung und Statistik | 33 |

Inhaltsverzeichnis

| | | |
|----------|---|-----------|
| 3 | Ergebnisse | 34 |
| 3.1 | Samplingstabilität | 34 |
| 3.2 | Kathetersetztiefen | 36 |
| 3.3 | Pharmakokinetische und Pharmakodynamische Studienergebnisse . . . | 38 |
| 3.3.1 | CP17 Pharmakokinetik | 38 |
| 3.3.2 | Pharmakodynamik | 41 |
| 4 | Diskussion | 46 |
| 4.1 | Neu entwickeltes dOFM Zubehör und Prozeduren | 46 |
| 4.1.1 | Markierungsschablone zur Applikation | 46 |
| 4.1.2 | Aufklebbarer Ring zur Hautstabilisierung | 47 |
| 4.1.3 | Kompakte Kapillarhalterung mit Befestigung | 48 |
| 4.1.4 | Kathetersetzvarianten | 49 |
| 4.1.5 | Kathetervorbereitung mit Knickschutzschlauch | 49 |
| 4.1.6 | Pumpeninbetriebnahme mit Testaufbau | 49 |
| 4.1.7 | Katheterinbetriebnahme am Probanden | 50 |
| 4.1.8 | Sampling mit Dokumentation im SDF | 50 |
| 4.1.9 | Problemlösungsprozeduren und Materialien | 51 |
| 4.1.10 | Kathetertiefenmessung mittels Ultraschallsystems | 51 |
| 4.2 | Samplingstabilität | 52 |
| 4.3 | Kathetersetztiefen | 53 |
| 4.4 | Pharmakokinetische und Pharmakodynamische Studienergebnisse . . . | 54 |
| 4.4.1 | CP17 Pharmakokinetik | 54 |
| 4.4.2 | Pharmakodynamik | 56 |
| 5 | Zusammenfassung & Ausblick | 57 |
| | Literaturverzeichnis | 59 |
| | Abbildungs- und Tabellenverzeichnis | 61 |
| | Appendix | 63 |

Abkürzungsverzeichnis

| | |
|--------------|--|
| AUC | Area under the curve |
| CP17 | Clobetasol-17-Propionat |
| CRF | Clinical report form |
| Da | Dalton |
| dOFM | Dermale offene Mikroperfusion |
| ELISA | Enzyme-linked immunosorbent assay |
| HTRF | Homogeneous time resolved fluorescence |
| ID | Innendurchmesser |
| LLOQ | Lower limit of quantification |
| OD | Außendurchmesser |
| OFM | Offene Mikroperfusion |
| PD | Pharmakodynamik |
| PK | Pharmakokinetik |
| SDF | Source data form |
| SOP | Standard operating procedure |

1 Einleitung

1.1 Haut

Die Körperoberfläche eines Menschen ist zu 100 % mit Haut bedeckt. Dies sind bei einem durchschnittlichen Menschen 1,7 m² und 10 % des gesamten Körpergewichtes. Die primäre Aufgabe der Haut ist die Barrierefunktion zwischen dem Körper und der Umwelt. Als Barriere schützt sie vor dem Eindringen von UV-Strahlen, Chemikalien, Mikroorganismen und vielem mehr. Sie verhindert das Austrocknen des Körpers, den Verlust von Nährstoffen, ist an der Regulierung der Körpertemperatur und des Blutdrucks beteiligt, und ist nicht zuletzt eines der wichtigsten Sinnesorgane. [1]

Der Aufbau der Haut basiert auf einem Schichtmodell (siehe Abbildung 1.1). Eine grobe Gliederung erfolgt von Außen nach Innen mit Epidermis, Dermis und Subcutis. Insbesondere die Epidermis lässt sich in weitere sich wiederum stark unterscheidende Schichten aufteilen. Die äußerste Schicht bildet das Stratum corneum mit seinen abgestorbenen Korneozyten. Diese Schicht von fettigen, platten Hornschuppen bildet den primären Schutzschild gegen die Umwelt. Der darunterliegende Teil der Epidermis (Stratum granulosum, Stratum spinosum, Stratum basale) werden im Gegensatz hierzu oft als „viable“, also lebensfähige, Epidermis bezeichnet. Unterhalb des Stratum basale, in dem die Zellteilungen der Hautregeneration stattfinden, bildet die Basalmembran die Grenze zur darunterliegenden Dermis. Deren oberste Schicht bildet das Stratum papillare, welches die vielen feinen Blutgefäße zur Nährstoffversorgung der Haut beinhaltet. Darunter liegt das Stratum reticulare, Bindegewebe reichhaltig an Kollagenfasern, welches fließend in das Fettgewebe der Subcutis übergeht. [2]

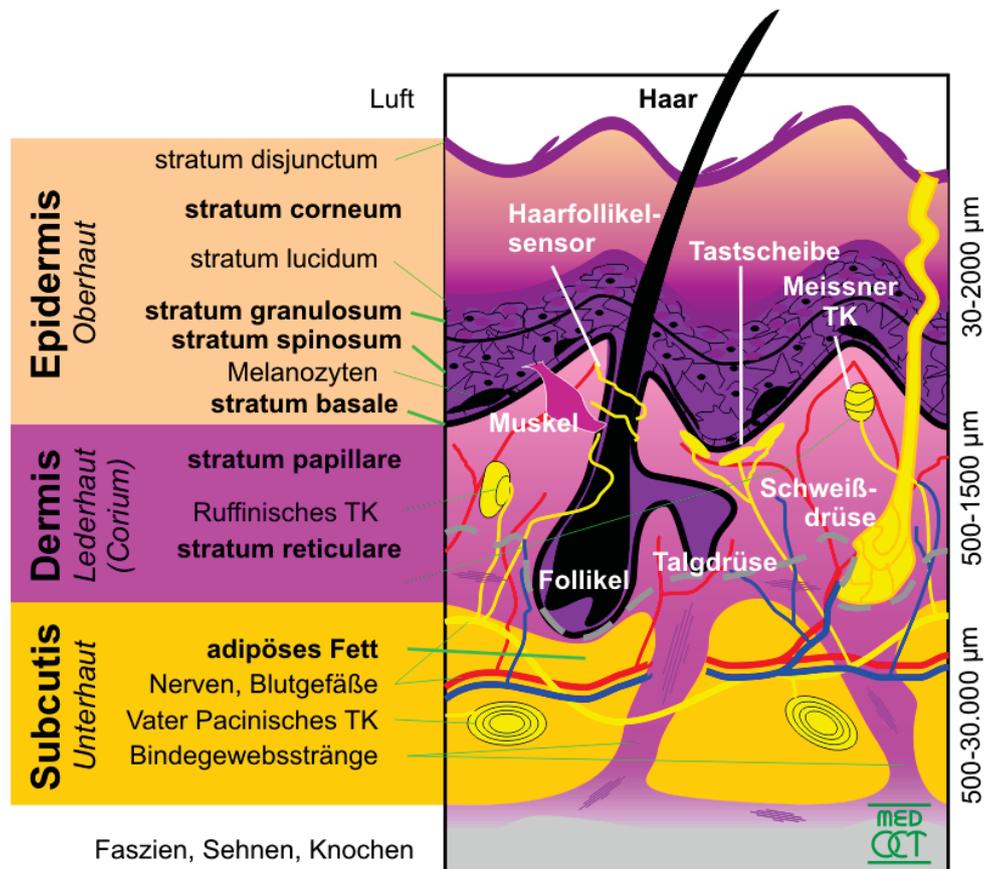


Abbildung 1.1: Aufbau der menschlichen Haut mit Hautanhangsgebilden
(Quelle: de.wikipedia.org/wiki/Dermis 15.06.2013)

1.2 Hautpermeation

Für einen Wirkstoff gibt es drei verschiedene Wege in und durch die Haut, wobei der Transport jeweils passiv via Diffusion erfolgt (siehe Abbildung 1.2). (a) Der transzelluläre Weg durch die Kerneozyten. (b) Der interzelluläre Weg in den Lipiden zwischen den Kerneozyten des Stratum corneums. (c) Der „Umgehungsweg“ über die Schweißdrüsen, Talgdrüsen und Haarfollikel. Davon ausgehend, dass die meisten der heute topisch verwendeten Wirkstoffe hydrophob sind, ist der interzelluläre Weg für diese als der Wahrscheinlichste anzunehmen. [3] [4]

Es fehlt derzeit noch ein allgemein gültiges Modell zur Voraussage der Permeationseigenschaften unterschiedlicher Wirkstoffe, Erfahrungswerte liegen jedoch vor. Einen ersten Anhaltspunkt bietet die Größe des Wirkstoffes. Alle bekannten Wirkstoffe sind kleiner als 500 Da ($MW \leq 500 \text{ Da}$) [5]. Der Grund hierfür ist wohl, dass kleinere Moleküle schneller diffundieren als größere. Einen weiteren Anhaltspunkt bietet der Partitionskoeffizient (Octanol/Wasser-Verteilungskoeffizient) als Maßstab für die Lipophilität. Muss ein Wirkstoff lipophil sein, um das Stratum corneum zu überwinden, so darf er für die

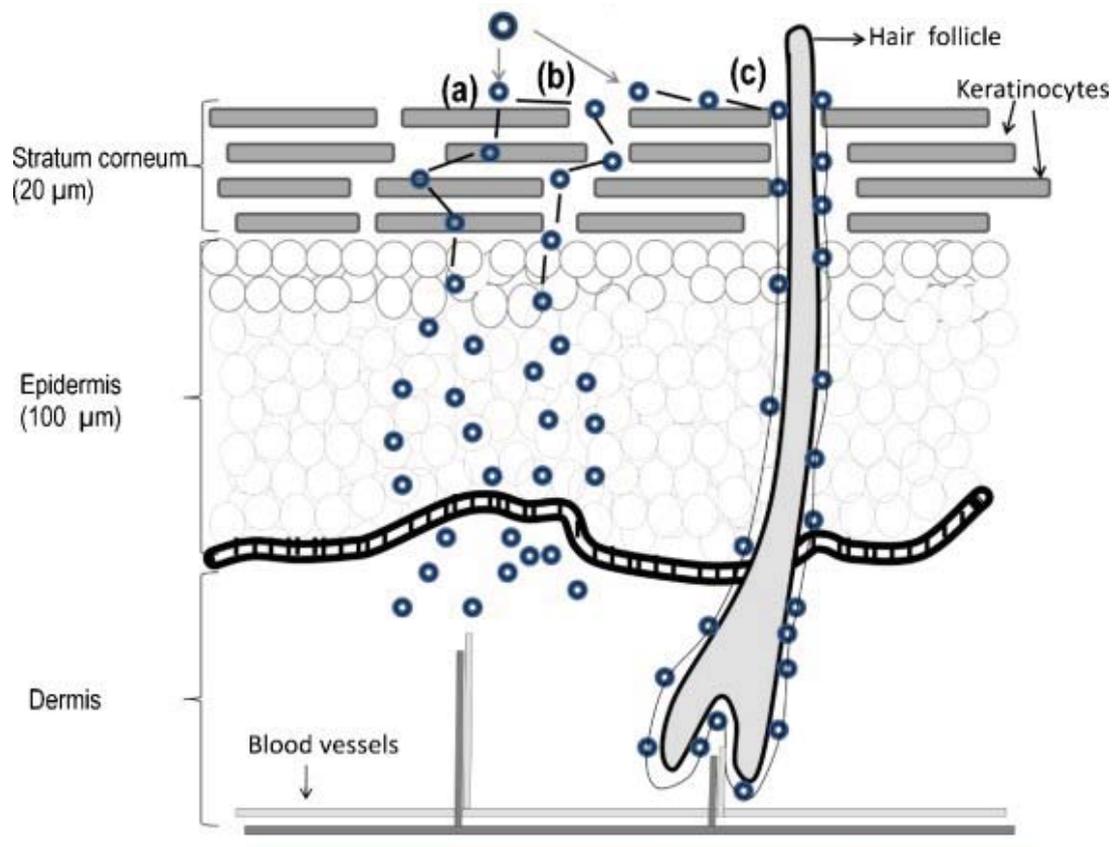


Abbildung 1.2: Diffusionswege durch die Haut
(Quelle: Valenzuela et al. 2012)

feuchteren darunter liegenden Schichten nicht zu hydrophob sein. Erfahrungswerte zeigen, dass ein Wert zwischen eins und drei ideal ist ($\log K_{o/w} = 1-3$). Weiters ist die Löslichkeit eines Wirkstoffes in den Hautlipiden ein wichtiger Faktor. Die Löslichkeit wird hierbei durch den Schmelzpunkt bestimmt. Bekannt gut permeierende Wirkstoffe wie z.B. Nikotin (-79°C) haben relativ niedrige Schmelzpunkte. [4]

1.3 dOFM Technik

Die dermale Offene Mikroperfusion (dOFM) bietet nun die Möglichkeit die Konzentration eines Wirkstoffes in der Dermis zu messen. Die dOFM Technik ist eine Eigenentwicklung des Institutes „Health“ der Joanneum Research Forschungsgesellschaft mbH aus Graz. Liegen die Ursprünge der OFM noch vor der Gründung des Institutes und in einem anderen Zielgewebe (subkutanes Fettgewebe) [6], so blieb das Funktionsprinzip des membranfreien Samplings erhalten. Diese ersten OFM Katheter waren noch von konzentrischer Bauform. Mit dem Schwenk auf die Dermis als Zielgewebe wurde auf

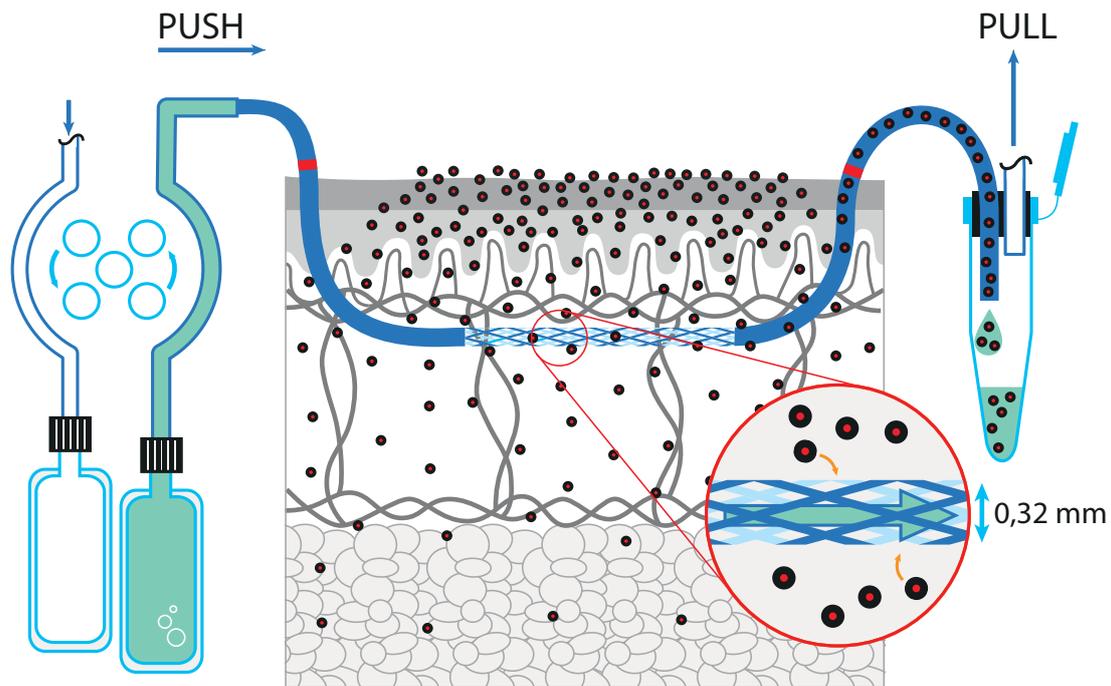


Abbildung 1.3: dOFM Schema mit Push-Pull-Prinzip

eine lineare Bauform gewechselt. Mit dieser konnten erste erfolgreiche dermatologische PK/PD Studien umgesetzt werden [7]. Nach dem erfolgreichen Proof of Concept folgten einige Schritte der Professionalisierung, indem in einem mehrjährigen Projekt unter großen Aufwand sowohl ein linearer dOFM Katheter als auch die benötigten Pumpen als CE-zertifizierte Medizinprodukte umgesetzt wurden [8].

Das Prinzip der kontinuierlichen Perfusion und der stabilen Probengewinnung mit der dermalen offenen Mikroperfusion (siehe Abbildung 1.3) beruht auf dem Push-Pull-Prinzip. Auf der linken Seite, der Zugflusseite des dOFM Katheters, wird das Perfusat hineingepumpt (Push). Auf der rechten Seite, der Abflusseite, wird das Perfusat über eine Luftsäule herausgesaugt (Pull). Dieses angesaugte, in einem Probengefäß gesammelte Perfusat, stellt die Probe für die spätere Analytik dar. Der dOFM Katheter an sich ist in seinem Austauschbereich völlig offen (membranfrei) und ermöglicht somit den ungehinderten Stoffaustausch sowohl per Diffusion als auch Konvektion. [9]

1.4 Zielsetzung

In dieser Masterarbeit sollte ausgehend von dem zertifizierten dOFM Katheter und der zertifizierten Pumpe ein vollständig tragbares System für klinische PK/PD Studien entwickelt und evaluiert werden.

Die Entwicklung des Systems beinhaltet im Detail

- Die Entwicklung der zusätzlich benötigten Hilfsmittel
- Die Entwicklung von standardisierten Anwendungsprozeduren
- Die Durchführung einer klinischen PK/PD Evaluierungsstudie

Die Evaluierung des Systems beinhaltet im Detail

- Die Wirksamkeit der Maßnahmen
- Die Eignung der Materialien
- Die Anwendbarkeit
- Die Reproduzierbarkeit der Anwendung
- Die Zuverlässigkeit über die Zeit
- Die Anwendungsreife der dOFM Methode für klinische PK/PD Studien

2 Materialien & Methoden

2.1 Zertifiziertes dOFM Material

2.1.1 dOFM Katheter



Abbildung 2.1: Detailfoto des dOFM Katheters mit dem Edelstahlgeflecht.
Links mit Polyimid überzogen, rechts die offene Austauschfläche.

Der CE-zertifizierte dOFM Katheter (DEA15001, Joanneum Research, Graz, Österreich) ist das zentrale Element der dOFM Technik (siehe Abbildung 2.1). Das Grundgerüst des Katheters bildet ein Geflecht aus Edelstahl, ähnlich dem einer Gefäßstütze (Stent). Die sogenannte Austauschfläche bildet ein auf einer Länge von 15 mm unbeschichteter Abschnitt. Beim restlichen Katheter, der Zufluss- und Abflusseite, ist das Geflecht mit Polyimid überzogen, und bildet somit einen Polyimidschlauch mit Edelstahleinlage. Die Innenseite dieser Polyimidschläuche weist eine zusätzliche PTFE Beschichtung auf. An der Außenseite sind vor und nach der Austauschfläche weiße Positionsmarken angebracht. Die Gebrauchsanweisung mit allen Abmessungen findet sich im Appendix ab Seite 64.

2.1.2 dOFM Pumpe

Die tragbare dOFM Pumpe (MPP101, Joanneum Research, Graz, Österreich) erlaubt den parallelen Betrieb von bis zu drei dOFM Kathetern im Push-Pull Betrieb. Die

Materialien & Methoden

Peristaltikpumpe ist von kompakter Bauform mit den Abmessungen 120 x 100 x 32 mm. Die beiden Pumpköpfe (siehe Abbildung 2.2) für jeweils drei Kanäle sind getrennt voneinander steuerbar. Flussraten von $0,1 \mu\text{L}/\text{min}$ bis $10 \mu\text{L}/\text{min}$ in beide Richtungen, also Pumpen oder Saugen, sind möglich. In der typischen dOFM Konfiguration für drei Katheter wird mit den drei Kanälen von Pumpkopf P1 mit einer Flussrate von $1 \mu\text{L}/\text{min}$ Perfusat gepumpt (Push), und mit den drei Kanälen von Pumpkopf P2 mit einer Flussrate von $1 \mu\text{L}/\text{min}$ Luft angesaugt (Pull).



Abbildung 2.2: Detailfoto der dOFM Pumpe

2.1.3 dOFM Perfusatbeutel, Wastebeutel und Schlauchset

Das dOFM Schlauchset (SCS001, Joanneum Research, Graz, Österreich) mit Perfusatbeutel (PEB001, Joanneum Research, Graz, Österreich) und Wastebeutel (WAB001, Joanneum Research, Graz, Österreich) als sterile Wegwerfprodukte komplettieren die dOFM Technik. Die Gebrauchsanweisungen finden sich im Appendix ab Seite 66.

2.2 Neu entwickeltes dOFM Zubehör und Prozeduren

Neben dem zertifizierten dOFM Material werden für ein funktionierendes Gesamtsystem weitere Materialien benötigt. Im Laufe der ersten Anwendung des dOFM Systems wurde dieses zusätzliche dOFM Zubehör Schritt für Schritt entwickelt. Dieses Zubehör trägt kein CE-Zeichen, unterliegt jedoch dem QM-System des Institutes. Weiters wurden standardisierte Prozeduren zu deren Anwendung erarbeitet und in Form von SOPs festgehalten.

2.2.1 Markierungsschablone zur Applikation

Die Position der dOFM Katheter relativ zueinander sowie relativ zur topischen Applikationsfläche muss vor dem Setzen festgelegt werden. Dies geschieht durch das Markieren der Ein- und Ausstichstellen. Die Setzlänge, also der Abstand zwischen Ein- und Ausstichstelle, beträgt min. 30 mm. Jeweils drei dOFM Katheter werden parallel zueinander in einem Abstand von 10 mm positioniert. Auch das spätere Applikationsfeld von 35 x 22 mm muss bereits definiert und eingezeichnet werden. Das Markieren erfolgt auf der bereits desinfizierten Haut mittels sterilen Hautmarkers (Skin marker, Codman, Raynham, MA, USA). Dies mittels des dem Hautmarker beige packten sterilen Lineal zu bewerkstelligen, stellte sich als viel zu aufwendig und zu wenig reproduzierbar dar.

Anforderungen an eine optimierte Markierungsmethode

- Aseptisches Handling
- Zeitersparnis gegenüber der Linealmethode
- Reproduzierbare Ergebnisse
- Auch bei gekrümmter Hautoberfläche anwendbar
- Erlaubt definierten Versatz bei wiederholter Applikation

Entwicklung

Es wurde eine Markierungsschablone entwickelt (siehe Abbildung 2.3), welche das Lineal ersetzt. Diese kann direkt auf die Haut aufgesetzt werden, wobei die Ein- und Ausstichstellen und das Applikationsfeld nur mehr mit dem Hautmarker nachgezeichnet werden müssen. Als Material wurde eine Polypropylen Kunststoffolie in einer Stärke von 0,4 mm gewählt. Diese Materialstärke stellt einen Kompromiss zwischen der nötigen Stabilität einer Markierungsschablone und der nötigen Flexibilität bei gekrümmter Hautoberfläche an den Extremitäten dar. Die Kunststoffolie lässt sich leicht mittels Schere und

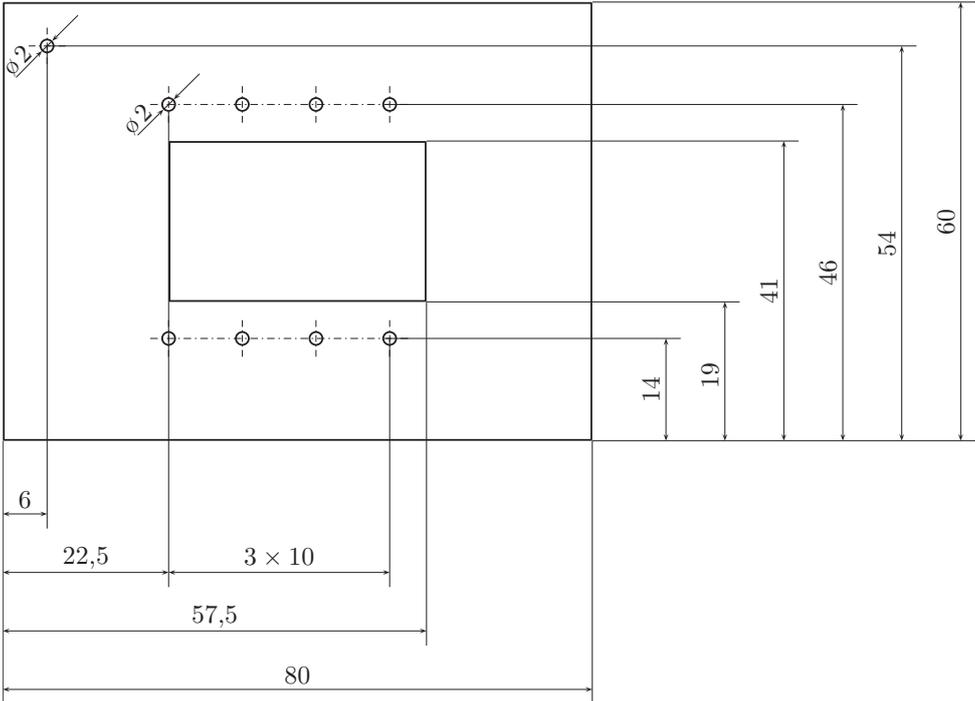


Abbildung 2.3: Konstruktionszeichnung der Markierungsschablone (Maße in mm)

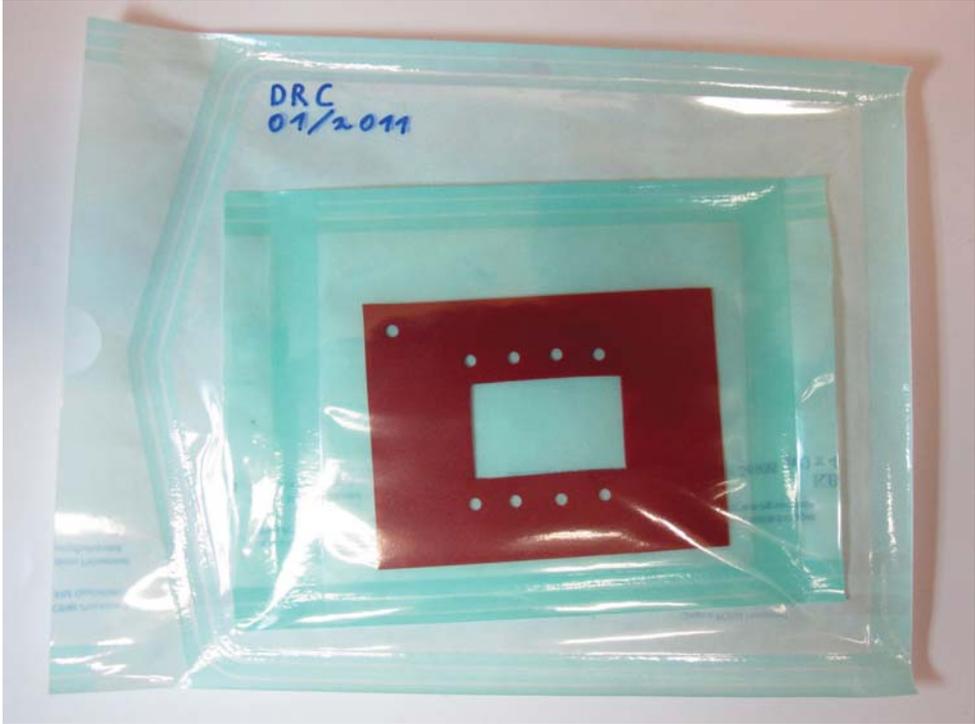


Abbildung 2.4: Markierungsschablone in Steribags

Skalpell entsprechend der Konstruktionszeichnung fertigen. Für die Markierungspunkte der Ein- und Ausstichstellen wird eine Lochzange verwendet.

Die Sterilisation der Markierungsschablone wird mittels Autoklavieren durchgeführt. Die frisch zugeschnittenen Markierungsschablonen werden hierzu mit einem Oberflächendesinfektionsmittel (Incidin Liquid, Ecolab, Düsseldorf, Deutschland) gereinigt und in einer reinen Umgebung doppelt in Steribags (Steri-Peel-Pack, Megro, Wesel, Deutschland) verschweißt (siehe Abbildung 2.4). Zum Autoklavieren wird das Standardprogramm gewählt. Dieses setzt das Material über eine Dauer von 20 min einer Temperatur von 121 °C aus. Tests zeigten, dass diese für eine Kunststoffolie aus Polypropylen hohen Temperaturen zu einer leichten Wellung führen können. Diese Wellung ist jedoch derart gering, dass sie durch das Aufsetzen mit leichtem Druck auf die Haut wieder flachgedrückt wird, und somit keine Beeinträchtigung der Positionsreproduzierbarkeit darstellt.

Erste Erfahrungen

Die ersten Anwendungen der sterilen Markierungsschablone zeigten eine Zeitersparnis von mehreren Minuten, bei wesentlich reproduzierbareren Ergebnissen. Die Herstellung ist auch in größerer Stückzahl einfach und mit geringen Materialkosten möglich. Für den Arzt ist die Anwendung schnell und intuitiv.

2.2.2 Aufklebbarer Ring zur Hautstabilisierung

Der flexible dOFM Katheter bietet keine Stabilität in Längsrichtung. Bei Dehnung der Haut, respektive der Ein- und Ausstichstellen gegeneinander, kommt es zu einer Streckung oder Stauchung des Drahtgeflechts der Austauschfläche. Diese mechanische Belastung im Gewebe ist zu vermeiden, da eine Reizung des Gewebes vermindert werden soll, weil dies zu Bewegungsartefakten in Zytokin-Profilen führt. Zur Minimierung dieser Effekte wird auch bei der Mikrodialyse in der Haut vereinzelt eine nicht näher beschriebene Stabilisierung eingesetzt [10].

Anforderungen an eine Hautstabilisierung

- Minimierung der Bewegung der Haut um den Katheter
- Hautfreundliche Materialien
- Flexibel für Extremitäten
- Einfach anzubringen und auch wieder zu entfernen
- Ankopplung der Kapillarhalterung

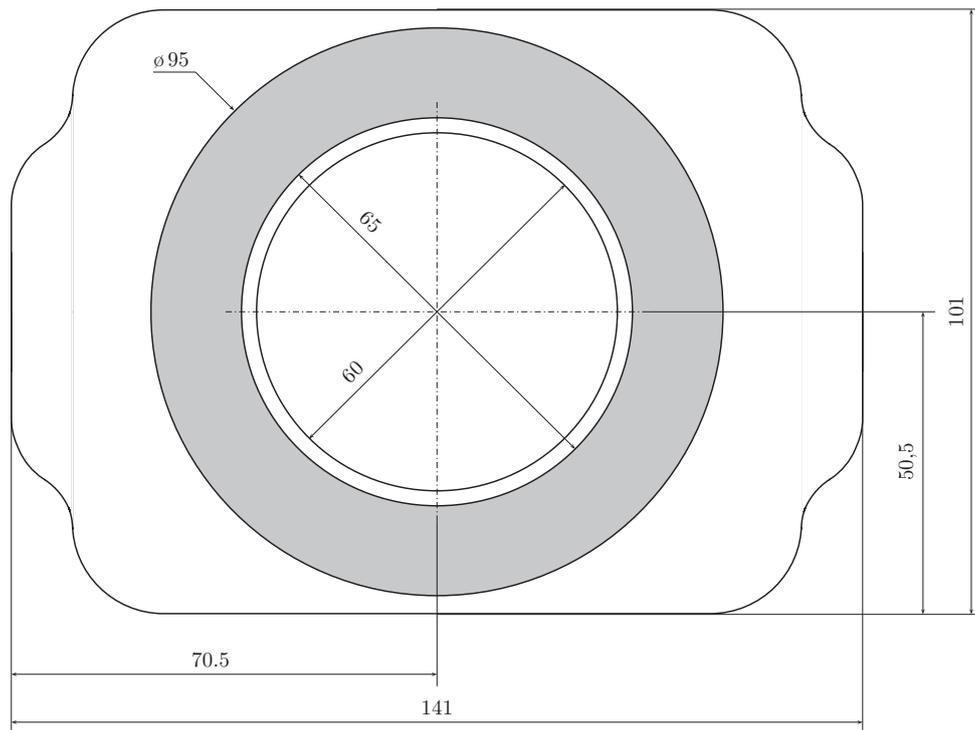


Abbildung 2.5: Konstruktionszeichnung des Stabilisierungsringes (Maße in mm)

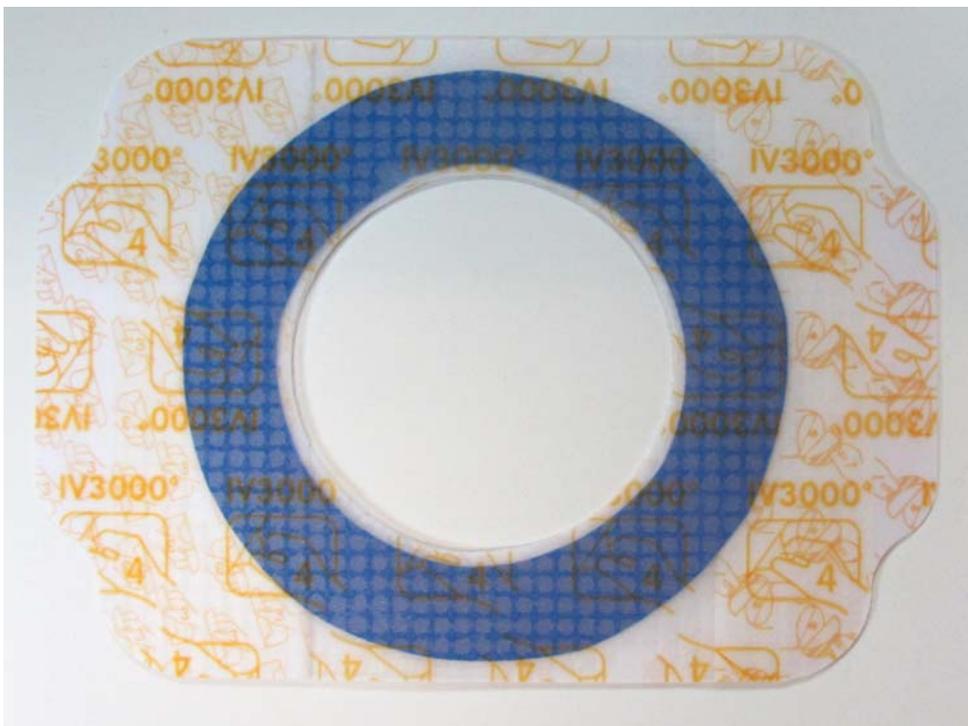


Abbildung 2.6: Applizierbereiter Stabilisierungsring

Entwicklung

Es wurde eine aufklebbare Hautstabilisierung entwickelt (siehe Abbildungen 2.5 und 2.6). Eine Ringscheibe stellt in Sachen Stabilität die ideale Lösung dar. Als Material findet die bereits bei der Markierungsschablone verwendete Kunststoffolie Verwendung. Diese Kunststoffolie bietet genügend Stabilität, passt sich dank ihrer Biegsamkeit jedoch auch gut einer gekrümmten Hautoberfläche an. Befestigt wird die Ringscheibe mittels des selbstklebenden, atmungsaktiven Folienverbandes IV3000 1-Hand (Smith & Nephew Medical Limited, Hull, England).

Fertigung

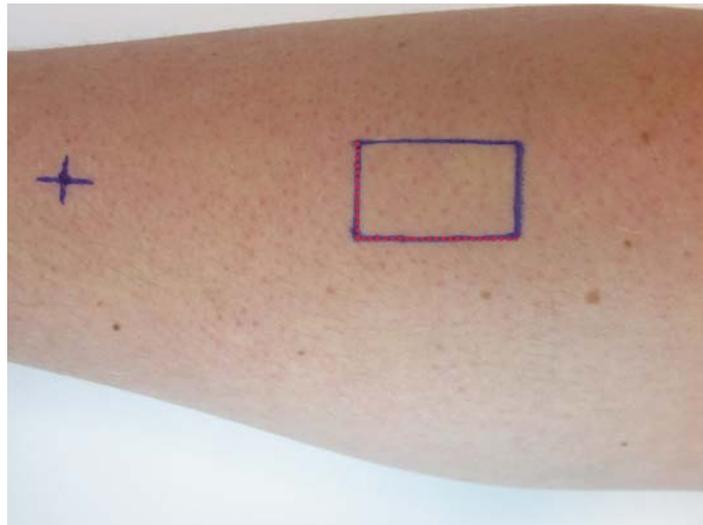
Material: Kunststoffolie, IV3000, Cyanoacrylat, Steribag

Werkzeug: Schere, Zirkel, Geodreieck, Stift

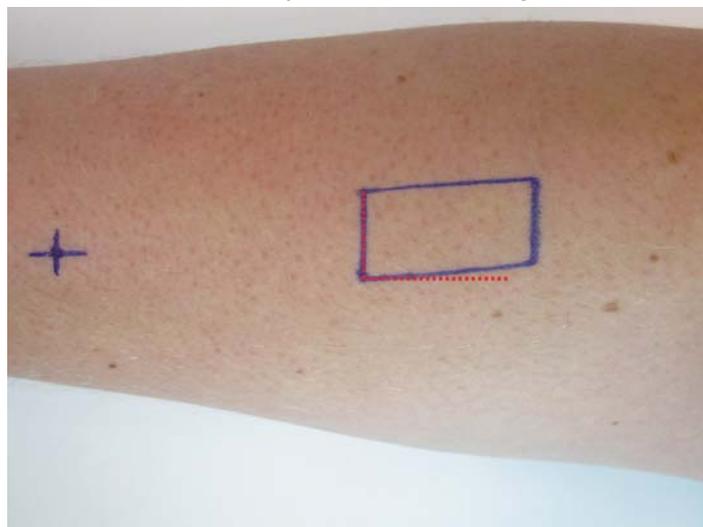
- Anzeichnen und Ausschneiden der Ringscheibe (ID: 6,5 mm, OD: 9,5 mm)
- Anzeichnen und Ausschneiden des Ringes (OD: 6,0 mm) aus zwei IV3000
- Zusammensetzen
 - Obere Schutzfolie vom ersten IV3000 abziehen
 - Ringscheibe mit etwas Cyanoacrylat mittig auf dieser festkleben
 - Untere Schutzfolie vom zweiten IV3000 abziehen und auf die erste mit Ringscheibe kleben
- In Steribag einschweißen und beschriften

Erste Erfahrungen

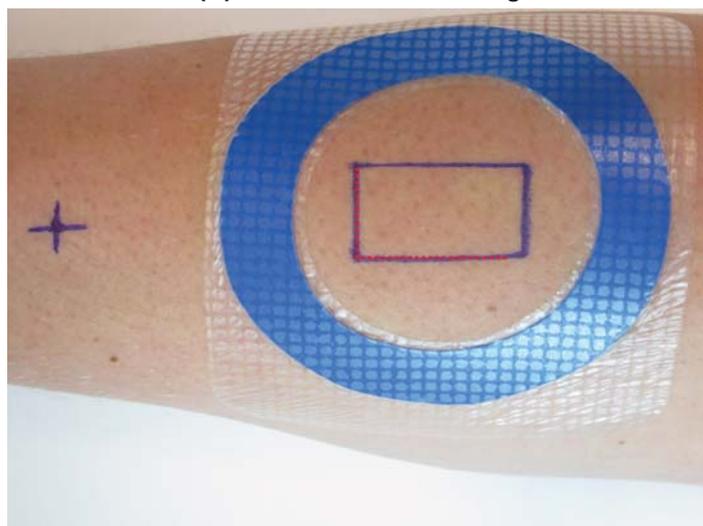
Der Versuch in Abbildung 2.7 demonstriert die Wirkung der Hautstabilisierung an einem Unterarm. Trotz maximaler Rotation im Unterarm, welche durch die Position des Markierungsmarkers ersichtlich ist, kommt es innerhalb der Hautstabilisierung zu keiner Verzerrung des eingezeichneten Rechtecks. Erste Erfahrungen zeigten, dass die große Klebefläche des IV3000 sehr gut haftet, sich jedoch auch nach Versuchsende ohne Hautirritationen zu verursachen abziehen lässt. Die Hautstabilisierung bietet außerdem eine optimale Befestigungsmöglichkeit für die im folgenden beschriebene Kapillarhalterung.



(a) entspannte Armhaltung



(b) verdrehte Armhaltung



(c) verdreht Armhaltung mit Hautstabilisierung

Abbildung 2.7: Demonstration der Funktion der Hautstabilisierung mit einem rechtwinkligen Overlay. In (a) die Ausgangssituation, in (b) die Verzerrung der Applikationsfläche zu einem Parallelogramm und in (c) keine Verzerrung innerhalb der Hautstabilisierung.

2.2.3 Kompakte Kapillarhalterung mit Befestigung

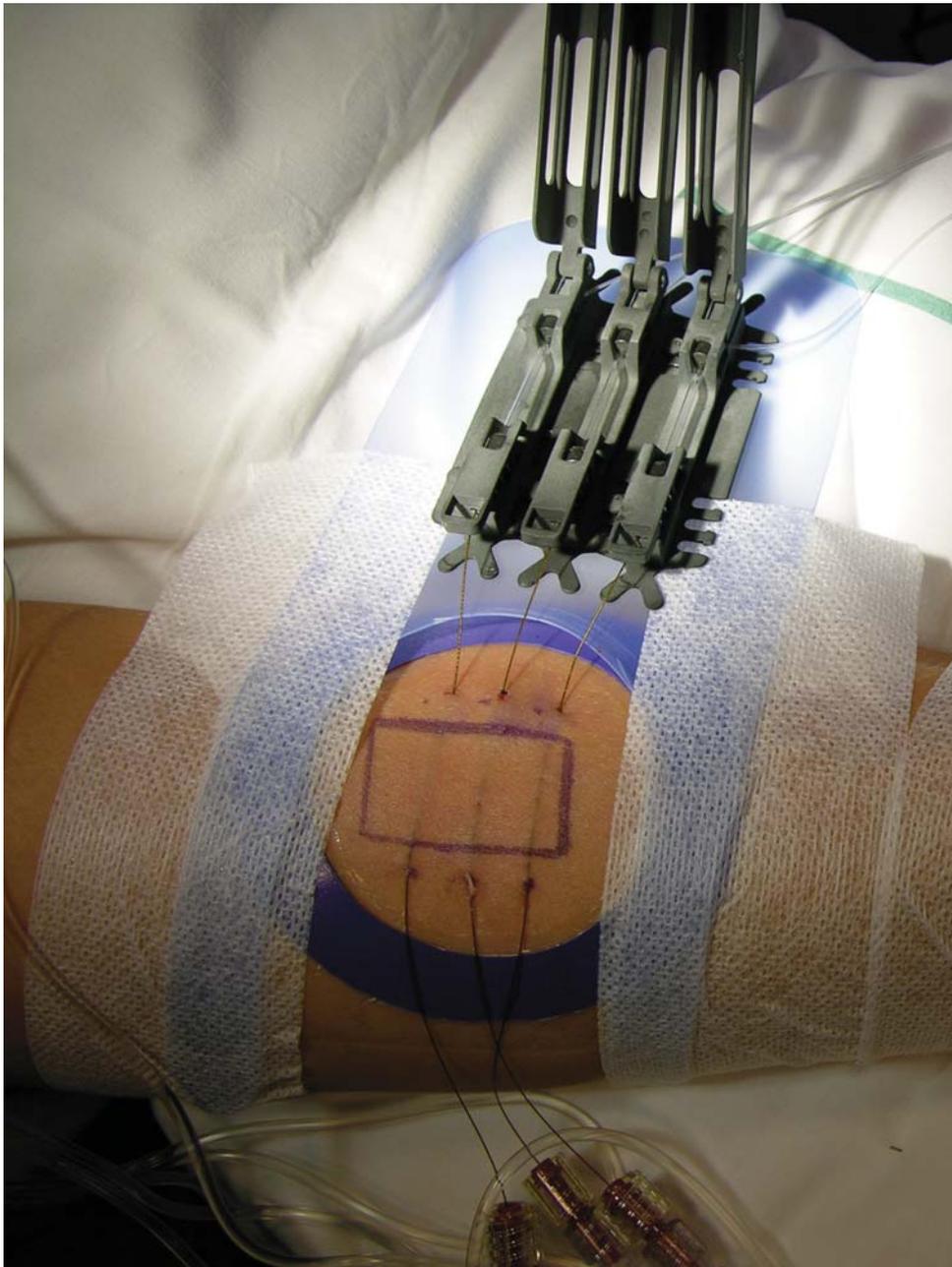


Abbildung 2.8: Prototyp Kapillarhalterung mit Haltelasche am Unterarm

Die auf Englisch als „sampling unit“ bezeichnete Kapillarhalterung ermöglicht die Verwendung von Glaskapillaren als Probensammelgefäße. Verwendung finden End-to-End Kapillaren aus Borosilikatglas in einer Länge von 30 mm. Diese sind unter dem Markennamen Minicaps (Hirschmann Laborgeräte GmbH & Co. KG, Eberstadt, Deutschland) mit einem Volumen von 20, 30, 40, 50 μL erhältlich. Großvolumigere Glaskapillaren in der Länge von 30 mm sind leider nicht im Handel erhältlich. Für ein Samplingintervall von 60 min (ergibt mit $1 \mu\text{L}/\text{min}$ ein Samplevolumen von 60 μL) werden jedoch 70 μL Glaskapillaren benötigt. Diese 70 μL Glaskapillaren werden als Auftragsfertigung von der

Firma Hilgenberg GmbH aus Malsfeld in Deutschland hergestellt.

Glaskapillaren ermöglichen eine elegante, direkte Umsetzung des Push-Pull Prinzips. Am einen Ende ragt der Katheter direkt durch eine Dichtung in die Glaskapillare, am anderen Ende der Schlauch des Pull-Zweiges. Die Probe gelangt somit direkt aus dem Katheter in die Kapillare. Außer dem PTFE an der Katheterinnenseite und dem Borosilikatglas der Kapillare kommt es noch zu Kontakt der Probenflüssigkeit mit weiteren Oberflächen, dem Edelstahlgeflecht an der Katheterschnittkante, dem Polyimid an der Katheteraußenseite und dem Santoprene der Dichtung. Adsorption des Analyten ist auch an diesen, wenn auch im Verhältnis kleinen Oberflächen, möglich. Daher empfiehlt es sich, in in vitro Adsorptionstests die gesamte Kombination aus Katheter und Kapillaren zu untersuchen.

Abbildung 2.8 zeigt einen ersten Prototypen solch einer Kapillarhalterung, welcher als Ausgangspunkt weiterer Entwicklungen diene. Im gezeigten in vivo Versuch stellte besonders die Größe der Kapillarhalterung eine Herausforderung dar. Die Befestigung an der Extremität war nicht direkt möglich. Es musste eine große Haltelasche aus Kunststoff am Arm befestigt werden, auf welcher dann mittels Doppelklebeband die Kapillarhalterung befestigt wurde.

Um das Setup anwenderfreundlicher und auch patientenfreundlicher zu gestalten, wurden die Anforderungen an eine optimierte Kapillarhalterung aufgelistet.

Vorgaben zur Optimierung der Kapillarhalterung

- Festlegung auf drei zueinander parallele Katheter und somit Verzicht auf die modulare Aufbauweise
- Kleinere Bauform, sodass eine Befestigung direkt am Körper möglich wird und auf abstehende Haltelaschen verzichtet werden kann
- Verringerung des Abstandes der Kapillaren zueinander auf 10 mm, sodass eine parallele Weiterführung nach den Ausstichstellen gegeben ist
- Verringerung der Bauhöhe, sodass Katheter nach der Ausstichstelle in flachem Winkel weitergeführt werden können
- Abnehmbarer Schutzdeckel, sodass Kapillaren beim Wechselvorgang besser zugänglich sind
- Ausführung in weißem Kunststoff, da Kapillarfüllstände dank besseren Kontrasts leichter erkennbar sind

Neuentwickelte Kapillarhalterung

Dem externen Entwickler war es anhand der konkreten Verbesserungsvorschläge möglich in kurzer Zeit eine in den wesentlichen Punkten geänderte Variante vorzulegen. Es wurden dabei alle oben genannten Optimierungen umgesetzt. Abbildung 2.9 zeigt diese in weißem Kunststoff gefertigte verbesserte Variante. Als Material kommt PX 212 (ein 2K-Polyurethan Gießharz für Vakuumguss) zur Verwendung. Es wird eine sehr kompakte Bauform von 56 x 29 mm (ohne Laschen) erreicht. Der separate transparente Deckel kann bei Bedarf aufgesteckt werden.



Abbildung 2.9: Neuentwickelte Kapillarhalterung

Unterhalb der Kapillaren wird eine Skala zum Bestimmen der Kapillarfüllstände angebracht. Diese werden mit einem Label-Drucker (GX430t, Zebra, IL, USA) hergestellt. Die Kunststoffetiketten sind lösungsmittelresistent und werden somit bei Reinigung der Kapillarhalterung auf keinem Fall in der Ablesbarkeit eingeschränkt. Es kommen absolute Skalen in Millimeter oder auch relative in Prozent in Anwendung. Abgebildet ist die Variante für 70 µL Glaskapillaren bei einem Soll-Sammelvolumen von 60 µL, welches hier der 100 % Markierung entspricht.

Die Befestigung dieser kompakten Kapillarhalterung am Körper ist, wie Abbildung 2.10 zeigt, ohne große Haltetaschen möglich. Theoretisch kann an der Unterseite Doppelklebeband (Montageband Indoor, Tesa, Amsterdam, Niederlande) angebracht werden, und direkt auf die mit Klebevlies (Fixomull stretch, BSN medical GmbH, Hamburg, Deutschland) bedeckte Haut geklebt werden. An den Extremitäten ist die Oberfläche meist

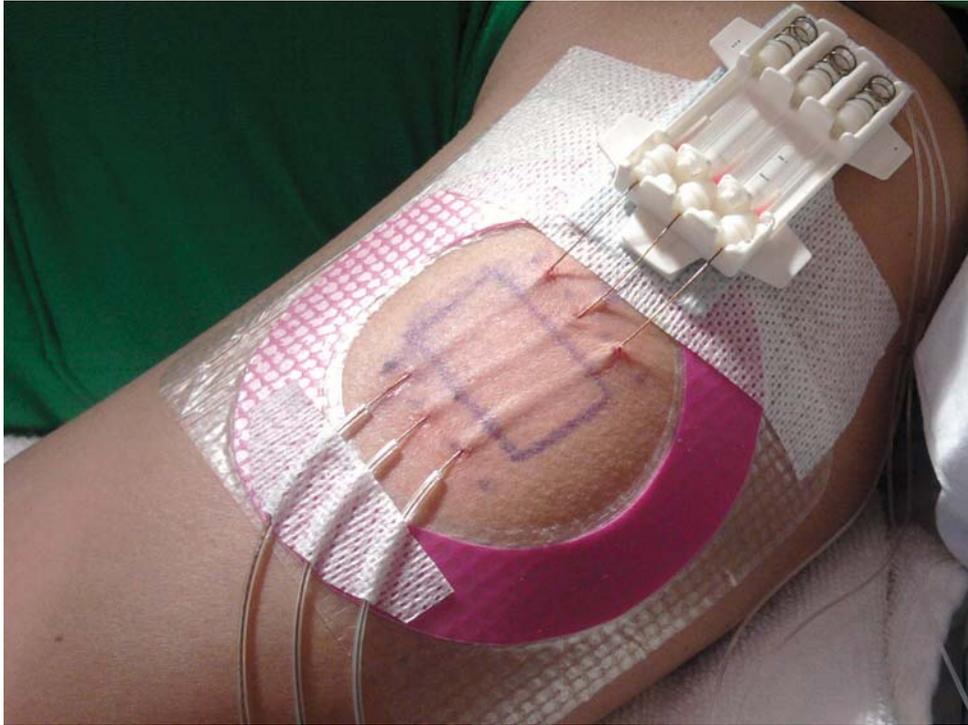


Abbildung 2.10: Neuentwickelte Kapillarhalterung mit Befestigung am Unterarm

jedoch zu stark gewölbt, um ein stabiles Aufliegen der gesamten Fläche zu ermöglichen. Als Lösung wird ein Rechteck aus stabiler Kunststofffolie am Körper mittels Klebevlies befestigt, auf welche dann die Kapillarhalterung geklebt wird.

Fertigung einer Befestigung

Material: Kapillarhalterung, Kunststofffolie, Klebevlies, Doppelklebeband

Werkzeug: Schere, Geodreieck, Stift

- Anzeichnen und Ausschneiden eines Rechtecks von 30 x 70 mm aus Kunststofffolie
- Rechteck beidseitig mit Klebevlies bekleben
- Klebevlies von 50 x 100 mm im rechten Winkel auf das Kunststofffolien-Rechteck überstehend kleben
- Kapillarhalterung mittels Doppelklebebandes aufkleben
- In Steribag einschweißen und beschriften

Erste Erfahrungen

In ersten Versuchen zeigte sich, dass der Wechsel der Glaskapillaren mittels Pinzette effizient möglich ist, wenn die freie Hand die Kapillarhalterung zusätzlich stabilisiert. Die gewählte Befestigung erwies sich als ausreichend flexibel für unterschiedlichste Positionierungen, wobei bei sehr abstehenden Varianten Tupfer zur Abstützung untergelegt wurden. Als kritisch erwies sich die Dichtheit des Systems, welche nur bei einwandfrei gearbeiteten Kapillarenden gegeben ist.

2.2.4 Kathetersetzvarianten

Das Setzen des dOFM Katheters ist Dank der angebrachten Setznadel ohne weitere Hilfsmittel möglich. Der Arzt greift den Katheter direkt aus der sterilen Verpackung mittels Nadelhalter am Setznadelende. Nachdem der Katheter durch die Haut geführt worden ist, wird die Setznadel mittels Schere vom Katheter abgeschnitten. Diese Variante wird auch im Detail in der Kathetergebrauchsanweisung (siehe Appendix ab Seite 64) beschrieben.

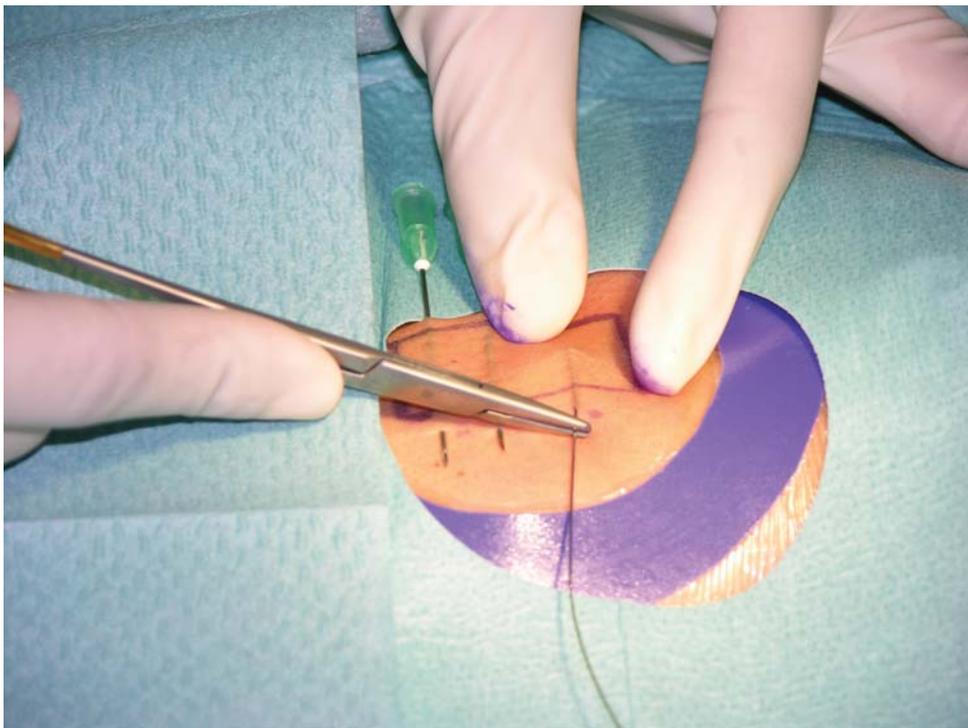


Abbildung 2.11: Kathetersetzvariante direkt und mittels Kanüle

Aus der Mikrodialyse, welche eine zur dOFM verwandte Technik darstellt, ist eine weitere Variante des Setzens eines Katheters bekannt [11]. Hierbei wird eine Standardhohlnadel, in der Medizin als „Kanüle“ bezeichnet, verwendet. Die Kanüle wird zum Setzen entweder mit den Fingern am Luer gehalten, oder wiederum in einen Nadelhalter eingespannt. Nach dem Setzen wird der Katheter auf der Seite der Kanülenspitze eingefädelt und durch die Kanüle gezogen. Ist der Katheter richtig positioniert, wird die Kanüle entfernt.

Für diese Aufgabe wird eine dünne Kanüle, sodass das Setztrauma möglichst gering ausfällt, benötigt. Das problemlose Einfädeln des Katheters muss gerade noch möglich sein. Leider wird von keinem bekannten Kanülenhersteller der jeweilige Innendurchmesser angegeben oder garantiert. Auf Grund des Abstandes zwischen Ein- und Ausstichstelle von 30 mm ist auch eine große Länge erforderlich. Es werden unterschiedlichste

Kanülenmuster besorgt und das Durchfädeln praxisnahe unter Zuhilfenahme von Einmalpinzetten erprobt. Letztendlich werden Kanülen mit einem Außendurchmesser von 0,7 mm in der Länge 50 mm (Neoject, Dispomed, Gelnhausen, Deutschland) angeschafft, welche gerade noch ein Einfädeln ohne an den dicksten Katheter Stellen, den Positionsmarken, zu scheuern erlauben.

Erste Erfahrungen

Abbildung 2.11 zeigt beide Varianten. Es sind zwei Kanülen gesetzt, wobei die jeweiligen Katheter noch nicht eingefädelt worden sind. Ein dritter Katheter wird gerade direkt mittels Setznadel gesetzt. Erste in vivo Versuche zeigten, dass in gesunder Haut beide Varianten praktikabel sind. In ausgeprägten psoriatischen Läsionen wurde die dünne Setznadel jedoch des Öfteren verbogen, und es wird nur mehr die Variante mit der Kanüle eingesetzt.

2.2.5 Kathetervorbereitung mit Knickschutzschlauch



Abbildung 2.12: Katheter beim Aufbringen des Knickschutzschlauches

An der Zuflussseite wird der dOFM Katheter mittels eines tottraumoptimierten Luer-Locks mit dem Schlauchset verbunden. Der standardisierte Anschluss bietet den Vorteil, an den Katheter alternativ auch Infusionsleitungen, Dreiwegehähne und dergleichen ankoppeln zu können. Nachteilig ist jedoch die Größe und das daraus resultierende recht hohe Gewicht von 1,5 g. In Versuchen knickt der Katheter häufig kurz nach dem Luer-Lock,

wobei Undichtigkeiten entstehen. Es wird nach einer Lösung gesucht, das Knicken des dOFM Katheters zu vermeiden.

Anforderungen an den Katheterknickschutz

- Steriles Handling muss gewährleistet sein
- Keine direkte Modifikation des zertifizierten Katheters
- Lösung am Bett nach Öffnen der sterilen Katheterverpackung schnell umsetzbar
- Flexibilität des Katheters muss weiterhin gegeben sein

Lösungsansatz Knickschutzschlauch

Ein über die Zuflussseite des Katheters geführter Schlauch kann diesen aussteifen, und so das Knicken verhindern (Abbildung 2.12). Dessen Innendurchmesser muss etwas größer als der Außendurchmesser des Katheters sein. Das Material muss gleitfähig genug sein, um den Katheter ohne Gefahr des Knickens einzufädeln. Der Knickschutzschlauch muss steril sein, da er über die zwingenderweise sterile Zuflussseite des Katheters aufgebracht werden muss. Insulinpumpen Infusionssets (ACCU-CHECK RAPID-D LINK, Roche Insulin Delivery Systems Inc., Fishers, IN, USA) werden in einer Länge von 60, 90 und 110 cm einzeln steril verpackt angeboten. Diese sind knickbeständig und im Inneren dank PTFE Beschichtung gleitfähig.

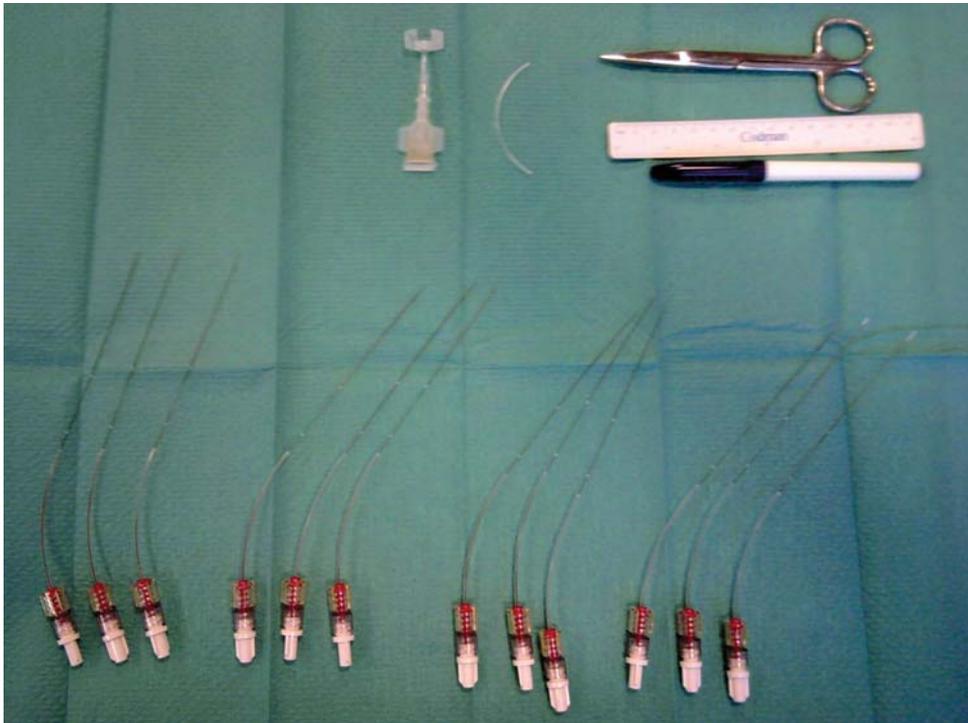


Abbildung 2.13: Kathetervorbereitung auf steriler Unterlage

Kathetervorbereitung steril (siehe Abbildung 2.13)

Material: OP Handschuhe, OP Tuch, dOFM Katheter, Infusionsset, Hautkleber

Werkzeug: Schere, Lineal, Stift

- OP Handschuhe anziehen
- OP Tuch ausbreiten
- Material und Werkzeug mit Hilfe eines nichtsterilen Beidienstes auspacken
- Schlauch des Infusionssets auf 70 mm ablängen
- Luer mit Kappe von Katheterzuflussseite abschrauben, Schlauch auffädeln, Luer wieder befestigen
- Schlauch fest an den Luer schieben, mittels Hautkleber fixieren
- Bei Setzvariante mit Kanüle Setznadel abtrennen
- Position des Führungsdrahtes prüfen, sodass er an beiden Katheterenden übersteht

Erste Erfahrungen

Der Aufwand des sterilen Handlings ist nicht zu unterschätzen, dennoch war inklusive dem Auspacken das Vorbereiten von 24 Kathetern für zwei Probanden innerhalb von 30 min möglich. Es traten in den in vivo Versuchen auch keine Knicke des Katheters in dem durch den Schlauch geschützten Bereich auf.

2.2.6 Pumpeninbetriebnahme mit Testaufbau

Die Inbetriebnahme der Pumpe wird im Detail in der Gebrauchsanweisung beschrieben. Abbildung 2.14 zeigt den Testaufbau für den Pull-Zweig. Über eine Kapillarhalterung wird hierbei blau gefärbtes Wasser angesaugt.

Schritte der Inbetriebnahme

Material: Pumpe, Batterien, Schlauchset, Perfusatbeutel, Wastebeutel, Perfusat, 10 mL Spritze, graue Kanüle

Werkzeug: Testhalterung

- Batterien einlegen und Pumpe einschalten.
- Studienspezifische Parameter wie Flussrate einstellen
- Dichtungen auf Schlauchset aufbringen
- Schlauchset mit Wastebeutel und Perfusatbeutel verbinden
- Perfusatbeutel mit 10 mL mittels Spritze und Kanüle befüllen
- Schlauchset in die Pumpköpfe einlegen und die Beutel seitlich verstauen

- Pumpe mit Flussrate von $10 \mu\text{L}/\text{min}$ starten
- Kontrollieren, ob sich die drei Zweige des Push Schlauches gleichmäßig füllen
- Pull-Zweig in Testaufbau einlegen, kontrollieren ob Glaskapillaren sich füllen

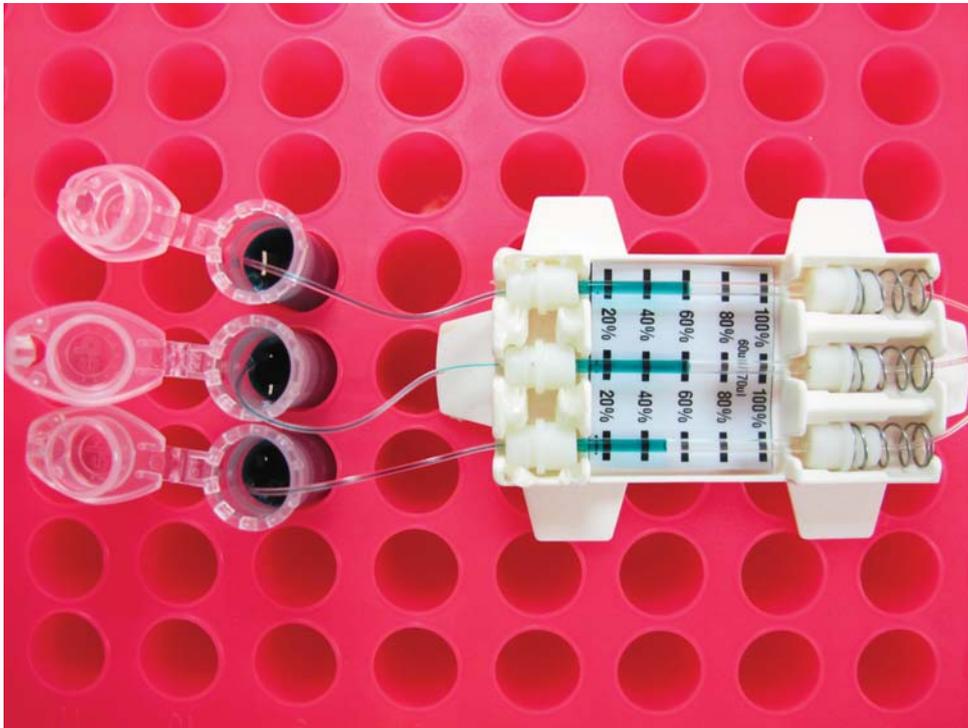


Abbildung 2.14: Testaufbau für den Pull-Zweig

Erste Erfahrungen

Sind die benötigten Materialien am Arbeitsplatz griffbereit, so ist eine zügige Pumpen-inbetriebnahme möglich. Mit dem Testaufbau kann nicht nur die Funktion des Push, sondern auch des Pull-Zweiges gezeigt werden. Die unterschiedliche Qualität der verwendeten Batterien stellte jedoch ein Problem dar, ist doch der Stromverbrauch bei der Inbetriebnahme besonders hoch. So waren teils mehrere Batteriewechsel nötig, was zu erheblichen Verzögerungen im Ablauf führte.

2.2.7 Katheterinbetriebnahme am Probanden

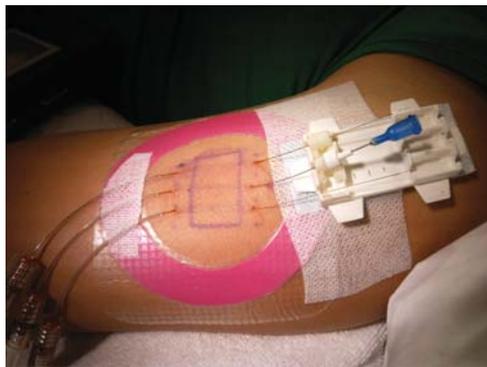
Abbildung 2.15 beschreibt Schritt für Schritt die Inbetriebnahme des dOFM Katheters an einem Probanden. Nach dem Zusammensetzen wird der Katheter unmittelbar mit einer hohen Flussrate von $10 \mu\text{L}/\text{min}$ für 5 min gespült. Dies gewährleistet das schnelle Ausspülen der Blutkoagel der Einblutungen des Setzvorganges und vermindert so die Verstopfungsgefahr. Danach werden neue Glaskapillaren eingelegt, und es wird auf die wesentlich niedrigere Standardflussrate zurückgeschaltet.



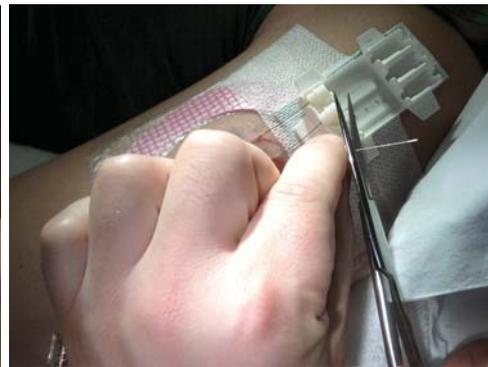
(a) Katheter implantieren



(b) Befestigung mittels Hautkleber



(c) Dichtungen anbringen



(d) Katheter ablängen



(e) Zufluss kontaktieren



(f) Führungsdraht entfernen



(g) Kapillare einlegen



(h) Spülung der Katheter

Abbildung 2.15: Katheterinbetriebnahme am Probanden

Erste Erfahrungen

Am Bett erschwerte die oft ungünstige Position, genauer die dadurch erzwungene unbequeme Arbeitshaltung, die Katheterinbetriebnahme. So muss inklusive der 5 min für das Spülen mit einer Dauer von 20 min für die Prozedur gerechnet werden.

2.2.8 Sampling mit Dokumentation im SDF

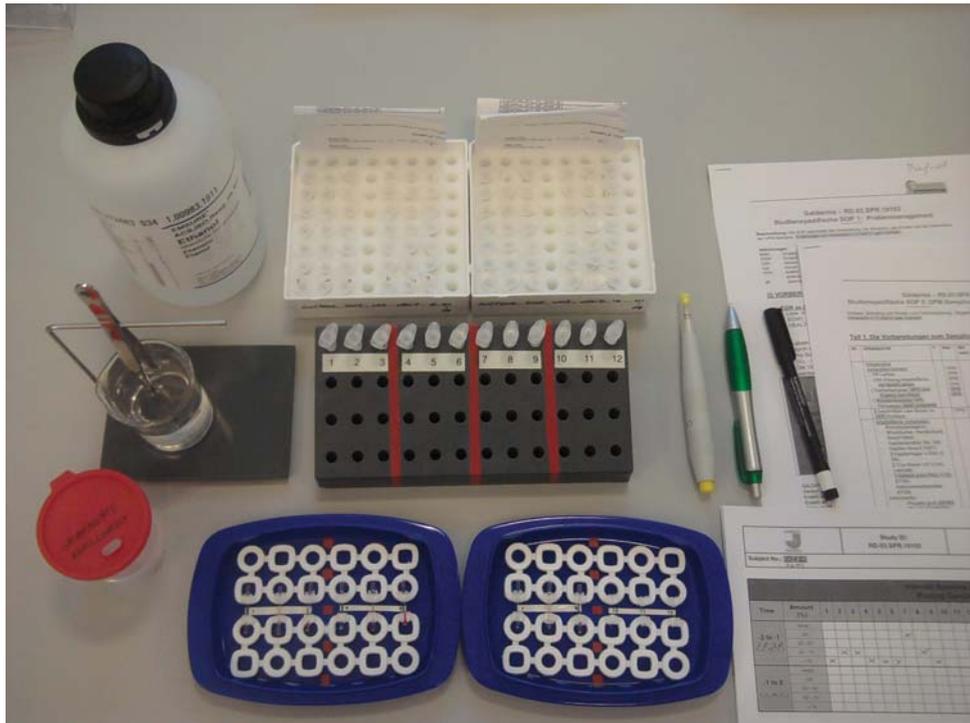


Abbildung 2.16: Arbeitsutensilien zum Pipettieren

Als Sampling wird der eigentliche Vorgang des Sammelns der Probe bezeichnet. Die Glaskapillare füllt sich über die Zeit langsam mit der Probenflüssigkeit. Diese gefüllten Glaskapillaren müssen nach einem fixen zeitlichen Schema entnommen, auf einer eigens gefertigten Kapillarenablage aufgelegt, und die enthaltene Probenflüssigkeit in PCR Tubes abpipettiert werden. Abbildung 2.16 zeigt den für diesen Vorgang vorbereiteten Arbeitsplatz mit allen benötigten Materialien.

Die genaue Dokumentation im Source Data Form (SDF) spielt in einer Klinischen Studie eine essenzielle Rolle. Im SDF müssen alle für eine spätere Auswertung nötigen Daten des Studientages aufgezeichnet werden. Beim Sampling wird der jeweilige Zeitpunkt des Kapillarwechsels und der jeweilige Füllstand der Glaskapillare in Prozent aufgezeichnet. In Kommentarzeilen müssen besondere Vorkommnisse eingetragen werden, wobei bei jedem Eintrag aufgrund der Nachvollziehbarkeit das Namenskürzel anzugeben ist. Eine

SDF Beispielseite ist im Appendix auf Seite 72 eingefügt.

Schritte beim Sampling

Material: Glaskapillaren, PCR Tubes

Werkzeug: Pinzette, Kapillarablage, PCR Rack, Micropipetter

- Am Bett
 - Füllstände der Glaskapillaren ablesen und ins SDF eintragen
 - Alle drei Glaskapillaren mit Pinzette entnehmen und auf der Kapillarablage an vorgesehener Position ablegen
 - Drei neue Glaskapillaren einlegen
- Am Arbeitsplatz
 - PCR Tubes in Rack an die beschriftete Position stellen und öffnen
 - Probenflüssigkeit mittels Micropipetter ins jeweilige PCR Tube ausblasen
 - PCR Tubes schließen und Proben je nach Protokoll kühlen oder gefrieren

Erste Erfahrungen

Die übersichtlich gestalteten SDF Seiten ermöglichten eine schnelle, nachvollziehbare Dokumentation. Da die einzelnen Kapillaren nicht beschriftbar sind, war es nach dem Entnehmen kritisch jede Probe in das tatsächlich dafür vorgesehene PCR Tube zu transferieren.

2.2.9 Problemlösungsprozeduren und Materialien

In der Praxis treten trotz bestmöglicher Vorbereitung bei Versuchen immer Probleme auf. Bei der dOFM sind die zwei großen Fehlerquellen Undichtigkeiten und Verstopfungen. Bei Undichtigkeiten handelt es sich um technische Probleme, welche prinzipiell vermieden oder gelöst werden können. Verstopfungen treten in der dOFM jedoch systembedingt auf, und standardisierte Prozeduren zu deren Behebung sind erforderlich. Es wurde somit für das Studienpersonal eine Checkliste erarbeitet, um aufgetretene Fehler zu erkennen und folglich beheben zu können.

CHECKLISTE - Ein Fehler im Sampling ist aufgetreten/wahrscheinlich

- Nach 15 min ist weniger als 5 μ L in der Glaskapillare
- Pumpe gibt Alarm/Keine Anzeige
- Luftblase ist in der Kapillare
- Katheter ist geknickt, mit oder ohne Austritt von Flüssigkeit
- Katheter ist in der Haut verrutscht

Materialien & Methoden

- Flüssigkeit tritt an einer Verbindung aus
- Eine fluidische Verbindung ist defekt/unterbrochen

CHECKLISTE - Bei zu wenig Volumen zu kontrollieren

- Kapillarsitz
- Knick
- Katheterabdichtung
- Pumpenfunktion (Geräusch, Anzeige)
- Füllungszustand der Push-Leitung

Zu ergreifende Maßnahmen

1. Kapillare neu einsetzen
2. Manual Pull (bis 5 μL)
3. Entstopfung mittels Reinigungsdraht mit Manual Pull



Abbildung 2.17: Manual Pull Set

Manual Pull

Tritt eine typische Verstopfung im Abflusszweig des Katheters auf, so kann diese oft durch Anlegen eines größeren Unterdrucks gelöst werden. Diese Erhöhung des Unterdrucks ist jedoch nur kurzfristig (für einige Sekunden), und auch nur am jeweilig betroffenen Katheter erwünscht. Mittels Einkoppeln einer 1 mL Spritze in den Pull-Zweig ist das Anlegen eines Unterdrucks unter manueller Kontrolle möglich. Abbildung 2.17 zeigt solch ein anwendungsfertiges Manual Pull Set.

Fertigung Manual Pull Set

Material: 1 mL Spritze, gelbe Kanüle, Schlauch

Werkzeug: Schere, Skalpell, Feile

- Gelbe Kanüle auf Spritze aufstecken
- Schlauchstück (10 cm) mittels drehender Bewegung auf Kanülenspitze anbringen
- Gelbe Kanüle mittels Skalpells anritzen, abbrechen, Kanten rund feilen und in Schlauch als Verbindungsstück einbringen

Reinigungsdraht

Ist eine Verstopfung nicht auf anderem Wege zu beseitigen, so besteht die Möglichkeit mittels eines Drahtes mechanisch zu reinigen. Der Führungsdraht des Katheters ist für diese Zwecke jedoch nicht geeignet. Einerseits weist er an den Enden scharfe Kanten auf, wodurch er den dOFM im Inneren beschädigen aber auch an den freien Drähten der Austauschfläche hängen bleiben könnte. Andererseits füllt er den Katheterinnen-durchmesser völlig aus, der verstopfende Thrombus wird also vor ihm hergeschoben anstatt beim Herausziehen mitgenommen zu werden. Diese Problematik wird umgangen, indem ein Edelstahldraht (1.4310, Volgelsang Edelstähle, Hagen, Deutschland) wesentlich kleineren Durchmessers (0,1 mm) doppelt, mit einer Schlaufe an der Spitze, verwendet wird. Durch Autoklavieren wird, wie bereits in Abschnitt 2.2.1 beschrieben, ein steriler Zustand erreicht. Abbildung 2.18 zeigt solch einen Reinigungsdraht in einer Schutzhülle.

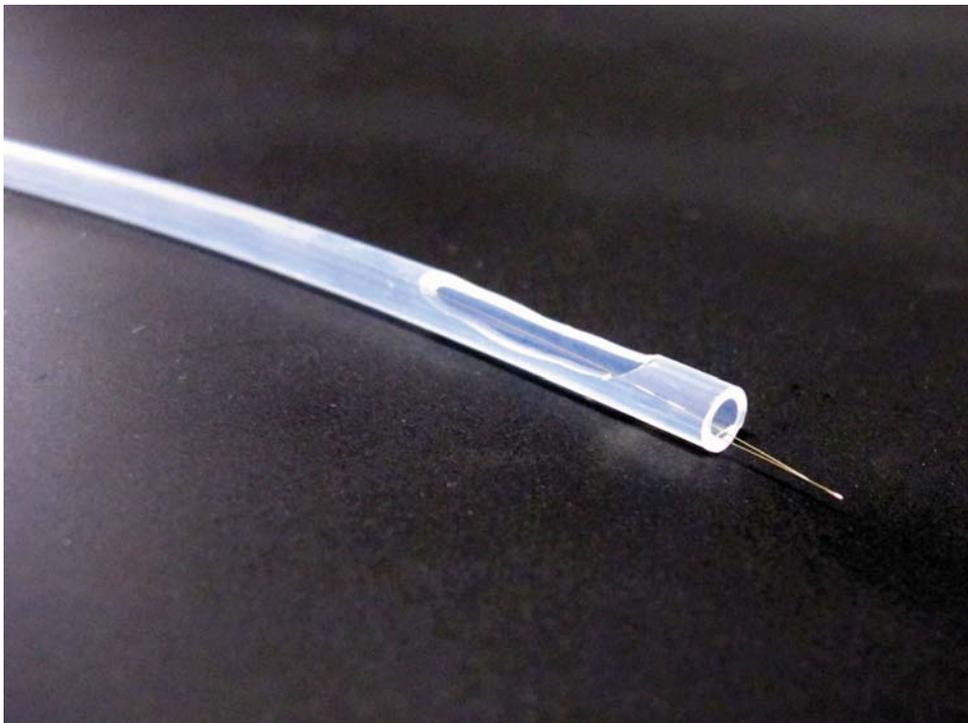


Abbildung 2.18: Detailfoto des Reinigungsdrahtes

Fertigung Reinigungsdraht

Material: Edelstahldraht, Schlauch, Steribag

Werkzeug: Schere, Lineal, Skalpell, Pinzette

- Edelstahldraht falten, und Schlaufe mit Pinzette zusammendrücken
- Doppelten Edelstahldraht auf 25 cm ablängen
- Schlauchstück von 26 cm abschneiden, und Fenster von 2 cm Länge kurz vor Schlauchende ausschneiden
- Edelstahldraht in Schlauch mit Schlaufe auf Seite des Fensters einfügen
- In Steribag einschweißen, beschriften und autoklavieren

Erste Erfahrungen

Beim Einsatz des Manual Pull Sets erfolgt über den frei gleitenden Kolben der Spritze unmittelbares Feedback über die Dichtheit des Systems. Bei Undichtheiten ist der Kolben praktisch ohne Widerstand herauszuziehen, und verbleibt beim Loslassen in der letzten Position. Der Reinigungsdraht, als letzte Rettungsmöglichkeit eines verstopften Katheters, lässt sich leicht einführen. Unmittelbar nach der Anwendung war der Katheter in jedem Falle wieder durchgängig, jedoch traten über die Zeit vereinzelt wieder neue Verstopfungen auf.

2.2.10 Kathetertiefenmessung mittels Ultraschallsystems

Wie in Abschnitt 2.2.4 detailliert beschrieben erfolgt das Setzen der dOFM Katheter mit freier Hand. Lediglich das Durchscheitern des Katheters durch die Haut ermöglicht eine rein subjektive Abschätzung der Kathetertiefe. Mittels Trainings ist das sichere Setzen in die Dermis möglich. Die Kathetertiefen schwanken jedoch trotzdem noch erheblich. Speziell bei Fragestellungen zur Pharmakokinetik von topischen Arzneimitteln wird die genaue Setztiefe der Austauschfläche des Katheters benötigt, beziehungsweise diese sollte reproduzierbar sein.

Das in Abbildung 2.19 gezeigte 50 MHz Ultraschallsystem für die Dermatologie (DUB SkinScanner, Taberna pro medicum, Lüneburg, Deutschland) ermöglicht die genaue Erfassung der Lage eines dOFM Katheters. Aufnahmen entlang der Setzachse des Katheters zeigen den kompletten Verlauf in einem Bild. Diese Art der Abbildung ist jedoch mit einigem Zeitaufwand verbunden, da es eine große Herausforderung darstellt, den Transducer genau über dem Katheter zu positionieren.



Abbildung 2.19: Ultraschallsystem für die Dermatologie
(Quelle: www.tpm-online.de 15.06.2013)

Ablauf Kathetertiefenmessung

Material: Ultraschallsystem

- Applikator normal zum dOFM Katheter zuflusseitig am Rand der Applikationsfläche positionieren und Sequenz aufzeichnen bis Katheter eindeutig identifiziert werden kann
- Selbiges an der Abflusseite des Katheters wiederholen
- Aus den abgespeicherten Bildern die Kathetertiefe ermitteln, indem mittels Bildschirmlineal von der Hautoberfläche bis Oberkante Katheter gemessen wird
- Mittelwert der beiden Messpunkte berechnen, dies ist die mittlere Setztiefe des Katheters

Erste Erfahrungen

Für zügiges Messen mit dem Ultraschallsystem wurden zwei Personen benötigt. Eine Person positionierte den Applikator, die Zweite konzentrierte sich auf den Bildschirm. Die abgespeicherten Bilder im Nachhinein zu vermessen beschleunigte die Prozedur am Patienten.

2.3 Klinische Evaluierungsstudie

"A single center, open label, multiple dose exploratory study to evaluate the pharmacokinetics and pharmacodynamics of topically administered Clobetasol-17 propionate in dermal interstitial fluid in psoriatic patients using Open Flow Microperfusion"

Diese klinische Studie wird in Übereinstimmung mit der Deklaration von Helsinki und gemäß GCP (good clinical practice) für einen Sponsor durchgeführt.

2.3.1 Studienziele

Primäre Ziele

- Untersuchung der dermalen Pharmakokinetik (PK) Profil von Clobetasol-17-Propionat nach einer einzelnen (Tag 1) und vierzehn (Tag 14) tropischen Applikationen (einmal täglich) in nicht läsionaler als auch läsionaler Haut von psoriatischen Patienten
- Untersuchung der Pharmakodynamik (PD) von Clobetasol-17-Propionat, dem Einfluss auf Konzentrationen der in der Haut ausgeschütteten Zytokine, nach einer einzelnen (Tag 1) und vierzehn (Tag 14) topischen Applikationen (einmal täglich), in läsionaler als auch nicht läsionaler Haut von psoriatischen Patienten

Sekundäre Ziele

- Vergleich der interstitiellen PK Profile von Clobetasol-17-Propionat in sowohl läsionaler als auch nicht läsionaler Haut von psoriatischen Patienten nach einfacher und mehrfacher Applikation
- Evaluierung der dermalen Zytokin-Profile in psoriatischen Patienten und deren Korrelation mit PK Profilen von Clobetasol-17-Propionat nach einfacher und mehrfacher Applikation
- Beurteilung der klinischen Verbesserung von mit Clobetasol-17-Propionat behandelten Läsionen gegenüber der mit Vehikel (Placebo-Creme) behandelten Läsionen unter Verwendung des TSS Score nach vierzehn tropischen Applikationen (einmal täglich).
- Vergleich der Proteinexpression im Stratum corneum Proben mit Clobetasol-17-Propionat behandelten gegenüber der mit Vehikel behandelten Läsionen und nicht Läsionen (Proteomik)

2.3.2 Probanden

Anzahl der Probanden

15 Probanden mit Psoriasis und mindestens zwei für dOFM Katheter gut zugänglichen Psoriasis Plaques werden in die Studie eingeschlossen. 12 Probanden müssen die Studie abschließen. Die Studie besteht aus zwei Teilen. Eine Zwischenanalyse wird nach 4 Subjects durchgeführt (Teil 1), danach wird entschieden ob mit Teil 2 fortgesetzt wird.

Einschlusskriterien

- Unterschriebene Einverständniserklärung
- Männer oder Frauen im Alter zwischen 18 und 50 Jahren
- Diagnose von stabiler Plaque Type Psoriasis mindestens 6 Monate vor dem Screening
- Vorhandensein von für die Katheter zugänglichen psoriatischen Läsionen
- ...

Ausschlusskriterien

- Schwangerschaft oder Stillperiode oder geplante Schwangerschaft
- Infektionskrankheiten (HIV, Hepatitis B,C)
- Blutgerinnungsstörungen, welche zu Blutungen durch das Einstechen der dOFM Katheter führen könnten, oder Einnahme von oralen Blutgerinnungshemmern
- Nadelangst
- ...

Abbruchkriterien

- Jederzeit auf Wunsch des Probanden ohne Angabe von Gründen
- Bei fehlender Compliance, die eine Teilnahme an der Studie unmöglich macht
- Wenn nach Einschätzung des Prüfers eine vorzeitige Beendigung der Teilnahme indiziert ist (z.B. bei Auftreten von Nebenwirkungen)
- ...

2.3.3 Studienmedikation

CP17-Creme

1 g Creme enthält 0,5 mg Clobetasol-17-Propionat.

Vehikel

Die Placebo-Creme beinhaltet bis auf den Wirkstoff die selben Bestandteile wie die CP17-Creme.

2.3.4 Studienablauf

Screening Visite (Visite 01)

Nach dem Unterschreiben der Einverständniserklärung werden Daten wie Gewicht, Körpergröße und Blutdruck im Case Report Form (CRF) aufgezeichnet. Es wird Blut für einen Laborbefund abgenommen, bei Frauen zusätzlich ein Urin-Schwangerschaftstest durchgeführt. Die Probanden werden angewiesen, jegliche Therapie an den für die dOFM ausgewählten psoriatischen Plaques einzustellen.

Studien Visite mit dOFM (Visite 02)

Der Patient kommt am frühen Morgen ins Studienzentrum. Nach einer allgemeine ärztlichen Untersuchung begibt er sich in bequemer Kleidung ins Studienbett. Es werden in zwei psoriatische Läsionen und zwei nicht läsionalen Hautregionen jeweils drei dOFM Katheter gesetzt (12 dOFM Katheter je Subject). Nach einer mindestens einstündigen Run-In Phase (deren Samples verworfen werden), beginnt das reguläre Sampling, wobei für zwei Stunden die sogenannten Baseline Samples gewonnen werden. Es wird auf eine Läsion 115 mg CP17-Creme aufgetragen, auf die andere 115 mg des Vehikels. Selbiges geschieht bei den beiden nicht läsionalen Hautregionen. Es folgen weitere 24 Stunden Sampling. Anschließend findet die Kathetertiefenmessung mittels Ultraschallsystem statt, und die dOFM Katheter können explantiert werden.

Studien Visiten zur topischen Applikation (Visite 03–13)

In den zwei Wochen zwischen Visite 02 und Visite 14 werden einmal täglich die jeweils 115 mg CP17-Creme und Vehikel aufgetragen.

Studien Visite mit dOFM (Visite 14)

Es wiederholt sich der Ablauf von Visite 02.

Follow-Up Visite (Visite 15)

Findet drei bis zehn Tage nach der letzten Studien Visite statt. Nach einer allgemeinen ärztlichen Untersuchung werden die für die dOFM ausgewählten psoriatischen Plaques fotografiert und der Heilungsfortschritt im CRF dokumentiert. Die Follow-Up Visite bildet zugleich den Studienabschluss.

2.3.5 Analytik

Quantitative Bestimmung von Clobetasol-17-Propionat in dOFM Samples (PK)

Die quantitative Bestimmung von Clobetasol-17-Propionat wird mittels einer validierten HPLC-MS/MS Methode, Lower limit of quantification (LLOQ) von 0,5 ng/mL, durchgeführt.

Quantitative Bestimmung von Zytokinen in dOFM Samples (PD)

Ein kommerziell erhältliches Human Zytokin Multiplex ELISA-Assay (EMD Millipore Corporation, Billerica, MA, USA) wird für die Quantifizierung von IFN-gamma, IL1B, IL6, IL8, IL12, IL15, IL17, IP10, TNF-alpha und VEGF verwendet.

Proteomik

Proteinexpression in den mittels Tape Stripping gewonnenen Stratum corneum Proben werden mit Hilfe von HTRF und ELISA analysiert.

2.3.6 Datenauswertung und Statistik

Der primäre Fokus liegt auf den Pharmakokinetik Daten in Form der CP17 Konzentrationen der einzelnen dOFM Proben. Ergänzt werden diese durch Daten zum jeweiligen Probenvolumen und den Kathetersetztiefen. Zusätzlich liegen Pharmakodynamik Daten als Konzentrationen von Zytokinen der einzelnen dOFM Proben vor.

Liniendiagramme dienen der Visualisierung von Konzentrationsverläufen über die Zeit. Es kommen statistische Kenngrößen wie arithmetisches Mittel, Median, Standardabweichung und Variationskoeffizient zur Verwendung. Für Pharmakokinetik Daten wird weiters die Area under the curve (AUC) herangezogen. Die AUC als Fläche unter der Wirkstoffkonzentration-Zeit-Kurve dient als Maß für die Bioverfügbarkeit eines Wirkstoffes angegeben in (Masse / Volumen) * Zeit. Der Beobachtungszeitraum, also jener Zeitraum über den die Wirkstoffkonzentrationen aufsummiert werden, muss jeweils angegeben werden. [12]

Die Auswertung der Daten erfolgt primär mittels Tabellenkalkulation (Excel 2010, Microsoft, Redmond, WA, USA), weiters steht ein auf Datenanalyse und Datenvisualisierung spezialisiertes Softwarepaket (OriginPro 8.5.0 SR1, OriginLab Corporation, Northampton, MA, USA) zur Verfügung. Als Signifikanztest wird der Vorzeichen Rangtest nach Wilcoxon eingesetzt [13].

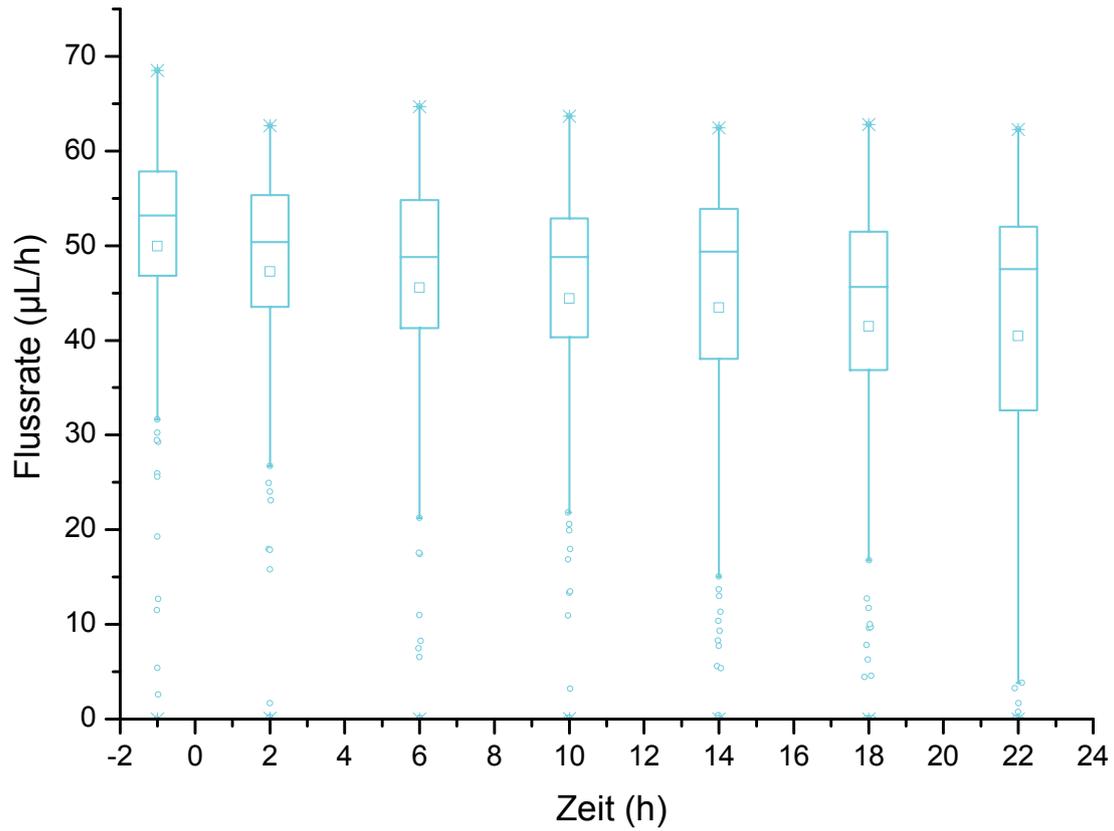
3 Ergebnisse

In Rahmen der klinischen Studie (Teil 1 und Teil 2) wurden insgesamt 288 dOFM Katheter gesetzt. Diese Zahl ergibt sich wie folgt: 3 Katheter je Hautstelle x 4 Hautstellen je Proband x 2 Visiten je Proband x 12 Probanden. Für jeden dieser dOFM Katheter stehen Daten zum Samplingvolumen (Abschnitt 3.1) und zu den Setztiefen (Abschnitt 3.2) zur Verfügung. Zur CP17 Pharmakokinetik (Abschnitt 3.3.1) und Zytokin Pharmakodynamik (siehe Abschnitt 3.3.2) beschränken sich die Daten in dieser Arbeit auf Teil 1 der Klinischen Studie, also die ersten vier Probanden.

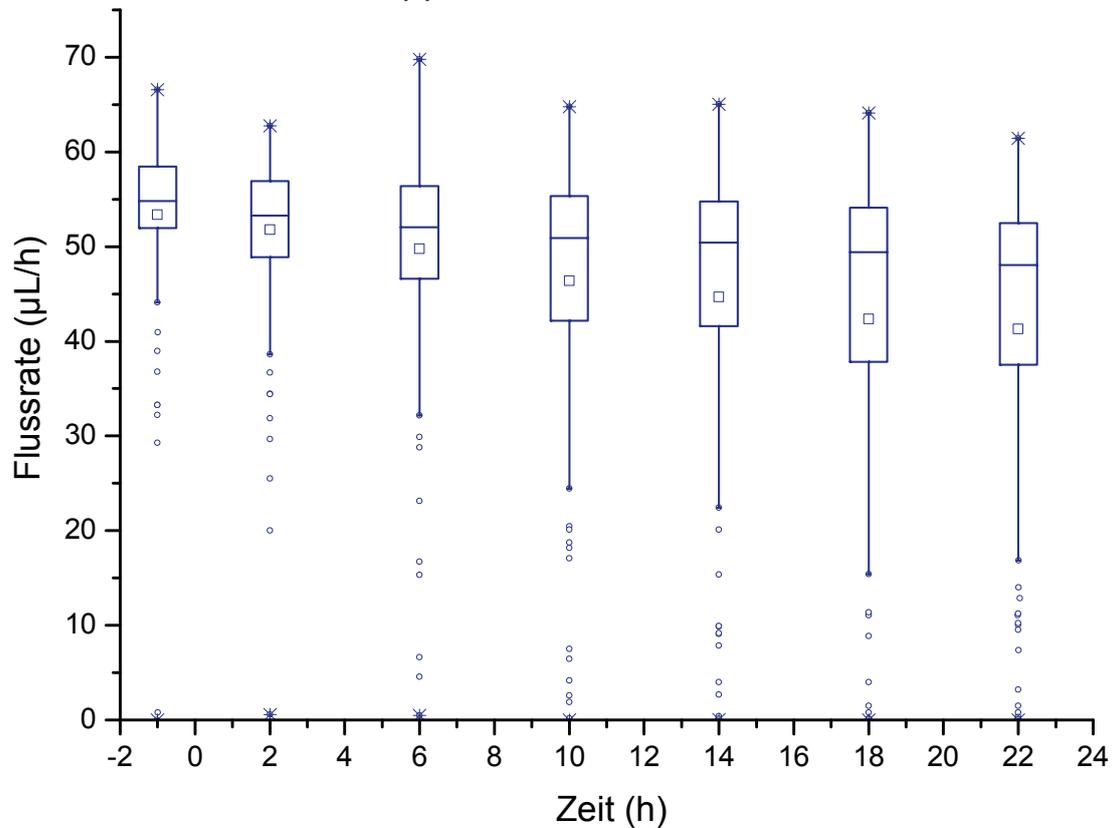
3.1 Samplingstabilität

Bei jedem stündlichen Kapillarwechsel wurde, wie in Abschnitt 2.2.8 beschrieben, der Kapillarfüllstand ins SDF eingetragen. Diese in 25 %-Schritten aufgelöste visuelle Abschätzung erlaubte am Bett eine schnelle Beurteilung der Samplingstabilität. Für detailliertere Analysen standen jedoch auch die Gewichte der Proben zur Verfügung. Es ist jedoch von diesen keine stündliche Auswertung mehr möglich, da aus Gründen der Analytik längere Intervalle (2 h Baseline gefolgt von sechs mal 4 h Sampling) mit größerem Probenvolumen gebildet wurden. Zur Beurteilung bot es sich an, die mittleren Flussraten dieser Intervalle in $\mu\text{L}/\text{h}$ anzugeben. Vom theoretischen Probenvolumen von $60 \mu\text{L}$ fehlen in dieser Betrachtung jedoch größer gleich $1 \mu\text{L}$ durch die Dauer des Kapillarwechsels und größer gleich $1 \mu\text{L}$ als Rest nach dem Abpipettieren in die Probengefäße. Aufgrund von Übertragungsfehlern beim Wägen der Proben, welche dem Studienpersonal beim Eintragen nicht auffielen und im Nachhinein nicht rekonstruiert werden konnten, mussten 28 Gewichtsangaben mit unplausiblen Werten ausgeschlossen werden.

Der Box-Whisker-Plot in Abbildung 3.1 zeigt die Flussratenstatistik aufgeschlüsselt in (a) läsionaler Haut und (b) nicht läsionaler Haut über 26 h. Die Minima, als Stern eingezeichnet, liegen im Baselineintervall jeweils bei $0 \mu\text{L}/\text{h}$ und bleiben dort auch im weiteren



(a) Läsionale Hautstellen



(b) Nicht läsionale Hautstellen

Abbildung 3.1: Zeitlicher Verlauf des Samplevolumens über 26 h. Erweiterter Box-Whisker-Plot, in dem jeder Datenpunkt außerhalb der Whiskas eingezeichnet ist. Min und Max sind als Stern markiert, der Mittelwert als Quadrat.

Verlauf. Somit waren von Beginn an einzelne dOFM Katheter komplett ausgefallen bzw. verstopft. Die Maxima, auch als Stern eingezeichnet, liegen schwankend zwischen $60 \mu\text{L/h}$ und $70 \mu\text{L/h}$, somit über dem theoretischen Probenvolumen von $58 \mu\text{L}$. Der Median, eingezeichnet als Trennstrich der Boxes, trifft eine direkte Aussage über das Probenvolumen, welches von der Hälfte der dOFM Katheter erreicht wird. Er liegt in der Baseline in der läsionalen Haut bei $53 \mu\text{L/h}$ fällt bis zum Intervall 16-20 h auf $45 \mu\text{L/h}$ und erholt sich im letzten Intervall wieder leicht auf $48 \mu\text{L/h}$. In der nicht läsionalen Haut fällt er von $55 \mu\text{L/h}$ kontinuierlich auf $48 \mu\text{L/h}$. Das Arithmetische Mittel, als Quadrat eingezeichnet, ist bei diesen nicht normal verteilten Daten wenig aussagekräftig. Generell ist in keinem der Kennwerte ein signifikanter Unterschied zwischen läsionaler und nicht läsionaler Haut zu erkennen.

Tabelle 3.1: Arithmetisches Mittel \pm Standardabweichung der Flussraten (in $\mu\text{L/h}$) in unterschiedlichen Lokalisationen

| | läsional | nicht läsional |
|------|-----------------|-----------------|
| Arm | $44,5 \pm 13,6$ | $47,0 \pm 15,0$ |
| Bein | $44,6 \pm 14,7$ | NA |

Für die dOFM Katheter in nicht läsionalen Hautregionen wurden zwecks Vergleichbarkeit prinzipiell leicht zugängliche Stellen an den Ober- und Unterarmen gewählt. Da man bei den läsionalen Hautstellen auf die vorhandenen Plaques der Probanden beschränkt ist, wurde hier um die Möglichkeit, am Ober- und Unterschenkel zu platzieren, erweitert. Tabelle 3.1 zeigt das Arithmetische Mittel der Flussraten (in $\mu\text{L/h}$) über die gesamten 26 h mit aufgeschlüsselten Lokalisationen. Mit $44,5 \pm 13,6 \mu\text{L/h}$ am Arm und $44,6 \pm 14,7 \mu\text{L/h}$ am Bein ist kein Unterschied zu erkennen.

3.2 Kathetersetztiefen

Die Bestimmung der Kathetersetztiefe mittels des 50 MHz Ultraschallsystems (siehe Abschnitt 2.2.10) war für alle in der Studie gesetzten dOFM Katheter möglich. Abbildung 3.2 zeigt eine typische Aufnahme entlang der Setzachse. Die oberste Reflexionsschicht bildet die Hautoberfläche mit den Schuppen des Stratum Corneums. Die starke Wölbung ergibt sich durch die offene Bauform des Schallkopfes bzw. durch den Anpressdruck der Ränder des Transducers, bei dem Wasser zur Kopplung verwendet wird. Die zweite stärkere Reflexionsschicht stellt schon die Oberseite des dOFM Katheters in der Dermis dar, die dritte dessen Unterseite. Aufgrund des Schallschattens des dOFM Katheters sind tiefere Hautregionen nicht zu erkennen. Der Katheter ist in reproduzierbarer Tiefe von

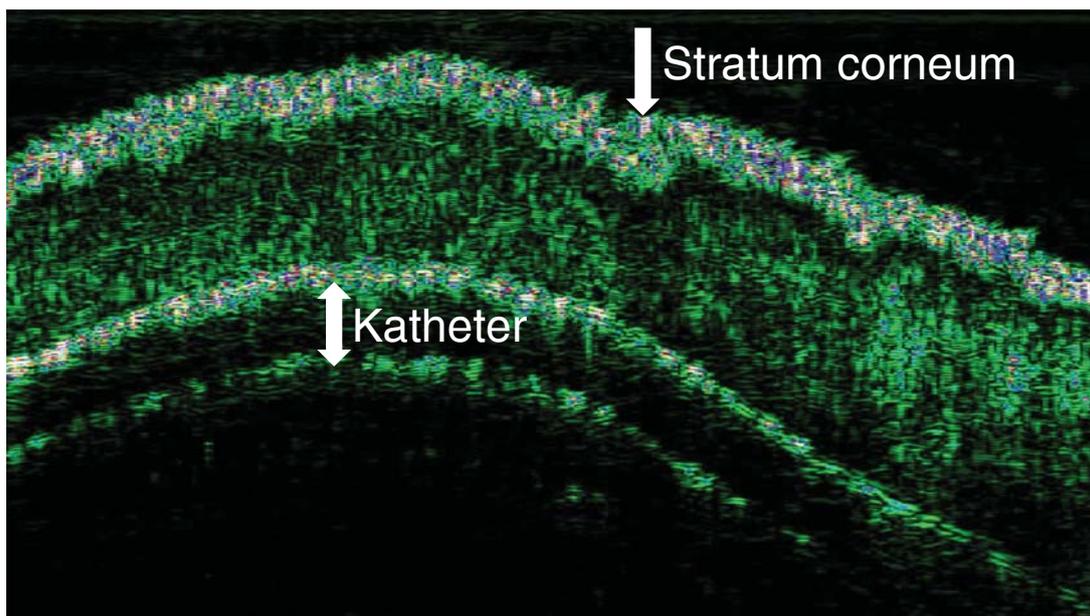


Abbildung 3.2: Ultraschallaufnahme eines dOFM Katheters entlang der Setzachse

ca. 0,9 mm gesetzt. Eine Unterscheidung zwischen dem unbeschichteten Drahtgeflecht der Austauschfläche und den Zu- und Abflüssen ist nicht möglich.

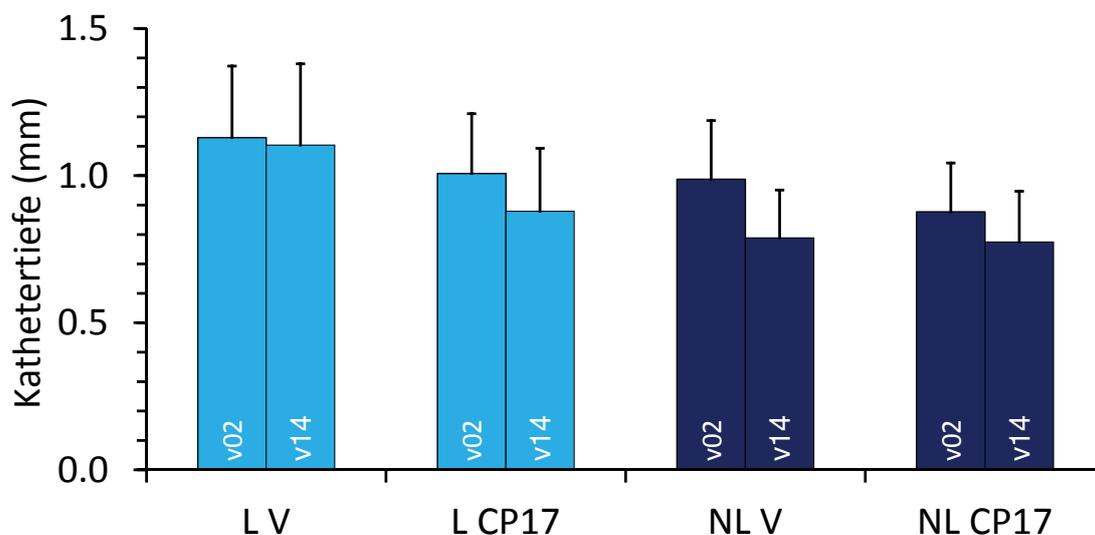


Abbildung 3.3: Arithmetisches Mittel der Kathetersetztiefen in den vier Hautregionen in Setzreihenfolge unterteilt in die Visiten (v02 und v14)

Sämtliche Messungen der Kathetersetztiefen zeigt Abbildung 3.3. Die Daten wurden nach den unterschiedlichen Hautregionen zusammengefasst und in Setzreihenfolge angeordnet. Die dOFM Katheter der Hautstelle läsional Vehikel in Visite 02 wurde als erstes gesetzt und zeigen mit $1,13 \pm 0,24$ mm die größte mittlere Setztiefe. Als nächstes wurde in der Hautstelle läsional CP17 in Visite 02 schon um 0,12 mm oberflächlicher gesetzt. In nicht läsionalen Hautstellen wurden dann Tiefen von $0,99 \pm 0,20$ mm bzw. $0,88 \pm 0,17$ mm erreicht. Die Daten von Visite 14, also bei der zweiten dOFM Applikation

zwei Wochen später, sind mit $1,10 \pm 0,28$ mm bis $0,77 \pm 0,17$ mm vergleichbar.

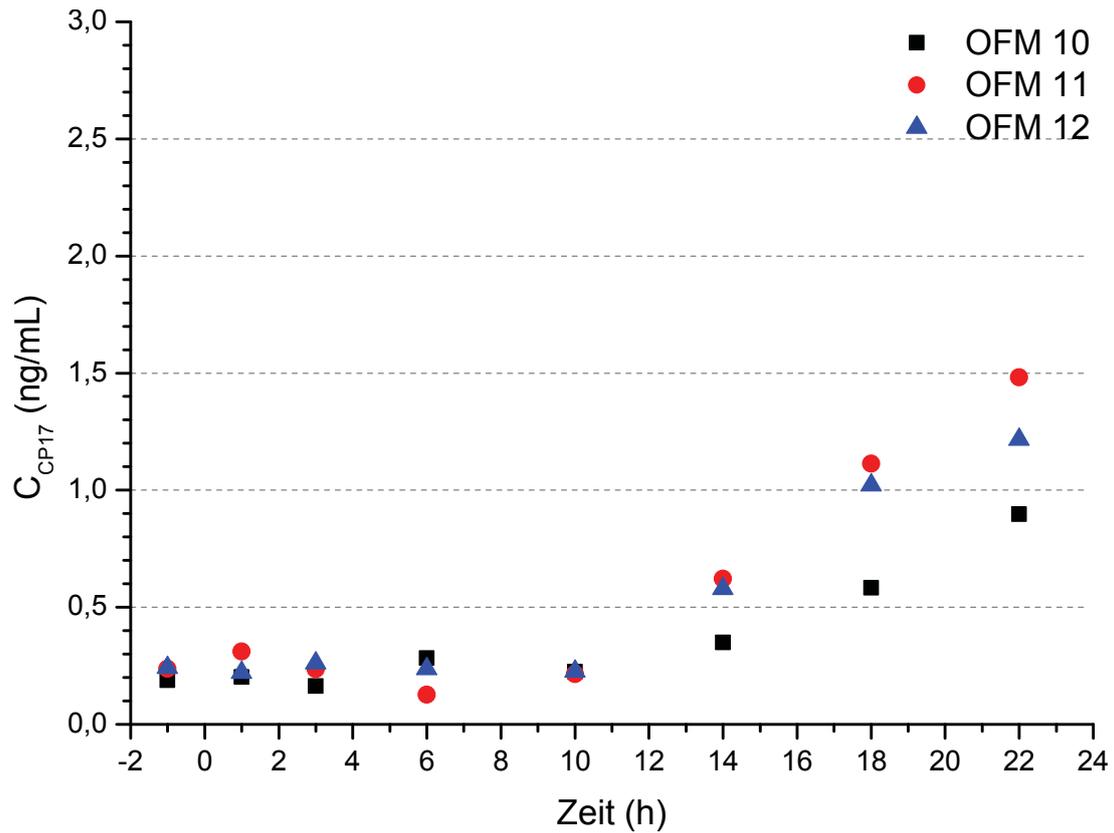
3.3 Pharmakokinetische und Pharmakodynamische Studienergebnisse

Die gezeigten Daten, Samplingstabilität und Kathetersetztiefen, sind „technischer“ Natur. Sie eignen sich zur Beurteilung der Leistung und Anwendbarkeit der dOFM Materialien aus Medizinproduktesicht. Von klinischer Bedeutung sind jedoch die gemessenen Konzentrationen in den mittels dOFM gewonnenen Samples. In der konkreten klinischen Arzneimittelstudie war das einerseits die dermale Konzentration der Studienmedikation CP17 und andererseits die Konzentration der in der Haut ausgeschütteten Zytokine.

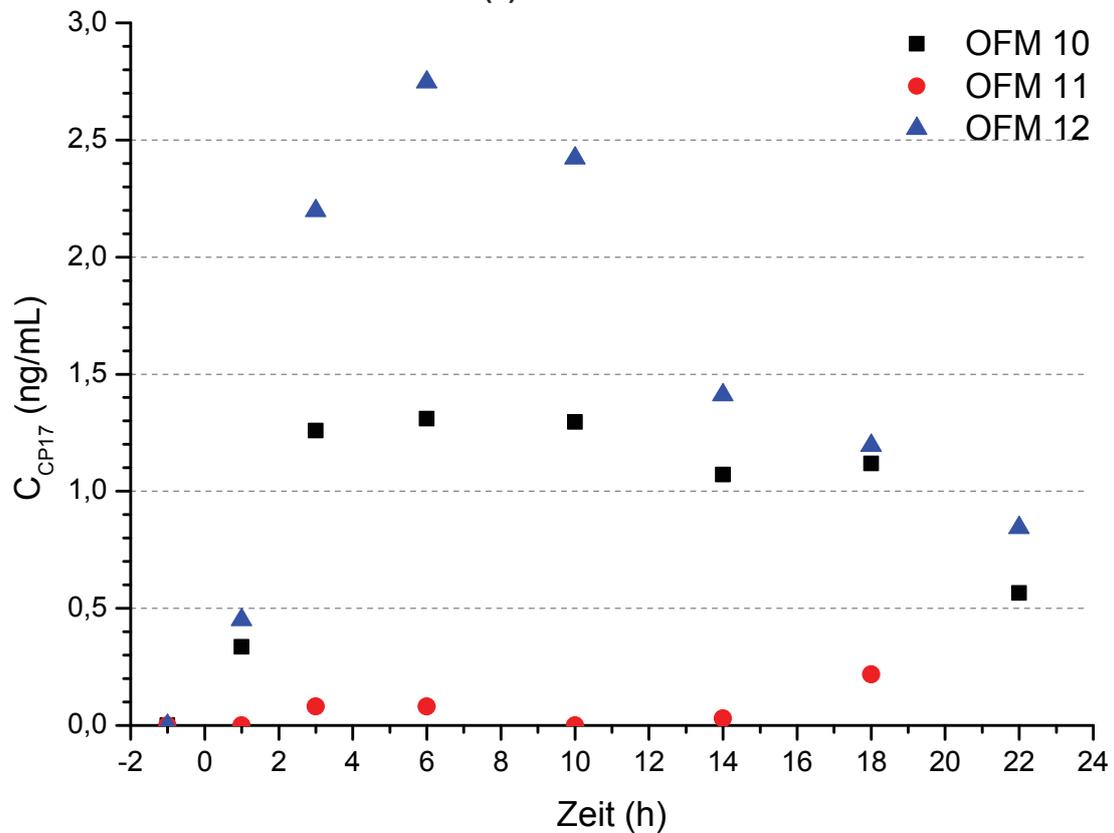
3.3.1 CP17 Pharmakokinetik

Abbildung 3.4a zeigt beispielhaft den CP17-Konzentrationsverlauf der drei dOFM Katheter in der nicht läsionalen mittels CP17 behandelten Hautstelle eines Probanden. In der Visite 02 wurde erstmals in der Studie CP17-Creme appliziert. Nach der ersten Applikation zum Zeitpunkt 0 h ist CP17 zunächst nicht quantifizierbar (ca. $0,2 \text{ ng/mL}$ und somit unter dem LLOQ von $0,5 \text{ ng/mL}$). Ein Ansteigen der Konzentration ist erst nach 12 h (in den Samples von 12-16 h) zu messen. In den folgenden 12 h steigt die Konzentration auf $0,90 \text{ ng/mL}$ bis $1,48 \text{ ng/mL}$. Die drei parallel platzierten dOFM Katheter zeigen einen nahezu identen Verlauf. Die entsprechenden Kathetersetztiefen lagen bei OFM 10: $0,83$ mm, OFM 11: $0,62$ mm, OFM 12: $0,72$ mm.

Nach zwei Wochen täglicher CP17 Applikation wurden in Visite 14 wieder in der selben Hautstelle gemessen. Die Daten in Abbildung 3.4b zeigen wie schon in Visite 02 eine Basiskonzentration unter LLOQ, und auch unter der Nachweisgrenze. Nach der CP17-Applikation zum Zeitpunkt 0 h ist in zwei der drei dOFM Kathetern ein sofortiger Anstieg der Konzentration bis auf $2,75 \text{ ng/mL}$ bis $1,35 \text{ ng/mL}$ zu messen. Die Konzentrationen des Katheters OFM 11 bleiben über die gesamte Versuchsdauer unter LLOQ, wobei das letzte Sample (Intervall 20-24 h) aufgrund eines Katheterausfalles fehlt. Nach dem Erreichen der jeweiligen Höchstkonzentration im Sample 4-8 h fällt die Konzentration wieder auf $0,84 \text{ ng/mL}$ bis $0,57 \text{ ng/mL}$. Die Kathetersetztiefen lagen bei OFM 11: $0,50$ mm, OFM 12: $0,69$ mm, OFM 13: $0,66$ mm.



(a) Visite 02



(b) Visite 14

Abbildung 3.4: CP17 Konzentrationsverlauf von Subject 02 in nicht läSIONALER Haut bei CP17 Applikation zum Zeitpunkt 0 h

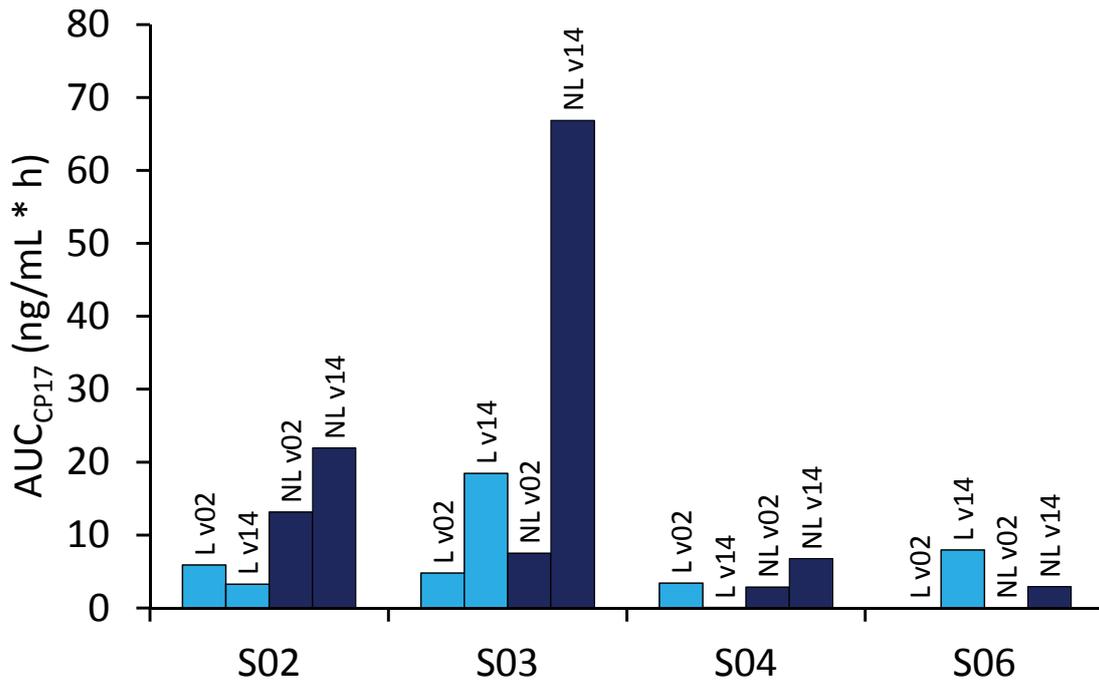


Abbildung 3.5: CP17 AUC über 24 h nach topischer CP17 Applikation

Die CP17 AUC über 24 h von vier Probanden wird in Abbildung 3.5 gezeigt. Zur Berechnung wurde jeweils das Arithmetische Mittel der drei parallelen dOFM Katheter herangezogen. Die gemessenen Konzentrationen in einem Subject in einer Visite sind jeweils in läSIONALER Haut niedriger als in der nicht läSIONALen Haut. In sechs von acht Fällen ist ein Anstieg der Konzentration in der jeweiligen Hautstelle von Visite 02 auf Visite 14 zu sehen. Es wird eine große Inter-Subject-Variabilität sichtbar.

Die katheterspezifische CP17 AUC relativ zur Kathetersetztiefe wird in Abbildung 3.6 dargestellt. Enthalten sind die Daten aller vier Probanden, von je drei dOFM Kathetern in läSIONALER als auch nicht läSIONALER Haut, von Visite 02 und Vistite 14, wobei die CP17 AUC aufgrund von Katheterausfällen nur in 38 von 48 Fällen berechnet werden konnte.

Der Vergleich der CP17 AUC des oberflächlichsten Katheters mit der CP17 AUC des tiefsten Katheters von den drei dOFM Kathetern in einer Hautstelle zeigt eine signifikante Abnahme der CP17 AUC mit der Kathetersetztiefe ($p=0,00037$) mit dem einseitigen Vorzeichenrangtest von Wilcoxon. Für diese Analyse stehen 14 Wertepaare mit CP17 AUC Daten (von theoretisch 16) zur Verfügung, wobei in 13 Fällen der oberflächlichste Katheter der Hautstelle eine größere CP17 AUC als der tiefste Katheter der Hautstelle zeigt.

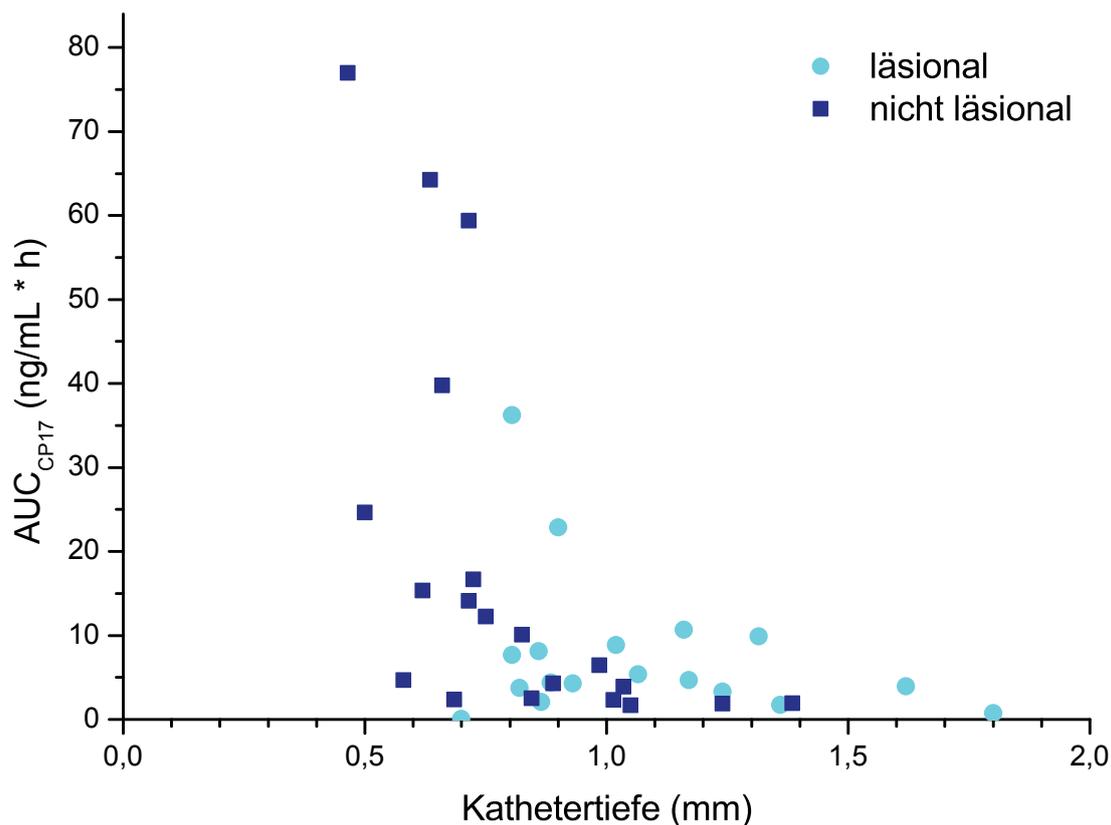


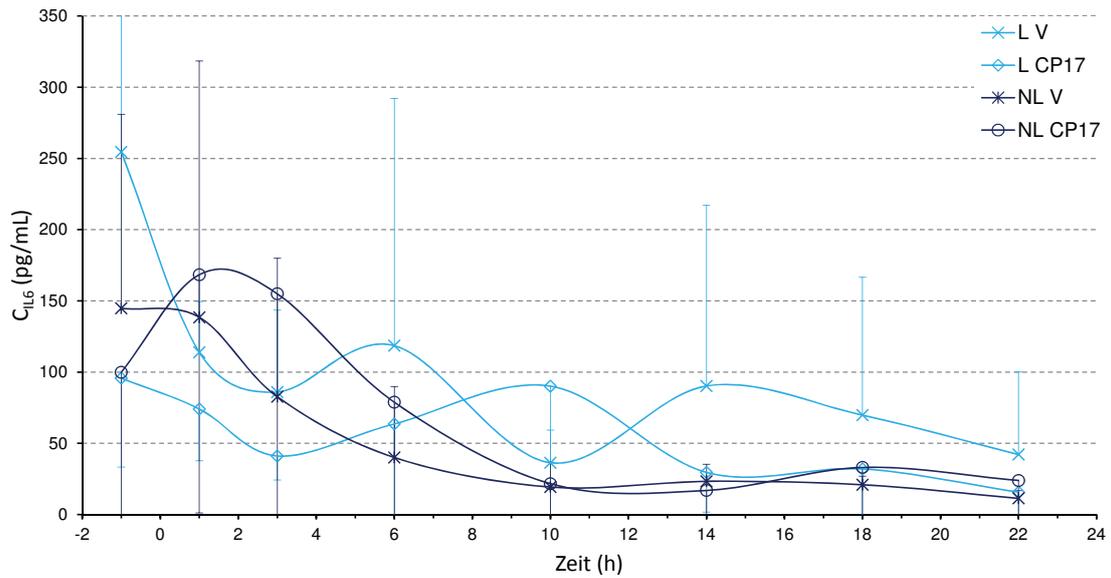
Abbildung 3.6: Katheterspezifische CP17 AUC über 24 h relativ zur Kathetersetztiefe

3.3.2 Pharmakodynamik

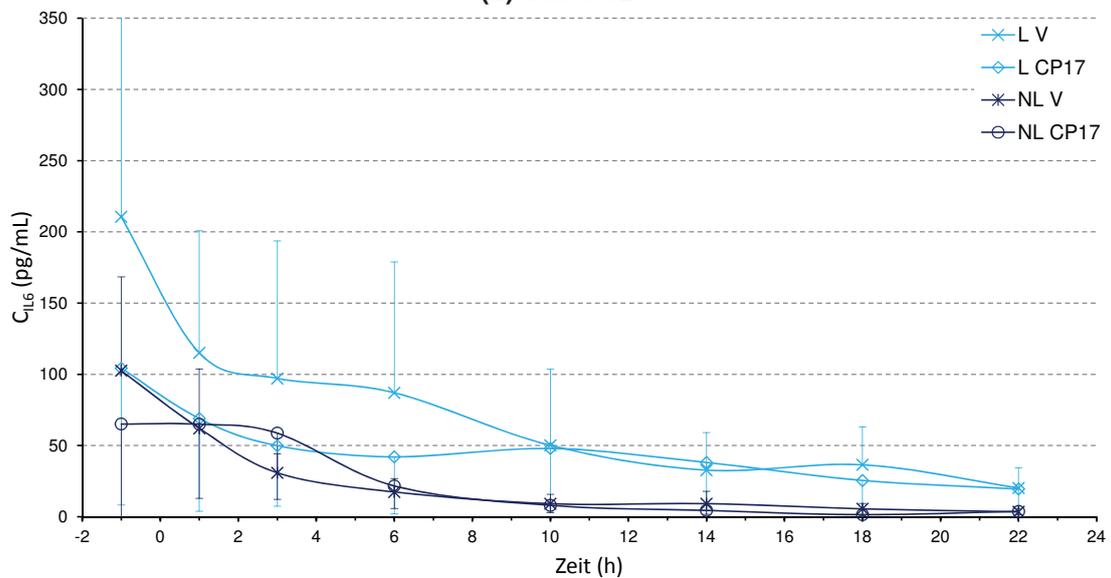
Die Zytokine IFN-gamma, IL1-beta, IL12(p40), IL15, IP10 und VEGF konnten mit der gegebenen Analytik in den dOFM Proben großteils nicht quantifiziert werden. Vereinzelt konnten sie jedoch zumindest detektiert werden. IL6, IL8, IP10 und TNF-alpha waren durchwegs quantifizierbar.

Deren Messwerte, als arithmetisches Mittel über alle vier Probanden mit Standardabweichung, werden folglich in Zeitverlaufdiagrammen dargestellt. Zur schnelleren visuellen Beurteilbarkeit werden die Einzelpunkte durch glatte Kurven verbunden dargestellt, was aus pharmakodynamischer Sicht jeder Grundlage entbehrt. Aussagen zu den Konzentrationsverläufen sind bei n=4 lediglich als Indiz zu werten, und müssen im zweiten Teil der Studie mit 8 weiteren Probanden erst bestätigt werden. Diese sehr limitierte Datenlage macht auch jeden Signifikanztest hinfällig.

IL6



(a) Visite 02

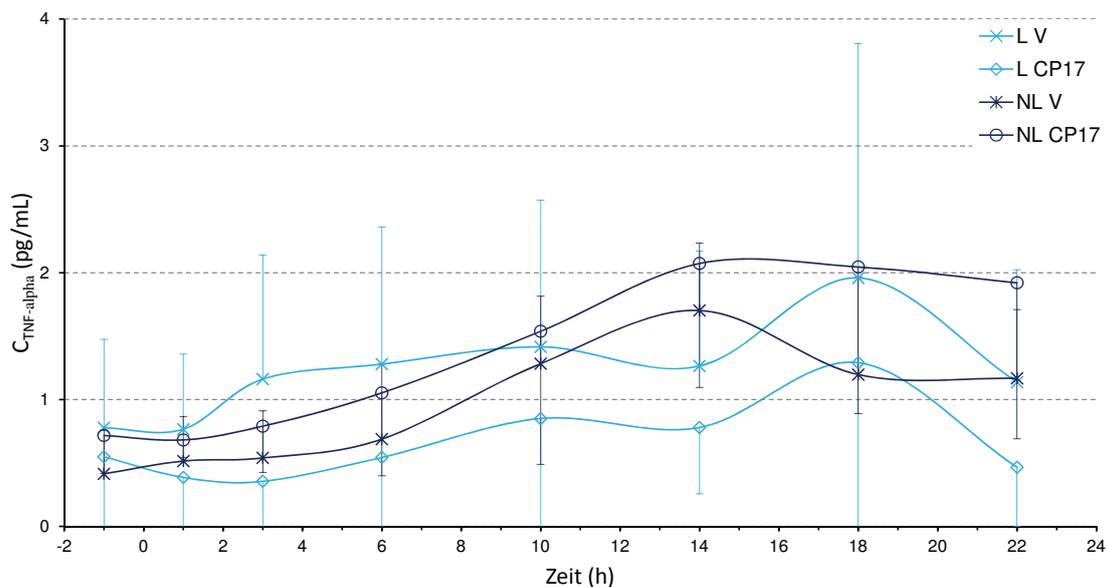


(b) Visite 14

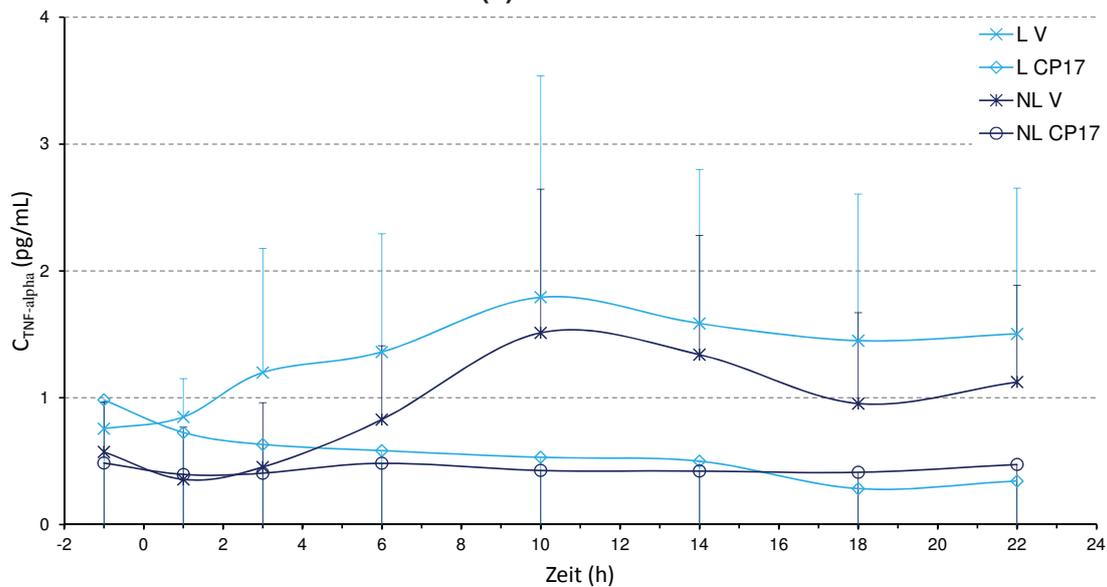
Abbildung 3.7: Mittlerer IL6 Konzentrationsverlauf

Der IL6-Konzentrationsverlauf aus Abbildung 3.7 zeigt über den Versuchszeitraum von 26 h in beiden Visiten idente fallende Tendenzen. In der Baseline wurden mittlere Konzentrationen von ca. 100-250 pg/mL gemessen, welche im zeitlichen Verlauf auf ca. 10-50 pg/mL sinken. Es ist weder zwischen läSIONALen und nicht läSIONALen Hautstellen noch zwischen CP17- und Vehikel-Applikation ein Unterschied zu sehen.

TNF-alpha



(a) Visite 02

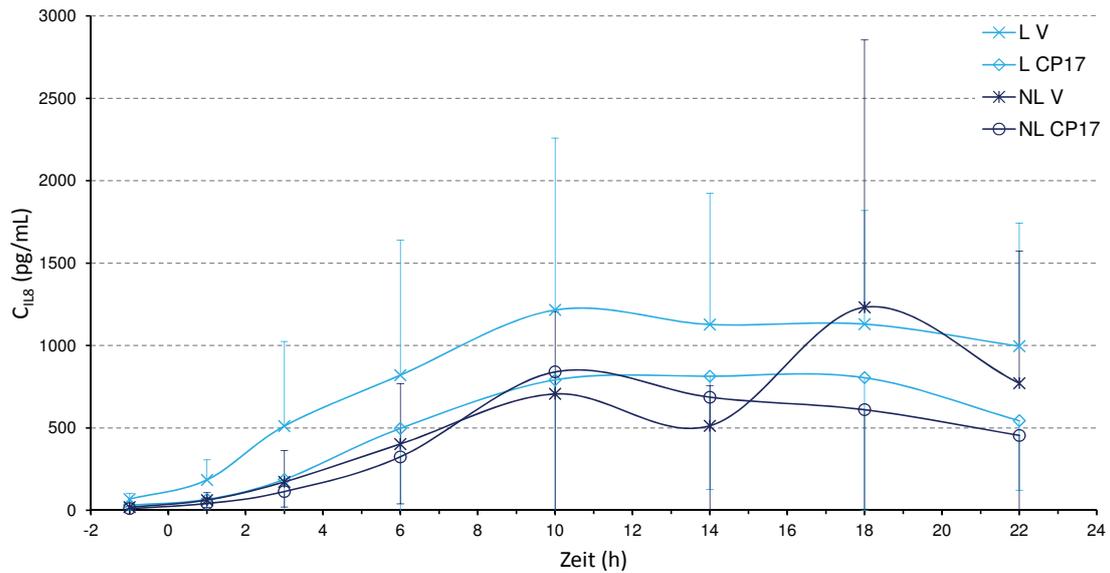


(b) Visite 14

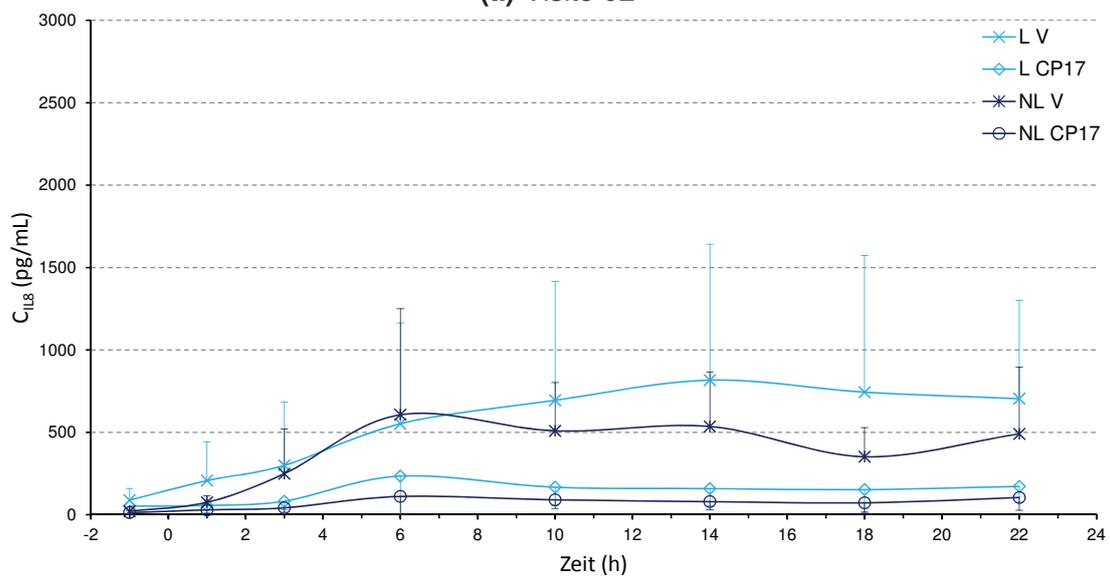
Abbildung 3.8: Mittlerer TNF-alpha Konzentrationsverlauf

Der TNF-alpha Konzentrationsverlauf aus Abbildung 3.8 zeigt in Visite 02 über den Versuchszeitraum von 26 h einen leichten Anstieg in allen Hautstellen. In der Baseline wurden mittlere Konzentrationen von ca. 0,5 pg/mL gemessen, welche im zeitlichen Verlauf auf ca. 2 pg/mL anstiegen. Es ist weder zwischen läsional und nicht läsionalen Hautstellen noch zwischen CP17- und Vehikel-Applikation in Visite 02 ein Unterschied zu sehen. In Visite 14 ist in den CP17 behandelten Hautstellen (sowohl läsional als auch nicht läsional) jedoch kein Konzentrationsanstieg mehr zu sehen, sondern eine über den Versuchszeitraum konstante Konzentration von ca. 0,5 pg/mL.

IL8



(a) Visite 02

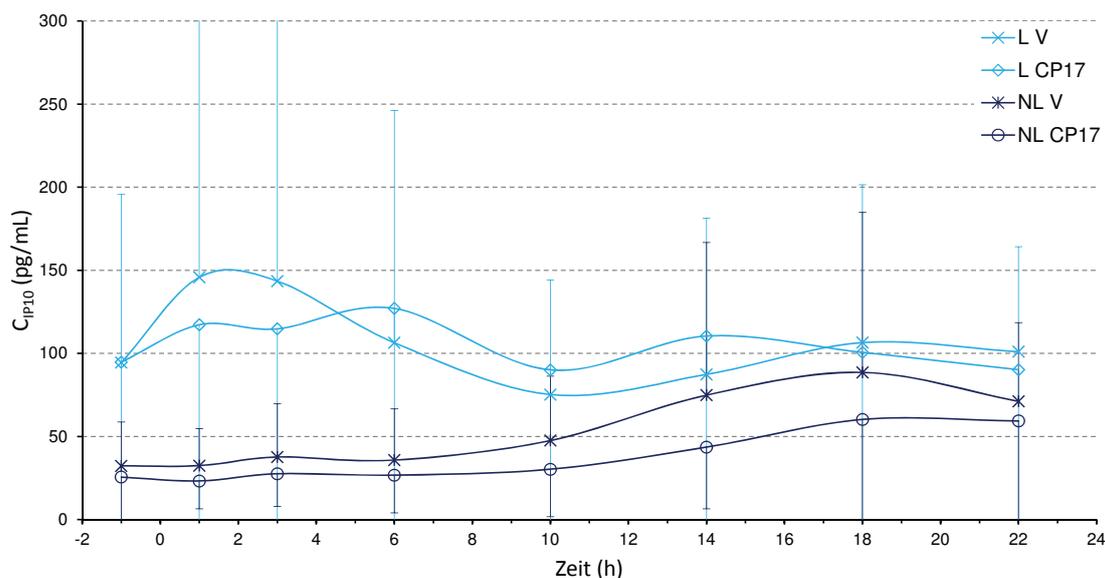


(b) Visite 14

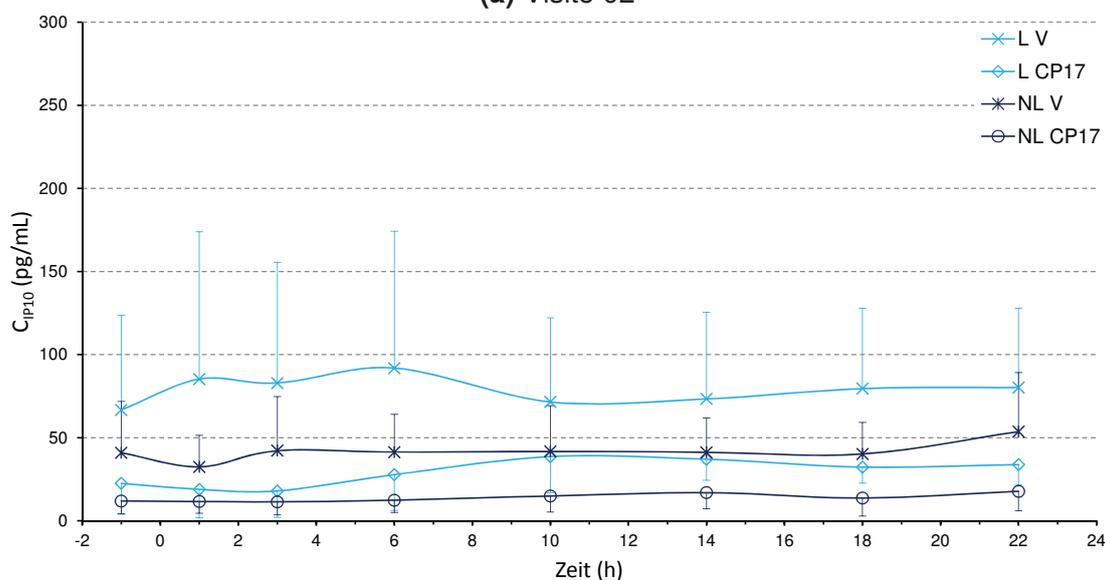
Abbildung 3.9: Mittlerer IL8 Konzentrationsverlauf

Auch der IL8-Konzentrationsverlauf aus Abbildung 3.9 zeigt in Visite 02 über den Versuchszeitraum von 26 h einen leichten Anstieg in allen Hautstellen. In der Baseline wurden mittlere Konzentrationen von wenigen pg/mL gemessen, welche im zeitlichen Verlauf auf ca. $500\text{-}1000 \text{ pg/mL}$ anstiegen. Es ist erneut weder zwischen läsionalen und nicht läsionalen Hautstellen noch zwischen CP17- und Vehikel-Applikation in Visite 02 ein Unterschied zu sehen. In Visite 14 ist in den CP17 behandelten Hautstellen (sowohl läsional als auch nicht läsional) kein Konzentrationsanstieg mehr zu sehen, sondern eine über den Versuchszeitraum konstante Konzentration von wenigen pg/mL .

IP10



(a) Visite 02



(b) Visite 14

Abbildung 3.10: Mittlerer IP10 Konzentrationsverlauf

Der IP10-Konzentrationsverlauf aus Abbildung 3.7 zeigt in Visite 02 unterschiedliche Baselinekonzentrationen für läSIONALE und nicht läSIONALE Hautstellen. Liegt die Konzentration bei nicht läSIONALER Haut bei ca. 25 pg/mL, so liegt sie bei läSIONALER Haut bei ca. 100 pg/mL. Die Konzentrationen nähern sich über den Versuchszeitraum zwar gegenseitig an, bleiben in läSIONALER Haut im Mittel jedoch höher. In Visite 14 ist der Wert der läSIONALEN mit Vehikel behandelten Hautstelle wiederum höher. Der Wert der läSIONALEN mit CP17 behandelten Hautstelle liegt jedoch niedriger, nämlich im Bereich von der nicht läSIONALEN Hautstelle.

4 Diskussion

4.1 Neu entwickeltes dOFM Zubehör und Prozeduren

Bei der Entwicklung des dOFM Zubehörs und der Prozeduren stand die routinemäßige Verwendbarkeit in Rahmen von PK/PD Studien im Vordergrund. Trotz diverser Tests und Vorversuche erlaubt erst die wiederholte Anwendung und die Anwendung in unterschiedlichen Studiensituationen eine Bewertung der entwickelten Lösungen. Das Hauptaugenmerk fiel hierbei auf die Anwendbarkeit im Sinne der Praktikabilität der gefundenen Lösungen. Besonders kritisch war hierbei der Faktor Zeit, da der durch das Studienprotokoll vorgegebene Zeitablauf bei der Applikation immer exakt einzuhalten ist. Daneben war die Reproduzierbarkeit das entscheidende Qualitätskriterium für den Erfolg einer Maßnahme und somit der ganzen Studie. In der täglichen Anwendung wurden auch Schwächen ersichtlich, und so den Entwicklern das jeweilige Verbesserungspotential vor Augen geführt. So entstehen auch erste neue Ideen.

4.1.1 Markierungsschablone zur Applikation

Medizinisches Personal ist den Umgang mit sterilem Material, verschleißt in sogenannten Steribags, gewohnt. Somit sind keine neuen Handgriffe zu erlernen. Die Positionierung für die Katheterapplikation wird durch das ausgeschnittene Fenster des Applikationsfeldes, für das topische Testprodukt, erleichtert. So kann eine zentrale Lage in einem psoriatischen Plaque gewährleistet werden. Es ist auch problemlos möglich zum Nachzeichnen und zur Verstärkung von Markierungen mittels Hautmarker die Markierungsschablone nur mit einer Hand zu fixieren. Da beim Andrücken der sehr flexiblen Schablone kaum Druck auf die Haut ausgeübt wird, treten keine Stauchungen oder Streckungen auf. Dies ist besonders bei Applikationen an den Extremitäten wichtig. Das auf der Haut markierte Applikationsfeld stimmt somit flächenmäßig mit jenem der Schablone überein. Vor allem stimmen auch die Flächen der einzelnen markierten Felder überein.

Dies gewährleistet eine gute Reproduzierbarkeit bei den aufzutragenden Dosen, welche in Substanzmenge / cm² angegeben werden. Ein Nachteil entsteht bei der Verwendung von normalen sterilen Hautmarkern, deren Spitzen recht breit sind und so zu einer unnötig dicken Strichführung führen. Es ist somit durch den Arzt unbedingt zu beachten, dass das Applikationsfeld mit dem äußeren Rand der Strichkante endet, also die Markierung selbst noch zum Applikationsfeld gehört. Leider sind die Hautmarkierungen bei Verwendung offizieller chirurgischer Hautmarker auch sehr leicht mittels Hautdesinfektionsmittel zu entfernen oder zumindest zu verwischen. Wird Desinfektionsmittel erneut verwendet, z.B. direkt vor Applikation der Katheter so ist die Applikationsfläche nur mehr schemenhaft zu erkennen, die Haut ist großflächig bläulich eingefärbt, was klinische Beurteilungen des Hautzustandes beeinträchtigen könnte. Nachzeichnen ist daher manchmal nötig und sinnvoll, wird aber durch die schon applizierten Katheter erschwert, da ein flaches Auflegen der Schablone nicht mehr möglich ist. Ein alternativer „quasi permanenter“ Hautmarker würde hier eine wesentliche Verbesserung darstellen.

4.1.2 Aufklebbarer Ring zur Hautstabilisierung

Der Folienverband, auf dem die Hautstabilisierung basiert, findet täglich im medizinischen Umfeld als „Duschpflaster“ Verwendung. Die Prozedur des Aufklebens bleibt trotz des zusätzlichen Versteifungsringes ident und ist für das medizinische Personal einfach durchführbar. Wurde die rasierte Haut zuvor mittels eines alkoholhaltigen Hautdesinfektionsmittels gereinigt und entfettet, so ist die Haftung auf der Haut über die gesamte Versuchsdauer gegeben. Die Erfahrung mit stärker behaarten Versuchsteilnehmern hat jedoch gezeigt, dass das gründliche Rasieren der gesamten Auflagefläche essentiell ist, haftet der Verband doch auf behaarter Haut wesentlich schlechter. Die Ränder des Folienverbandes können später zum Niederkleben der dOFM Katheter als auch zum Befestigen der Kapillarhalterung genutzt werden. Das Ziel der Stabilisierung der Haut erfüllt der Ring hervorragend. Als problematisch stellt sich das Platzieren zweier Hautstabilisierungen eng nebeneinander heraus. Hierbei ist entweder ein Abstand von mindestens 10 mm zu halten, sodass sich beide unabhängig voneinander bewegen können, oder sie sind ordentlich überlappend zu verkleben. Sollte solch eine Konstellation von zwei eng nebeneinander liegenden Hautstellen öfter von Nöten sein, so wäre die Entwicklung einer größeren, kombinierten doppelten Hautstabilisierung angebracht.

4.1.3 Kompakte Kapillarhalterung mit Befestigung

Das Aufkleben der Befestigung mit der Kapillarhalterung ist der erste Schritt, der nicht steril vom Personal durchgeführt wird. Die Platzierung unter den Enden der bereits gesetzten dOFM Katheter ist etwas herausfordernd, neigt die erste Katheterversion bei zu starker Biegung doch zum Knicken. Letztendlich ist das Befestigen mit einer Hand, während die andere die Katheter hochhält, möglich und auch praktikabel. Ist die Halterung appliziert, hält das Klebevlies die Kapillarhalterung fest und zuverlässig. An den Extremitäten ist die Positionierung jedoch oft so ungünstig, dass nicht die ganze Fläche der Kapillarhalterung auf der Haut aufliegt bzw. nicht aufliegen kann. In diesem Fall, die Kapillarhalterung steht also etwas ab, ist eine zusätzliche Abstützung notwendig. Hier hat sich das Unterlegen von Tupfern bewährt, dennoch stellt dieser zusätzliche Arbeitsschritt eine Improvisation und eine zeitliche Verzögerung dar.

Das Entnehmen gefüllter Glaskapillaren und das Einlegen neuer, leerer Glaskapillaren ist mittels Pinzette effizient möglich. Vereinzelt brechen bei dieser Prozedur jedoch Kapillaren. Geschieht dies beim Entnehmen, so hat es den Verlust der gesammelten Probenflüssigkeit zur Folge. Versuche zeigen, dass ein bewusstes „Zerdrücken“ einer Glaskapillare mit einer Pinzette an sich unmöglich ist. Es ist jedoch bekannt, dass Glas durch Anritzen der Oberfläche signifikant an Stabilität verliert, was hierbei wohl durch die Pinzette trotz abgerundeter Kanten immer wieder passiert. Der Einsatz unzerbrechlicher Kunststoffkapillaren wäre eine Option. Kunststoffkapillaren sind eine recht neue Entwicklung, vorangetrieben durch immer strenger werdende Arbeitnehmerschutzbestimmungen. Für manche Substanzen löst die Verwendung von Kunststoffkapillaren auch das Problem von Glasadsorption, also das Problem des Anhaftens an der Glasoberfläche.

Die Dichtheit mit eingelegten Kapillaren, und somit die des jeweiligen Pull-Zweiges, ist für das Funktionieren der dOFM Technik essentiell. Es stellt sich im Betrieb heraus, dass diese Dichtheit des Öfteren nicht gegeben ist, wobei dies erst indirekt durch fehlendes Probenvolumen bemerkt wird. Als Ursache von Undichtigkeiten kristallisiert sich einerseits die Qualität der Kapillarenden selbst heraus. Diese können sowohl schon in der Produktion unsauber brechen, unregelmäßig feuerrandpoliert werden, aber auch beim Transport ausgeschlagen werden. Andererseits reicht ein Staubkorn oder Fussel auf den Dichtungen, um Undichtigkeit zu verursachen. Die lockere Lagerung der Dichtungen erlaubt zwar eine Anpassung an Kapillaren mit schrägen Enden, sie können sich jedoch auch beim Einlegen verkanten. So sind prinzipiell Verbesserungen im Detail möglich, eine garantiert dichte Lösung ist mit diesem Ansatz jedoch kaum umsetzbar.

4.1.4 Kathetersetzvarianten

Aufgrund der nötigen Vergleichbarkeit wurden in der Studie sämtliche dOFM Katheter mit der Hohnadelvariante gesetzt. Für den Mediziner stellt das Setzen der Hohnadel mittels Nadelhalter jedoch einen nicht zu unterschätzenden Kraftaufwand dar. Hierbei spielen besonders die ungünstigen Hebelverhältnisse durch den Nadelhalter eine Rolle. Die große benötigte Kraft schränkt das Gefühl ein, welches benötigt wird um eine möglichst konstante Tiefe von 0,8 mm zu erreichen. Die intuitive Variante die Hohnadel direkt mit den Fingern am Luer zu greifen wäre eine Alternative. Durch das Aufstecken einer Spritze würde sich ein noch sichererer Griff mit genauerer Führung ergeben.

4.1.5 Kathetervorbereitung mit Knickschutzschlauch

Das sterile Anbringen eines Knickschutzschlauches an jedem dOFM Katheter stellt einen ursprünglich nicht eingeplanten Arbeitsschritt dar. Dennoch rettete die Idee, einen Schlauch als Knickschutz überzustreifen, die Durchführung der Studie mittels der Erstversion der dOFM Katheter. Es traten keine knickbedingten Undichtigkeiten oder Verstopfungen im geschützten Push-Zweig des dOFM Katheters auf. Prinzipiell sollte der dOFM Katheter jedoch erst direkt beim Setzen aus seinem Steribag entnommen werden, also keinerlei Handgriffe zur Vorbereitung benötigten. Fortschritte in der Produktionstechnologie ermöglichen jetzt hier eine Verbesserung. So werden in Zukunft dOFM Katheter aus neuem Kunststoff gefertigt werden, einem wesentlich elastischeren und somit knickunempfindlicheren Material als Polyimid.

4.1.6 Pumpeninbetriebnahme mit Testaufbau

Kritisch im Zusammenhang mit der Pumpeninbetriebnahme ist die Anforderung eines sterilen Push-Zweiges. Somit dürfen Schlauchset und Perfusatbeutel erst unmittelbar vor Versuchsbeginn aus den Steribags entnommen, verbunden und befüllt werden. Nach dem Einlegen und Starten der Pumpe kann das Füllen des Push-Zweiges direkt beobachtet werden. Für den Pull-Zweig wurde extra ein Testaufbau zum Funktionalitätstest hinzugefügt. Da im Verlauf der Studie bei keinem einzigen Pull-Zweig Probleme wie ein verstopfter Kanal oder falsche Pumprichtung auftraten, kann in Zukunft auf diesen Test verzichtet werden.

4.1.7 Katheterinbetriebnahme am Probanden

Die von den dOFM Technikern durchgeführte Katheterinbetriebnahme am Probanden konnte in der Reihenfolge der einzelnen Schritte standardisiert werden. Die Schritte selbst erfordern jedoch noch einiges Geschick und Erfahrung im Umgang mit den knickempfindlichen dOFM Kathetern. Es konnte ein Standard erreicht werden, der den sicheren Betrieb über die Versuchsdauer von 26 h bei mobilen Versuchspersonen ermöglicht. Der aktuell in Entwicklung befindliche knickunempfindlichere Katheter bedeutet einen großen Schritt in Richtung mehr Anwenderfreundlichkeit und Robustheit.

4.1.8 Sampling mit Dokumentation im SDF

Beim Sampling stellte das Kapillarwechseln die größte Herausforderung dar. Dies wurde bereits im Rahmen der Kapillarhalterung im Detail diskutiert. Als mögliche Fehlerquelle muss weiters auch der notwendige Zwischenschritt der Ablage der gefüllten entnommenen Kapillaren auf der Kapillarablage gesehen werden. Die Ablage wurde so konzipiert, dass Kapillaren beim Tragen durch den Raum gegen das Verrutschen gesichert sind. Die einzelnen Positionen zur Ablage der Kapillaren wurden groß nummeriert angeschrieben, dennoch besteht stets Verwechslungsgefahr. Lediglich das zuverlässige Ablegen an der jeweils richtigen Position garantiert weiterhin die richtige Zuordnung. Leider ist eine Beschriftung oder Markierung jeder einzelnen Kapillare nicht praktikabel, wobei selbst dann noch Zuordnungsfehler auftreten könnten.

Der Dokumentationsaufwand im SDF ist im Studienalltag nicht zu unterschätzen, stellt doch jeder Eintragungsvorgang im SDF eine Unterbrechung im Arbeitsablauf dar. So war es beim Setzen und Inbetriebnahmen der Katheter notwendig, einen eigenen Mitarbeiter vorwiegend für Eintragungen der jeweiligen Zeitpunkte ins SDF abzustellen. Das Sampling war jedoch vom jeweils hantierenden Mitarbeiter selbst zu dokumentieren. Die hierzu relevanten SDF Seiten waren besonders übersichtlich gestaltet, und lagen an einem Klemmbrett griffbereit vor Ort. Die Füllstände der 12 Kapillaren je Proband konnte mittels Skala visuell schnell erfasst und mittels Ankreuzen ins SDF eingetragen werden. Für die Dokumentation weiterer das Sampling betreffende Vorgänge, wie z.B. Manual Pull Set Eingriffe, war das freie Kommentarfeld vorgesehen. Dieses sollte in Zukunft definitiv größer gestaltet werden, verleitet doch Platzmangel dazu auf vielleicht wesentliche Kommentare zu verzichten. Eine Ergänzung um Vordrucke für Uhrzeit und betroffenen dOFM Katheter könnte zusätzlich für mehr Übersichtlichkeit sorgen, ist jedes Kommentar ohne diese essentiellen Informationen doch wertlos.

4.1.9 Problemlösungsprozeduren und Materialien

Für verstopfte und teilweise verstopfte dOFM Katheter erwies sich das Manual Pull Set als hilfreich. Insbesondere nur teilweise verlegte dOFM Katheter konnten durch das Anlegen eines großen Unterdrucks wieder frei gespült werden. Für den Anwender ist über den Widerstand des Kolbens der Spritze und das Beobachten des Kapillarfüllstandes ein direktes Feedback gegeben. Die so entstandenen Proben sind jedoch auf Grund des nicht konstanten Flusses hinsichtlich der relativen Recovery nicht mehr definiert. Die Dokumentation solch eines Eingriffs im SDF ist essentiell, um einerseits die betroffene Proben schon von der Analytik auszuschließen oder andererseits generierten Ausreißer später begründet ausschließen zu können.

Die Variante, den entwickelten Reinigungsdraht einzusetzen, bleibt komplett verstopften Kathetern vorbehalten, bei welchen auch die vorangegangene Anwendung des Manual Pull Sets keinen Erfolg brachte. Die Methode an sich ist erfolgversprechend, es konnten regelmäßig verstopfte dOFM Katheter wieder durchgängig gemacht werden. Dennoch muss man sich der Auswirkungen dieser drastischen Maßnahme auf alle folgenden Proben bewusst sein. Im Bereich der Austauschfläche wird im Gewebe möglicherweise ein neuer Reiz gesetzt, was zur verstärkten Freisetzung von Zytokinen führen kann. Das ist dann problematisch, wenn Zytokinkonzentrationen oder deren Verläufe Gegenstand der Untersuchung sind. Der Einfluss solcher Eingriffe auf pharmakokinetischen Daten (der zu messende Wirkstoffspiegel) ist hierbei weit weniger kritisch. Weil die OFM mit ihrem offenen Sammelprinzip immer etwas verstopfungsanfällig ist, wird man auch in Zukunft ein solches oder ähnliches Werkzeug für das Lösen von Verstopfungen vorsehen müssen. Idealerweise wird diese Notwendigkeit bei zukünftigen verbesserten Varianten des Katheters und des Sammel-system bereits derart mitgeplant, dass die Anwendung der Entstopfungshilfe für jeden Anwender ermöglicht wird, und dass die Entstopfung ohne Störung des Sammelvorgangs und der Validität der Proben erfolgen kann. Bereits integrierte Drähte sind hier eine von vielen denkbaren Lösungen.

4.1.10 Kathetertiefenmessung mittels Ultraschallsystems

Mit Hilfe des 50 MHz Ultraschallsystems für die Dermatologie konnten die Tiefen sämtlicher in der Studie gesetzter Katheter vermessen werden. Die kreisrunde Struktur des Katheters ist am Ultraschallbild nicht auszumachen, aber die platten Drähte der Maschenstruktur, hier vor allem der horizontalliegende oberste und unterste Draht, liefern

meist ein deutliches Reflexionssignal und ermöglichen so die Lageerkennung mittels Ultraschall. Die Ultraschalldaten haben sich mehrfach als sehr nützlich erwiesen. Erstens brauchen die Anwender die Rückmeldung über die erzielte Tiefe und die Tiefenvariabilität, sodass sie nachfolgend bei Studien mit topischen Arzneimitteln die erwünschte Tiefe bei geringst möglicher Variabilität erzielen können. Und zweitens hat der Vergleich der penetrierten Substanzmengen nach topischer Applikation mit den Tiefen deutliche Hinweise geliefert, dass – wie zu erwarten – die Wirkstoffkonzentration innerhalb der Dermis rasch mit der Tiefe abnimmt, was bisher mittels kontinuierlicher Samplingtechnik noch nicht gezeigt werden konnte. Die Ultraschallmessung lieferte aber nicht nur Information über die Katheterlage in der Dermis, sondern auch Information über den Zustand der untersuchten Haut selbst. So sind die läsionale und die nicht läsionale Haut in den Bildern eindeutig anhand der Dicke der Epidermis zu unterscheiden [14]. Die Vorgehensweise am Bett, die Bilder lediglich abzuspeichern und die Vermessung erst im Nachhinein vorzunehmen, hat sich als praktikabel erwiesen. Auch als wichtig und als praktikabel in der Zusammenarbeit am Bett zwischen dem Bediener des Ultraschallkopfes und dem Bediener des Laptops zur Bilddatenspeicherung hat sich die Festlegung eines sprachlichen Codes zur Kommunikation zwischen den Mitarbeitern zur Beschreibung und Speicherung der Messung erwiesen. So wurde z.B. von der Messung „OFM01 1“ gesprochen, und nicht von der Messung „an der Zuflusseite des ersten OFM Katheters“. Ein Verbesserungsvorschlag bei der Ultraschallmessung im Rahmen von Untersuchungen topischer Wirkstoffpenetration ist die Erhöhung der örtlichen Auflösung der Messungen. Bei einer Erhöhung der Messungen je Katheter von 2 Messungen auf 3 Messungen, kann bei kritischen Studien die charakteristische Tiefe noch besser erfasst werden. Eine weitere Verfeinerung der Messung erscheint aber nicht sinnvoll, da die Ultraschallmessung mit zeitlichen Aufwand für die Studienmitarbeiter und den Studienteilnehmer und damit mit weiteren Kosten verbunden ist.

4.2 Samplingstabilität

Der primäre Faktor für das Sammelvolumen (die Samplingstabilität) ist die von der Pumpe gelieferte Flussrate. An der Pumpe wird diese Rate über die Bedienelemente eingestellt, welche die Pumpe in eine entsprechende Umdrehungszahl des Pumpkopfes umrechnet. Die Umdrehungszahl ist elektronisch exakt regelbar, und das gewährleistet, dass alle Pumpen einer Serie den gleichen Fluss liefern. Eine Besonderheit des Peristaltikprinzipes ist jedoch, dass die Pumprate auch vom Innendurchmesser des Pumpschlauches abhängt, beruht das Prinzip ja darauf den Schlauch abzuklemmen,

und das abgeschlossene Volumen voran zu schieben. Produktionsbedingte Schwankungen des Innendurchmessers führen somit zu den beobachteten erhöhten Flussraten von bis zu $70 \mu\text{L}/\text{h}$. Die mechanische Belastung des Pumpkopfes auf den Schlauch sollte dazu führen, dass dieser mit der Zeit etwas kollabiert. Es sollte sich also der Querschnitt und somit das vorangeschobene Volumen mit der Zeit etwas verringern. Dieser Effekt ist auch tatsächlich direkt nach dem Start zu sehen, aber nach kurzer Einlaufzeit in der Sammelphase ist in den vorliegenden Daten keine anhaltend fallende Tendenz des maximalen Probenvolumens zu erkennen. Somit scheint dieser Effekt über 26 h gegenüber anderen Einflüssen vernachlässigbar.

Die offene Konstruktion des dOFM Katheters führt zu Problemen mit Verstopfungen im Bereich der Abflusseite des dOFM Katheters. Schon zu Versuchsbeginn treten in einigen wenigen Fällen Komplettausfälle von Kathetern auf, welche im Zusammenhang mit den Einblutungen des Setzvorganges liegen sollten. Das standardmäßige Durchspülen der Katheter mit $10 \mu\text{L}/\text{min}$ für 5 min spült die initiale Einblutung des Setzvorganges aus. Kommt es daraufhin zu größeren „Nachblutungen“, so reicht die nominelle Flussrate von $1 \mu\text{L}/\text{min}$ nicht immer aus, um die Abflusseite des dOFM Katheters offen zu halten.

Zu den durch Verstopfen ganz ausgefallenen dOFM Kathetern kommen über die lange Versuchsdauer von mehr als 24h noch Katheter mit abnehmendem Probenvolumen hinzu. Hier ist davon auszugehen, dass sich die Abflusseite langsam mit Material aus dem Interstitium (Zellen, Proteine, usw.) verlegt. Die Luftsäule des Pull-Zweiges kann dann nicht mehr die nötige Kraft übertragen um den nominellen Fluss beizubehalten. In den läsionalen Hautstellen tritt dies verstärkt auf, da aufgrund der Entzündungssituation die Haut eine verstärkte Kapillarisation und Durchblutung aufweist, was wie im Fall von psoriatischer Haut auch äußerlich deutlich durch die starke Rötung zu erkennen ist. Ein volumenmäßig stabiles Sampling in solch stark entzündeten und stark durchbluteten Geweben wird für die OFM immer eine Herausforderung bleiben.

4.3 Kathetersetztiefen

Das Setzen der Katheter in einer angestrebten Tiefe von 0,8 mm erfolgt durch das medizinische Personal zunächst nach Gefühl, später erhält das Personal Feedback über die gemessene Tiefe. Den Hauptanhaltspunkt bietet hierbei das Durchscheinen des Katheters durch die Haut. In läsionaler Haut ist aufgrund von Schuppungen diese Sicht allerdings sehr eingeschränkt. Da ein Durchstechen der Hautoberfläche gleichzusetzen

ist mit dem lokalen Zerstören der Barrierefunktion, und das eine Messung der topischen Penetration hinfällig machen würde, tendiert der Mediziner dazu, dOFM Katheter in läsionaler Haut etwas tiefer zu setzen. Weiters ist in läsionaler Haut der Kraftaufwand aufgrund von Verhärtungen oft höher, was auch wieder zur Sicherheitsvariante tiefer zu stechen führt.

Die dOFM Katheter wurden in jedem Probanden in beiden Visiten dem Studienprotokoll entsprechend in derselben Reihenfolge gesetzt: 1. Läsionale Hautstelle Vehikel, 2. Läsionale Hautstelle CP17, 3. Nicht Läsionale Hautstelle Vehikel und 4. Nicht Läsionale Hautstelle CP17. Dass die mittlere Tiefe genau nach diesem Schema abnimmt ist nicht nur durch den Unterschied zwischen läsionaler und nicht läsionaler Haut zu erklären, es tritt auch ein Übungseffekt beim Setzer auf. Dieser Übungseffekt ist nicht nur innerhalb einer Visite zu sehen, sondern auch von Visite 02 zu Visite 14.

Für die Untersuchung der Pharmakokinetik topisch applizierter Substanzen ist die Kathetersetztiefe deshalb von großer Relevanz, da in unterschiedlichen Tiefen unterschiedliche Konzentrationen vorliegen [15]. Es baut sich nach der topischen Applikation ein Konzentrationsgradient auf, wobei die Ausgangskonzentration jene der applizierten Substanz darstellt. Die gezeigten Daten mit unterschiedlichen mittleren Setztiefen in läsionaler und nicht läsionaler Haut zeigen, dass der übliche Ansatz, sich auf das Herausmitteln der unterschiedlichen Tiefen zu verlassen, unzureichend ist. Vielmehr müssen in topischen Studien solche Unterschiede durch Randomisieren beim Kathetersetzen vermieden werden, oder aber die Tiefenunterschiede werden dann in den Datenauswertungen berücksichtigt.

4.4 Pharmakokinetische und Pharmakodynamische Studienergebnisse

4.4.1 CP17 Pharmakokinetik

Die CP17 Daten zeigen wie erwartet sowohl große Intra-Subject-Variabilität als auch Inter-Subject-Variabilität. Bei der Intra-Subject-Variabilität, in dieser Studie die Variabilität zwischen drei dOFM Kathetern in einer Hautstelle in einer Visite, ist die Ursache in den unterschiedlichen Kathetersetztiefen zu suchen. Mit einem Vergleich der CP17 AUC des oberflächlichsten Katheters mit der CP17 AUC des tiefsten Katheters von

Diskussion

den drei dOFM Kathetern in einer Hautstelle, konnte gezeigt werden, dass der Zusammenhang in den vorliegenden Daten existiert und signifikant ist. Für die ernsthafte Modellierung einer Korrekturfunktion reichen die vorhandenen 16 Datensätze zu je drei Kathetern jedoch nicht aus. Abbildung 3.6 zeigt, dass sich der erwartete exponentielle Abfall der Konzentrationen mit den Kathetersetztiefen in dem kleinen Datensatz bereits abzeichnet.

Die Inter-Subject-Variabilität zwischen den läsionalen Stellen der vier Probanden lässt sich durch den unterschiedlichen Schweregrad der Psoriasis begründen, und hier vor allem die sehr unterschiedliche Schuppung, die zu einem Zurückhalten des lipophilen Wirkstoffes führen sollte. Die hohe Inter-Subject Variabilität tritt nicht nur in den von Psoriasis betroffenen läsionalen Hautstellen auf, sondern auch zwischen den „gesunden“ bzw. den nicht läsionalen Hautstellen der Teilnehmer. Auch dieser Umstand ist bekannt, die OFM Daten zur CP17 Penetration bestätigen das.

Eine der großen Stärken der dOFM Technik ist die Möglichkeit über viele Stunden kontinuierlich Proben zu sammeln, und somit ein Konzentrationsprofil erstellen zu können. Die Daten des ersten Studienpatienten (Subject 02, siehe Abbildung 3.4) mögen hier als repräsentatives Beispiel dienen. Nach der ersten CP17 Applikation in Visite 02 vergehen 12 h bis ein erstes Ansteigen der CP17 Konzentration in den Proben zu messen ist. Selbst nach 24 h sind die gemessenen Konzentrationen in einem Bereich um die 1 ng/mL . Dies ist bemerkenswert wurden doch auf einer Fläche von nur $35 \times 22 \text{ mm}$ 115 mg CP17 aufgetragen. Trotz täglicher Applikation dieser hohen CP17 Dosis ist selbst nach zwei Wochen in Visite 14 keine Akkumulation in der Haut zu sehen. Nach erneuter Applikation ist nun jedoch bereits nach 1 h der Beginn des Konzentrationsanstieges zu sehen. Mögliche Erklärungen für dieses Phänomen bietet die Wirkung von CP17 als Vasokonstriktor, wodurch der CP17 Abtransport durch Blutkapillaren eingeschränkt wird.

Es ist besonders darauf hinzuweisen, dass eine handelsübliche CP17-Creme, wie sie in jeder Apotheke rezeptpflichtig zu erwerben ist, in dieser Studie verwendet wurde. Zur dOFM alternative Techniken wie die High Cut-Off Mikrodialyse scheiterten bisher an den geringen Hautkonzentrationen und verwendeten daher z.B. in Ethanol gelöstes CP17 [16], um den Wirkstoff in der Haut überhaupt erfassen zu können.

4.4.2 Pharmakodynamik

Vier Zytokine (IL6, IL8, IP10 und TNF-alpha) konnten erfolgreich quantifiziert werden. Zeigt IL6 in beiden Visiten idente Konzentrationsverläufe, so unterscheiden sich diese bei IL8, IP10 und TNF-alpha sehr wohl. Bei diesen Zytokinen ist ein Behandlungseffekt zu sehen, die CP17 behandelten Hautstellen zeigen in Visite 14 durchwegs niedrigere Konzentrationen. Besonderes Augenmerk darf hierbei auf IP10 gelegt werden. Dieses zeigt nämlich nicht nur den Behandlungseffekt, sondern auch unterschiedliche Konzentrationen in läsionaler und nicht läsionaler Haut. Sollte sich diese Beobachtung in der Hauptstudie bestätigen, so könnte dieser potentielle „Biomarker“ für die Beurteilung der Wirksamkeit von CP17 in psoriatischer Haut von Interesse sein.

Sowohl bei der dermalen Mikrodialyse als auch bei der dOFM wird oft von einer minimal invasiven Technik gesprochen. Nichtsdestotrotz tritt natürlich ein Trauma im Gewebe auf, hervorgerufen durch den Setzvorgang. Es sind unter anderem Zytokine, die die Reaktion auf ein Trauma steuern. Die gemessenen Zytokinlevels sind somit nicht unbedingt mit jenen in nicht traumatisiertem Gewebe vergleichbar [17]. Ein Vergleich untereinander ist jedoch trotzdem zulässig, ist doch der Setzvorgang ein definiertes Trauma, und somit bei jedem Katheter gleich. So kann das standardisierte Trauma verbunden mit der lokalen Ausschüttung von Zytokinen als Entzündungsmediatoren als Modell für die Überprüfung der Wirksamkeit von entzündungshemmenden Substanzen herangezogen werden.

5 Zusammenfassung & Ausblick

Am Beginn dieser Arbeit standen neue dOFM Katheter, neue Schlauchsets und neue Pumpen, welche – weil erfolgreich CE-zertifiziert – nach allen Gesichtspunkten eines Medizinproduktes sicher in der Anwendung am Menschen waren, aber tatsächlich noch nie am Menschen angewandt wurden und dabei ihre Anwendbarkeit und Funktionalität entsprechend der Zweckangabe gezeigt haben. Schritt für Schritt wurde in dieser Arbeit weiteres Zubehör und Prozeduren entwickelt, was heute eine standardisierte Anwendung ermöglicht. Das neue Zubehör umfasst eine Markierungsschablone, die beim Applizieren der dOFM Katheter und der topischen Produkte wertvolle Hilfe leistet, einen aufklebbaren Ring zur Hautstabilisierung, um Bewegungsartefakte zu minimieren, eine kompakte Kapillarhalterung mit Befestigung, nachdem sich der Prototyp als unpraktikabel erwies. Das Erproben unterschiedlicher Kathetersetzvarianten und die Erfahrung mit mehreren geknickten Kathetern in Vorversuchen führten zur Entwicklung einer eigenen Kathetervorbereitung mit Knickschutzschlauch. Abläufe wurden festgelegt und viele potentielle Risiken der Anwendung konnten schon im Vorhinein erkannt und auch Gegenmaßnahmen getroffen werden. Zur Standardisierung trägt wesentlich die Etablierung der Kathetertiefenmessung mittels eines hochfrequenten Ultraschallsystems für die Dermatologie bei.

Nach obigen 6-monatigen Vorarbeiten wurde die geplante erste klinische Arzneimittelstudie mit einem topischen Wirkstoff durchgeführt, in deren Zentrum die Untersuchung der CP17 Pharmakokinetik und Pharmakodynamik in psoriatischer Haut stand. In dieser Studie wurden erstmals 12 Katheter je Patient standardisiert appliziert, und nachfolgend stündlich über 26 h von jedem dieser Katheter Probenfraktionen für die Analytik gewonnen. Es gelang CP17 Konzentrationsprofile sowohl in läsionalen als auch nicht läsionalen Hautstellen nach der Applikation einer handelsüblichen CP17-Creme aufzuzeichnen. Auch die Pharmakodynamik in Form von Zytokin-Konzentrationsprofilen lieferte die erhofften Ergebnisse zu potentiellen Biomarkern von Psoriasis und zu pharmakodynamischen Markern der topischen Therapie. Mit dieser pharmazeutischen Studie wurden die Lösungen erfolgreich in der klinischen Anwendung erprobt. Damit steht ein komplettes System für weitere pharmazeutische Studien zur Verfügung, das den

derzeitigen Anforderungen der Standardisierung und Reproduzierbarkeit entspricht.

Die intensive Beschäftigung mit den Details der Anwendung und die gemeinsame Arbeit mit den ärztlichen Anwendern am Patienten hatte zahlreiche Diskussionen und konkrete Ideen bezüglich des idealen Samplingmaterials für die Zukunft zur Folge. Als Ausblick kann hier bereits auf die nächste knickunempfindliche Kathetergeneration und ein neues Sammelkonzept ohne Kapillaren hingewiesen werden, womit ein großer Schritt in Richtung vereinfachter allgemeiner Anwendbarkeit gelingen sollte. Weiters sollten zusätzliche Daten aus dem zweiten Teil der Studie eine mathematische Normierung der gemessenen Konzentrationen auf eine einheitliche Kathetersetztiefe ermöglichen. Die konsequente Umsetzung der geplanten Maßnahmen zielt darauf ab, die dOFM Technik im nächsten Schritt auch für Bioäquivalenz-Studien zu etablieren.

Literatur

- [1] H. A. E. Benson. "Skin Structure, Function and Permeation". In: *Topical and Transdermal Drug Delivery: Principles and Practice*. Hrsg. von H. A. E. Benson und A. C. Watkinson. Wiley, 2011.
- [2] M Hartmann, M. A. Pabst, R Schmied, H. C. Caluba und G Dohr. *Zytologie, Histologie und Mikroskopische Anatomie: Licht- und elektronenmikroskopischer Bildatlas*. Facultas-Univ.-Verlag, 2009.
- [3] P. Valenzuela und J. A. Simon. "Nanoparticle delivery for transdermal HRT". In: *Maturitas* 73.1 (09/2012).
- [4] M. E. Lane, P. Santos, A. C. Watkinson und J. Hadgraft. "Passive Skin Permeation Enhancement". In: *Topical and Transdermal Drug Delivery: Principles and Practice*. Hrsg. von H. A. E. Benson und A. C. Watkinson. Wiley, 2011.
- [5] J. D. Bos und M. M. Meinardi. "The 500 Dalton rule for the skin penetration of chemical compounds and drugs." In: *Experimental dermatology* 9.3 (06/2000).
- [6] L Schaupp, M Ellmerer und G. Brunner. "Direct access to interstitial fluid in adipose tissue in humans by use of open-flow microperfusion". In: *American Journal of Physiology* (1999).
- [7] M. Bodenlenz, C. Höfferer, C. Magnes, R. Schaller-Ammann, L. Schaupp, F. Feichtner, M. Ratzer, K. Pickl, F. Sinner, A. Wutte, S. Korsatko, G. Köhler, F. J. Legat, E. M. Benfeldt, A. M. Wright, D. Neddermann, T. Jung und T. R. Pieber. "Dermal PK/PD of a lipophilic topical drug in psoriatic patients by continuous intradermal membrane-free sampling." In: *European journal of pharmaceuticals and biopharmaceutics* 81.3 (08/2012).
- [8] M. Bodenlenz, B. Aigner, C. Dragatin, L. Liebenberger, S. Zahiragic, C. Hofferer, T. Birngruber, J. Priedl, F. Feichtner, L. Schaupp, S. Korsatko, M. Ratzer, C. Magnes, T. R. Pieber und F. Sinner. "Clinical applicability of dOFM devices for dermal sampling". In: *Skin Research and Technology* (04/2013).

- [9] T. Pieber, T. Birngruber, M. Bodenlenz, C. Höfferer, S. Mautner, K. Tiffner und F. Sinner. "Open Flow Microperfusion: An Alternative Method to Microdialysis?" In: *Microdialysis in Drug Development*. Hrsg. von M Müller. Springer New York, 2013.
- [10] F. Sjögren, K. Davidsson, M. Sjöström und C. D. Anderson. "Cutaneous Microdialysis: Cytokine Evidence for Altered Innate Reactivity in the Skin of Psoriasis Patients?" In: *The AAPS journal* 14.2 (02/2012).
- [11] R Holmgaard, J. B. Nielsen und E Benfeldt. "Microdialysis sampling for investigations of bioavailability and bioequivalence of topically administered drugs: current state and future perspectives." In: *Skin pharmacology and physiology* 23.5 (01/2010).
- [12] M. Hacker, W. Messer und K. Bachmann. *Pharmacology: Principles and Practice*. Elsevier Science, 2009.
- [13] J. Bortz und G. Lienert. *Kurzgefasste Statistik für die klinische Forschung*. Springer-Lehrbuch. Springer Medizin Verlag Heidelberg, 2008.
- [14] S. E. Gammal, C. E. Gammal, K. Kaspar, C. Pieck, P. Altmeyer und M. Vogt. "Sonography of the Skin at 100 MHz Enables In Vivo Palmar Skin and Psoriatic Plaques". In: *Journal of Investigative Dermatology* 113 (1999).
- [15] R Holmgaard, E Benfeldt, N Bangsgaard, J. a. Sorensen, K Brosen, F Nielsen und J. B. Nielsen. "Probe Depth Matters in Dermal Microdialysis Sampling of Benzoic Acid after Topical Application: An ex vivo Study in Human Skin." In: *Skin pharmacology and physiology* 25.1 (08/2011).
- [16] W. L. Au, M. F. Skinner, E Benfeldt, R. K. Verbeeck und I Kanfer. "Application of dermal microdialysis for the determination of bioavailability of clobetasol propionate applied to the skin of human subjects." In: *Skin pharmacology and physiology* 25.1 (01/2012).
- [17] J. a. Stenken, M. K. Church, C. A. Gill und G. F. Clough. "How Minimally Invasive is Microdialysis Sampling? A Cautionary Note for Cytokine Collection in Human Skin and other Clinical Studies". In: *The AAPS journal* 12.1 (03/2010).

Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

| | | |
|-----------|--|----|
| Abb. 1.1 | Aufbau der menschlichen Haut mit Hautanhangsgebilden | 2 |
| Abb. 1.2 | Diffusionswege durch die Haut | 3 |
| Abb. 1.3 | dOFM Schema mit Push-Pull-Prinzip | 4 |
| Abb. 2.1 | Detailfoto des dOFM Katheters | 6 |
| Abb. 2.2 | Detailfoto der dOFM Pumpe | 7 |
| Abb. 2.3 | Konstruktionszeichnung der Markierungsschablone | 9 |
| Abb. 2.4 | Markierungsschablone in Steribags | 9 |
| Abb. 2.5 | Konstruktionszeichnung des Stabilisierungsringes | 11 |
| Abb. 2.6 | Applizierbereiter Stabilisierungsring | 11 |
| Abb. 2.7 | Demonstration der Hautstabilisierung. | 13 |
| Abb. 2.8 | Prototyp Kapillarhalterung mit Haltelasche am Unterarm | 14 |
| Abb. 2.9 | Neuentwickelte Kapillarhalterung | 16 |
| Abb. 2.10 | Neuentwickelte Kapillarhalterung mit Befestigung am Unterarm | 17 |
| Abb. 2.11 | Kathetersetzvariante direkt und mittels Kanüle | 18 |
| Abb. 2.12 | Katheter beim Aufbringen des Knickschutzschlauches | 19 |
| Abb. 2.13 | Kathetervorbereitung auf steriler Unterlage | 20 |
| Abb. 2.14 | Testaufbau für den Pull-Zweig | 22 |
| Abb. 2.15 | Katheterinbetriebnahme am Probanden | 23 |
| Abb. 2.16 | Arbeitsutensilien zum Pipettieren | 24 |
| Abb. 2.17 | Manual Pull Set | 26 |
| Abb. 2.18 | Detailfoto des Reinigungsdrahtes | 27 |
| Abb. 2.19 | Ultraschallsystem für die Dermatologie | 29 |
| Abb. 3.1 | Zeitlicher Verlauf des Samplevolumens | 35 |
| Tab. 3.1 | Flussraten in unterschiedlichen Lokalisationen | 36 |
| Abb. 3.2 | Ultraschallaufnahme eines dOFM Katheters entlang der Setzachse | 37 |
| Abb. 3.3 | Arithmetisches Mittel der Kathetersetztiefen | 37 |
| Abb. 3.4 | CP17 Konzentrationsverlauf von Subject 02 | 39 |
| Abb. 3.5 | CP17 AUC über 24 h nach topischer CP17 Applikation | 40 |
| Abb. 3.6 | Katheterspezifische CP17 AUC relativ zur Kathetersetztiefe | 41 |

Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

| | | |
|-----------|---|----|
| Abb. 3.7 | Mittlerer IL6 Konzentrationsverlauf | 42 |
| Abb. 3.8 | Mittlerer TNF-alpha Konzentrationsverlauf | 43 |
| Abb. 3.9 | Mittlerer IL8 Konzentrationsverlauf | 44 |
| Abb. 3.10 | Mittlerer IP10 Konzentrationsverlauf | 45 |

Appendix

Gebrauchsanweisung Dermal Catheter (Type DEA15001)



- Sicherheitshinweise**
- Die Anwendung am Menschen darf nur von Ärzten oder geschultem medizinischen Personal unter aseptischen Bedingungen erfolgen.
 - Der Katheter ist ein Einmalprodukt und darf nicht wiederverwendet werden.
 - Der Katheter wird steril geliefert. Sollte die Verpackung beschädigt sein, darf der Katheter nicht verwendet werden.
 - Achten Sie vor der Verwendung auf das Haltbarkeitsdatum. Der Katheter darf nicht verwendet werden, wenn das Haltbarkeitsdatum überschritten wurde.
 - Der Katheter darf nicht verwendet werden, wenn die Verschlusskappe auf dem roten Luer-Verbinder fehlt.
 - Der Katheter darf nicht verwendet werden, wenn der Schutzschlauch auf der Nadel fehlt.
 - Der Katheter darf nicht verwendet werden, wenn das Etikett fehlt oder unleserlich ist.
 - Der Katheter darf nicht verwendet werden, wenn der Sterilisationspunkt fehlt oder gelb ist. Der Katheter darf nur verwendet werden, wenn der Sterilisationspunkt rot ist.
 - Der Katheter darf nicht verwendet werden, wenn er geknickt oder beschädigt ist.
 - Für das Setzen sind ausschließlich sterile Hilfsmittel zu verwenden.
 - Für die Markierung sind sterile Stifte zu verwenden, die für die Medizin. Anwendung zugelassen sind.
 - Setzen Sie den Katheter neben der Markierung, um das Einbringen der Stiffnarbe zu vermeiden.
 - Für die Perfusion sind sterile, physiologisch verträgliche Flüssigkeiten einzusetzen.
 - Der Katheter sollte bis zur Verwendung in der Faltschachtel verbleiben, um mechanische Beschädigungen zu vermeiden und um ihn vor Licht zu schützen. Weiters sollte der Katheter bei Raumtemperatur, normaler Feuchtigkeit und dunkel gelagert werden. Der Katheter muss in reinen Räumen gelagert werden und darf nicht in einer stark kontaminierten Umgebung aufbewahrt werden. Weiters darf zur Verwendung das Haltbarkeitsdatum nicht überschritten werden.
 - Die Nadelspitze des Katheters ist mit einer Schutzhülle versehen, dennoch sollte vorsichtig mit dem Katheter hantiert werden, um Nadelstichverletzungen zu vermeiden.
 - Die Perfusion darf nur in eine Richtung erfolgen (Roter Luer Anschluss = Zufluss).
 - Bei Verwendung von elektrischen Geräten in Zusammenhang mit dem Katheter müssen die Schutzmaßnahmen im Patientenbereich beachtet werden, insbesondere ist auf galvanische Trennung zu achten.
 - Bei Probanden/Patienten mit verwendeten Dermaalkathetern der Type DEA15001 darf keine Untersuchung mittels Magnetresonanztomographie (MR) erfolgen.
 - Der Proband muss während der gesamten Anwendung unter Beobachtung stehen.
 - Bei Entzündungen im Implantationsbereich ist der Katheter zu entfernen.
 - Die maximale Anwendungsdauer am Menschen beträgt 48 Stunden.
 - Anwendung bei Probanden mit starker Narbenbildung / erschwelter Wundheilung nur nach Zustimmung eines Arztes.

Verwendungszweck/ Anwendungsgebiet

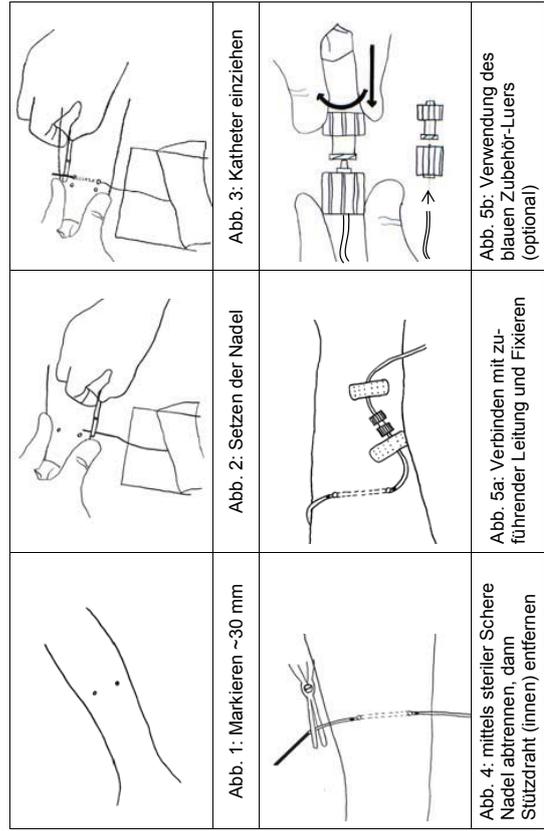
Der Dermal Catheter (Type DEA15001) ist ein minimal-invasiver Katheter linearer Typs für die Anwendung in Haut- und Unterhautgewebe durch medizinische Anwender. Der DEA15001 ermöglicht im Rahmen von klinischen Studien einen schonenden Zugang zum Zielgewebe und liefert flüssige Proben als Basis für eine Analyse der dortigen biochemischen Verhältnisse. Dazu wird eine physiologisch verträgliche Flüssigkeit (Perfusat) in sehr kleiner Flussrate (0,1 – 10 µl/min) durch den Katheter geführt (Mikroperfusion). Das Perfusat kann dank der offenen (membranfreien) Austauschfläche praktisch alle Substanzen des umgebenden Milieus aufnehmen, um dann in gesammelten Probenfraktionen der Laboranalyse zugeführt zu werden.

Anwendung

Die Anwendung am Menschen darf nur von Ärzten oder geschultem medizinischen Personal unter aseptischen Bedingungen erfolgen.

Einbringen des Katheters ins Gewebe:

- Desinfizieren Sie die Haut am Anwendungsort. Markieren Sie die Ein- und Austrittsstellen mit einem für die medizinische Anwendung zugelassenen Stift (Abstand ~30 mm) (Abb. 1).
- Platzieren Sie die geöffnete sterile Innenverpackung so, dass die Öffnung unmittelbar am Setzort liegt (Abb. 2). Fassen Sie mittels **sterilem Nadelhalter** die Setznadel ca. 1 cm von deren Ende (Übergang auf Katheter). Schieben Sie die Schutzhülle mit einem Nadelhalter von der Nadelspitze (nicht vorne anziehen) und führen Sie die Setznadel durch das Gewebe bis 1 cm der Nadel wieder herausragt. Vermeiden Sie es direkt durch die Markierungen zu stechen (leicht daneben). Der Katheterschlauch selbst verbleibt dabei idealerweise in der sterilen Verpackung. Alternativ kann das Gebiet zuvor steril abgedeckt werden. Beim Setzen in die Haut (Dermis) sollte die Haut mit der zweiten Hand straff gehalten werden, beim Setzen in das Unterhautgewebe empfiehlt es sich mit der zweiten Hand eine leichte Hautfalte zu bilden (Abb. 2).
- Fassen Sie die Nadel mit dem Nadelhalter an der Spitze und ziehen Sie den Katheter mit seiner Austauschfläche (Bereich zwischen den weißen Markierungen) in das Gewebe. Ziehen Sie dabei so, dass Setzkanal, Katheter und Nadel immer eine gerade Linie bilden. Mit der zweiten Hand halten Sie dabei Gewebe bzw. die Haut gestrafft. (Abb. 3)



4. Entfernen Sie die Setznadel, indem Sie mittels einer **scharfen sterilen Schere** den Katheterschlauch 1 cm von der Setznadel entfernt abschneiden (Abb. 4). Nehmen Sie die Kappe vom roten Luer ab, schieben Sie damit den Stützdraht ein wenig in den Luer, sodass Sie den Draht am anderen (abgeschnittenen) Ende herausziehen können.

5. Verbinden Sie den roten Luer am Eingang mit einer Leitung zum Perfusatbehälter (Abb. 5a).

Optional: Wenn ein Betrieb im Pull oder Push-Pull erfolgen soll, so kann der blaue Luer (Zubehör) auf das abgeschnittene Ende des Katheters dicht aufgeschraubt werden. Dazu schieben Sie zunächst das Katheterende zentral durch die Öffnung im Luer-Verbinde bis das Ende planparallel mit dem Ende des Innenteils abschließt. Anschließend fixieren Sie den Verbinden durch Verdrehen (Abb. 5b).

Katheter und Zu- und Ableitungen sind so am Körper zu fixieren/abzudecken, dass ein unbeabsichtigtes Verrutschen oder Hängenbleiben vermieden wird.

Entfernen des Katheters:

Schneiden Sie den Katheter mit einer scharfen sterilen Schere möglichst nahe an einer Eintrittsstelle ab. Achten Sie vor dem Herausziehen des Katheters auf scharfe entstandene Kanten. Ziehen Sie den Katheter behutsam und gerade in Längsrichtung heraus (Abb. 6). Bei Widerstand ist die Haut leicht zu straffen.

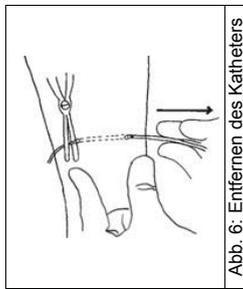


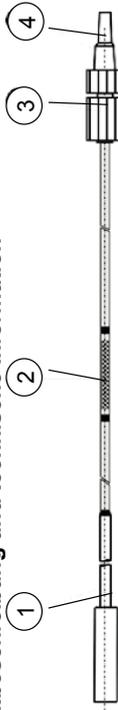
Abb. 6: Entfernen des Katheters

Entsorgung: Verwendete Katheter müssen nach den klinischen Routinevorschriften für medizinischen Abfall entsorgt werden.

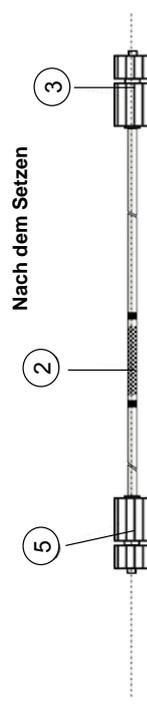
Zubehör

Die Verpackung enthält einen zusätzlichen Male- Luerverbinder (5), der nach dem Setzen auf dem Ausgang des Katheters fixiert werden kann, um eine Verbindung zu Komponenten mit Luer-Anschluss (female) herzustellen. (Anwendung siehe Pkt. 5, und Abb. 5b im Kapitel Anwendung)

Produktbeschreibung und technische Information



Vor dem Setzen



Setzrichtung = Flussrichtung

| | | | |
|---|---|--|---|
| 1 | Setznadel | Material Länge: Durchmesser: 0,5 mm | Material Länge: Durchmesser: 0,5 mm |
| 2 | Katheterschlauch mit Austauschfläche Edelstahlrinne | Material: Länge: Innendurchmesser: Außendurchmesser: Zul. Durchflussrate: Ausflusszeit - Länge: - Volumen: ... Totzeit bei 1µl/min: bei 2µl/min: | Polyimid, Teflon, AISI 304 V 203 mm 0,25 mm 0,36 mm 0,1 - 10 µl ~ 67,5mm (65 - 70mm) ~ 3,31µl (3,2 - 3,4µl) ~ 3,31min (3,2 - 3,4min) ~ 1,65min (1,6 - 1,7min) |
| 3 | Luer-Verbinder rot Zuflussseitig –am Katheter (Pos) 2) fix montiert | Material: Polypropylen rot | Polycarbonat Polypropylen rot |
| 4 | Verschlusskappe | Material: ABS | ABS |
| 5 | Luer-Verbinder blau - in der Verpackung und kann optional verwendet werden | Material: Polypropylen blau | Polycarbonat Polypropylen blau |

Erklärung von Symbolen und Kennzeichnung

Datum der letztmöglichen Verwendung (Haltbarkeit)

Chargennummer

Bezeichnet die Bestellnummer, die zugleich auch die Typenbezeichnung für den Katheter darstellt

Datum der Herstellung

Name und Anschrift des Herstellers

Das Produkt wird steril geliefert und darf nur einmal eingesetzt werden, eine erneute Sterilisation ist unzulässig.

Bei ernstlichen Schäden an der Einzelverpackung darf das Produkt nicht verwendet werden.

Es sind zusätzliche Sicherheitshinweise in der Gebrauchsinformation zu beachten.

Die Lagertemperatur soll zwischen 4 - 40°C betragen.

Für dieses Produkt ist vor der Anwendung in jedem Fall die Gebrauchsinformation zu beachten

Hier ist der Sterilisationspunkt aufgeklebt, der die erfolgreiche Sterilisation anzeigt (Rot = Steril)

Die Sterilisation erfolgt mit Gamma-Strahlung

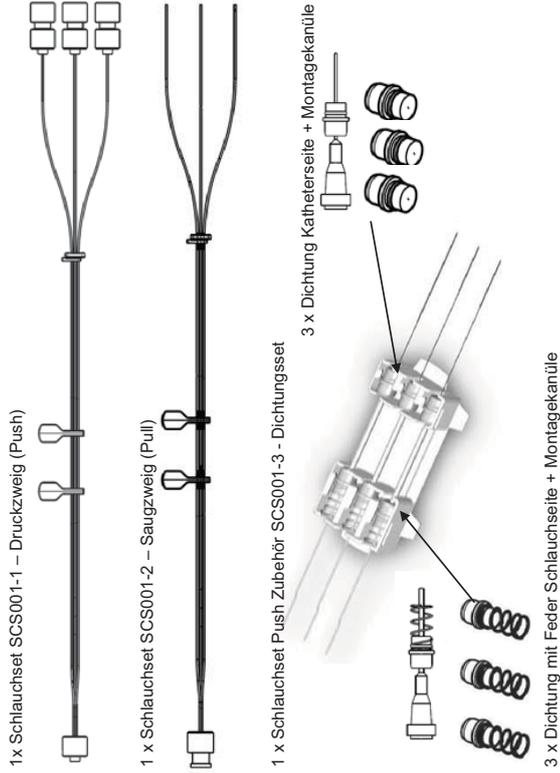
Exchange-Länge: 15mm
Ø: 0,36mm
Linear type

CE-Konformität – Das Produkt entspricht den anwendbaren Anforderungen der Richtlinie 93/42/EWG und des österreichischen Medizinproduktegesetzes.

Erklärung von Symbolen und Kennzeichnung

| | |
|---|--|
|  | Datum der letztmöglichen Verwendung (Haltbarkeit) |
|  | Chargennummer |
|  | Bezeichnet die Bestellnummer, die zugleich auch die Typenbezeichnung für den Katheter darstellt |
|  | Datum der Herstellung |
|  | Name und Anschrift des Herstellers |
|  | Nicht zur Wiederverwendung |
|  | Bei beschädigter Verpackung nicht verwenden |
|  | Es sind zusätzliche Sicherheitshinweise in der Gebrauchsinformation zu beachten. |
|  | Temperaturbegrenzung von 4 bis 40°C |
|  | Gebrauchsanweisung beachten |
|  | Hier ist der Sterilisationspunkt aufgeklebt, der die erfolgte Sterilisation anzeigt (Rot = Steril) |
|  | Die Sterilisation erfolgt mit Gamma-Strahlung |
|  | Enthält Phthalate: Diethylhexylphthalat (DEHP) |
|  | CE-Konformität – Das Produkt entspricht den anwendbaren Anforderungen der Richtlinie 93/42/EWG und des österreichischen Medizinproduktegesetzes. |
|  | |

Gebrauchsanweisung Schlauchset (Type SCS001)



⚠ Sicherheitshinweise

- Die Anwendung am Menschen darf nur von Ärzten oder geschultem medizinischen Personal unter aseptischen Bedingungen erfolgen.
- Das Schlauchset ist ein Einmalprodukt und darf nicht wiederverwendet werden, da aufgrund der Bauform keine Wiederaufbereitung (Sterilisation, Desinfektion, Reinigung) möglich ist.
- Das Schlauchset wird steril geliefert. Sollte die Verpackung beschädigt sein, darf das Schlauchset nicht verwendet werden.
- Achten Sie vor der Verwendung auf das Haltbarkeitsdatum. Das Schlauchset darf nicht verwendet werden, wenn das Haltbarkeitsdatum überschritten wurde.
- Das Schlauchset darf nicht verwendet werden, wenn das Etikett fehlt oder unleserlich ist.
- Das Schlauchset darf nicht verwendet werden, wenn der Sterilisationspunkt fehlt oder gelb ist. Das Schlauchset darf nur verwendet werden, wenn der Sterilisationspunkt rot ist.
- Das Schlauchset darf nicht verwendet werden, wenn es geknickt oder beschädigt ist.
- Bei Verwendung von elektrischen Geräten in Zusammenhang mit dem Schlauchset, müssen die Schutzmaßnahmen im Patientenbereich beachtet werden, insbesondere ist auf galvanische Trennung zu achten.
- Für die Perfusion sind sterile, physiologisch verträgliche Flüssigkeiten einzusetzen.

- Das Schlauchset sollte bis zur Verwendung in der Fallschachtel verbleiben, um mechanische Beschädigungen zu vermeiden und um es vor Licht zu schützen. Weiters sollte Das Schlauchset bei Raumtemperatur und normaler Feuchtigkeit gelagert werden. Das Schlauchset muss in reinen Räumen gelagert werden und darf nicht in einer stark kontaminierten Umgebung aufbewahrt werden.
- Bei Verwendung von elektrischen Geräten in Zusammenhang mit dem Schlauchset, müssen die Schutzmaßnahmen im Patientenbereich beachtet werden, insbesondere ist auf galvanische Trennung zu achten.
- Der Proband muss während der gesamten Anwendung unter Beobachtung stehen.
- Wird das Schlauchsystem mit einem Katheter angewandt, muss dieser bei Entzündungen im Implantationsbereich entfernt werden.
- Das Schlauchset ist für eine maximale durchgehende Anwendungsdauer von 72 Stunden ausgelegt, in jedem Fall ist jedoch die maximal zulässige Anwendungsdauer der eingesetzten Katheter zu beachten.
- Bei einer längeren Verwendung kann keine zuverlässige Pumprate gewährleistet werden.

Verwendungszweck/ Anwendungsgebiet

Das Schlauchset wird als Zubehör für die Mikro-Perfusionspumpe (Type: MPP101) verwendet. Die Mikro-Perfusionspumpe wird eingesetzt, um Mikroperfusionskatheter und Mikrodialysekatheter in der Haut und im Unterhautfettgewebe im Rahmen von klinischen Studien zu betreiben.

Dazu wird eine physiologisch verträgliche Flüssigkeit („Perfusat“) in sehr kleiner Flussrate (0,1 – 10µl/min) durch einen Mikroperfusionskatheter gepumpt (Mikroperfusion). Das Perfusat kann dank der offenen (membranfreien) Austauschfläche praktisch alle Substanzen des umgebenden Milieus aufnehmen, um dann in gesammelten Probenfraktionen der Laboranalyse zugeführt zu werden.

Das Schlauchset ist ein Medizinprodukt der Klasse IIa gemäß Richtlinie 93/42/EWG für Medizinprodukte.

Anwendung

 **Achtung: Der Zusammenschluss der Komponenten zum Gesamtsystem ist in der Gebrauchsanweisung der Pumpe MPP101 detailliert beschrieben. Die Gebrauchsanweisung der Pumpe MPP101 ist jedenfalls zusätzlich zu beachten!**

Die Anwendung am Menschen darf nur von Ärzten oder geschultem medizinischen Personal unter aseptischen Bedingungen erfolgen.

Entsorgung: Verwendete Schlauchsets müssen nach den klinischen Routinevorschriften für medizinischen Abfall entsorgt werden. Eine Wiederverwendung könnte eine Infektion für den Probanden bedeuten.

Kombination mit anderen Produkten

Das Schlauchsystem kann mit folgenden Produkten der Fa. JOANNEUM RESEARCH Forschungsges.m.b.H. verwendet werden:

- MPP101 Mikroperfusionspumpe
- DEA15001 Dermal Catheter
- PEB001 Perfusatbeutel
- WAB001 Wastebeutel
- KAH001 Kapillarlagerung (keine eigene Gebrauchsinformation – siehe MPP101)

 **Achtung: Die Gebrauchsanweisung der jeweiligen Produkte ist zu beachten!**

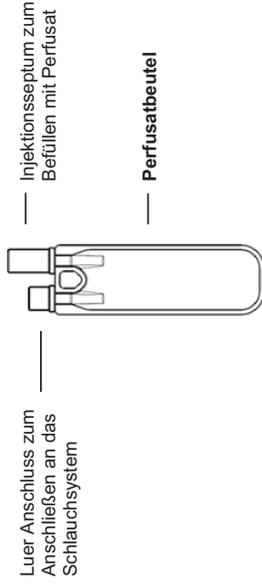
Produktbeschreibung und technische Information

| | | | |
|----|-----------------------------------|--|---|
| 1 | Pull Zweig | Material Länge: Innendurchmesser: Außendurchmesser: | Tygon®-S-54-HL 500mm 0,25mm 0,75mm |
| 2 | Push Zweig | Material Länge: Innendurchmesser: Außendurchmesser: | Tygon®-S-54-HL 600mm 0,25mm 0,75mm |
| 3 | Schlauchstopper mit Griff | Material | CYCOLAC® GPM5500S |
| 4 | Schlauchdurchführung | Material | CYCOLAC® GPM5500S |
| 5 | Dichtung | Material | Santoprene 8281-45MED |
| 6 | Druckfeder | Abmessung | 0,40 x 5,60 x 12,90 x 3,50 |
| 7 | Kantile für Schlauchset | Innendurchmesser Außendurchmesser Länge Farbe | 0,84 mm 1,27 mm 18 mm Grün |
| 8 | Schlauchaufnahme für grüne Kanüle | | |
| 9 | Kantile für Katheter | Innendurchmesser Außendurchmesser Länge Farbe | 0,41mm 0,71mm 22mm Blau |
| 10 | Schlauchaufnahme für blaue Kanüle | | |

Erklärung von Symbolen und Kennzeichnung

| | |
|--|--|
|  | Datum der letztmöglichen Verwendung (Haltbarkeit) |
|  | Chargennummer |
|  | Bezeichnet die Bestellnummer, die zugleich auch die Typenbezeichnung für den Katheter darstellt |
|  | Datum der Herstellung |
|  | Name und Anschrift des Herstellers |
|  | Nicht zur Wiederverwendung |
|  | Bei beschädigter Verpackung nicht verwenden |
|  | Achtung, Begleitdokumente beachten |
|  | Temperaturbegrenzung von 4 bis 40°C |
|  | Gebrauchsanweisung beachten |
|  | Hier ist der Sterilisationspunkt aufgeklebt, der die erfolgte Sterilisation anzeigt (Rot = Steril) |
|  | Die Sterilisation erfolgt mit Gamma-Strahlung |
|  | CE-Konformität – Das Produkt entspricht den anwendbaren Anforderungen der Richtlinie 93/42/EWG und des österreichischen Medizinproduktegesetzes. |
|  | |

Gebrauchsanweisung Perfusatbeutel (Type PEB001)



⚠ Sicherheitshinweise

- Die Anwendung am Menschen darf nur von Ärzten oder geschultem medizinischen Personal unter aseptischen Bedingungen erfolgen.
- Der Perfusatbeutel ist ein Einmalprodukt und darf nicht wiederverwendet werden, da aufgrund der Bauform keine Wiederaufbereitung (Sterilisation, Desinfektion, Reinigung) möglich ist.
- Der Perfusatbeutel wird steril geliefert. Sollte die Verpackung beschädigt sein, darf der Perfusatbeutel nicht verwendet werden.
- Achten Sie vor der Verwendung auf das Haltbarkeitsdatum. Der Perfusatbeutel darf nicht verwendet werden, wenn das Haltbarkeitsdatum überschritten wurde.
- Der Perfusatbeutel darf nicht verwendet werden, wenn er geknickt oder beschädigt ist.
- Der Perfusatbeutel darf nicht verwendet werden, wenn der Sterilisationspunkt fehlt oder gelb ist. Der Perfusatbeutel darf nur verwendet werden, wenn der Sterilisationspunkt rot ist.
- Für die Perfusion sind ausschließlich sterile, physiologisch verträgliche Flüssigkeiten zu verwenden.
- Der Perfusatbeutel sollte bis zur Verwendung in der Faltschachtel verbleiben, um mechanische Beschädigungen zu vermeiden und um ihn vor Licht zu schützen. Weiters sollte der Perfusatbeutel bei Raumtemperatur und normaler Luftfeuchte gelagert werden. Der Perfusatbeutel muss in einem reinen Raum gelagert werden und darf in keiner stark kontaminierten Umgebung aufbewahrt werden.
- Bei Verwendung von elektrischen Geräten in Zusammenhang mit dem Wastebeutel, müssen die Schutzmaßnahmen im Patientenbereich beachtet werden, insbesondere ist auf galvanische Trennung zu achten.
- Der Proband muss während der gesamten Anwendung unter Beobachtung stehen.
- Wird der Perfusatbeutel zusammen mit einem Katheter angewandt, muss der Katheter bei Entzündungen im Implantationsbereich entfernt werden.
- Der Perfusatbeutel ist für eine maximale durchgehende Anwendungsdauer von 72 Stunden ausgelegt, in jedem Fall ist jedoch die maximal zulässige Anwendungsdauer der eingesetzten Katheter zu beachten.

Verwendungszweck/ Anwendungsgebiet

Der Perfusatbeutel wird als Zubehör für die Mikroperfusionspumpe (Type: MPP101) verwendet. Die Mikroperfusionspumpe wird eingesetzt, um Mikroperfusionskatheter und Mikrodialysekatheter in der Haut und im Unterhautfettgewebe im Rahmen von klinischen Studien zu betreiben. Dazu wird eine physiologisch verträgliche Flüssigkeit („Perfusat“) in sehr kleiner Flussrate (0,1 – 10 µl/min) aus dem Perfusatbehälter durch einen Mikroperfusionskatheter gepumpt („Mikroperfusion“). Das Perfusat kann dank der offenen (membranfreien) Austauschfläche praktisch alle Substanzen des umgebenden Milieus aufnehmen, um dann in gesammelten Probenfraktionen der Laboranalyse zugeführt zu werden. Der Perfusatbeutel ist ein Medizinprodukt der Klasse IIa gemäß Richtlinie 93/42/EWG für Medizinprodukte.

Anwendung

 **Achtung: Der Zusammenschluss der Komponenten zum Gesamtsystem ist in der Gebrauchsanweisung der der Pumpe MPP101 detailliert beschrieben. Die Gebrauchsanweisung der Pumpe MPP101 ist jedenfalls zusätzlich zu beachten!**

Die Anwendung am Menschen darf nur von Ärzten oder geschultem medizinischen Personal unter aseptischen Bedingungen erfolgen.

 **Achtung: Das Vorbereiten und Anschließen aller steril verpackten Komponenten hat unter möglichst steriler Arbeitsweise (Medizinischer Bereich, desinfizierte Hände, Handschuhe etc.) zu erfolgen!**

1. Perfusatbeutel befüllen

Das Perfusat wird mittels steriler Spritze aus einem neuen (nicht angebrochenen!) Behälter entnommen. Mit der befüllten Spritze wird das Septum des Perfusatbeutels durchstoßen und so befüllt. Der Perfusatbeutel muss vollständig (Inhalt: 10 ml) und luftblasenfrei befüllt werden.

Luftblasen können auf folgende Weise entfernt werden:

Mit dem Finger gegen den Perfusatbeutel klopfen. Die Luftblasen sollten sich dann an der Oberseite des Beutels sammeln. Mit der gleichen Spritze mit der man das Perfusat eingebracht hat, die Luftblasen absaugen, in dem man in der Luftblase die Spritze wieder aufzieht.

 **Achtung: Ausschließlich sterile, physiologisch verträgliche Flüssigkeiten als Perfusat verwenden!**

2. Perfusatbeutel mit dem System zusammenschließen

Der Perfusatbeutel wird nach dem Befüllvorgang mittels Luer Anschlüssen am Push-Teil des Schlauchsets angeschlossen und in der dafür vorgesehenen Öffnung der Mikroperfusionspumpe eingebracht.

3. Perfusat nachfüllen

Wird aufgrund des Studienprotokolls ein Nachfüllen des Perfusats notwendig, kann dies während Betrieb der Pumpe erfolgen. Hierzu wird einfach über das Septum Perfusat nachgefüllt (wie in Pkt. 1 beschrieben durchzuführen).

4. Entsorgung

Verwendete Perfusatbeutel und Spritzen müssen nach den klinischen Routinevorschriften für medizinischen Abfall entsorgt werden. Es ist auch sicherzustellen, dass sich keine bereits benutzten Perfusatbeutel und Spritzen in der Arbeitsumgebung befinden (Kontaminationsgefahr durch Wiederverwendung).

Seite 2 von 4

Kombination mit anderen Produkten

Der Perfusatbeutel kann mit folgenden Produkten der Fa. JOANNEUM RESEARCH Forschungs-ges.m.b.H. verwendet werden:

- MPP101 Mikroperfusionspumpe
- DEAI5001 Dermal Catheter
- SCS001 Schlauchsystem
- WAB001 Wastebehälter
- KAH001 Kapillarhalterung (keine eigene Gebrauchsinformation – siehe MPP101)

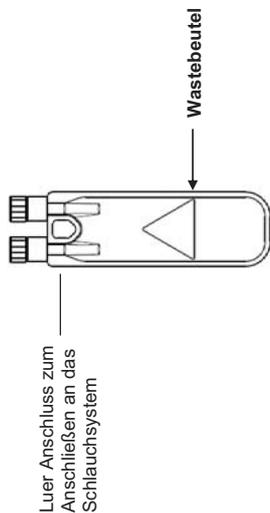


Achtung: Die Gebrauchsanweisung der jeweiligen Produkte ist zu beachten!

Produktbeschreibung und technische Information

| 1 | Beutel | Füllmenge | |
|---|---------------------|-------------|--|
| | | Material | 10ml EVA |
| 2 | Verschlusskappe rot | Abmessungen | Höhe: 91mm (ohne Anschlüsse) Breite: 30mm |
| 3 | Injektionsseptum | | |
| 4 | Luer Konnektor | Material | ABS |
| | | Material | Polycarbonate Polyisoprene |
| | | Material | Radiation Grade Polycarbonate |

Gebrauchsanweisung Wastebeutel (Type WAB001)



⚠ Sicherheitshinweise

- Die Anwendung am Menschen darf nur von Ärzten oder geschultem medizinischen Personal unter aseptischen Bedingungen erfolgen.
- Der Wastebeutel ist ein Einmalprodukt und darf nicht wiederverwendet werden, da aufgrund der Bauform keine Wiederaufbereitung (Sterilisation, Desinfektion, Reinigung) möglich ist.
- Der Wastebeutel wird steril geliefert. Sollte die Verpackung beschädigt sein, darf Der Wastebeutel nicht verwendet werden.
- Achten Sie vor der Verwendung auf das Haltbarkeitsdatum. Der Wastebeutel darf nicht verwendet werden, wenn das Haltbarkeitsdatum überschritten wurde.
- Der Wastebeutel darf nicht verwendet werden, wenn das Etikett fehlt oder unleserlich ist.
- Der Wastebeutel darf nicht verwendet werden, wenn der Sterilisationspunkt fehlt oder gelb ist. Der Wastebeutel darf nur verwendet werden, wenn der Sterilisationspunkt rot ist.
- Der Wastebeutel darf nicht verwendet werden, wenn er geknickt oder beschädigt ist.
- Der Wastebeutel sollte bis zur Verwendung in der Fallschachtel verbleiben, um mechanische Beschädigungen zu vermeiden und um ihn vor Licht zu schützen. Weiters sollte der Wastebeutel bei Raumtemperatur und normaler Feuchtigkeit gelagert werden. Der Wastebeutel muss in reinen Räumen gelagert werden und darf nicht in einer stark kontaminierten Umgebung aufbewahrt werden.
- Bei Verwendung von elektrischen Geräten in Zusammenhang mit dem Wastebeutel, müssen die Schutzmaßnahmen im Patientenbereich beachtet werden, insbesondere ist auf galvanische Trennung zu achten.
- Der Proband muss während der gesamten Anwendung unter Beobachtung stehen.
- Wird der Wastebeutel mit einem Katheter angewandt, muss der Katheter bei Entzündungen im Implantationsbereich entfernt werden.
- Der Wastebeutel ist für eine maximale durchgehende Anwendungsdauer von 72 Stunden ausgelegt, in jedem Fall ist jedoch die maximal zulässige Anwendungsdauer der eingesetzten Katheter zu beachten.

Verwendungszweck/ Anwendungsgebiet

Der Wastebeutel wird als Zubehör für die Mikroperfusionspumpe (Type: MPP101) verwendet. Die Mikroperfusionspumpe wird eingesetzt, um Mikroperfusionskatheter und Mikrodialysekatheter in der Haut und im Unterhautfettgewebe im Rahmen von klinischen Studien zu betreiben. Dazu wird eine physiologisch verträgliche Flüssigkeit („Perfusat“) in sehr kleiner Flussrate (0,1 – 10µl/min) durch einen Mikroperfusionskatheter gepumpt („Mikroperfusion“). Das Perfusat kann dank der offenen (membranfreien) Austauschfläche praktisch alle Substanzen des umgebenden Milieus aufnehmen, um dann in gesammelten Probenfraktionen der Laboranalyse zugeführt zu werden. Der Wastebeutel ist ein Medizinprodukt der Klasse I gemäß Richtlinie 93/42/EWG für Medizinprodukte.

Anwendung

⚠ Achtung: Der Zusammenschluss der Komponenten zum Gesamtsystem ist in der Gebrauchsanweisung der Pumpe MPP101 detailliert beschrieben. Die Gebrauchsanweisung der Pumpe MPP101 ist jedenfalls zusätzlich zu beachten!

Die Anwendung am Menschen darf nur von Ärzten oder geschultem medizinischen Personal unter aseptischen Bedingungen erfolgen.

Der Wastebeutel wird ganz einfach über das Luer-Lock System an das Schlauchset auf der Pull-Seite angeschlossen. Der Wastebeutel kann nun in die Mikroperfusionspumpe eingelegt werden.

Entsorgung: Verwendete Wastebeutel müssen nach den klinischen Routinevorschriften für medizinischen Abfall entsorgt werden. Eine Wiederverwendung könnte eine Infektion für den Probanden bedeuten.

Kombination mit anderen Produkten

Der Wastebeutel kann mit folgenden Produkten der Fa. JOANNEUM RESEARCH Forschungs-ges.m.b.H. verwendet werden:

- MPP101 Mikroperfusionspumpe
- DEA15001 Dermal Catheter
- SCS001 Schlauchset
- PEB001 Perfusatbeutel
- KAH001 Kapillarhalterung (keine eigene Gebrauchsinformation – siehe MPP101)

⚠ Achtung: Die Gebrauchsanweisung der jeweiligen Produkte ist zu beachten!

Produktbeschreibung und technische Information

| 1 | Beutel | Füllmenge | 10ml |
|---|-----------------------------|-------------|--|
| | | Material | EVA |
| 2 | Verschlusskappe transparent | Abmessungen | Höhe: 91mm (ohne Anschlüsse) Breite: 30mm |
| | | Material | Radiation Grade Polycarbonate |
| 3 | Injektionsseptum | Material | Polycarbonate Polysoprene |
| 4 | Luer Konnektor | Material | Radiation Grade Polycarbonate |

Erklärung von Symbolen und Kennzeichnung

4°C

40°C

BIOHAZARD

BIOINFECTIOUS

STERILE

CE

REF

LOT

Datum der letztmöglichen Verwendung (Haltbarkeit)

Chargennummer

Bezeichnet die Bestellnummer, die zugleich auch die Typenbezeichnung für den Katheter darstellt

Datum der Herstellung

Name und Anschrift des Herstellers

Nicht zur Wiederverwendung

Bei beschädigter Verpackung nicht verwenden

Es sind zusätzliche Sicherheitshinweise in der Gebrauchsinformation zu beachten.

Biogefährlich

Die Lagertemperatur soll 4 - 40°C betragen.

Gebrauchsanweisung beachten

Hier ist der Sterilisationspunkt aufgeklebt, der die erfolgte Sterilisation anzeigt (Rot = Steril)

Die Sterilisation erfolgt mit Gamma-Strahlung

CE-Konformität – Das Produkt entspricht den anwendbaren Anforderungen der Richtlinie 93/42/EWG und des österreichischen Medizinproduktegesetzes.

0408

| | | | |
|---|-------------------------------------|---|--|
|  JOANNEUM RESEARCH | Study ID: RD.03.SPR.19102 | Visit 2 (study visit) |  Medizinische Universität Graz |
| Subject No.: _____ (e.g. 001) | | Date: ____/____/____ dd mm yy | |

| Intervall 5-8 | | | | | | | | | | | | | | | |
|-------------------------|------------|---|---|---|---|---|---|---|---|---|----|----|----|----------|----------|
| Pooling Sample 04 | | | | | | | | | | | | | | | |
| Time | Amount (%) | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 | Comments | Initials |
| 4 to 5 _ : _ | empty | | | | | | | | | | | | | | |
| | <25 | | | | | | | | | | | | | | |
| | 25 – 50 | | | | | | | | | | | | | | |
| | 50 – 75 | | | | | | | | | | | | | | |
| | > 75 | | | | | | | | | | | | | | |
| 5 to 6 _ : _ | empty | | | | | | | | | | | | | | |
| | <25 | | | | | | | | | | | | | | |
| | 25 – 50 | | | | | | | | | | | | | | |
| | 50 – 75 | | | | | | | | | | | | | | |
| | > 75 | | | | | | | | | | | | | | |
| 6 to 7 _ : _ | empty | | | | | | | | | | | | | | |
| | <25 | | | | | | | | | | | | | | |
| | 25 – 50 | | | | | | | | | | | | | | |
| | 50 – 75 | | | | | | | | | | | | | | |
| | > 75 | | | | | | | | | | | | | | |
| 7 to 8 _ : _ | empty | | | | | | | | | | | | | | |
| | <25 | | | | | | | | | | | | | | |
| | 25 – 50 | | | | | | | | | | | | | | |
| | 50 – 75 | | | | | | | | | | | | | | |
| | > 75 | | | | | | | | | | | | | | |