ZUSAMMENFASSUNG der SICHERHEIT und KLINISCHEN LEISTUNG

(SSCP – SUMMARY of SAFETY and CLINICAL PERFORMANCE)

für MEDIZINISCHES FACHPERSONAL

CERAFORM®

und dessen Eigenmarke HYDROSUB®

ZUSAMMENFASSUNG der SICHERHEIT und KLINISCHEN LEISTUNG (SSCP – SUMMARY of SAFETY and CLINICAL PERFORMANCE) für MEDIZINISCHES FACHPERSONAL

CERAFORM®

und dessen Eigenmarke HYDROSUB®

Vorwort

Diese Zusammenfassung der Sicherheit und klinischen Leistung (Safety and Clinical Performance, SSCP) ist dazu bestimmt, der Öffentlichkeit Zugang zu einer aktualisierten Zusammenfassung der wichtigsten Aspekte der Sicherheit und klinischen Leistung des Produkts zu bieten.

Die SSCP ist nicht dazu bestimmt, die Gebrauchsanweisung als Hauptdokument für die sichere Verwendung des Produkts zu ersetzen; ebenso wenig ist sie dazu bestimmt, diagnostische oder therapeutische Vorschläge für die vorgesehenen Anwender oder Patienten zu machen.

Die folgenden Informationen richten sich hauptsächlich an Anwender (medizinisches Fachpersonal wie Chirurgen). Eine Zusammenfassung für Patienten finden Sie am Ende dieses Dokuments.

1. Produktidentifikation und allgemeine Informationen

1.1. Handelsname(n) des Produkts: **CERAFORM®**

CERAFORM® hat außerdem die folgenden Eigenmarken:

Name des Unternehmens	Name der Eigenmarke
TEKNIMED	HYDROSUB

1.2. Name und Anschrift(en) des Herstellers:

TEKNIMED S.A.S.

Hauptsitz	*Produktion und Fertigungsstätten*	*Vertriebsstandort (Etikettierung)*
8, rue du Corps Franc-Pommiès 65500 Vic en Bigorre Frankreich	11–12, rue d'Apollo – ZI de Montredon 31240 L'Union Frankreich	ZI de la Herray 65500 Vic en Bigorre Frankreich

1.3. SRN (Single Registration Number) des Herstellers: **FR-MF-000001224**

1.4. Basis-UDI-DI: **376017704B08D8**

1.5. Beschreibung der Nomenklatur für Medizinprodukte / EMDN-Nomenklatur: **P900401 – Ersatzprodukte, Knochen und Sehnen**

1.6. Produktklasse: **III**

1.7. Jahr der erstmaligen Ausstellung des CE-Zertifikats für das Produkt: **1998**

			Artikelnummern	
Bezeichnung	**Größe**	**Menge**	**CERAFORM®**	**HYDROSUB®**
Granulat	3 x 3 x 3 mm	5 cm^3	T804402	HS804402
		10 cm^3	T804405	HS804405
		15 cm^3	T804407	HS804407
		20 cm^3	T804410	HS804410
		30 cm^3	T804415	HS804415
	6 x 6 x 6 mm	15 cm^3	T804507	HS804507
		30 cm^3	T804515	HS804515
Stäbchen	5 x 5 x 20 mm	2,5 cm^3	T807104	HS807104
Keile	8°	1	T803008	HS803008

	10°	1	T803010	HS803010
	12°	1	T803012	HS803012

Das Produkt wurde in den unten genannten Ländern erstmalig in den folgenden Jahren eingeführt:

Land	Jahr der Einführung
USA	2004
RUSSLAND	2012
SERBIEN	2013
SUDAN	2015
ARGENTINIEN	2015
KOREA	2015
COSTA RICA	2015
UKRAINE	2016
MAZEDONIEN	2017
BRASILIEN	2017
BULGARIEN	2017
LIBANON	2018
THAILAND	2018
INDONESIEN	2018
IRAN	2019
MONTENEGRO	2019
KOLUMBIEN	2019
SAUDI-ARABIEN	2019
ECUADOR	2019
MAROKKO	2020
JORDANIEN	2020
VIETNAM	2020
ÄGYPTEN	2021

1.8. Bevollmächtigter, falls zutreffend; Name und SRN: **Entfällt,** da der Hersteller in der EU ansässig ist.

1.9. Name der benannten Stelle (benannte Stelle, die die SSCP validieren wird) und einheitliche Kennnummer: **BSI Niederlande (CE 2797)**

2. Bestimmungsgemäße Verwendung des Produkts

2.1. Verwendungszweck:

CERAFORM® ist eine osteoleitende synthetische Keramik für das Einwachsen von Knochen und wird zum Auffüllen von Lücken oder Knochendefekten in der orthopädischen oder Wirbelsäulenchirurgie verwendet.

2.2. Indikation(en) und Zielgruppe(n)

Indikation: CERAFORM® ist für die Füllung von Knochendefekten indiziert, die durch eine Knochenverletzung (z. B. Tumor, Trauma, Krankheit) oder einen chirurgischen Eingriff (z. B. Arthrodese, Osteotomie) entstanden sind, und zwar wie folgt:

- Granulat ist für die Verwendung bei tumorösen oder gutartigen Knochenzysten (Schulter, Hüfte, Knie, Fuß), Frakturen (Schulter, Knie), Osteotomien (Knie) und Wirbelsäulenfusionen indiziert,
- Stäbchen sind für die Verwendung bei Frakturen (Knie, Schulter) indiziert,
- Keile sind für die Verwendung bei Frakturen (Knie, Schulter) indiziert.

Zielpopulation: Patienten, die einen Knochendefekt aufgrund einer Knochenverletzung oder eines chirurgischen Eingriffs aufweisen.

2.3. Kontraindikationen oder Einschränkungen für die Verwendung

- Anwendungen, die nicht im Abschnitt „INDIKATIONEN“ genannt sind

- Behandlung großer Knochendefekte, die die Stabilität der Knochenstruktur beeinträchtigen könnten, ohne mechanische Stabilisierungssysteme (wie Platten, Schrauben, Nägel, Cages) einzusetzen
- Patienten, die anfällig für allergische Reaktionen auf die Produktbestandteile sind

Aufgrund nicht ausreichender klinischer Nachweise ist CERAFORM® bei pädiatrischen Patienten, stillenden oder schwangeren Frauen kontraindiziert.

3. Produktbeschreibung

3.1. Beschreibung des Produkts

Allgemeine Beschreibung des Produkts: CERAFORM® ist ein makroporöses osteokonduktives Implantat aus synthetischem Beta-Tricalciumphosphat und Hydroxyapatit. Es hat eine multidirektionale, miteinander verbundene, poröse Struktur, ähnlich der des menschlichen Spongiosa. Es ist zur Behandlung von traumatisch entstandenen Knochenverletzungen oder operativ entstandenen Knochendefekten indiziert.

Funktionsprinzipien und Wirkungsweise(en): Nach der Platzierung im Knochenhohlraum oder der Knochenlücke wird das CERAFORM® Implantat während des natürlichen Knochenumbaus und der Defektreparaturprozesse resorbiert und schrittweise durch Knochen ersetzt, wodurch die Knochenfestigkeit wiederhergestellt wird.

Designmerkmale: CERAFORM® ist eine biphasische Calciumphosphat-Keramik. Hydroxyapatit (HA) ist ein Calciumphosphat, das der Mineralphase des Knochens ähnelt. Tricalciumphosphat (TCP) ist löslicher als HA und verbessert die Resorptionskinetik von CERAFORM®.

Chemische Zusammensetzung	
Hydroxyapatit: $Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2$	65 %
Tricalciumphosphat: $Ca_3(PO_4)_2$	35 %

Chemische Zusammensetzung von CERAFORM®

CERAFORM® und HYDROSUB® sind in verschiedenen Größen (Granulat, Stäbchen, Keile…) erhältlich, wodurch die Anpassung an das Volumen und die Besonderheiten jedes Defekts möglich ist.



Bilder von CERAFORM® oder HYDROSUB®. Von links nach rechts: Granulat, Stäbchen, Keile

Lebensdauer: CERAFORM® ist ein implantierbares Produkt, das nach mindestens 2 Jahren vollständig absorbiert sein sollte. Die Lebensdauer hängt vom Umfang des Defekts, der Indikation und dem physiologischen Zustand des Patienten ab. Das Produkt ist nicht dazu vorgesehen, entfernt zu werden und es muss nicht gewartet werden, es sei denn, eine medizinische Komplikation würde eine Operation erfordern.

Sterilisation: CERAFORM® wird steril und doppelt verpackt in gebrauchsfertiger Form für den Operationsbereich geliefert. Das Produkt wird durch Gamma-Sterilisation bei 25 kGy sterilisiert. Die Sterilität wird bis zum Ablauf des Haltbarkeitsdatums garantiert, vorausgesetzt die Verpackung wird weder geöffnet noch beschädigt.

Vorgesehen für die einmalige Verwendung.

3.2. Verweis auf die vorherige(n) Generation(en) oder Varianten, falls solche existieren, und eine Beschreibung der Unterschiede

CERAFORM® geht nicht von einer früheren Generation aus und besitzt keine Variante.

3.3. Beschreibung des Zubehörs, das in Kombination mit dem Produkt verwendet werden soll

In Kombination mit CERAFORM® ist kein Zubehör vorgesehen.

3.4. Beschreibung aller anderen Produkte, die in Kombination mit dem Produkt verwendet werden sollen

In Kombination mit CERAFORM® sind keine speziellen anderen Produkte vorgesehen. CERAFORM® hat jedoch keine mechanischen Eigenschaften. Wie im Abschnitt Kontraindikationen erwähnt (vgl. obigen § 2.3) erfordert die Behandlung großer Knochendefekte, die die Stabilität der Knochenstruktur beeinträchtigen könnten, daher die Einführung mechanischer Stabilisierungssysteme wie Platten, Schrauben, Nägel, Cages oder eines anderen Osteosynthesematerials.

4. Risiken und Warnungen

4.1. Restrisiken und unerwünschte Wirkungen

- In einigen Fällen von großflächigen Defekten in der Nähe eines Gelenks wurde über eine eingeschränkte Beweglichkeit des Gelenks berichtet.
- In einigen Fällen von Tibia-Osteotomie wurde über interne Frakturen von Keilen berichtet, ohne Auswirkungen auf die Knochenkonsolidierung.
- Es wurden einige Fälle von unvollständiger Knochenrekonstruktion beobachtet, ohne Auswirkungen auf den Patienten.
- Sekundäre Frakturen aufgrund der Implantation an einer tragenden Stelle ohne mechanisches Stabilisierungssystem.

Auch wenn in der Literatur oder bei PMCF-Studien keine Fälle von Schmerzen, Infektionen oder Entzündungen im Zusammenhang mit CERAFORM® berichtet wurden, stellen diese Komplikationen dennoch inhärente Risiken für jeden chirurgischen Eingriff dar. Allerdings wurden in einer klinischen Studie einige Fälle von Infektionen, chronischer fistelartiger Osteitis, Schmerzen, Osteolyse oder fusiformer Fingerschwellung in den PMCF-Studien berichtet, die nicht mit CERAFORM®, sondern mit dem chirurgischen Verfahren zusammenhängen (siehe nachfolgenden Abschnitt 5).

4.2. Warnungen und Vorsichtsmaßnahmen

- Vor der Verwendung ist die Gebrauchsanweisung aufmerksam zu lesen und die Anweisungen für die Zubereitung und Handhabung des Medizinprodukts sind zu beachten.
- Die Missachtung dieser Anweisung kann zu möglichen unerwünschten Folgen führen.
- Zur optimalen Verwendung von CERAFORM® ist eine gründliche voroperative Untersuchung des Patienten entscheidend, um die Eignung des Verfahrens zu bestätigen und die Operationstechnik zu planen.

Aufbewahrung

- Eine erneute Sterilisierung des Produkts ist streng untersagt. Dieses Produkt wird steril geliefert, sofern die Verpackung weder geöffnet noch beschädigt wurde.
- Das Produkt wird speziell im Hinblick auf den einmaligen Gebrauch verpackt und sterilisiert. Nicht wiederverwenden, erneut aufbereiten oder resterilisieren. Durch Wiederverwendung, erneutes Aufbereiten oder Resterilisieren können die Materialeigenschaften des Produkts beeinträchtigt werden und/oder ein Produktdefekt auftreten, was eine Verletzung oder Erkrankung des Patienten zur Folge haben kann. Ferner können durch Wiederaufbereitung oder Resterilisation eines für den einmaligen Gebrauch bestimmten Produkts Kontaminationsrisiken entstehen und/oder eine Infektion oder Kreuzinfektion beim Patienten hervorgerufen werden, z. B. durch Übertragung einer ansteckenden Krankheit von einem Patienten auf einen anderen.
- Vor der Verwendung die Schutzhülle sorgfältig kontrollieren, um sicherzustellen, dass sie nicht in einer Weise geöffnet oder beschädigt wurde, die Sterilität des Produkts gefährden könnte.
- Dieses Produkt darf nach Ablauf des auf der Verpackung aufgedruckten Haltbarkeitsdatums nicht mehr verwendet werden.

Vor der Verwendung

- Das Produkt ist einer Sichtkontrolle zu unterziehen, um mögliche Mängel wie Risse oder Verformungen zu erkennen. Ein defektes Produkt nicht implantieren.
- Bei der Entnahme des Produkts aus seiner Verpackung die Regeln für Keimfreiheit beachten.
- Wenn die Verpackung vor der Verwendung versehentlich geöffnet oder beschädigt wurde, das Produkt nicht mehr verwenden.

Vorsichtsmaßnahmen für die Verwendung

- Die Implantation sollte vorzugsweise in einer spongiösen Knochenstelle erfolgen.
- Die Keramik kann weder in der Größe verändert werden noch die Verschraubung von Osteosynthesematerial tragen.
- Die Füllung muss vollständig sein mit einer leichten Verdichtung (keine Überfüllung).
- Die Abdeckung muss vollständig und hermetisch durch eine Naht in der Tiefebene erfolgen.

4.3. Andere relevante Sicherheitsaspekte, einschließlich einer Zusammenfassung aller Sicherheitskorrekturmaßnahmen im Feld (FSCA), falls zutreffend

Für dieses Produkt wurden keine FSCA veröffentlicht.

5. Zusammenfassung der klinischen Bewertung und relevante Informationen zur klinischen Nachbeobachtung nach dem Inverkehrbringen (PMCF)

5.1. Zusammenfassung der klinischen Daten zu einem gleichwertigen Produkt, falls zutreffend

k. A. Keine Produkte werden als gleichwertig mit CERAFORM® bezeichnet.

5.2. Zusammenfassung der klinischen Daten aus den vor der CE-Kennzeichnung durchgeführten Untersuchungen des Produkts, falls zutreffend

Nicht zutreffend. Vor der CE-Kennzeichnung wurden keine klinischen Untersuchungen durchgeführt.

5.3. Zusammenfassung der klinischen Daten aus anderen Quellen, falls zutreffend

In der wissenschaftlichen Literatur wurden 4 Artikel über klinische und radiologische Ergebnisse von CERAFORM® veröffentlicht. Insgesamt berichten diese Publikationen über die Ergebnisse von 129 Patienten, die von einer Knochenhohlraumfüllung mit CERAFORM® profitiert haben.

Artikel	Anzahl der Patienten	Indikation	Nachsorge	CERAFORM-Größen	Radiologische Ergebnisse	Klinische Ergebnisse	Ergebnisse zur Patientensicherheit
Nr. 1	32	Kavitäre Knochenläsionen: 13 einfache Knochenzysten, 6 benigne Tumore, 6 aneurysmatische Knochenzysten, 3 Riesenzelltumore, 2 Dysplasien, 2 Fibrome	3 Jahre	Nicht angegeben	72 bis 85 % Knochenregeneration	Nicht berichtet	Keine Entzündungsreaktion und keine Infektion minimal begrenzter Bewegungsbereich (Schulter)
Nr. 2	43	Verschiedene Erkrankungen: 4 benigne Tumore, 1 maligner Tumor, 14 Spondylodesen, 2 Hüftrevisionen, 4 Gelenkfusionen, 6 Pseudoarthrosen, 4 Frakturen, 1 Osteitis	5 Jahre	Körner, Stäbe, Blöcke*	Knochenregeneration in allen analysierten Proben	Nicht berichtet	Keine Entzündungsreaktion, keine Infektion 6 Patienten mit minimal begrenztem Bewegungsbereich (nicht in Zusammenhang mit dem Knochenersatzmaterial)
Nr. 3	34	Verschiedene Erkrankungen: 13 benigne Zysten, 9 aneurysmatische Zysten, 5 Osteomyelitiden, 2 benigne Tumore, 4 Fibrome, 1 fibröse Dysplasie	3 Jahre	„Pulver, Granulat, Stäbchen, Blöcke, Zylinder“	100 % Osteointegration	90 % zufriedene Patienten, die in der Lage sind, ihre täglichen beruflichen Tätigkeiten uneingeschränkt auszuführen	Keine Komplikationen in Zusammenhang mit dem Ersatzmaterial
Nr. 4	20	Humerale aneurysmatische Knochenzysten	3,5 Jahre	Nicht angegeben	100 % Osteointegration	95 % zufriedene Patienten, die ihre täglichen Aktivitäten ohne Schmerzen und mit einem guten Bewegungsumfang wieder aufgenommen hatten	keine tiefe Infektion, kein Nervendefizit und keine pathologische Fraktur

** „Die Form des Ersatzmaterials (Körner, Stäbe, Blöcke) wurde durch die Struktur des auszufüllenden Defekts und den vorhersehbare mechanischen Belastungsgrad nach der Implantation bestimmt.“ Botez et al. 2009. Wir können Folgendes annehmen: Körner = Granulat, Stäbe = Stäbchen und Blöcke = Keile.*

El Adl et al [Nr. 3][1] bewertete die Ergebnisse von 34 Patienten. Die Indikationen lauteten: 13 einfache Knochenzysten, 9 aneurysmatische Knochenzysten, 5 Osteomyeliten, 2 Enchondrome, 4 nichtossifizierende Fibrome, 1 fibröse Dysplasie. 29 Läsionen betrafen die unteren Gliedmaßen, 3 die oberen Gliedmaßen und 2 die Extremitäten. Bei der Nachsorge (24 – 60 Monate) konnten alle Patienten bis auf 1 ihre täglichen beruflichen Tätigkeiten uneingeschränkt ausüben. 2 Patienten berichteten von gelegentlichen leichten Schmerzen nach sportlichen Aktivitäten, benötigten jedoch keine Analgetika. Radiologisch heilten alle Defekte, die durch die Läsion selbst oder durch chirurgische Kürettage und Débridement verursacht wurden, mit einem allmählichen Ersatz oder Verschwinden des Transplantats während der Nachsorgephase. Bei zystischen Läsionen folgte die Heilung einem zentripetalen Muster. Alle berichteten Komplikationen dieser Studie waren geringfügig und standen nicht in Zusammenhang mit dem Ersatzmaterial an sich. Die Autoren schlussfolgern, dass sich CERAFORM®, getränkt mit autogenem Knochenmarkaspirat, als sicheres und effektives Knochenersatzmaterial bei der Behandlung von gutartigen Knochendefekten zeigt, mit ähnlicher oder höherer Erfolgsrate als Autotransplantate, wobei eine Morbidität an der Spenderstelle vermieden wird.donor site morbidity

Parallel dazu berichteten Botez et al **[Nr. 2][2]** über die Ergebnisse einer Serie von 43 Patienten, die bis zu 5 Jahre nachbeobachtet wurden. Die klinischen Indikationen lauteten: 4 benigne Knochentumore/-dystrophien, 1 maligner Tumor, 14 Spondylodesen bei Wirbelsäulendeformationen, 2 Revisionen von totalen Hüftarthroplastiken, 4 Gelenkfusionen, 6 Pseudoarthrosen, 4 frische Frakturen und 4 Osteitiden. Begrenzte Defekte, die eine Knochenkontinuität ermöglichen, wurden mit Granulaten transplantiert, während bei Defekten, die keine Knochenkontinuität zulassen, Stäbe oder Keile bevorzugt wurden. Bei Spondylodesen wurde Granulat mit autologem Knochenmark oder autologem Knochentransplantat vermischt. Frühe und späte postoperative Beobachtungen zeigten keine lokale Entzündung, keine oberflächliche oder tiefe Sepsis. Die radiologische Evolution war in jedem beobachteten Fall ähnlich: Die anfängliche klare Zone (radiologische Lücke) an der Knochenschnittstelle Material-Empfänger füllte sich schnell und wurde bis zum dritten postoperativen Monat kontinuierlich. Das körnige Aussehen des Ersatzmaterials, das eine hohe radiologische Dichte nach der Implantation aufwies, wurde ab dem zwölften postoperativen Monat homogen und blieb danach stabil. Obwohl verschiedene Formen des verfügbaren CERAFORM® eingesetzt wurden, war die radiologische Evolution bei allen Patienten ähnlich, mit perfekter Materialverträglichkeit, ohne lokale Nebenwirkungen und guter Knochenersatzintegration. Es wurde eine Besiedlung des Materials durch ein mineralisiertes Gewebe beobachtet, ähnlich der Struktur und der Zellzusammensetzung der Spongiosa. Es wurden auch reife Osteozyten, Osteoblasten in der Nähe von Knochentrabekeln, multinukleäre osteoklast-ähnliche Zellen und vaskuläre Knospen beobachtet, was einen aktiven Knochenumsatz im Bereich der neuen Knochenbildung hervorrief. Die Autoren schlussfolgerten, dass bei begrenzten Mengen von Knochenverlust, immer, wenn ein guter Kontakt zwischen Knochenersatzmaterial und Empfängerknochen hergestellt werden kann, CERAFORM® eine wertvolle Alternative zu Allotransplantaten darstellt.

Vier Jahre später berichteten El Adl und Ali [#1][3] über Ergebnisse einer randomisierten kontrollierten Studie, die 32 Patienten bei einer durchschnittlichen 4-jährigen Nachuntersuchung einschloss: 16 Patienten erhielten CERAFORM® mit Knochenmark getränkt (Gruppe 1); 16 Patienten erhielten CERAFORM® mit Blut getränkt (Gruppe 2). Die Indikationen lauteten: 13 einfache Knochenzysten, 6 aneurysmatische Knochenzysten, 1 Enchondrom, 2 fibröse Dysplasien, 3 Riesenzelltumore, 1 eosinophiles Granulom, 1 intraossäres Granulom, 1 benignes fibröses Histiozytom, 1 Osteoblastom. 24 Läsionen betrafen die unteren Gliedmaßen, 4 die oberen Gliedmaßen und 4 eine Extremität. Radiologisch erhöhte sich der Anteil der CERAFORM®-Resorption von 31,3 % nach 6 Monaten auf 75,4 % nach 36 Monaten bei Patienten der Gruppe 1 und von 20,9 % nach 6 Monaten auf 60,3 % bei Patienten der Gruppe 2. In gleicher Weise stieg der Prozentsatz der Knochentrabekulation durch die kavitären Defekte von 30,3 % nach 6 Monaten auf 85,5 % nach 36 Monaten bei Patienten der Gruppe 1 und von 18,9 % nach 6 Monaten auf 72,0 % nach 36 Monaten bei Patienten der Gruppe 2. Die Unterschiede zwischen den 2 Patientengruppen waren aufgrund der Größe des verwendeten Ersatzes statistisch signifikant. In Gruppe 1 wurden einige Komplikationen berichtet: minimale Einschränkung des Bewegungsbereichs, längere seröse Drainage und anhaltende fusiforme Fingerschwellung; und in Gruppe 2: Keloidnarbe, klinische Diskrepanz zwischen der Länge der oberen Extremitäten und lokales Rezidiv eines Tumors der proximalen Tibia. Die Autoren schlussfolgern, dass die Verwendung von CERAFORM® mit oder ohne Knochenmarkaspirat in der Behandlung von kavitären benignen Knochenläsionen aufgrund seiner Wirksamkeit gerechtfertigt werden kann. Dennoch beschleunigt die Zugabe von Knochenmarkaspirat die Resorptionsrate und verringert die Persistenzrate.

[1] El-Adl G, Mostafa MF, Enan A, Ashraf M. Biphasic ceramic bone substitute mixed with autogenous bone marrow in the treatment of cavitary benign bone lesions. Acta Orthop Belg. 2009 Feb; 75 (1): 110-8

[2] Botez P, Sirbu P, Simion L, Munteanu FI, Antoniac I. Application of a biphasic macroporous synthetic bone substitutes CERAFORM®: clinical and histological results. Eur J Orthop Surg Traumatol (2009) 19: 387–395.

[3] El-Adl G, Ali AM. Does bone marrow affect the radiological outcome when added to biphasic ceramic graft in treatment of benign bone lesions? Eur J Orthop Surg Traumatol. 2013 Jan; 23 (1): 13-20. doi: 10.1007/s00590-012-0943-x

Einige Jahre später berichteten Mostafa und Fawzy [#4][4] von Ergebnisse einer Serie von 20 Patienten, die aufgrund von humeralen aneurysmatischen Knochenzysten mittels autogener Fibulaspantransplantation zur Rekonstruktion ohne interne Fixierung operiert wurden. Das chirurgische Verfahren schloss eine extensive Kürettage der Knochenzyste, die Platzierung des Fibulatranplantats und die Füllung des Hohlraums um das Transplantat mit CERAFORM® ein. Zum Zeitpunkt der abschließenden Nachsorge waren alle Patienten bis auf 1 zufrieden. Sie hatten ihre täglichen Aktivitäten ohne Schmerzen und mit einem guten Bewegungsumfang der Schulter wieder aufgenommen. Die radiologische Heilung des Defekts wurde im Mittel nach 6,5 Monaten (Bereich 4–10) nach der Operation beobachtet. Zwischen 2 und 4 Jahren nach der Operation wurde eine Konsolidierung und Umbildung der implantierten Fibula beobachtet. Bei der abschließenden Nachsorge zeigte die radiographische Auswertung bei 11 Patienten eine vollständige Obliteration des Fibularspantransplantats und bei 9 Patienten eine unvollständige Inkorporation mit Abstumpfungen der Grenzen zwischen Fibula und Wirtsknochen. Die Autoren schlussfolgerten, dass sich die Technik trotz der begrenzten Anzahl von Patienten als wirksam erwiesen hat, um die Läsion zu heilen, die Schulterfunktion zu verbessern und Morbiditäten zu vermeiden, die mit den derzeit zur internen Fixierung verwendeten metallischen Implantaten verbunden sind. Diese Studie zeigte, dass CERAFORM® in großen Hohlräumen zur Förderung des Knochenumbaus erfolgreich eingesetzt werden kann.

Insgesamt bestätigen die Schlussfolgerungen der Autoren:
- den durch CERAFORM® induzierten Knochenumbau bei Füllverfahren von Knochenhohlräumen,
- die Bedeutung der Bereitstellung von Keramik in mehreren Größen (Granulat, Stäbchen, Keile…),
- die große Vielfalt an Indikationen für CERAFORM®: Knochenzysten, Tumore, Frakturen, chirurgische Kürettagen oder Osteotomien,
- die langfristige Wirkung und Funktionsfähigkeit von CERAFORM®, wenn es in vivo implantiert wird, bei Patienten, die bis zu 5 Jahre nach der Implantation beobachtet wurden.

5.4. Gesamtübersicht der klinischen Leistung und Sicherheit

CERAFORM® ist ein Produkt aus der bekannten Technologie der biphasischen Calciumphosphat-Keramiken, die seit Jahrzehnten in der orthopädischen Chirurgie eingesetzt werden. Es ermöglicht eine erfolgreiche Knochenhohlraumfüllung, was in der Folge zu klinischen Vorteilen wie Schmerzlinderung und Verbesserung der Lebensqualität für die Patienten führt. Die klinische Leistung und Sicherheit von CERAFORM® wurde durch 2 nachfolgende Studien der klinischen Nachbeobachtung nach dem Inverkehrbringen (PMFC – Post-Market Clinical Follow-up) bestätigt.

a) Eine erste klinische Datensammlung nach dem Inverkehrbringen wurde von Teknimed im Jahr 2008 durchgeführt.
   25 Patienten (15 Frauen, 10 Männer, mittleres Alter 47,96), die sich orthopädischen Operationen mit CERAFORM® Knochenersatzmaterial unterzogen hatten, waren eingeschlossen. Die Indikationen lauteten: 15 Wirbelsäulenarthrodese, 3 Knochenzysten, 2 Kniearthrodese, 1 Hüftrevision, 1 Fusion des Sprung-/Fersenbeins, 1 subtalare Fusion, 1 Osteotomie, 1 Skoliose.
   12 bis 16 Monate nach der Operation zeigten die Röntgenkontrollen eine gute Integration von CERAFORM®, eine gute Knochenrekonstruktion und eine gute Konsolidierung bei allen Patienten. Keiner der Patienten zeigte akute Entzündungsreaktionen oder Infektionen.
   Diese Studie lieferte klinische Beweise für die Wirksamkeit der biphasischen Calciumphosphat CERAFORM®-Keramik bei der Rekonstruktion nicht nur kleiner, sondern auch großer Knochendefekte beim Menschen.

b) Eine zweite klinische Folgestudie nach dem Inverkehrbringen wurde von Teknimed im Jahr 2018 durchgeführt.
   49 Patienten mit einer posterolaterale Wirbelsäulenfusion (mittleres Alter 64,5) und 52 Patienten mit einer orthopädischen Operation (mittleres Alter 55,1) waren eingeschlossen: 50 hochtibiale Osteotomien (HTO), 1 Tumor der distalen Ulna und 1 distale Femurfraktur.
   In der Wirbelsäulengruppe wurde beim Nachsorgetermin (1 – 33 Monate nach der Operation) bei allen Patienten eine Kondensation der Implantate und eine gute Integration des Knochenersatzmaterials beobachtet. Es wurde keine Resorption des Ersatzmaterials und keine Osteolyse beobachtet.
   In der orthopädischen Kohorte wurde beim Nachsorgetermin (4 – 47 Monate nach der Operation) bei 75 % der Patienten eine Osteokondensation beobachtet. Eine Osteolyse wurde bei 5 Patienten (10 %) beobachtet, von denen 2 eine Transplantatresorption zeigten.
   Von der Operation bis zum letzten Nachsorgetermin wurden in keiner der beiden Gruppen Komplikationen oder unerwünschte Ereignisse gemeldet.

[4] Mostafa MF, Fawzy SI. Fibular strut graft for humeral aneurysmal bone cyst with varus deformity. Int Orthop. 2015 Jul; 39 (7): 1391-8. doi: 10.1007/s00264-015-2746-2

5.5. Laufende oder vorgesehene klinische Nachbeobachtung nach der Markteinführung

Teknimed führt derzeit eine klinische Nachbeobachtung nach Inverkehrbringen durch, in der die klinischen Ergebnisse, die Sicherheit und die Benutzerfreundlichkeit der Produktreihe Bone Substitutes (Knochenersatzmaterial), einschließlich CERAFORM®, bewertet wird.

Titel: Sicherheits- und klinische Leistungsbeurteilung von Knochenersatzmaterialien, die zur Füllung von Knochenhohlräumen verwendet werden – Eine klinische Nachbeobachtung nach dem Inverkehrbringen

Begründung/Kontext: TEKNIMED hat mehrere Knochenersatzmaterialien entwickelt, die derzeit bei verschiedenen Operationsarten eingesetzt werden. Aufgrund ihrer zunehmenden Verwendung sind Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit dieser Produkte aus der Praxis erforderlich.

Zielsetzung: Ziel ist es, sofortige, mittel- und langfristige Daten (bis zu 5 Jahre) über die damit verbundenen klinischen funktionellen Ergebnisse und Komplikationen von marktzugelassenen TEKNIMED-Knochenersatzmaterialien zu sammeln, um die Leistung und Sicherheit dieser Produkte bei ihrer aktuellen klinischen Anwendung zu beurteilen.

Studiendesign: Globale, nicht kontrollierte, multizentrische, ambispektive Beobachtungsstudie. Die Patienten werden nach den üblichen medizinischen Verfahren der an der Untersuchung teilnehmenden Standorte behandelt. Die Daten werden präoperativ, bei der Operation und bei den Standardnachuntersuchungen erhoben. Insgesamt wurden für CERAFORM® 575 Patienten aufgenommen.

Primärer Endpunkt: Erfolgreiche Reparatur des Knochens, bewertet anhand der Quote der Revisionsoperationen aufgrund eines Versagens des Ersatzmaterials.

Leistungsbezogene Endpunkte: Knochenumbau, Wohlbefinden und Zufriedenheit der Patienten, Benutzerfreundlichkeit und Zufriedenheit der Chirurgen.

Sicherheitsbezogene Endpunkte: Unerwünschte Ereignisse werden während der Studie dokumentiert und danach kategorisiert, ob sie schwerwiegend sind und ob sie mit dem Produkt von TEKNIMED in Zusammenhang stehen.

Patienten und Verfahren:

Ergebnisse: Eine erste Zwischenanalyse wurde im Juli 2021 durchgeführt. Zu diesem Zeitpunkt waren 38 Patienten (mittleres Alter 52,3 Jahre, min. 17 – max. 82 Jahre) retrospektiv aufgenommen worden. Ätiologien waren: 21 Frakturen, 9 Arthrosen, 3 Operationen zur Materialentfernung, 2 Knochenschwunde, 1 Skoliose, 1 Fraktur/Dislokation, 1 mangelnde Heilung, davon 26 mit traumatischem, 8 mit degenerativem, 1 degenerativem/traumatischem, 1 tumoralen, 2 Dysplasie-Ursprung. Die Lokalisation der Knochenverletzungen war mehrfach: Knie (n=17), Schulter (n=8), Hüfte (n=3), Handgelenk (n=3), Knöchel (n=3), Wirbelsäule (n=2), Arm (n=1), Ellenbogen (n=1) und Fuß (n=1).

Perioperativ wurde CERAFORM® allein eingesetzt und direkt im Knochendefekt angewendet. Die Füllphase wurde als „einfach" eingestuft und der Umgang bzw. die Benutzerfreundlichkeit 100 % (n=38) der Verfahren als „gut". Es wurden keine perioperativen Komplikationen gemeldet

Postoperative Ergebnisse:

Schmerzen: Vor der Operation berichteten alle Probanden über Schmerzen, mit einem mittleren Wert von 6,9 ±2,96 auf einer VAS-Skala von 0 bis 10. Bei einer kurzfristigen FU (1,7 Monate ±1,24) sinkt der Schmerzpegel auf durchschnittlich 1,2 ±1,16. Bei einer mittelfristigen FU (13,2 Monate ±6,17) sank der Schmerzpegel auf durchschnittlich 0,2 ±0,6.

Wohlbefinden: Die Patienten weltweit waren mir ihrer Operation zufrieden (95 %) und berichteten hauptsächlich über eine Verbesserung (89 %) oder Stabilität (5 %) ihres Gesundheitszustands bei einer mittelfristigen FU.

Röntgenbilder: Die Röntgenaufnahmen zeigten, dass bei der FU-Halbzeit die Knochenregeneration bei allen Patienten vollständig war und keine Bilder einer Osteolyse beobachtet wurden (außer bei 1 Patienten, der eine Knochennekrose in der Nähe der transplantierten Zone hatte, aber nicht mit CERAFORM® in Zusammenhang stand).

Sicherheit: Es wurden 5 „schwere" unerwünschte Ereignisse gemeldet, die alle auf eine Infektion zurückzuführen sind, verdächtigt oder definitiv. Alle Patienten wurden ins Krankenhaus eingeliefert. 3 Patienten benötigten eine erneute Operation: entweder „Waschen" an der Infektionsstelle oder Entfernung von Prothesen oder Entfernung von chirurgischem Material. 1 Patient wurde lokal mit Medikamenten behandelt. 1 Patient, der eine nicht bestätigte vermutete Infektion aufwies, wurde nach Hause zurückgebracht.

Es wurden 2 „nicht schwerwiegende" unerwünschte Ereignisse gemeldet: 1 Patient mit chronischer fistelartiger Osteitis wurde mit Medikamenten behandelt und 1 Patient mit gelegentlichen postoperativen Schmerzen musste nicht zusätzlich behandelt werden.

Alle unerwünschten Ereignisse wurden als „nicht in Zusammenhang" mit CERAFORM® eingestuft. In 4 Fällen wurde der Zusammenhang mit dem Verfahren als „möglich" und in 3 Fällen als „wahrscheinlich" eingestuft.

Schlussfolgerung: Diese mittelfristige Ergebnisanalyse zeigt, dass CERAFORM® ein effektives und sicheres Produkt ist, das in Verfahren eingesetzt werden kann, bei denen eine Füllung mit einem Knochenersatzmaterial erforderlich ist.

6. Potenzielle therapeutische Alternativen

Knochentransplantation ist erforderlich, wenn die Größe des zu rekonstruierenden Hohlraums wichtig ist oder wenn das Risiko besteht, dass der Knochenwiederaufbau zu langsam erfolgt (verzögerte Verbindung, Krankheit, älterer Patient…). Es gibt mehrere Kategorien von Knochentransplantaten, die eine Vielzahl von Materialien, Materialquellen und Herkünften umfassen, wie z. B.:

- Autotransplantate (58 % der Knochentransplantate), die aus dem eigenen Knochengewebe des Patienten entnommen werden, in der Regel aus dem Beckenkamm,
- Allotransplantate (34 % der Knochentransplantate), die aus gefrorenen Knochen von menschlichen Leichen gewonnen werden,
- Xenotransplantate, die von einem Individuum entnommen und in ein anderes Individuum einer anderen Spezies transplantiert werden. Die üblichen verfügbaren Xenotransplantate stammen aus Korallen, Schweinen oder Rindern.

Alle diese Transplantate liefern gute klinische Ergebnisse, aber für den Patienten unterliegen sie dem Risiko einer Immunreaktion, die zu einer akuten Entzündung und einer Infektion am Ort der Entnahme des Transplantats führen kann. Synthetische Knochenersatzmaterialien, vollständig biokompatibel, wurden entwickelt, um diese Art von unerwünschten Ereignissen zu vermeiden.

Therapeutische Alternativen	**Vorteile für den Patienten**	**Risiken für den Patienten**
Natürliche Knochentransplantate		
Autotransplantat	Kein Risiko einer Immunreaktion Gute osteoinduktive Eigenschaften	Hohes Risiko von Komplikationen an der Entnahmestelle
Allotransplantat	Geringes Risiko einer Immunreaktion Keine Morbidität an der Entnahmestelle	Geringe osteoinduktive Eigenschaften
Xenotransplantat	Kein Risiko von Komplikationen an der Entnahmestelle	Risiko einer Immunreaktion Schlechte osteoinduktive Eigenschaften
Synthetisches Knochenersatzmaterial		
Biphasisches Kalziumphosphat	Kein Risiko einer Entzündungsreaktion Gute osteokonduktive Eigenschaften	Keine osteoinduktiven Eigenschaften Keine mechanischen Eigenschaften
Hydroxyapatit	Biokompatibilität, keine Toxizität, keine Antigenität, Osteokonduktion	Keine osteoinduktiven Eigenschaften Keine mechanischen Eigenschaften
Tricalciumphosphat	Kein Risiko einer Entzündungsreaktion Gute osteokonduktive Eigenschaften	Keine osteoinduktiven Eigenschaften Keine mechanischen Eigenschaften
Calciumsulfat	Kein Risiko einer Entzündungsreaktion Gute osteokonduktive Eigenschaften	Keine osteoinduktiven Eigenschaften Keine mechanischen Eigenschaften

In der Literatur wurde kein eindeutiger Konsens darüber erzielt, welches Transplantat bei welchem Knochendefekt mehr indiziert ist. Die Wahl liegt beim Chirurgen, der den Gesundheitszustand des Patienten (Allergien, Risiko einer Entzündungsreaktion...), die Form (chirurgische Osteotomie, Knochenzystenkürettage...) und die Größe (großer oder kleiner Defekt) des Knochendefekts oder die Art der Verwendung (Füllung eines Knochenhohlraums, Füllung eines Cage) des Transplantats in Betracht zieht.

7. Vorgeschlagenes Profil und Training für Benutzer

Medizinprodukte dürfen nur in einem entsprechenden Umfeld und von qualifiziertem klinischen Personal mit fundierten Kenntnissen und Beherrschung der Anwendung und Aufbereitungstechniken von biphasischen synthetischen Knochenersatzmaterialien wie CERAFORM® verwendet werden. Dieses Produkt ist ein gebrauchsfertiges Produkt. Die Aufbereitungstechnik ist in der beiliegenden Gebrauchsanweisung erläutert. Qualifizierte Händler können auch Ratschläge zur Verwendung geben. Der Kliniker trägt die Verantwortung für jegliche Komplikationen oder Folgeschäden, die aus einer falschen Indikation oder Operationstechnik, einer unangemessenen Verwendung der Produkte und/oder einer Nichtbeachtung der in der Gebrauchsanweisung enthaltenen Sicherheitshinweise resultieren können. Weder der Hersteller noch der qualifizierte Händler können für solche Komplikationen haftbar gemacht werden.

8. Verweis auf alle harmonisierten Standards und angewendeten CS

Standardreferenz	**Standardrevision**	**Standardtitel**	**Anwendbarkeit**
Allgemeine Standards			
EN ISO 13485	2016 AC:2018	Medizinprodukte – Qualitätsmanagementsysteme – Anforderungen für regulatorische Zwecke	Vollständig, wann immer zutreffend.
EN ISO 14630	2012	Nicht aktive chirurgische Implantate – Allgemeine Anforderungen	Vollständig, wann immer zutreffend.
EN ISO 14971	2019	Medizinprodukte – Anwendung des Risikomanagements auf Medizinprodukte	Vollständig, wann immer zutreffend.
EN ISO 14155	2021	Klinische Überprüfung von Medizinprodukten für Menschen — Gute klinische Praxis	Vollständig, wann immer zutreffend.
EN 62366	2015 A1:2020	Medizinprodukte – Anwendung der Gebrauchstauglichkeit auf Medizinprodukte	Vollständig, wann immer zutreffend.

> Produkt

ISO 13779-3	2018 A1:2021	Chirurgische Implantate — Hydroxyapatit — Teil 3: Chemische Analyse und Charakterisierung des Kristallinitätsverhältnisses und der Phasenreinheit	Vollständig, wann immer zutreffend.
ASTM F 1088	2018	Standardspezifkation für Beta-Tricalciumphosphat für chirurgische Implantate	Vollständig, wann immer zutreffend.
ASTM F 1185	2003	Standardspezifikation für die Zusammensetzung von Hydroxylapatit für chirurgische Implantate	Vollständig, wann immer zutreffend.

> Biokompatible Standards

EN ISO 10993-1	2020	Biologische Evaluation von Medizinprodukten – Teil 1: Bewertung und Prüfung innerhalb eines Risikomanagementprozesses	Vollständig, wann immer zutreffend.
EN ISO 10993-2	2006	Biologische Evaluation von Medizinprodukten – Teil 2: Tierschutzanforderungen	Vollständig, wann immer zutreffend.
EN ISO 10993-5	2009	Biologische Evaluation von Medizinprodukten – Teil 5: Tests hinsichtlich In-vitro-Zytotoxizität	Vollständig, wann immer zutreffend.
EN ISO 10993-10	2013	Biologische Evaluation von Medizinprodukten – Teil 10: Tests bezüglich Reizung und Hautsensibilisierung	Vollständig, wann immer zutreffend.
EN ISO 10993-11	2018	Biologische Evaluation von Medizinprodukten – Teil 11: Tests bezüglich systemische Toxizität	Vollständig, wann immer zutreffend.
EN ISO 10993-12	2021	Biologische Evaluation von Medizinprodukten – Teil 12: Probenvorbereitung und Referenzmaterialien	Vollständig, wann immer zutreffend.
EN ISO 10993-17	2009	Biologische Evaluation von Medizinprodukten – Teil 17: Festlegung zulässiger Grenzwerte für lösliche Substanzen	Vollständig, wann immer zutreffend.
EN ISO 10993-18	2020	Biologische Evaluation von Medizinprodukten – Teil 18: Chemische Charakterisierung von Materialien	Vollständig, wann immer zutreffend.
EN ISO 10993-23	2021	Biologische Evaluation von Medizinprodukten – Teil 23: Tests bezüglich Reizung	Vollständig, wann immer zutreffend.

> Kennzeichnungs- und Verpackungsstandards

EN ISO 14698-1	2003	Reinräume und zugehörige kontrollierte Umgebungen – Biokontaminationskontrolle – Teil 1: Allgemeine Prinzipien und Methoden	Vollständig, wann immer zutreffend.
EN 556-1	2001 AC: 2006	Sterilisation von Medizinprodukten. Anforderungen an Medizinprodukte, die als „STERIL“ gekennzeichnet werden sollen. Teil 1: Anforderungen an endsterilisierte Medizinprodukte	Vollständig, wann immer zutreffend.
EN 868-5	2018	Verpackungen für in der Endverpackung zu sterilisierende Medizinprodukte — Teil 5: Siegelfähige Klarsichtbeutel und -schläuche aus porösen Materialien und Kunststoff-Verbundfolie - Anforderungen und Prüfverfahren	Vollständig, wann immer zutreffend.
EN ISO 11607-1	2020	Verpackungen für in der Endverpackung zu sterilisierende Medizinprodukte — Teil 1: Anforderungen an Materialien, Sterilbarrieresysteme und Verpackungssysteme – Änderung 1	Vollständig, wann immer zutreffend.
EN ISO 11607-2	2020	Verpackungen für in der Endverpackung zu sterilisierende Medizinprodukte — Teil 2: Validierungsanforderungen für Umform-, Siegel- und Montageprozesse – Änderung 1	Vollständig, wann immer zutreffend.
ISO 15223 -1	2021	Medizinprodukte. Bei Etiketten von Medizinprodukten zu verwendende Symbole, Kennzeichnung und bereitzustellende Informationen. Allgemeine Anforderungen	Vollständig, wann immer zutreffend.
EN ISO 20417	2021	Medizinprodukte — Vom Hersteller bereitzustellende Informationen	Vollständig, wann immer zutreffend.
ASTM D 4169	2016	Standardpraxis für Leistungstests von Versandbehältern und -systemen	Vollständig, wann immer zutreffend.
ASTM D 4332	2014	Standardpraxis für die Konditionierung von Behältern, Verpackungen oder Verpackungskomponenten zum Testen.	Vollständig, wann immer zutreffend.
ASTM D 4728	2017	Standardtestverfahren für zufällige Vibrationsprüfungen von Versandbehältern	Vollständig, wann immer zutreffend.
ASTM D 5276	2019	Standardtestverfahren für den Falltest beladener Behälter im freien Fall	Vollständig, wann immer zutreffend.
ASTM D 999	2008	Standardtestverfahren für die Vibrationsprüfung von Versandbehältern	Vollständig, wann immer zutreffend.
ASTM F 1929	2015	Standardtestverfahren zum Nachweis von Siegellecks in porösen medizinischen Verpackungen durch Farbstoffeindringung	Vollständig, wann immer zutreffend.
ASTM F 88	2015	Standardtestverfahren für die Siegelfestigkeit von flexiblen Barrierematerialien	Vollständig, wann immer zutreffend.

ASTM F1980	2016	Standardhandbuch für die beschleunigte Alterung von Sterilbarrieresystemen für Medizinprodukte	Vollständig, wann immer zutreffend.
ASTM D642	2020	Standardtestverfahren zur Bestimmung der Druckfestigkeit von Versandbehältern, Komponenten und Ladeeinheiten 1.	Vollständig, wann immer zutreffend.
> Mikrobiologische Standards			
EN ISO 11737-1	2018	Sterilisation von Medizinprodukten — Mikrobiologische Verfahren – Teil 1: Bestimmung einer Population von Mikroorganismen auf Produkten	Vollständig, wann immer zutreffend.
EN ISO 11737-2	20209	Sterilisation von Medizinprodukten — Mikrobiologische Verfahren – Teil 2: Sterilitätstests, die bei der Definition, Validierung und Aufrechterhaltung eines Sterilisationsprozesses durchgeführt werden.	Vollständig, wann immer zutreffend.
EN ISO 11138-1	2017	Sterilisation von Gesundheitsprodukten – Biologische Indikatoren – Teil 1: Allgemeine Anforderungen	Vollständig, wann immer zutreffend.
> Sterilisationsstandards			
EN ISO 11137-1	2015 A2:2019	Sterilisation von Gesundheitsprodukten – Bestrahlung – Teil 1: Anforderungen an die Entwicklung, Validierung und Routinekontrolle eines Sterilisationsprozesses für Medizinprodukte.	Vollständig, wann immer zutreffend.
EN ISO 11137-2	2015	Sterilisation von Gesundheitsprodukten – Bestrahlung – Teil 2: Ermittlung der Sterilisationsdosis	Vollständig, wann immer zutreffend.
EN ISO 11137-3	2017	Sterilisation von Gesundheitsprodukten – Bestrahlung – Teil 3: Anleitung zu Aspekten der Dosimetrie	Vollständig, wann immer zutreffend.

9. Revisionsverlauf

Revision	Ausstellungsdatum	Beschreibung der Änderung	Von der benannten Stelle validierte Revision
1,0	22. JULI 2021	Erstellung	☐ Ja ☒ Nein
1,1	SEP 2021	Korrekturen nach der 1. Klinischen Prüfung der MDR-Datei (SMO: 3090169)	☐ Ja, Sprache: Englisch ☒ Nein
1,2	JAN 2022	Korrekturen nach der 2. Klinischen Prüfung der MDR-Datei (SMO: 3090169)	☐ Ja, Sprache: Englisch ☒ Nein
1,3	FEB 2022	Korrekturen nach der 3. Klinischen Prüfung der MDR-Datei (SMO: 3090169)	☐ Ja, Sprache: Englisch ☒ Nein
1,4	MAY 2022	Korrekturen nach der 1. Klinischen Kontrollprüfung der MDR-Datei (SMO: 3090169)	☒ Ja, Sprache: Englisch ☐ Nein
1,5	JUL 2022	Ergänzung von Referenzen für HYDROSUB®	☐ Ja, Sprache: Englisch ☒ Nein
1,6	JUL 2022	Ergänzung der Menge (2,5 cm^3) für die Referenz der Stäbchen	☐ Ja, Sprache: Englisch ☐ Nein

Eine Zusammenfassung der Sicherheit und klinischen Leistung des Produkts für Patienten wird auf der nächsten Seite zur Verfügung gestellt.

ZUSAMMENFASSUNG der SICHERHEIT und KLINISCHEN LEISTUNG

(SSCP – SUMMARY of SAFETY and CLINICAL PERFORMANCE)

für LAIEN

CERAFORM®

und dessen Eigenmarke HYDROSUB®

ZUSAMMENFASSUNG der SICHERHEIT und KLINISCHEN LEISTUNG (SSCP – SUMMARY of SAFETY and CLINICAL PERFORMANCE) für PATIENTEN

CERAFORM®

und dessen Eigenmarke HYDROSUB®

Diese Zusammenfassung der Sicherheit und klinischen Leistung (SSCP) ist dazu bestimmt, der Öffentlichkeit Zugang zu einer aktualisierten Zusammenfassung der wichtigsten Aspekte der Sicherheit und klinischen Leistung des Produkts zu bieten. Die nachstehenden Informationen sind für Patienten oder Laien bestimmt. Eine ausführlichere Zusammenfassung der Sicherheit und klinischen Leistung für medizinisches Fachpersonal befindet sich im ersten Teil dieses Dokuments.

Die SSCP ist nicht dazu bestimmt, allgemeine Ratschläge zur Behandlung einer Erkrankung zu geben. Bitte kontaktieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie Fragen zu Ihrem Gesundheitszustand oder zur Verwendung des Produkts bezüglich Ihrer Situation haben. Diese SSCP ist nicht dazu bestimmt, einen Implantationsausweis oder die Gebrauchsanweisung zu ersetzen, um Informationen zur sicheren Verwendung des Produkts bereitzustellen.

1. Produktidentifikation und allgemeine Informationen

1.1. Handelsname des Produkts: **CERAFORM®**

Das Medizinprodukt hat außerdem die folgenden Eigenmarken:

Name des Unternehmens	Name der Eigenmarke
TEKNIMED	HYDROSUB

1.2. Name und Anschrift(en) des Herstellers:

TEKNIMED S.A.S.		
Hauptsitz 8, rue du Corps Franc-Pommiès 65500 Vic en Bigorre Frankreich	*Produktion und Fertigungsstätten* 11–12, rue d'Apollo – ZI de Montredon 31240 L'Union Frankreich	*Vertriebsstandort (Etikettierung)* ZI de la Herray 65500 Vic en Bigorre Frankreich

1.3. Basis-UDI-DI: **376017704B08D8**

1.4. Jahr der erstmaligen CE-Kennzeichnung des Produkts: **1998**

			Artikelnummern	
Bezeichnung	**Größe**	**Menge**	**CERAFORM®**	**HYDROSUB®**
Granulat	3 x 3 x 3 mm	5 cm^3	T804402	HS804402
		10 cm^3	T804405	HS804405
		15 cm^3	T804407	HS804407
		20 cm^3	T804410	HS804410
		30 cm^3	T804415	HS804415
	6 x 6 x 6 mm	15 cm^3	T804507	HS804507
		30 cm^3	T804515	HS804515
Stäbchen	5 x 5 x 20 mm	2,5 cm^3	T807104	HS807104
Keile	8°	1	T803008	HS803008
	10°	1	T803010	HS803010
	12°	1	T803012	HS803012

2. Bestimmungsgemäße Verwendung des Produkts

2.1. Verwendungszweck:

CERAFORM® ist ein künstliches Material, das die natürliche Knochenmineralzusammensetzung und -Struktur nachahmt. Es ist zur Füllung von Knochenlücken oder Defekten und zur Unterstützung der Knochenregeneration in der orthopädischen oder Wirbelsäulenchirurgie vorgesehen.

2.2. Indikation(en) und vorgesehene Patientengruppen

CERAFORM® ist für das Füllen von Knochenhohlräumen oder Defekten indiziert. Diese Defekte können operativ, zum Beispiel nach der Kürettage eines Knochentumors oder einer Zyste oder nach der Fusion zweier Knochen oder traumatisch zum Beispiel nach dem unbeabsichtigten Bruch einer Gliedmaßen entstehen. CERAFORM® gibt es in verschiedenen Größen, die an die Größe des zu füllenden Hohlraums angepasst werden können. Granulat kann zum Beispiel bei tumorösen oder gutartigen Knochenzysten (Schulter, Hüfte, Knie, Fuß), Frakturen (Schulter, Knie), Osteotomien (Knie) und Wirbelsäulenfusionen verwendet werden. Stäbchen und Keile können bei Knie- oder Schulterbrüchen eingesetzt werden.

CERAFORM® bietet keinen mechanischen Widerstand und kann nicht zur Sicherung der Stabilität der Knochenstruktur eingesetzt werden. Bei großen Defekten sollten zusätzliche Materialien, wie Platten oder Schrauben, verwendet werden, um die Traglast des Knochens zu unterstützen.

CERAFORM® ist für diese Populationen nicht ausreichend klinisch nachgewiesen und ist bei pädiatrischen Patienten, stillenden oder schwangeren Frauen nicht indiziert.

2.3. Kontraindikationen

- Anwendungen, die nicht im Abschnitt „INDIKATIONEN“ genannt sind
- Behandlung großer Knochendefekte, die die Stabilität der Knochenstruktur beeinträchtigen könnten, ohne ein mechanisches Stabilisierungssystem (wie Platten, Schrauben, Nägel, Cages) einzusetzen
- Patienten, die anfällig für allergische Reaktionen auf einen der Produktbestandteile sind

Aufgrund nicht ausreichender klinischer Nachweise ist CERAFORM® bei pädiatrischen Patienten, stillenden oder schwangeren Frauen kontraindiziert.

3. Produktbeschreibung

CERAFORM® ist ein festes schwammähnliches Implantat, das große Poren zur Besiedlung durch Knochenzellen bietet. Es besteht aus synthetischen Komponenten, die denen des Knochens ähneln: Beta-Tricalciumphosphat und Hydroxyapatit. Seine Poren formen ein internes Netzwerk und bilden die Struktur des menschlichen Spongiosa nach.
Nachdem CERAFORM® in den Knochenhohlraum oder die Knochenlücke platziert wurde, wird es während des natürlichen Knochenreparaturprozesses (Knochenumbau) resorbiert und wird schrittweise durch nativen Knochen ersetzt.

Mit CERAFORM® kann die Integrität des Knochens wiederhergestellt werden und führt so zu einer Linderung der Schmerzen und einer Verbesserung der Lebensqualität der Patienten. CERAFORM® ist in mehreren Größen erhältlich, damit es an die Besonderheiten jedes Defekts angepasst werden kann.



Bilder von CERAFORM®. Von links nach rechts: Granulat, Stäbchen, Keile

CERAFORM® sollte nach mindestens 2 Jahren vollständig absorbiert sein. Die Lebensdauer hängt vom Umfang des Defekts, der Indikation und dem physiologischen Zustand des Patienten ab. Das Produkt ist nicht dazu vorgesehen, entfernt zu werden und es muss nicht gewartet werden, es sei denn, eine medizinische Komplikation würde eine Operation erfordern.

4. Risiken und Warnungen

Kontaktieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie glauben, dass Sie Nebenwirkungen im Zusammenhang mit diesem Produkt oder seiner Verwendung haben, oder wenn Sie sich über Risiken Sorgen machen. Dieses Dokument ist nicht dazu bestimmt, bei Bedarf eine Beratung durch Ihren Arzt zu ersetzen.

4.1. Verbleibende Risiken und unerwünschte Wirkungen

- In einigen Fällen von großflächigen Defekten in der Nähe eines Gelenks wurde eine temporäre eingeschränkte Beweglichkeit des Gelenks festgestellt.
- In einigen Fällen von Tibia-Augmentation (Osteotomie) wurde über interne Frakturen von Keilen berichtet, ohne Auswirkungen auf die Knochenkonsolidierung.
- Es wurden einige Fälle von unvollständiger Knochenrekonstruktion beobachtet, ohne Auswirkungen auf den Patienten.
- Postoperative Fraktur aufgrund der Implantation des Produkts an einer lasttragenden Stelle des Körpers (z. B. im Knie), ohne ein mechanisches Stabilisierungssystem (Platte, Schraube oder Nagel) zur Unterstützung der Belastung, was möglicherweise eine zweite Operation erforderlich macht.
- Auch wenn in der Literatur oder bei klinischen Studien keine Fälle von Schmerzen, Infektionen oder Entzündungen im Zusammenhang mit CERAFORM® berichtet wurden, stellen diese Komplikationen dennoch inhärente Risiken für jeden chirurgischen Eingriff dar. Allerdings wurden in klinischen Studien einige Fälle von Infektionen, chronischer fistelartiger Osteitis, Schmerzen, Osteolyse oder fusiformer Fingerschwellung berichtet, die nicht mit CERAFORM®, sondern mit dem chirurgischen Verfahren zusammenhängen.

4.2. Warnungen und Vorsichtsmaßnahmen

Für Patienten gelten keine Warnungen und Vorsichtsmaßnahmen, da dieses Produkt nur für die Verwendung durch medizinisches Fachpersonal bestimmt ist.

4.3. Zusammenfassung aller Sicherheitsmaßnahmen (FSCA), falls zutreffend.

Seit der Markteinführung von CERAFORM® wurden keine FSCA mehr veröffentlicht.

5. Zusammenfassung der klinischen Bewertung und der klinischen Nachbeobachtung nach dem Inverkehrbringen

5.1. Klinischer Hintergrund

Synthetisches Knochenersatzmaterial wurde vor mehr als 50 Jahren entwickelt, um eine Alternative zu Knochentransplantaten aus menschlichen oder tierischen Quellen zu bieten, die eine Infektion oder eine Entzündungsreaktion induzieren können. CERAFORM® ist ein bekanntes und bewährtes Produkt, das schon mehr als 22 Jahre verkauft wird. Eine lange Geschichte der Überwachung der Sicherheit seit Markteinführung hat bewiesen, dass keine signifikanten Risiken vorliegen.

In der wissenschaftlichen Literatur wurden 4 Artikel über klinische und radiologische Ergebnisse von CERAFORM® veröffentlicht. Insgesamt berichten diese Publikationen über die Ergebnisse von 129 Patienten, die von einer Knochenhohlraumfüllung mit CERAFORM® profitiert haben.
In der ersten Serie, 24 bis 60 Monate nach der Operation, konnten alle Patienten bis auf 1 (d.h. 33 Patienten) ihre täglichen beruflichen Tätigkeiten uneingeschränkt ausüben. 2 Patienten berichteten von gelegentlichen leichten Schmerzen nach sportlichen Aktivitäten, benötigten jedoch keine Analgetika. Auf Röntgenbildern ist zu sehen, dass alle Knochendefekte allmählich heilen. Alle berichteten Komplikationen dieser Studie waren geringfügig und standen nicht in Zusammenhang mit dem Ersatzmaterial an sich.
In einer anderen Studie mit 43 Patienten, die für fünf Jahre nachbeobachet wurden, war die radiologische Evolution bei allen Patienten ähnlich, mit perfekter Materialverträglichkeit, ohne lokale Nebenwirkungen und guter Knochenersatzintegration. Keine lokale Entzündung, keine künstliche oder tiefe Sepsis wurden beobachtet.
Vier Jahre später berichtete eine weitere Studie über die Ergebnisse von 32 Patienten bei einer durchschnittlichen Nachbeobachtungszeit von 4 Jahren. Die radiologische Nachbeobachtung zeigte, dass die CERAFORM® Inkorporation mit der Zeit nach der Implantation stetig zunimmt. Es wurden einige Komplikationen berichtet: minimale Einschränkung des Bewegungsbereichs, längere seröse Drainage, anhaltende fusiforme Fingerschwellung, Keloidnarbe, klinische Diskrepanz zwischen der Länge der oberen Extremitäten und lokales Rezidiv eines Tumors der proximalen Tibia.
Einige Jahre später wurden in einem anderen Artikel die Ergebnisse einer Serie von 20 Patienten berichtet. Zum Zeitpunkt der abschließenden Nachsorge waren alle Patienten bis auf 1 zufrieden. Sie hatten ihre täglichen Aktivitäten ohne Schmerzen und mit einem guten Bewegungsumfang der Schulter wieder aufgenommen. Die radiologische Heilung des Defekts wurde zwischen 4 und 10 Monaten nach der Operation beobachtet.
Die Schlussfolgerungen der Autoren dieser Artikel bestätigen die klinische und radiologische Leistung und Sicherheit der Anwendung von CERAFORM® bei Füllungen von Knochenholräumen.

5.2. Klinische Beweise für die CE-Kennzeichnung

CERAFORM® wurde erstmals 1998 CE-gekennzeichnet und auf den Markt gebracht. Zu dieser Zeit basierte die klinische Evidenz auf der Äquivalenz von CERAFORM® mit einem anderen bereits auf dem Markt befindlichen Produkt. Seitdem führte Teknimed 3 klinische Studien durch, um zunächst die Wirksamkeit und Sicherheit der Anwendung von CERAFORM® zu beurteilen und anschließend zu bestätigen.

A) 2008 wurde eine erste klinische Datenerhebung durchgeführt.

25 Patienten (15 Frauen, 10 Männer, mittleres Alter 47,96), die sich einer orthopädischen Operation mit CERAFORM® unterzogen hatten, wurden eingeschlossen. Die Indikationen lauteten: 15 Wirbelsäulenarthrodese, 3 Knochenzysten, 2 Kniearthrodese, 1 Hüftrevision, 1 Fusion des Sprung-/Fersenbeins, 1 subtalare Fusion, 1 Osteotomie, 1 Skoliose.

12 bis 16 Monate nach der Operation zeigten die Röntgenkontrollen eine gute Integration von CERAFORM®, eine gute Knochenrekonstruktion und onsolidierung bei allen Patienten. Kein Patient zeigte eine akute Entzündungsreaktion oder Infektion. Diese Studie lieferte klinische Beweise für die Wirksamkeit von CERAFORM® bei der Rekonstruktion von Knochendefekten beim Menschen.

b) 2018 wurde eine zweite klinische Folgestudie durchgeführt.

49 Patienten mit einer posterolaterale Wirbelsäulenfusion (mittleres Alter 64,5) und 52 Patienten mit einer orthopädischen Operation (mittleres Alter 55,1) waren eingeschlossen: 50 tibiale Osteotomien, 1 Tumor der distalen Ulna und 1 distale Femurfraktur.

In der Wirbelsäulengruppe wurde beim Nachsorgetermin (1 – 33 Monate nach der Operation) bei allen Patienten eine Kondensation der Implantate und eine gute Integration des Knochenersatzmaterials beobachtet. Es wurde keine Resorption des Ersatzmaterials und keine Osteolyse beobachtet.

In der orthopädischen Gruppe wurde beim Nachsorgetermin (4 – 47 Monate nach der Operation) bei 75 % der Patienten eine Knochenkonsolidierung beobachtet. Bei 5 Patienten (10 %) wurde eine Knochenzerstörung beobachtet, von denen 2 eine Zerstörung des Transplantats aufwiesen.

Von der Operation bis zum letzten Nachsorgetermin wurden in keiner der beiden Gruppen Komplikationen oder unerwünschte Ereignisse gemeldet.

c) Seit 2020 führt Teknimed derzeit eine dritte klinische Folgestudie zu CERAFORM® durch.

Eine erste Analyse der gesammelten Daten wurde im Juli 2021 durchgeführt. Zu diesem Zeitpunkt waren 38 Patienten (Durchschnittsalter 52 Jahre) eingeschlossen. Ätiologien waren: 21 Frakturen, 9 Arthrosen, 3 Operationen zur Materialentfernung, 2 Knochenschwunde, 1 Skoliose, 1 Fraktur/Dislokation, 1 mangelnde Heilung. Die Lokalisation der Knochenverletzungen war mehrfach: Knie (n=17), Schulter (n=8), Hüfte (n=3), Handgelenk (n=3), Knöchel (n=3), Wirbelsäule (n=2), Arm (n=1), Ellenbogen (n=1) und Fuß (n=1).

Während der Operation wurde CERAFORM® allein eingesetzt und direkt im Knochendefekt angewendet. Die Füllphase wurde vom Kliniker als „einfach“ eingestuft und der Umgang bzw. die Benutzerfreundlichkeit 100 % der Verfahren als „gut“. Während der Operationen wurden keine Komplikationen berichtet.

Postoperative Ergebnisse:

Schmerzen: Vor der Operation meldeten alle Probanden Schmerzen mit einem durchschnittlichen Niveau von 7 auf einer Skala von 10 (0 = keine Schmerzen, 10 = höchste Schmerzstufe). 2 Monate nach der Operation sinkt der Schmerzpegel auf durchschnittlich 1,2/10. Nach etwa 1 Jahren sank das Schmerzniveau immer noch auf durchschnittlich 0,2/10.

Wohlbefinden: 95 % der Patienten waren mit ihrer Operation zufrieden, und 89 % von ihnen berichteten über eine Verbesserung ihres Gesundheitszustands bei einer mittelfristigen FU.

Auf Röntgenaufnahmen war 1 Monat nach der Operation die Knochenregeneration bei allen Patienten vollständig und es wurden keine Bilder einer Knochenzerstörung (Osteolyse) beobachtet (außer bei 1 Patienten, der eine Knochennekrose in der Nähe der transplantierten Zone hatte, die aber nicht mit CERAFORM® in Zusammenhang stand).

Sicherheit: Es wurden 5 „schwere“ unerwünschte Ereignisse gemeldet, die alle auf eine vermutete oder definitive Infektion zurückzuführen sind. Alle Patienten wurden erneut operiert: 3 für ein „Waschen“ der entsprechenden Stelle und die Entfernung von Prothesenmaterial; 1 für ein „Waschen“ der entsprechenden Stelle ohne zusätzliche Maßnahme; 1 Patient, der eine nicht bestätigte vermutete Infektion aufwies, wurde nach Hause zurückgebracht.

Es wurden 2 „nicht schwerwiegende“ unerwünschte Ereignisse gemeldet: 1 Patient mit einer chronischen Knochenentzündung (fistelartige Osteitis) wurde mit Medikamenten behandelt und 1 Patient mit gelegentlichen postoperativen Schmerzen musste nicht zusätzlich behandelt werden.

Alle unerwünschten Ereignisse standen nicht im Zusammenhang mit CERAFORM®, waren aber möglicherweise (in 4 Fällen) oder wahrscheinlich (in 3 Fällen) mit dem chirurgischen Eingriff selbst verbunden.

Schlussfolgerung: Diese mittelfristige Ergebnisanalyse zeigt, dass CERAFORM® ein effektives und sicheres Produkt ist, das in Verfahren eingesetzt werden kann, bei denen eine Füllung mit einem Knochenersatzmaterial erforderlich ist.

5.3 Sicherheit

Teknimed führt kontinuierlich eine Überwachung nach dem Inverkehrbringen und klinische Nachkontrollen durch, um die Vorteile und Risiken der Verwendung von CERAFORM® zu dokumentieren und zu bewerten.
Vorteile für die Patienten sind eine Schmerzlinderung und eine Verbesserung ihres Gesundheitszustandes.
Hinsichtlich der Risiken sind die beiden identifizierten Restrisiken eine Sekundärfraktur aufgrund einer Implementierung an einer tragenden Stelle oder eine Allergie auf eine CERAFORM®-Komponente. Patienten, bei denen das Risiko einer Allergie gegen Calciumphosphat oder Hydroxyapatit besteht, sollten dies mit ihrem Chirurgen besprechen.
In Anbetracht des klinischen Nutzens in Bezug auf die Lebensqualität in Vergleich zu den damit verbundenen geringen Risiken wird das Gesamtnutzen-Risiko-Verhältnis der Anwendung von CERAFORM® für Patienten als akzeptabel angesehen.

6. Potenzielle therapeutische Alternativen

Knochentransplantation ist erforderlich, wenn die Größe des zu rekonstruierenden Bereichs wichtig ist oder wenn das Risiko besteht, dass der Knochenwiederaufbau zu langsam erfolgt (verzögerte Verbindung, Krankheit, älterer Patient…). Es gibt mehrere Kategorien von Knochentransplantaten, wie z. B.:

- Autotransplantate (58 % der Knochentransplantate), die aus dem eigenen Knochengewebe des Patienten entnommen werden, in der Regel aus dem Beckenkamm;
- Allotransplantate (34 % der Knochentransplantate), die aus gefrorenen Knochen von menschlichen Leichen gewonnen werden;
- Xenotransplantate, die von einem Individuum entnommen und in ein anderes Individuum einer anderen Spezies transplantiert werden. Die üblichen verfügbaren Xenotransplantate stammen aus Korallen, Schweinen oder Rindern.

Alle diese Transplantate liefern gute klinische Ergebnisse, bleiben aber dem Risiko einer Immunreaktion ausgesetzt, die zu akuten Entzündungsreaktionen führen kann, sogar bis zur Abstoßung des Transplantats. Synthetische Knochenersatzmaterialien, vollständig biokompatibel, wurden entwickelt, um diese Art von unerwünschten Ereignissen zu vermeiden.
Letztendlich gehört die Wahl der Art des zu verwendenden Transplantat dem Chirurgen. Dabei sind mehrere Faktoren zu berücksichtigen: Der Gesundheitszustand des Patienten (Allergien, Entzündungsrisiko…), die Form und Größe des Knochendefekts oder die Art der Indikation (Füllung eines Knochenhohlraums, Füllung eines Cage) des Transplantats.

7. Vorgeschlagenes Profil und Training für Benutzer

Medizinprodukte dürfen nur in einem entsprechenden Umfeld und von qualifiziertem klinischen Personal mit fundierten Kenntnissen und Beherrschung der Anwendung und Aufbereitungstechniken von biphasischen synthetischen Knochenersatzmaterialien wie CERAFORM® verwendet werden. Dieses Produkt ist gebrauchsfertig. Die Aufbereitungstechnik ist in der beiliegenden Gebrauchsanweisung erläutert. Qualifizierte Händler können auch Ratschläge zur Verwendung geben. Der Kliniker trägt die Verantwortung für jegliche Komplikationen oder Folgeschäden, die aus einer falschen Indikation oder Operationstechnik, einer unangemessenen Verwendung der Produkte und/oder einer Nichtbeachtung der in der Gebrauchsanweisung enthaltenen Sicherheitshinweise resultieren können. Weder der Hersteller noch der qualifizierte Händler können für solche Komplikationen haftbar gemacht werden.