

DIN EN ISO 10993-4



ICS 11.100.20

Ersatz für
DIN EN ISO 10993-4:2009-10

**Biologische Beurteilung von Medizinprodukten –
Teil 4: Auswahl von Prüfungen zur Wechselwirkung mit Blut
(ISO 10993-4:2017);
Deutsche Fassung EN ISO 10993-4:2017**

Biological evaluation of medical devices –
Part 4: Selection of tests for interactions with blood (ISO 10993-4:2017);
German version EN ISO 10993-4:2017

Évaluation biologique des dispositifs médicaux –
Partie 4: Choix des essais pour les interactions avec le sang (ISO 10993-4:2017);
Version allemande EN ISO 10993-4:2017

Gesamtumfang 93 Seiten

DIN-Normenausschuss Feinmechanik und Optik (NAFuO)

Nationales Vorwort

Dieses Dokument (EN ISO 10993-4:2017) wurde vom Technischen Komitee CEN/TC 206 „Biologische Beurteilung von Medizinprodukten“, dessen Sekretariat von DIN (Deutschland) gehalten wird, aus der Arbeit des Technischen Komitees ISO/TC 194 „Biological and clinical evaluation of medical devices“ übernommen.

Das zuständige deutsche Gremium ist der Arbeitsausschuss NA 027-02-12 AA „Biologische Beurteilung von Medizinprodukten“ im DIN-Normenausschuss Feinmechanik und Optik (NAFuO).

Für die in diesem Dokument zitierten internationalen und europäischen Dokumente wird im Folgenden auf die entsprechenden deutschen Dokumente hingewiesen:

ISO 3826-3	siehe	DIN EN ISO 3826-3
ISO 5840 (all parts)	siehe	DIN EN ISO 5840 (alle Teile)
ISO 7199	siehe	DIN EN ISO 7199
ISO 8637	siehe	DIN EN ISO 8637
ISO 10993 (all parts)	siehe	DIN EN ISO 10993 (alle Teile)
ISO 10993-1	siehe	DIN EN ISO 10993-1
ISO 10993-2	siehe	DIN EN ISO 10993-2
ISO/IEC 17025	siehe	DIN EN ISO/IEC 17025

Änderungen

Gegenüber DIN EN ISO 10993-4:2009-10 wurden folgende Änderungen vorgenommen:

- a) einige Definitionen wurden überarbeitet und neue Definitionen wurden hinzugefügt;
- b) die ursprünglichen Tabellen 1 und 2 wurden in einer einzigen neuen Tabelle 1 zusammengefasst, wobei die Prüfkategorien und Kopfzeilen neu organisiert wurden, um (1) die Prüfung der durch Werkstoff und mechanisch bedingten Hämolyse und (2) *In-vitro*- und *In-vivo*-Prüfungen zur Bewertung eines Thromboserisikos hervorzuheben und einzuschließen;
- c) die ursprünglichen Tabellen 3 und 4 wurden in einer einzigen neuen Tabelle 2 mit einer vereinfachten Auflistung von vorgeschlagenen und gebräuchlichsten Prüfungen zusammengefasst;
- d) Anhang B wurde aktualisiert, um nur die gebräuchlichsten Prüfungen zur Bewertung der Wechselwirkung mit Blut zu behandeln;
- e) ein neuer Anhang C wurde hinzugefügt, um das Thema der *In-vivo*-Thrombose und Verfahren zur Prüfung zu behandeln;
- f) Anhang D, zuvor Anhang C, Beurteilung der hämolytischen Eigenschaften von Medizinprodukten und deren Bestandteilen, wurde aktualisiert und enthält jetzt zusätzliche Angaben zur mechanisch bedingten Hämolyse;
- g) der neue Anhang E wurde hinzugefügt, um das Thema Komplementprüfung und die besten Prüfverfahren zu behandeln;

- h) die neuen Anhänge F und G wurden hinzugefügt, um weniger gebräuchliche Prüfungen, die zur Beurteilung von Wechselwirkungen mit Blut angewendet werden, bzw. Prüfungen, die nicht bei der präklinischen Beurteilung der Wechselwirkungen von Medizinprodukten mit Blut angewendet werden, darzulegen. Viele dieser Verfahren waren zuvor in Anhang B enthalten;
- i) geringfügige sprachliche Verbesserungen im gesamten überarbeiteten Dokument;
- j) die Literaturhinweise wurden nach gemeinsamen Interessengebieten neu organisiert und mit zusätzlichen und aktuelleren Literaturhinweisen aktualisiert.

Frühere Ausgaben

DIN EN 30993-4: 1994-06

DIN EN ISO 10993-4: 2003-03, 2007-06, 2009-10

Nationaler Anhang NA (informativ)

Literaturhinweise

DIN EN ISO 3826-3, *Kunststoffbeutel für menschliches Blut und Blutbestandteile — Teil 3: Blutbeutelssysteme mit integrierten Merkmalen*

DIN EN ISO 5840 (alle Teile), *Herz- und Gefäßimplantate — Herzklappenprothesen*

DIN EN ISO 7199, *Kardiovaskuläre Implantate und künstliche Organe — Blutgasaustauscher (Oxygenatoren)*

DIN EN ISO 8637, *Kardiovaskuläre Implantate und extrakorporale Systeme — Hämodialysatoren, Hämodiafilter, Hämofilter und Hämokonzentratoren*

DIN EN ISO 10993 (alle Teile), *Biologische Beurteilung von Medizinprodukten*

DIN EN ISO 10993-1, *Biologische Beurteilung von Medizinprodukten — Teil 1: Beurteilung und Prüfungen im Rahmen eines Risikomanagementsystems*

DIN EN ISO 10993-2, *Biologische Beurteilung von Medizinprodukten — Teil 2: Tierschutzbestimmungen*

DIN EN ISO /IEC 17025, *Allgemeine Anforderungen an die Kompetenz von Prüf- und Kalibrierlaboratorien*

Deutsche Fassung

Biologische Beurteilung von Medizinprodukten —
Teil 4: Auswahl von Prüfungen zur Wechselwirkung mit Blut
(ISO 10993-4:2017)

Biological evaluation of medical devices —
Part 4: Selection of tests for interactions
with blood
(ISO 10993-4:2017)

Évaluation biologique des dispositifs médicaux —
Partie 4: Choix des essais pour les interactions
avec le sang
(ISO 10993-4:2017)

Diese Europäische Norm wurde vom CEN am 4. Oktober 2017 angenommen.

Die CEN-Mitglieder sind gehalten, die CEN/CENELEC-Geschäftsordnung zu erfüllen, in der die Bedingungen festgelegt sind, unter denen dieser Europäischen Norm ohne jede Änderung der Status einer nationalen Norm zu geben ist. Auf dem letzten Stand befindliche Listen dieser nationalen Normen mit ihren bibliographischen Angaben sind beim CEN-CENELEC-Management-Zentrum oder bei jedem CEN-Mitglied auf Anfrage erhältlich.

Diese Europäische Norm besteht in drei offiziellen Fassungen (Deutsch, Englisch, Französisch). Eine Fassung in einer anderen Sprache, die von einem CEN-Mitglied in eigener Verantwortung durch Übersetzung in seine Landessprache gemacht und dem Management-Zentrum mitgeteilt worden ist, hat den gleichen Status wie die offiziellen Fassungen.

CEN-Mitglieder sind die nationalen Normungsinstitute von Belgien, Bulgarien, Dänemark, Deutschland, der ehemaligen jugoslawischen Republik Mazedonien, Estland, Finnland, Frankreich, Griechenland, Irland, Island, Italien, Kroatien, Lettland, Litauen, Luxemburg, Malta, den Niederlanden, Norwegen, Österreich, Polen, Portugal, Rumänien, Schweden, der Schweiz, Serbien, der Slowakei, Slowenien, Spanien, der Tschechischen Republik, der Türkei, Ungarn, dem Vereinigten Königreich und Zypern.



EUROPÄISCHES KOMITEE FÜR NORMUNG
EUROPEAN COMMITTEE FOR STANDARDIZATION
COMITÉ EUROPÉEN DE NORMALISATION

CEN-CENELEC Management-Zentrum: Avenue Marnix 17, B-1000 Brüssel

Inhalt

	Seite
Europäisches Vorwort.....	5
Anhang ZA (informativ) Zusammenhang zwischen dieser Europäischen Norm und den grundlegenden Anforderungen der abzudeckenden Richtlinie 93/42/EWG [Amtsblatt L 169].....	7
Anhang ZB (informativ) Zusammenhang zwischen dieser Europäischen Norm und den grundlegenden Anforderungen der abzudeckenden Richtlinie 90/385/EWG [Amtsblatt L 189].....	9
Vorwort.....	11
Einleitung	13
1 Anwendungsbereich.....	14
2 Normative Verweisungen	14
3 Begriffe	14
4 Abkürzungen	17
5 Arten der Medizinprodukte mit Blutkontakt (nach der Kategorisierung in ISO 10993-1)	18
5.1 Medizinprodukte ohne Blutkontakt	18
5.2 Produkte, die von außen mit dem Körperinneren in Kontakt kommen.....	19
5.2.1 Allgemeines.....	19
5.2.2 Produkte, die von außen mit dem Körperinneren in Kontakt kommen und als indirekter Blutweg dienen	19
5.2.3 Produkte, die von außen mit dem Körperinneren in Kontakt kommen und mit dem zirkulierenden Blut in direktem Kontakt stehen	19
5.3 Implantierbare Produkte	19
6 Charakterisierung der Wechselwirkungen mit Blut.....	20
6.1 Allgemeine Anforderungen.....	20
6.2 Kategorien der Prüfungen und der Wechselwirkungen mit Blut.....	25
6.2.1 Empfohlene Prüfungen auf Wechselwirkungen von Produkten mit Blut.....	25
6.2.2 Produkte ohne Blutkontakt.....	26
6.2.3 Produkte, die von außen mit dem Körperinneren in Kontakt kommen, und implantierbare Produkte	26
6.2.4 Einschränkungen	26
6.3 Prüfungsarten	27
6.3.1 <i>In-vitro</i> -Prüfungen	27
6.3.2 <i>Ex-vivo</i> -Prüfungen	27
6.3.3 <i>In-vivo</i> -Prüfungen.....	28
Anhang A (informativ) Präklinische Beurteilung von Produkten für das Herz-Kreislauf-System und kardiovaskulären Prothesen	29
A.1 Allgemeine Überlegungen	29
A.1.1 Hintergrundinformationen.....	29
A.1.2 Einteilung.....	29
A.1.3 Vorteile und Grenzen von Tiermodellen	30
A.1.4 Vorteile und Grenzen von <i>In-vitro</i> -Modellen.....	30
A.1.5 Untersuchungsvorschriften für Tierversuche	31
A.2 Kanülen für den direkten vaskulären Zugang und für den indirekten Zugang	32

A.3	Katheter und Führungsdrähte	32
A.4	Extrakorporale Blutoxygenatoren, Hämodialyse-/Hämofiltrationsgeräte, Ausrüstung für Spender- und therapeutische Apherese und Produkte für die Adsorption bestimmter Substanzen aus dem Blut	33
A.5	Produkte zur Ventrikelunterstützung und vollständige künstliche Herzen	33
A.6	Herzklappenprothesen	33
A.7	Gefäßtransplantate	34
A.8	Vena-cava-inferior-Filter (IVC-Filter), Stents und mit Stents versehene Transplantate	34
Anhang B (informativ) Empfohlene Laboruntersuchungen — Prinzipien, wissenschaftliche Grundlage und Interpretation		
B.1	Allgemeine Überlegungen	35
B.1.1	Hintergrundinformationen	35
B.1.2	Vergleich von <i>In-vitro</i> -, <i>Ex-vivo</i> - und <i>In-vivo</i> -Prüfungen	35
B.2	Thrombose	36
B.2.1	Übersichtsuntersuchungen — Entnahme und Untersuchung des Produkts und Autopsie distaler Organe	36
B.2.2	Prozentualer Verschlussgrad, von Thromben bedeckte Oberfläche und thrombenfreie Oberfläche	37
B.2.3	Lichtmikroskopie	37
B.2.4	Rasterelektronenmikroskopie (REM)	37
B.3	<i>In-vitro</i> -Blutverträglichkeit	38
B.3.1	Hämolyse — Prüfverfahren	38
B.3.2	Koagulation — Prüfverfahren	38
B.3.3	Thrombozyten — Prüfverfahren	41
B.3.4	Hämatologie — Prüfverfahren	43
B.3.5	Komplementsystem — Verfahren zur Prüfung auf C3a und SC5b-9	43
B.4	Betrachtungen zur Methodik bei der Prüfung von Plasmafaktoren, die spezifisch für Koagulations-, Thrombozyten- und Leukozytenaktivierung sowie Komplementaktivierung sind, unter Anwendung von ELISA- (oder anderen gleichartigen) Techniken	45
B.4.1	Allgemeines	45
B.4.2	Allgemeine Testverfahren und Dokumentation	46
B.4.3	Anlagen	47
Anhang C (informativ) Thrombose — Verfahren zur <i>In-vivo</i>-Prüfung		
C.1	Allgemeine Überlegungen	48
C.2	<i>In-vivo</i> -Implantationsuntersuchung des Endprodukts in einem präklinischen Tierversuch	48
C.3	<i>In-vivo</i> -Prüfungen auf Thrombogenität (NAVI- und AVI-Prüfung)	49
Anhang D (informativ) Hämatologie/Hämolyse — Prüfverfahren — Beurteilung der hämolytischen Eigenschaften von Medizinprodukten und Werkstoffen von Medizinprodukten		
D.1	Allgemeine Überlegungen	56
D.2	Ursachen einer Hämolyse	56
D.2.1	Osmotischer Druck (durch osmotischen Druck bedingte Hämolyse)	56
D.2.2	Mechanische Kräfte (mechanisch bedingte Hämolyse)	56
D.2.3	Biochemische Faktoren (werkstoffbedingte Hämolyse)	57
D.3	Klinische Bedeutung der Hämolyse	57
D.3.1	Toxische Auswirkungen	57
D.3.2	Thrombose und Anämie	57
D.4	Festlegung einer Bewertung von bestanden/nicht bestanden hinsichtlich der Hämolyse	57
D.5	Hämolyseuntersuchung — Allgemeine Überlegungen	58
D.5.1	Verfahren	58
D.5.2	Konservierung von Blut und Blutbestandteilen	61
D.5.3	Schutz der Beschäftigten bei der Handhabung von Blut	61

D.5.4	Blutentnahme (Venenpunktion)	62
D.5.5	Wahl der Spezies	62
D.5.6	Beurteilung der Hämolyse — Kontakt mit Blut oder Blutbestandteilen <i>in vitro</i> , <i>ex vivo</i> und <i>in vivo</i>	62
D.5.7	Direkter Kontakt im Vergleich zu indirekten Verfahren	63
Anhang E (informativ) Komplement — Prüfverfahren		64
E.1	Hintergrundinformationen	64
E.2	Untersuchungen und Dokumentation der Komplementaktivierung (vorgeschlagen zur Berücksichtigung bei der Berichterstattung von Ergebnissen aus Komplementuntersuchungen für wissenschaftliche oder regulatorische Zwecke)	65
E.3	Betrachtungen zu Prüfverfahren der Komplementaktivierung	65
Anhang F (informativ) Weniger gebräuchliche Laborprüfungen		68
F.1	Allgemeines	68
F.2	Thrombose	68
F.2.1	Durchflussverringern	68
F.2.2	Gravimetrische Analyse (Thrombusmasse)	69
F.2.3	Druckabfall beim Durchlaufen des Produkts	69
F.2.4	Analyse von adsorbierten Proteinen (über die Bindung von Antikörpern)	69
F.2.5	Bildgebende Techniken — Angiographie, intravaskulärer Ultraschall, Doppler-Ultraschall, CT und MRI	69
F.3	Koagulation	69
F.3.1	Untersuchung der Thrombinbildung unter Verwendung chromogener Substrate	69
F.3.2	Fibrinogen- und Fibrinabbauprodukte (FDP)	69
F.3.3	D-Dimer	70
F.4	Thrombozyten	70
F.4.1	Bewertung der Thrombozytenadhäsion	70
F.4.2	Analyse der Thrombozytenaktivierung mittels Durchflusszytometrie	70
F.4.3	Bildgebung von radioaktiv markierten Thrombozyten durch Gammastrahlung	70
F.4.4	Thrombozytenaggregation	70
F.5	Hämatologie	71
F.5.1	Leukozytenzustand und -morphologie	71
F.5.2	Bewertung der Adhäsion von Blutzellen	71
F.5.3	Thrombozyten-Leukozyten-Komplexe (PLC)	71
F.6	Komplementsystem	71
F.6.1	Bewertung der Komplementaktivierung anhand von Bb, C3bBb und C5a	71
Anhang G (informativ) Nicht empfohlene Prüfungen		72
G.1	Allgemeines	72
G.2	Koagulation	72
G.2.1	Aktivierter, partieller Thromboplastinzeit (APTT), Prothrombinzeit (PT) und Thrombinzeit (TT)	72
G.3	Thrombozyten	72
G.3.1	Standard-Blutungszeit	72
G.3.2	Lebensdauer von Thrombozyten (Überleben)	73
G.4	Hämatologie	73
G.4.1	Retikulozytenzählung	73
G.5	Komplementsystem	73
G.5.1	Bewertung der Komplementaktivierung anhand von CH-50, C3-Konvertase, C5-Konvertase	73
Literaturhinweise		74

Europäisches Vorwort

Der Text von ISO 10993-4:2017 wurde vom Technischen Komitee ISO/TC 194 „Biological and clinical evaluation of medical devices“ der Internationalen Organisation (ISO) erarbeitet und als EN ISO 10993-4:2017 durch das Technische Komitee CEN/TC 206 „Biologische und klinische Beurteilung von Medizinprodukten“ übernommen, dessen Sekretariat von DIN gehalten wird.

Diese Europäische Norm muss den Status einer nationalen Norm erhalten, entweder durch Veröffentlichung eines identischen Textes oder durch Anerkennung bis April 2018, und etwaige entgegenstehende nationale Normen müssen bis April 2018 zurückgezogen werden.

Es wird auf die Möglichkeit hingewiesen, dass einige Elemente dieses Dokuments Patentrechte berühren können. CEN ist nicht dafür verantwortlich, einige oder alle diesbezüglichen Patentrechte zu identifizieren.

Dieses Dokument ersetzt EN ISO 10993-4:2009 und EN ISO 10993-4:2017.

Dieses Dokument wurde im Rahmen eines Normungsauftrages erarbeitet, den die Europäische Kommission und die Europäische Freihandelszone dem CEN erteilt haben, und unterstützt grundlegende Anforderungen der EU-Richtlinien.

Zum Zusammenhang mit EU-Richtlinien siehe informativen Anhänge ZA und ZB, die Bestandteile dieses Dokuments sind.

Die folgenden zitierten Dokumente sind für die Anwendung dieses Dokuments erforderlich. Bei undatierten Verweisen gilt die letzte Ausgabe des in Bezug genommenen Dokuments (einschließlich aller Änderungen). Bei datierten Verweisen gilt nur die in Bezug genommene Ausgabe. Jedoch sollte der Anwender für die Verwendung dieser Norm „im Sinne von Anhang ZA“ stets überprüfen, dass ein zitiertes Dokument nicht ersetzt worden ist und dass dessen relevanter Inhalt immer noch als der allgemein anerkannte Stand der Technik erachtet werden kann.

Wenn im Text der ISO-Norm auf eine IEC- oder ISO-Norm verwiesen wird, muss dies als normative Verweisung auf die entsprechende EN-Norm verstanden werden, sofern vorhanden, und andernfalls auf die datierte Ausgabe der ISO- oder IEC-Norm, wie unten aufgeführt.

ANMERKUNG Die Art und Weise, in der diese in Bezug genommenen Dokumente in den normativen Anforderungen zitiert sind, bestimmt das Ausmaß (als Ganzes oder teilweise), in dem sie gelten.

Tabelle — Zusammenhang zwischen undatierten normativen Verweisen und datierten EN- und ISO-Normen

Normative Verweisungen wie in Abschnitt 2 der ISO-Norm aufgeführt	Entsprechende datierte Norm	
	EN	ISO oder IEC
ISO 10993-1	EN ISO 10993-1:2009	ISO 10993-1:2009
ISO 10993-12	EN ISO 10993-12:2012	ISO 10993-12:2012

ANMERKUNG Dieser Teil der EN ISO 10993 verweist auf ISO 10993-1, der wiederum auf ISO 14971 verweist. In Europa sollte davon ausgegangen werden, dass die Verweisung auf ISO 14971 der auf EN ISO 14971:2012 entspricht.

Entsprechend der CEN-CENELEC-Geschäftsordnung sind die nationalen Normungsinstitute der folgenden Länder gehalten, diese Europäische Norm zu übernehmen: Belgien, Bulgarien, Dänemark, Deutschland, die

ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien, Estland, Finnland, Frankreich, Griechenland, Irland, Island, Italien, Kroatien, Lettland, Litauen, Luxemburg, Malta, Niederlande, Norwegen, Österreich, Polen, Portugal, Rumänien, Schweden, Schweiz, Serbien, Slowakei, Slowenien, Spanien, Tschechische Republik, Türkei, Ungarn, Vereinigtes Königreich und Zypern.

Anerkennungsnotiz

Der Text von ISO 10993-4:2017 wurde von CEN als EN ISO 10993-4:2017 ohne irgendeine Abänderung genehmigt.

Anhang ZA (informativ)

Zusammenhang zwischen dieser Europäischen Norm und den grundlegenden Anforderungen der abzudeckenden Richtlinie 93/42/EWG [Amtsblatt L 169]

Diese Europäische Norm wurde im Rahmen eines von der Europäischen Kommission erteilten Normungsauftrages M/BC/CEN/89/9 bezüglich harmonisierter Normen in Verbindung mit horizontalen Aspekten im Bereich von Medizinprodukten erarbeitet, um ein freiwilliges Mittel zur Erfüllung der grundlegenden Anforderungen der Richtlinie 93/42/EWG des Rates vom 14. Juni 1993 über Medizinprodukte bereitzustellen [Amtsblatt L 169].

Sobald diese Norm im Amtsblatt der Europäischen Union im Sinne dieser Richtlinie in Bezug genommen worden ist, berechtigt die Übereinstimmung mit den in Tabelle ZA.1 aufgeführten normativen Abschnitten dieser Norm innerhalb der Grenzen des Anwendungsbereiches dieser Norm zur Vermutung der Konformität mit den entsprechenden grundlegenden Anforderungen dieser Richtlinie und der zugehörigen EFTA-Vorschriften.

ANMERKUNG 1 Wenn in einem Abschnitt dieser Norm auf den Risikomanagement-Prozess Bezug genommen wird, muss der Risikomanagement-Prozess in Übereinstimmung mit der Richtlinie 93/42/EWG, geändert durch die Richtlinie 2007/47/EG stehen. Dies bedeutet, dass, gemäß dem Wortlaut der entsprechenden grundlegenden Anforderung, Risiken „weitestgehend“ verringert, „auf ein Minimum“ verringert, „soweit wie möglich“ verringert, „minimiert“ oder „ausgeschlossen/beseitigt“ werden müssen.

ANMERKUNG 2 Die Politik des Herstellers zur Festlegung des akzeptablen Risikos muss in Übereinstimmung mit den grundlegenden Anforderungen 1, 2, 5, 6, 7, 8, 9, 11 und 12 der Richtlinie stehen.

ANMERKUNG 3 Dieser Anhang ZA beruht auf den normativen Verweisungen nach der Tabelle mit den Verweisungen im Europäischen Vorwort, die die Verweisungen im Haupttext ersetzen.

ANMERKUNG 4 Wenn eine grundlegende Anforderung nicht in der Tabelle ZA.1 erscheint, bedeutet dies, dass sie nicht in dieser Europäischen Norm abgedeckt ist.

Tabelle ZA.1 — Zusammenhang zwischen dieser Europäischen Norm und Anhang I der Richtlinie 93/42/EWG [Amtsblatt L 169]

Grundlegende Anforderungen der Richtlinie 93/42/EWG	Abschnitt(e)/Unterabschnitt(e) dieser Europäischen Norm	Erläuterungen/Anmerkungen
7.1 (Erster Spiegelstrich)	6.1	Der erste Spiegelstrich der grundlegenden Anforderung 7.1 wird nur teilweise von der ISO 10993-4 abgedeckt, da die Norm keine Anforderungen an das Design und die Herstellung bereitstellt. Diese Norm stellt jedoch ein Mittel zur Verfügung, um die Kompatibilität von Medizinprodukten und Materialien, die zur Verwendung in Medizinprodukten mit Blut bestimmt sind, zu bewerten. Andere Formen der Toxizität und Entzündlichkeit werden in dieser Norm nicht behandelt.
7.1 (Zweiter Spiegelstrich)	6.1	Der zweite Spiegelstrich der grundlegenden Anforderung 7.1 wird nur teilweise von der ISO 10993-4 abgedeckt, da die Norm keine Anforderungen an das Design und die Herstellung bereitstellt. Diese Norm stellt jedoch ein Mittel zur Verfügung, um die Kompatibilität von Medizinprodukten und Materialien, die zur Verwendung in Medizinprodukten mit Blut bestimmt sind, zu bewerten.

Allgemeine Anmerkung: Die Konformitätsvermutung hängt auch von der Übereinstimmung mit allen relevanten Abschnitten/Unterabschnitten der ISO 10993-1 ab.

WARNHINWEIS 1 — Die Konformitätsvermutung bleibt nur bestehen, so lange die Fundstelle dieser Europäischen Norm in der im Amtsblatt der Europäischen Union veröffentlichten Liste erhalten bleibt. Anwender dieser Norm sollten regelmäßig die im Amtsblatt der Europäischen Union zuletzt veröffentlichte Liste einsehen.

WARNHINWEIS 2 — Für Produkte, die in den Anwendungsbereich dieser Norm fallen, können weitere Rechtsvorschriften der EU anwendbar sein.

Anhang ZB (informativ)

Zusammenhang zwischen dieser Europäischen Norm und den grundlegenden Anforderungen der abzudeckenden Richtlinie 90/385/EWG [Amtsblatt L 189]

Diese Europäische Norm wurde im Rahmen eines von der Europäischen Kommission erteilten Normungsauftrages M/BC/CEN/89/9 bezüglich harmonisierter Normen in Verbindung mit horizontalen Aspekten im Bereich von Medizinprodukten erarbeitet, um ein freiwilliges Mittel zur Erfüllung der grundlegenden Anforderungen der Richtlinie 90/385/EWG des Rates vom 20. Juni 1990 zur Angleichung der Rechtsvorschriften der Mitgliedstaaten über aktive implantierbare medizinische Geräte bereitzustellen [Amtsblatt L 189].

Sobald diese Norm im Amtsblatt der Europäischen Union im Sinne dieser Richtlinie in Bezug genommen worden ist, berechtigt die Übereinstimmung mit den in Tabelle ZB.1 aufgeführten normativen Abschnitten dieser Norm innerhalb der Grenzen des Anwendungsbereiches dieser Norm zur Vermutung der Konformität mit den entsprechenden grundlegenden Anforderungen dieser Richtlinie und der zugehörigen EFTA-Vorschriften.

ANMERKUNG 1 Wenn in einem Abschnitt dieser Norm auf den Risikomanagement-Prozess Bezug genommen wird, muss der Risikomanagement-Prozess in Übereinstimmung mit der Richtlinie 90/385/EWG, geändert durch die Richtlinie 2007/47/EG stehen. Dies bedeutet, dass, gemäß dem Wortlaut der entsprechenden grundlegenden Anforderung, Risiken „weitestgehend“ verringert, „auf ein Minimum“ verringert, „soweit wie möglich“ verringert, „minimiert“ oder „ausgeschlossen/beseitigt“ werden müssen.

ANMERKUNG 2 Die Politik des Herstellers zur Festlegung des akzeptablen Risikos muss in Übereinstimmung mit den grundlegenden Anforderungen 1, 4, 5, 8, 9 und 10 der Richtlinie stehen.

ANMERKUNG 3 Dieser Anhang ZB beruht auf den normativen Verweisungen nach der Tabelle mit den Verweisungen im Europäischen Vorwort, die die Verweisungen im Haupttext ersetzen.

ANMERKUNG 4 Wenn eine grundlegende Anforderung nicht in der Tabelle ZB.1 erscheint, bedeutet dies, dass sie nicht in dieser Europäischen Norm abgedeckt ist.

Tabelle ZB.1 — Zusammenhang zwischen dieser Europäischen Norm und Anhang 1 der Richtlinie 90/385/EWG [Amtsblatt L 189]

Grundlegende Anforderungen der Richtlinie 90/385/EWG	Abschnitt(e)/Unterabschnitt(e) dieser Europäischen Norm	Erläuterungen/Anmerkungen
9 (Erster Spiegelstrich)	6.1	Der erste Spiegelstrich der grundlegenden Anforderung 9 wird nur teilweise von der ISO 10993-4 abgedeckt, da die Norm keine Anforderungen an das Design und die Herstellung bereitstellt. Diese Norm stellt jedoch ein Mittel zur Verfügung, um die Kompatibilität von Medizinprodukten und Materialien, die zur Verwendung in Medizinprodukten mit Blut bestimmt sind, zu bewerten. Andere Formen der Toxizität und Entzündlichkeit werden in dieser Norm nicht behandelt.
9 (Zweiter Spiegelstrich)	6.1	Der zweite Spiegelstrich der grundlegenden Anforderung 9 wird nur teilweise von der ISO 10993-4 abgedeckt, da die Norm keine Anforderungen an das Design und die Herstellung bereitstellt. Diese Norm stellt jedoch ein Mittel zur Verfügung, um die Kompatibilität von Medizinprodukten und Materialien, die zur Verwendung in Medizinprodukten mit Blut bestimmt sind, zu bewerten.

Allgemeine Anmerkung: Die Konformitätsvermutung hängt auch von der Übereinstimmung mit allen relevanten Abschnitten/Unterabschnitten der ISO 10993-1 ab.

WARNHINWEIS 1 — Die Konformitätsvermutung bleibt nur bestehen, so lange die Fundstelle dieser Europäischen Norm in der im Amtsblatt der Europäischen Union veröffentlichten Liste erhalten bleibt. Anwender dieser Norm sollten regelmäßig die im Amtsblatt der Europäischen Union zuletzt veröffentlichte Liste einsehen.

WARNHINWEIS 2 — Für Produkte, die in den Anwendungsbereich dieser Norm fallen, können weitere Rechtsvorschriften der EU anwendbar sein.

Vorwort

ISO (die Internationale Organisation für Normung) ist eine weltweite Vereinigung von Nationalen Normungsorganisationen (ISO-Mitgliedsorganisationen). Die Erstellung von Internationalen Normen wird normalerweise von ISO Technischen Komitees durchgeführt. Jede Mitgliedsorganisation, die Interesse an einem Thema hat, für welches ein Technisches Komitee gegründet wurde, hat das Recht, in diesem Komitee vertreten zu sein. Internationale Organisationen, staatlich und nicht-staatlich, in Liaison mit ISO, nehmen ebenfalls an der Arbeit teil. ISO arbeitet eng mit der Internationalen Elektrotechnischen Kommission (IEC) bei allen elektrotechnischen Themen zusammen.

Die Verfahren, die bei der Entwicklung dieses Dokuments angewendet wurden und die für die weitere Pflege vorgesehen sind, werden in den ISO/IEC-Direktiven, Teil 1 beschrieben. Im Besonderen sollten die für die verschiedenen ISO-Dokumentenarten notwendigen Annahmekriterien beachtet werden. Dieses Dokument wurde in Übereinstimmung mit den Gestaltungsregeln der ISO/IEC-Direktiven, Teil 2 erarbeitet (siehe www.iso.org/directives).

Es wird auf die Möglichkeit hingewiesen, dass einige Elemente dieses Dokuments Patentrechte berühren können. ISO ist nicht dafür verantwortlich, einige oder alle diesbezüglichen Patentrechte zu identifizieren. Details zu allen während der Entwicklung des Dokuments identifizierten Patentrechten finden sich in der Einleitung und/oder in der ISO-Liste der empfangenen Patenterklärungen (siehe www.iso.org/patents).

Jeder in diesem Dokument verwendete Handelsname wird als Information zum Nutzen der Anwender angegeben und stellt keine Anerkennung dar.

Eine Erläuterung der freiwilligen Natur von Normen, der Bedeutung ISO-spezifischer Benennungen und Ausdrücke, die sich auf Konformitätsbewertung beziehen, sowie Informationen über die Beachtung der Grundsätze der Welthandelsorganisation (WTO) zu technischen Handelshemmnissen (TBT, en: Technical Barriers to Trade) durch ISO enthält der folgende Link: www.iso.org/iso/foreword.html.

Das für dieses Dokument verantwortliche Komitee ist ISO/TC 194, *Biological and clinical evaluation of medical devices*.

Diese dritte Ausgabe ersetzt die zweite Ausgabe (ISO 10993-4:2002), die technisch überarbeitet wurde.

Sie enthält auch die Änderung ISO 10993-4:2002/Amd 1:2006.

Die folgenden Änderungen wurden vorgenommen.

- a) einige Definitionen wurden überarbeitet und neue Definitionen wurden hinzugefügt;
- b) die ursprünglichen Tabellen 1 und 2 wurden in einer einzigen neuen Tabelle 1 zusammengefasst, wobei die Prüfkategorien und Kopfzeilen neu angeordnet wurden, um die Prüfung der durch Werkstoff und mechanisch bedingten Hämolyse und *In-vitro*- und *In-vivo*-Prüfungen zur Bewertung eines Thromboserisikos hervorzuheben und einzuschließen;
- c) die ursprünglichen Tabellen 3 und 4 wurden in einer einzigen neuen Tabelle 2 mit einer vereinfachten Auflistung von vorgeschlagenen und gebräuchlichsten Prüfungen zusammengefasst;
- d) Anhang B wurde aktualisiert, um nur die gebräuchlichsten Prüfungen zur Bewertung der Wechselwirkung mit Blut zu behandeln;
- e) ein neuer Anhang C wurde hinzugefügt, um das Thema der *In-vivo*-Thrombose und Verfahren zur Prüfung zu behandeln;

- f) Anhang D, zuvor Anhang C, in der Vorgängerversion, wurde aktualisiert und enthält jetzt zusätzliche Angaben zur mechanisch bedingten Hämolyse;
- g) der neue Anhang E wurde hinzugefügt, um das Thema Komplementprüfung und die besten Prüfverfahren zu behandeln;
- h) die neuen Anhänge F und G wurden hinzugefügt, um weniger gebräuchliche Prüfungen, die zur Bewertung von Wechselwirkungen mit Blut angewendet werden, bzw. Prüfungen, die nicht bei der präklinischen Bewertung der Wechselwirkungen von Medizinprodukten mit Blut empfohlen werden, darzulegen. Viele dieser Verfahren waren zuvor in Anhang B enthalten;
- i) geringfügige sprachliche Verbesserungen im gesamten überarbeiteten Dokument;
- j) die Literaturhinweise wurden nach gemeinsamen Interessengebieten neu angeordnet und mit zusätzlichen und aktuelleren Literaturhinweisen aktualisiert.

Einleitung

Bei der Auswahl und Gestaltung von Prüfverfahren für die Wechselwirkungen von Medizinprodukten mit Blut sollten die Gestaltung des Produkts, seine Werkstoffe, der klinische Nutzen, die Umgebung des Anwendungsfeldes und das Risiko-Nutzen-Verhältnis berücksichtigt werden. Dieser Grad der Spezifität kann nur in vertikalen Normen behandelt werden.

Grundlage der Entwicklung dieses Teils von ISO 10993 war die Veröffentlichung „Richtlinien für Blut-Werkstoff-Wechselwirkungen“: Bericht der Arbeitsgruppe des Nationalen Herz-, Lungen- und Blutinstituts [14], Kapitel 9 und 10. Diese Veröffentlichung ist seitdem überarbeitet worden [15].

1 Anwendungsbereich

Dieses Dokument legt allgemeine Anforderungen zur Beurteilung der Wechselwirkungen von Medizinprodukten mit Blut fest.

Dieser Teil enthält:

- a) eine Klassifizierung von für den Kontakt mit Blut vorgesehenen Medizinprodukten, die nach der Festlegung in ISO 10993-1 auf der bestimmungsgemäßen Verwendung und Dauer des Kontakts beruht;
- b) die Grundprinzipien, die für die Beurteilung der Wechselwirkungen von Medizinprodukten mit Blut maßgebend sind;
- c) die Begründung für die strukturierte Auswahl von Prüfungen nach bestimmten Kategorien, zusammen mit den Prinzipien und der wissenschaftlichen Grundlage dieser Prüfungen.

Einzelheiten von Prüfanforderungen können wegen des eingeschränkten Wissensstandes und der mangelnden Präzision von Prüfungen für die Beurteilung von Wechselwirkungen von Medizinprodukten mit Blut nicht festgelegt werden. Dieses Dokument beschreibt die biologische Beurteilung im allgemeinen Sinne und ist nicht unbedingt eine ausreichende Anleitung für Prüfverfahren für ein bestimmtes Medizinprodukt.

Die Änderungen in diesem Dokument bedeuten nicht zwingend, dass Prüfungen, die entsprechend vorheriger Versionen durchgeführt wurden, ungültig sind. Für auf dem Markt befindliche Produkte mit dem Nachweis der sicheren klinischen Verwendung ist eine zusätzliche Prüfung entsprechend dieser Revision nicht empfohlen.

2 Normative Verweisungen

Die folgenden Dokumente werden im Text in solcher Weise in Bezug genommen, dass einige Teile davon oder ihr gesamter Inhalt Anforderungen des vorliegenden Dokuments darstellen. Bei datierten Verweisungen gilt nur die in Bezug genommene Ausgabe. Bei undatierten Verweisungen gilt die letzte Ausgabe des in Bezug genommenen Dokuments (einschließlich aller Änderungen).

ISO 10993-1, *Biological evaluation of medical devices — Part 1: Evaluation and testing within a risk management process*

ISO 10993-12, *Biological evaluation of medical devices — Part 12: Sample preparation and reference materials*

3 Begriffe

Für die Anwendung dieses Dokuments gelten die Begriffe nach ISO 10993-1, ISO 10993-12 und die folgenden Begriffe.

ISO und IEC stellen terminologische Datenbanken für die Verwendung in der Normung unter den folgenden Adressen bereit:

— IEC Electropedia: unter <http://www.electropedia.org/>

— ISO Online Browsing Platform: unter <http://www.iso.org/obp>

3.1

Antikoagulans

Mittel, das die Blutgerinnung verhindert oder verzögert

BEISPIELE Heparin, Ethylendiamintetraessigsäure (EDTA), Natriumcitrat.

3.2

Blut/Medizinprodukt-Wechselwirkung

Wechselwirkung zwischen Blut oder einem Bestandteil des Blutes und einem Medizinprodukt

3.3

Koagulation

Erscheinung, die sich aus der Aktivierung der Kaskade von Blutgerinnungsfaktoren ergibt

Anmerkung 1 zum Begriff: Faktoren der Gerinnungskaskade und der fibrinolytischen Systeme können nach Kontakt mit Produkten entweder *in vitro* oder *in vivo* bestimmt werden.

3.4

Komplementsystem

Teil des angeborenen Immunsystems, das aus mehr als 30 verschiedenen Plasmaproteinen, einschließlich Enzymen, Cofaktoren und zellgebundenen Rezeptoren, besteht, die an der Begünstigung von Thrombose beteiligt sein können

Anmerkung 1 zum Begriff: Effektormoleküle, die aus Bestandteilen des Komplements gebildet werden, sind mögliche Bestandteile bei den Erscheinungen von Entzündung, Phagozytose und Lyse (Auflösung) von Zellen. Die Komplementaktivierung im Zusammenhang mit Immunotoxizität, Überempfindlichkeit und Produktion von Anaphylatoxinen wird in diesem Dokument nicht behandelt. (Siehe ISO/TR 10993-20.)

Anmerkung 2 zum Begriff: Der Schwerpunkt in diesem Dokument liegt auf der Komplementaktivierung, da sie die Hämolyse, Thrombozyten- und Leukozytenaktivierung sowie Thrombose auf Oberflächen von Medizinprodukten fördern und beschleunigen kann. (siehe auch Anhang E zur Komplementaktivierung.)

3.5

direkter Blutkontakt

Benennung, die verwendet wird, wenn das Medizinprodukt oder der Wirkstoff des Medizinprodukts in physischen Kontakt mit Blut oder Blutbestandteilen kommt

3.6

Embolie

Vorgang, bei dem ein Blutgerinnsel (Thrombus) oder ein fremdes Objekt im Blutstrom transportiert wird und deponiert werden kann und zur Behinderung des Blutflusses in Abflussrichtung führt

3.7

Ex-vivo-Prüfsystem

Bezeichnung für ein Prüfsystem, bei dem das Blut direkt von einem Menschen oder Versuchstier in eine außerhalb des Körpers liegende Versuchskammer geleitet wird

Anmerkung 1 zum Begriff: Wird ein Tiermodell angewendet, kann das Blut direkt in das Tier zurück geleitet (rezirkuliert) oder zur Beurteilung in Prüfröhrchen (einfacher Durchlauf) entnommen werden. In beiden Fällen liegt die Versuchskammer außerhalb des Körpers.

3.8

Hämatologie

Untersuchung des Blutes, welche die quantitative Bestimmung der Zell- und Plasmabestandteile des Blutes umfasst

3.9

Hämatokrit

Volumenverhältnis der Erythrozyten zu dem des Vollbluts in einer gegebenen Probe

3.10

Hämolyse

Freisetzung von Hämoglobin aus Erythrozyten, entweder durch Zerstörung oder durch eine teilweise beschädigte, aber intakte Zellmembran

3.11

hämokompatibel

<Produkt oder Werkstoff des Produkts> fähig in Kontakt mit Blut zu kommen, ohne merkliche klinisch signifikante unerwünschte Wirkungen, wie z. B. Thrombose, *Hämolyse* (3.10), Thrombozyten-, Leukozyten- und Komplementaktivierung, und/oder andere mit Blut verbundenen unerwünschten Ereignisse zu verursachen

3.12

indirekter Blutkontakt

Beschaffenheit von Produkten, die an einer Stelle mit dem Blutweg des Patienten in Kontakt kommen und als Zugangskanal in das Gefäßsystem dienen

BEISPIELE Produkte für die Verabreichung von Arzneimitteln und Zufuhr von parenteralen Nährlösungen

3.13

rechtmäßig vermarktetes Vergleichsprodukt

LMCD (en:legally marketed comparator device)

zugelassenes oder freigegebenes, seit langer Zeit bewährtes und als sicher anerkanntes Medizinprodukt, das als Referenzkontrolle bei einer *In-vitro*- oder *In-vivo*-Beurteilung der Sicherheit eines zu prüfenden Produkts von gleichartiger Ausführung, aus gleichartigem (gleichartigen) Werkstoff(en) und mit gleichartiger klinischer Anwendung verwendet wird

Anmerkung 1 zum Begriff: Es kann notwendig sein, dass die Region der rechtmäßigen Vermarktung des LMCD mit der des Zulassungsantrags für das Testprodukt übereinstimmt.

3.14

ohne Blutkontakt

Beschaffenheit des Produktes oder Werkstoffes, das in Kontakt mit dem Körper des Patienten verwendet wird, wobei das Produkt oder möglicherweise extrahierte Material keinen direkten oder indirekten Blutkontakt hat

3.15

onkotischer Druck

kolloidosmotischer Druck

Gesamteinfluss der Proteine oder anderer Substanzen mit hoher Molekülmasse auf die osmotische Aktivität des Plasmas

3.16

Thrombozyten

im Blut vorliegende kernlose Zellkörper, die zum Prozess der Thrombose beitragen, indem sie an Oberflächen, Releasingfaktoren und/oder Aggregaten anhaften, um einen blutstillenden Pfropf zu bilden

3.17

thrombozytenadhäsiv

<Werkstoff oder Produkt> die Tendenz aufweisend, das Anhaften von Thrombozyten (3.16) an der Oberfläche zuzulassen oder zu begünstigen

Anmerkung 1 zum Begriff: Dies wird häufig in Relation zu einer Negativkontrolle, Positivkontrolle und/oder LMCD aufgrund deren Oberflächeneigenschaften bei Blutkontakt charakterisiert.

Anmerkung 2 zum Begriff: Trombozytenadhäsiv bedeutet nicht zwangsläufig thrombozytenaktivierend, d. h., Thrombozyten auf einer Oberfläche können aktiviert werden oder nicht.

3.18

thrombinbildend

<Werkstoff oder Produkt> aufgrund der Oberflächenbeschaffenheit die Tendenz aufweisend, eine vermehrte Thrombinbildung zu begünstigen oder zu zeigen

Anmerkung 1 zum Begriff: Dies wird häufig in Relation zu einer Negativkontrolle, Positivkontrolle und/oder LMCD aufgrund deren Oberflächeneigenschaften bei Blutkontakt charakterisiert.

3.19

thrombogen

<Werkstoff oder Produkt> aufgrund der Oberflächeneigenschaften die Tendenz aufweisend, eine Thrombusbildung zu erzeugen oder zu begünstigen

Anmerkung 1 zum Begriff: Dies wird häufig in Relation zu einer Negativkontrolle, Positivkontrolle und/oder LMCD aufgrund deren Oberflächeneigenschaften bei Blutkontakt charakterisiert.

3.20

Thromboembolie

Prozess, bei dem ein gelöster *Thrombus* (3.21) in Flussrichtung befördert wird, wo anschließend eine Blockade oder einen Verschluss eines Blutgefäßes hervorgerufen werden kann

3.21

Thrombus

koagulierte Mischung aus roten Blutkörperchen, aggregierten *Thrombozyten* (3.16), Fibrin und anderen zellulären Elementen

3.22

Thrombose

Bildung eines *Thrombus* (3.21) unter *In-vivo*-, *Ex-vivo*- oder simulierten *In-vitro*-Bedingungen, hervorgerufen durch die Aktivierung des Koagulationssystem und der *Thrombozyten* (3.16) in fließendem Vollblut

Anmerkung 1 zum Begriff: Eine Thrombose kann auch in Bereichen eines Blutgefäßes oder Produktes auftreten in denen eine Stauung (Stase) vorliegt.

3.23

Vollblut

nicht fraktioniertes Blut von einem menschlichen Spender oder Prüftier

Anmerkung 1 zum Begriff: Das Blut darf frei von Antikoagulanzen oder mit Antikoagulanzen, z. B. mit Natriumcitrat oder Heparin als Antikoagulans, versetzt sein.

4 Abkürzungen

Bb	enzymatisch aktives Fragment von Faktor B, gebildet durch Spaltung (durch Faktor D) bei der Aktivierung des alternativen Weges
β-TG	β-Thromboglobulin
C4d	Abbauprodukt von C4 durch den klassischen Weg der Komplementaktivierung
C3a, C5a	Komplementspaltprodukte von C3 und C5
CH-50	Menge an Komplement, die erforderlich ist, um 50 % einer RBC-Suspension aufzulösen
D-Dimer	spezifisches Fibrinabbauprodukt (F-XIII-quervernetztes Fibrin), bestehend aus einem

	D-Fragment-Dimer
ELISA	enzymgebundener Immunosorbent-Test (en: enzyme-linked immunosorbent assay)
REM	Rasterelektronenmikroskopie
FDP	Fibrin/Fibrinogen-Abbauprodukte
FPA	Fibrinopeptid A
F1.2	nicht-katalytisches Fragment, abgespalten von Prothrombin bei seiner Umwandlung zu Thrombin (auch als F1 + 2 bezeichnet)
iC3b	inaktive Form von C3b, ein Teilfragment von C3
IFU	Gebrauchsanweisung
IVC	Vena cava inferior (untere Hohlvene)
MRI	bildgebende Kernspintomographie (Magnetkernresonanzbildgebung)
PET	Positronenemissionstomographie (Emissionscomputertomographie)
PF-4	Plättchenfaktor 4
PRP	thrombozytenreiches Plasma (en: platelet-rich plasma)
PT	Prothrombinzeit
PTT	partielle Thromboplastinzeit
SC5b-9	Produkt des terminalen Weges der Komplementaktivierung
TAT	Thrombin-Antithrombin-Komplex
TCC	terminaler Komplement-Komplex; auch bezeichnet als Membranangriffskomplex (MAC); geschätzt durch Messung von SC5b-9
TT	Thrombinzeit
TxB2	Thromboxan B2

5 Arten der Medizinprodukte mit Blutkontakt (nach der Kategorisierung in ISO 10993-1)

5.1 Medizinprodukte ohne Blutkontakt

Medizinprodukte ohne Blutkontakt sind Medizinprodukte, die weder einen direkten noch einen indirekten Kontakt mit Blut bzw. Blutbestandteilen haben, die sich im Körper befinden oder die zum Körper zurückgeführt werden. Ein Produkt zur *In-vitro*-Diagnostik und Blutentnahmeröhrchen sind Beispiele für Produkte ohne Blutkontakt. Einige Produkte, wie z. B. Einführsysteme für Implantate, können sowohl Bestandteile mit als auch ohne Blutkontakt enthalten.

5.2 Produkte, die von außen mit dem Körperinneren in Kontakt kommen

5.2.1 Allgemeines

Hierbei handelt es sich um Produkte, die mit dem zirkulierenden Blut in Kontakt kommen und als Zugang zum Gefäßsystem dienen. Einige Produkte können über Bestandteile oder Anteile mit verschiedenen Kontaktarten (direkt und indirekt) verfügen. Zu den Beispielen zählen unter anderem die folgenden.

5.2.2 Produkte, die von außen mit dem Körperinneren in Kontakt kommen und als indirekter Blutweg dienen

- Blutentnahmegерäte;
- Kanülen;
- Produkte zur Zellkonservierung;
- Produkte zur Lagerung und Transfusion von Blut und Blutprodukten (z. B. Schläuche und Beutel);
- Verlängerungsbestecke;
- intravaskuläre Katheter.

5.2.3 Produkte, die von außen mit dem Körperinneren in Kontakt kommen und mit dem zirkulierenden Blut in direktem Kontakt stehen

- Atherektomie-Geräte;
- Blutüberwachungsgeräte mit direktem oder indirektem Blutkontakt;
- Schlauchsysteme für kardiopulmonale Bypässe;
- Produkte für die Absorption bestimmter Substanzen aus dem Blut;
- Ausrüstung für Spender- und therapeutische Apherese;
- extrakorporale Membran-Oxygenatoren;
- Hämodialyse-/Hämofiltrationsgeräte;
- Bestecke für Herz- und Gefäßoperationen;
- intravaskuläre Katheter (Ballon-, bildgebende, Laser-, Ultraschall-);
- Filter zum Entfernen von Leukozyten (Leukozytenfilter);
- perkutane Systeme zur Kreislaufunterstützung;
- Katheter zur retrograden Koronarperfusion;
- Führungsdrähte für Gefäße.

5.3 Implantierbare Produkte

Implantierbare Produkte werden zum großen Teil oder vollständig in das Gefäßsystem eingeführt. Zu den Beispielen zählen unter anderem die folgenden:

- Anuloplastie-Ringe;
- arteriovenöse Shunts;
- Blutmonitore (implantierbar);

- Produkte zur Kreislaufunterstützung (Produkte zur Ventrikelunterstützung, künstliche Herzen, intraaortale Ballonpumpen);
- Embolisationsgeräte;
- synthetische endovaskuläre Gefäßtransplantate;
- Elektroden für implantierbare Defibrillatoren und Kardioverter;
- Vena-cava-inferior-Filter;
- interne Arzneimittelabgabekatheter;
- intravaskuläre Oxygenatoren (künstliche Lungen);
- mechanische oder biologische Herzklappen;
- Elektroden für Herzschrittmacher;
- chirurgische synthetische oder biologische Gefäßtransplantate;
- Gefäßstents.

6 Charakterisierung der Wechselwirkungen mit Blut

6.1 Allgemeine Anforderungen

WICHTIG — Da dies eine horizontale Internationale Norm ist, können aussagekräftige Begründungen geliefert werden, um auf der Grundlage des jeweiligen zu charakterisierenden Produkts die Wahl der Prüfkategorie(n) zu begründen. Zum Beispiel ist die *In-vivo*-Prüfung zum Nachweis von Thrombose häufig das bevorzugte Verfahren für die Charakterisierung eines Produkts in der Kategorie Thrombose. In einigen Fällen können jedoch schriftliche Begründungen, die eine Kombination von Prüfungen aus den Kategorien Koagulation, Thrombozyten, Hämatologie und Komplement umfassen, als Ersatz für die Prüfung auf Thrombose verwendet werden.

6.1.1 Bild 1 zeigt einen Entscheidungsbaum, der für die Festlegung verwendet werden kann, ob Prüfungen auf Wechselwirkungen mit Blut erforderlich sind. Auf der Grundlage des zu messenden Primärprozesses oder -systems können die Wechselwirkungen mit Blut in mehrere Kategorien eingeteilt werden. In Tabelle 1 sind Beispiele von Medizinprodukten aufgeführt, die mit dem zirkulierenden Blut in Kontakt kommen, und die für die jeweiligen Produkte geeigneten Prüfkategorien. Diese Liste ist nicht allumfassend und bezüglich der nicht in den Tabellen aufgeführten Produkte ist ein gesundes Urteilsvermögen anzuwenden.

Bei Medizinprodukten, für die eine besondere Internationale Norm (vertikale Norm) vorhanden ist, müssen die in dieser vertikalen Norm festgelegten Anforderungen und Prüfverfahren für die biologische Beurteilung Vorrang vor den allgemeinen Anforderungen haben, die in diesem Dokument vorgeschlagen werden.

6.1.2 Die Prüfungen müssen, wo dies möglich ist, mit einem geeigneten Modell oder System durchgeführt werden, das die Geometrie und die Bedingungen für den Kontakt des Produkts mit dem Blut während der klinischen Anwendung simuliert. Die Simulation sollte eine geeignete Kontaktdauer, Temperatur, sterile Bedingungen, Antikoagulans (und Konzentration, siehe 6.1.12) und Durchflussbedingungen einschließen. Zum Beispiel muss bei Produkten mit einer bestimmten Geometrie, wie z. B. einem Gefäßstent, die in der Prüfung verwendete Oberfläche, in cm², in Bezug auf das Flüssigkeitsvolumen im *In-vitro*-Prüfsystem berücksichtigt werden. Bei Produkten mit undefinierter oder komplizierter Geometrie (wie z. B. eine Dispersion von PVA-Partikeln, die als Embolisationsagens verwendet wird) sollte zur Bestimmung der im Prüfsystem verwendeten Probenmenge die Masse anstelle der Oberfläche verwendet werden.

Es sollten nur Teile geprüft werden, die direkt oder indirekt mit dem Blut in Kontakt kommen. Die gewählten Prüfverfahren und Prüfparameter sollten dem gegenwärtigen Stand der Technik entsprechen.

Die geeignete Art und Konzentration des Antikoagulans kann, in Abhängigkeit sowohl von der Indikation zur Anwendung des Produkts als auch von der Art der durchgeführten Prüfung, fallspezifisch sein. Zur konkreten Art und Höhe der verwendeten Antikoagulation sind Informationen beizufügen, die eine Diskussion über deren Eignung, positive und negative Reaktionen zu erkennen, ermöglichen. Hinsichtlich weiterführender Informationen siehe 6.1.6 und C.2 zu Tierversuchen, 6.1.12 zu *In-vivo*- und *Ex-vivo*-Prüfungen, 6.3.1 zu *In-vitro*-Prüfungen und A.3 in Bezug auf Katheter und Führungsdrähte.

Da viele Prüfungen zur Blutverträglichkeit als streng abhängig von dem Oberflächenkontakt angesehen werden, gelten derartige Prüfungen (z.B. Komplementaktivierung) nicht für Anwendungen mit indirektem Kontakt.

6.1.3 Es müssen (positive und negative) Kontrollen verwendet werden, außer wenn deren Weglassen gerechtfertigt werden kann. Nach Möglichkeit sollte in die Prüfung ein bereits in klinischer Anwendung befindliches einschlägiges Vergleichsprodukt, d. h. ein LMCD, oder ein Werkstoff mit gut bekannten Eigenschaften einbezogen werden [6].

Die Kontrollen sollten negative und positive Referenzmaterialien einschließen. Alle geprüften Werkstoffe und LMCD müssen allen Festlegungen des Herstellers und des Prüflaboratoriums hinsichtlich der Qualitätskontrolle und Qualitätssicherung entsprechen. Alle geprüften Werkstoffe und Produkte müssen nach Herkunft, Hersteller, Sorte und Typ identifiziert sein.

6.1.4 Die Prüfung von Werkstoffen, die als Bestandteil eines Produkts vorgesehen sind, darf für Zwecke des Screenings vorgenommen werden. Solche Vorprüfungen dienen jedoch nicht als Ersatz für die Anforderung, dass das vollständige sterilisierte Produkt oder der vollständige sterilisierte Produktbestandteil unter Bedingungen geprüft werden sollte, die die klinische Anwendung simulieren oder deren Belastungen überschreiten.

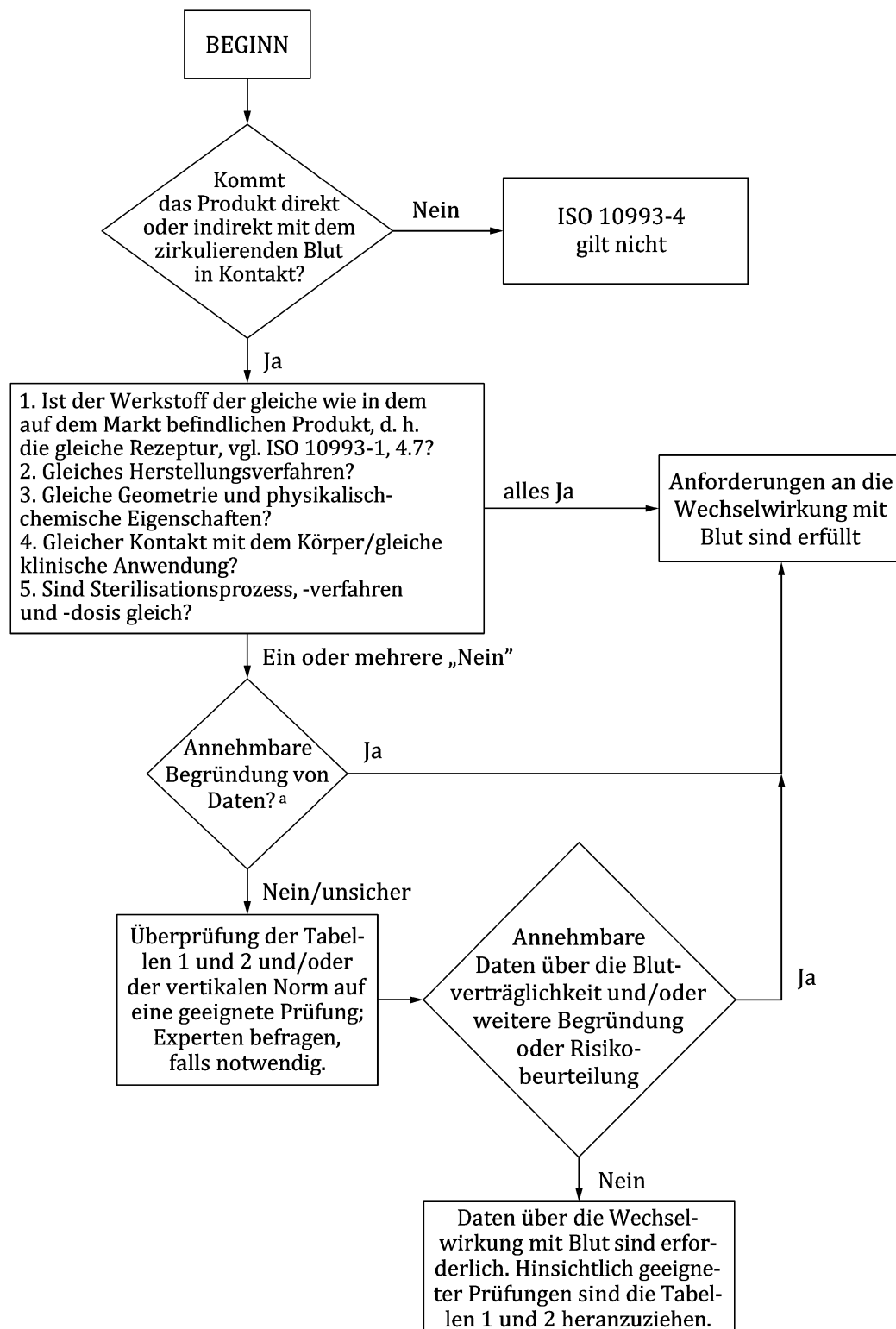
ANMERKUNG 1 Änderungen im Herstellungsprozess (einschließlich der Anwendung von Hilfsmitteln für die Herstellung), die Auswirkungen auf die Oberflächeneigenschaften oder die chemische Zusammensetzung des vollständigen sterilisierten Produktes haben könnten, können die Hämokompatibilität ebenfalls beeinflussen.

ANMERKUNG 2 Wenn sich die Alterung auf die Eigenschaften des Endprodukts auswirken könnte, kann auch die Verwendung von gealterten Proben notwendig sein. (Zum Beispiel könnten sich die Eigenschaften von biologisch aktiven Beschichtungen, wie Heparin, über die Zeit ändern.)

6.1.5 Bei Prüfungen, die den Zustand eines Produkts während der Anwendung nicht simulieren, sind keine genauen Vorhersagen zur Art der Blut/Produkt-Wechselwirkungen möglich, die bei der klinischen Anwendung auftreten können. Außerdem wird angenommen, dass Kurzzeitprüfungen *in vitro* oder *ex vivo* eine bessere Vorhersage des Leistungsverhaltens bei den tatsächlichen klinischen Anwendungen ermöglichen, wenn die klinische Anwendung eher einen kurzzeitigen Kontakt (begrenzte Einwirkung) als einen längeren oder Dauerkontakt umfasst.

ANMERKUNG Eine vereinfachte Prüfung von Werkstoffen, die als Bestandteil eines Produkts vorgesehen sind (z. B. Veränderungen der Oberflächengeometrie und funktionelle chemische Veränderungen), kann als entscheidender Schritt bei der Identifizierung, Optimierung und Auswahl von Produktwerkstoffen dienen.

6.1.6 Wenn ein Tierversuch durchzuführen ist, sollten für eine *Ex-vivo*-Anwendung vorgesehene Produkte (die von außen mit dem Körperinneren in Kontakt kommen) *ex vivo* geprüft werden, und für *In-vivo*-Anwendungen vorgesehene Produkte (Implantate) an einem Tiermodell, das die klinischen Anwendungsbedingungen so genau wie möglich simuliert, *in vivo* geprüft werden. In den Arbeitsvorschriften zu derartigen Untersuchungen sollten jede beurteilte Prüfkategorie (siehe 6.2.1) ausdrücklich ausgewiesen und die spezifischen Bewertungsverfahren beschrieben werden.



^a Bei Produkten mit direktem und indirektem Blutkontakt sollte die Notwendigkeit einer Prüfung der Blutverträglichkeit auf der Grundlage einer geeigneten Risikoanalyse, einschließlich einer Vorprüfung auf Blutverträglichkeit, klinischer Daten, von Daten zu extrahierbaren/herauslösbaren Bestandteilen und/oder von Angaben zu Oberflächenmerkmalen, in Betracht gezogen werden. Zum Beispiel könnte bei Produkten mit direktem Kontakt die Prüfung auf extrahierbare/herauslösbare Bestandteile nicht ausreichend sein, wenn sich die Oberflächenmorphologie ändert, selbst wenn die Chemie der extrahierbaren/herauslösbaren Bestandteile dieselbe ist (siehe ISO 10993-1).

Bild 1 — Entscheidungsbaum zur Unterstützung bei der Festlegung, ob Prüfungen auf die Wechselwirkung mit Blut erforderlich sind

Tabelle 1 — Produkte oder Produktbestandteile, die mit dem zirkulierenden Blut in Kontakt kommen, und die Kategorien geeigneter Prüfungen — Produkte, die von außen mit dem Körperinneren in Kontakt kommen, und implantierbare Produkte

Produktbeispiele	Prüfkategorie						
	Hämolyse		Thrombose				
	Werkstoffbedingt	Mechanisch bedingt	In-vitro				In-vivo/Ex-vivo ^a
Koagulation			Thrombozytenaktivierung	Komplement ^d	Hämatologie		
Produkte, die von außen mit dem Körperinneren in Kontakt kommen							
Blutmonitore (temporär/ex vivo) ^b	X		X	X		X	
Ausrüstung zur Lagerung und Transfusion von Blut (z.B. Infusions-/Transfusionsbestecke), Blutentnahmegeräte, Verlängerungsbestecke	X		X	X		X	
Katheder, eingesetzt für weniger als 24 h (z. B. Atherektomie-Geräte, intravaskuläre Ultraschallkatheter, Katheter zur antero-graden/retrograden Koronarperfusion, Führungsdrähte); Kanülen	X		X ^c	X ^c		X ^c	X ^c
Katheter, eingesetzt für mehr als 24 h (z. B. Katheter für die parenterale Ernährung, zentral-venöse Katheter); Kanülen	X		X ^c	X ^c		X ^c	X ^c
Produkte zur Zellkonservierung ^b	X		X	X			
Produkte für die Adsorption bestimmter Substanzen aus dem Blut ^b	X	X	X	X	X		
Ausrüstung für Spender- und therapeutische Apherese und Zellseparationssysteme ^b	X	X	X	X	X		
Kardiopulmonales Bypasssystem ^b	X	X	X ^c	X ^c	X	X ^c	X ^c
Hämodialyse-/Hämofiltrationsgeräte ^b	X	X	X ^c	X ^c	X	X ^c	X ^c
Filter zum Entfernen von Leukozyten	X		X ^c	X ^c	X	X ^c	X ^c
Perkutane Systeme zur Kreislaufunterstützung ^b	X	X	X ^c	X ^c	X	X ^c	X ^c
Implantierbare Produkte							
Anuloplastie-Ringe, mechanische Herzklappen	X	X					X
Embolisationsgeräte	X						X
Endovaskuläre Transplantate	X						X
Elektroden für implantierbare Defibrillatoren und Kardioverter	X						X
Intraaortale Ballonpumpen ^b	X	X					X
Elektroden für Herzschrittmacher	X						X
Prothetische (synthetische) Gefäßtransplantate und -patches, einschließlich arteriovenöser Shunts	X						X
Stents (vaskulär)	X						X
Biologische Herzklappen, Gefäßtransplantate und -patches sowie arteriovenöse Shunts	X						X
Vollständige künstliche Herzen	X	X					X
Vena-cava-inferior-Filter	X						X
Produkte zur Ventrikelunterstützung ^b	X	X					X
^a Thrombose ist ein <i>In-vivo</i> - oder <i>Ex-vivo</i> -Phänomen, das aber unter <i>In-vitro</i> -Bedingungen simuliert werden kann. <i>In-vivo</i> - oder <i>Ex-vivo</i> -Prüfungen könnten dann nicht notwendig sein, wenn eine klinisch relevante <i>In-vitro</i> -Thromboseprüfung durchgeführt wird.							
^b Nur Bestandteile mit direktem oder indirektem Blutkontakt. Bei Bestandteilen, die nur indirekten Blutkontakt haben, könnte eine <i>In-vivo</i> -Thrombogenese und mechanisch bedingte Hämolyse oder Komplementaktivierung nicht notwendig sein.							
^c Es ist anerkannt, dass vorrangig Koagulations-, Thrombozyten- und Leukozytenreaktionen in diesen Prozess eingebunden sind. Daher liegt es am Hersteller zu entscheiden, ob bestimmte Prüfungen in den Prüfkategorien Koagulation, Thrombozyten und Hämatologie als Alternative für die <i>In-vivo</i> -Prüfung geeignet sind.							
^d Siehe auch ISO/TS 10993-20 zur Information darüber, wann eine Komplementaktivierung bei anderen Endpunkten, wie z. B. Anaphylaxie, berücksichtigt werden sollte.							

6.1.7 *In-vitro*-Prüfungen werden als sinnvoll beim Screening von Produkten, die von außen mit dem Körperinneren in Kontakt kommen, oder Implantaten und möglichen frühzeitigen Wechselwirkungen zwischen Produkten/Werkstoffen und Blut angesehen, bieten aber möglicherweise keine genauen Vorhersagen für Blut/Produkt-Wechselwirkungen, die bei längerem oder wiederholtem Kontakt (Einwirken) oder bei Dauerkontakt auftreten (6.3.1).

ANMERKUNG Für neue Produkte oder Produkte, bei denen eine Veränderung der Geometrie vorliegt, kann eine Prüfung unter physiologischem Fluss notwendig sein. Für Langzeitkatheter oder dauerhafte Implantate könnten *In-Vitro*-Prüfverfahren aufgrund von Blutstabilitätsproblemen nicht ausreichend sein.

6.1.8 Produkte oder Produktkomponenten mit sehr kurzzeitigem/vorübergehendem Kontakt mit dem zirkulierenden Blut (z. B. Lanzetten, Nadeln zur subkutanen Injektion, Kapillarröhrchen, die für weniger als eine Minute angewendet werden) erfordern im Allgemeinen keine Prüfung der Blut/Produkt-Wechselwirkung.

ANMERKUNG 1 Bei Produkten, die mit Materialien, wie z. B. Beschichtungen, hergestellt wurden, die nach dem Entfernen des Produktes in Kontakt mit Blut verbleiben können, könnte eine Prüfung der Blut/Produkt-Wechselwirkung notwendig sein.

ANMERKUNG 2 Wenn einige Produktkomponenten (z. B. Spritzenkörper) in Kontakt mit Flüssigkeiten sind, die letztlich in den Patienten injiziert werden, und die Lagerzeit nicht angegeben oder größer als 1 min ist, ist eine Hämolyseprüfung der flüssigkeitskontaktierenden Komponente notwendig, obwohl das Produkt selbst für weniger als 1 min mit zirkulierendem Blut in Kontakt wäre.

6.1.9 Die für die Entnahme von Blut und zur Durchführung von *In-vitro*-Prüfungen an Blut verwendeten Laborgeräte zum Einmalgebrauch müssen bewertet werden, um sicherzustellen, dass keine signifikanten Störeinflüsse auf die durchzuführende Prüfung vorliegen.

6.1.10 Werden Prüfungen in der beschriebenen Weise ausgewählt und unter Bedingungen durchgeführt, die klinische Anwendungen simulieren, besteht die größte Wahrscheinlichkeit, dass die Ergebnisse derartiger Prüfungen die klinische Leistungsfähigkeit der Produkte vorhersagen. Bei Produkten, die über einen Bereich von Bedingungen funktionieren, sollten die extremen und die durchschnittlichen Bedingungen berücksichtigt werden. Unterschiede in den Spezies und weitere Faktoren können jedoch die Vorhersagbarkeit jeder Prüfung einschränken.

6.1.11 Aufgrund der Unterschiede zwischen den Spezies in der Blut-Reaktivität sollte Humanblut verwendet werden, wo es möglich ist (mit Ausnahme von bewährten Prüfverfahren mit Tierblut, wie z. B. einige Prüfungen auf Hämolyse). Wenn Tiermodelle erforderlich sind, z. B. zur Beurteilung von Produkten für längere oder wiederholte Einwirkung oder Dauerkontakt, müssen die Speziesunterschiede in der Blut-Reaktivität berücksichtigt werden.

Blutwerte und -Reaktivität sind bei Menschen und nichtmenschlichen Primaten sehr ähnlich [204]. Die Verwendung von Tieren, wie z. B. Kaninchen, Schwein, Kalb, Schaf oder Hund, kann bei einer bestimmten Art der Prüfung auch annehmbar sein. Da die Speziesunterschiede jedoch beträchtlich sein können (z. B. treten Thrombozytenadhäsion [148] [150], Thrombose [44] und Hämolyse [47] bei Hunden tendenziell schneller auf als beim Menschen), sind alle Ergebnisse von Tierversuchen mit Vorsicht zu interpretieren. Die ausgewählte Spezies und die Anzahl der verwendeten Tiere müssen begründet werden (siehe auch ISO 10993-2).

ANMERKUNG Die Verwendung von nichtmenschlichen Primaten für die *In-vivo*-Prüfung von Blutverträglichkeit und Medizinprodukten ist nach EU-Recht (86/609/EWG) und durch einige nationale Gesetze verboten.

6.1.12 Die Verwendung von Antikoagulanzen bei *In-vivo*- und *Ex-vivo*-Prüfungen sollte vermieden werden, außer wenn das Produkt dafür vorgesehen ist, bei deren Anwesenheit angewendet zu werden. Die Art und Konzentration des verwendeten Antikoagulans beeinflussen die Blut/Produkt-Wechselwirkungen, und deshalb muss deren Auswahl begründet sein. Produkte, die zusammen mit Antikoagulanzen verwendet werden, sollten unter Anwendung der Antikoagulanzen im Bereich der klinisch verwendeten und/oder in