

DIN EN ISO 25539-1

ICS 11.040.40

Ersatz für
DIN EN ISO 25539-1:2009-01
Siehe jedoch Beginn der
Gültigkeit

**Kardiovaskuläre Implantate –
Endovaskuläre Implantate –
Teil 1: Endovaskuläre Prothesen (ISO 25539-1:2003, einschließlich Amd
1:2005);
Deutsche Fassung EN ISO 25539-1:2009**

Cardiovascular implants –

Endovascular devices –

Part 1: Endovascular prostheses (ISO 25539-1:2003 including Amd 1:2005);

German version EN ISO 25539-1:2009

Implants cardiovasculaires –

Dispositifs endovasculaires –

Partie 1: Prothèses endovasculaires (ISO 25539-1:2003, Amd 1:2005 inclus);

Version allemande EN ISO 25539-1:2009

Gesamtumfang 112 Seiten

Normenausschuss Feinmechanik und Optik (NAFuO) im DIN

Beginn der Gültigkeit

Diese Norm gilt ab 2009-08-01.

Daneben darf DIN EN ISO 25539-1:2009-01 noch bis 2010-03-21 angewendet werden.

Nationales Vorwort

Dieses Dokument (EN ISO 25539-1:2009) wurde vom ISO/TC 150 „Implants for surgery“ in Zusammenarbeit mit CEN/TC 285 „Nichtaktive chirurgische Implantate“ erarbeitet, dessen Sekretariat vom DIN (Deutschland) gehalten wird.

Das zuständige deutsche Gremium ist der NA 027-02-17-01 UA „Herz- und Gefäßimplantate“ im Normenausschuss Feinmechanik und Optik (NAFuO).

Dieses Dokument konkretisiert die einschlägigen Anforderungen der EG-Richtlinie 93/42/EWG über Medizinprodukte.

Für die im Abschnitt 2 zitierten Internationalen und Europäischen Normen wird im Folgenden auf die entsprechenden Deutschen Normen hingewiesen:

ISO 10993	siehe	DIN EN ISO 10993
ISO 11135	siehe	DIN EN ISO 11135
ISO 11137	siehe	DIN EN ISO 11137
ISO 11607	siehe	DIN EN ISO 11607
ISO 13485	siehe	DIN EN ISO 13485
ISO 13488	siehe	DIN EN ISO 13488
ISO 14155	siehe	DIN EN ISO 14155
ISO 14160	siehe	DIN EN ISO 14160
ISO 14630	siehe	DIN EN ISO 14630
ISO 14937	siehe	DIN EN ISO 14937
ISO 14971	siehe	DIN EN ISO 14971

Änderungen

Gegenüber DIN EN ISO 25539-1:2009-01 wurden folgende Änderungen vorgenommen:

- a) Aktualisierung des informativen Anhangs ZA über den Zusammenhang zwischen der Europäischen Norm und den grundlegenden Anforderungen der EG-Richtlinie 93/42/EWG über Medizinprodukte auf der Basis der EG-Richtlinie 2007/47/EG des Europäischen Parlaments und des Rates vom 5. September 2007 zur Änderung der Richtlinie 90/385/EWG des Rates zur Angleichung der Rechtsvorschriften über aktive implantierbare medizinische Geräte und 93/42/EWG des Rates über Medizinprodukte sowie der Richtlinie 98/8/EG über das Inverkehrbringen von Biozid-Produkten.

Frühere Ausgaben

DIN EN 14299: 2004-08

DIN EN ISO 25539-1: 2009-01

Nationaler Anhang NA (informativ)

Literaturhinweise

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

DIN EN ISO 11135, *Sterilisation von Produkten für die Gesundheitsfürsorge — Ethylenoxid*

DIN EN ISO 11137-1, *Sterilisation von Produkten für die Gesundheitsfürsorge — Strahlen*

DIN EN ISO 11607, *Verpackungen für in der Endverpackung zu sterilisierende Medizinprodukte*

DIN EN ISO 13485, *Medizinprodukte — Qualitätsmanagementsysteme — Anforderungen für regulatorische Zwecke*

DIN EN ISO 13488, *Qualitätssicherungssysteme — Medizinprodukte — Besondere Anforderungen für die Anwendung von DIN EN ISO 9002*

DIN EN ISO 14155, *Klinische Prüfung von Medizinprodukten an Menschen*

DIN EN ISO 14160, *Sterilisation von Medizinprodukten für den einmaligen Gebrauch mit Bestandteilen tierischer Herkunft — Validierung und Routineüberwachung der Sterilisation mit flüssigen chemischen Sterilisationsmitteln*

DIN EN ISO 14630, *Nichtaktive chirurgische Implantate — Allgemeine Anforderungen*

DIN EN ISO 14937, *Sterilisation von Produkten für die Gesundheitsfürsorge — Allgemeine Anforderungen an die Charakterisierung eines sterilisierenden Agens und an die Entwicklung, Validierung und Lenkung der Anwendung eines Sterilisationsverfahrens*

DIN EN ISO 14971, *Medizinprodukte — Anwendung des Risikomanagements auf Medizinprodukte*

— Leerseite —

Deutsche Fassung

Kardiovaskuläre Implantate —
Endovaskuläre Implantate —
Teil 1: Endovaskuläre Prothesen
(ISO 25539-1:2003, einschließlich Amd 1:2005)

Cardiovascular implants —
Endovascular devices —
Part 1: Endovascular prostheses
(ISO 25539-1:2003 including Amd 1:2005)

Implants cardiovasculaires —
Dispositifs endovasculaires —
Partie 1: Prothèses endovasculaires
(ISO 25539-1:2003, Amd 1:2005 inclus)

Diese Europäische Norm wurde vom CEN am 19. April 2009 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 Management-Zentrum des CEN 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, Estland, Finnland, Frankreich, Griechenland, Irland, Island, Italien, Lettland, Litauen, Luxemburg, Malta, den Niederlanden, Norwegen, Österreich, Polen, Portugal, Rumänien, Schweden, der Schweiz, der Slowakei, Slowenien, Spanien, der Tschechischen Republik, Ungarn, dem Vereinigten Königreich und Zypern.



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

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

Inhalt

	Seite
Vorwort	3
Einleitung.....	4
1 Anwendungsbereich	5
2 Normative Verweisungen	5
3 Begriffe	6
4 Beabsichtigte Funktion	7
5 Konstruktionsmerkmale.....	7
5.1 Allgemeines	7
5.2 Einführsystem	8
5.3 Implantat	8
6 Werkstoffe/Materialien	8
7 Bewertung der Konstruktion	9
7.1 Allgemeines	9
7.2 Einführsystem (und/oder endovaskuläres System).....	9
7.3 Implantat	15
7.4 Vorklinische In-vivo-Bewertung	24
7.5 Klinische Bewertung	27
8 Herstellung	31
9 Sterilisation	31
9.1 Steril angelieferte Produkte	31
9.2 Unsteril angelieferte Produkte.....	32
9.3 Sterilisationsrückstände	32
10 Verpackung	32
10.1 Schutz vor Beschädigungen bei Lagerung und Transport	32
10.2 Kennzeichnung	33
10.3 Durch den Hersteller bereitgestellte Informationen.....	34
Anhang A (informativ) Merkmale endovaskulärer Implantate — Technische und klinische Überlegungen.....	35
Anhang B (informativ) Labor und analytische Prüfungen	49
Anhang C (informativ) Definitionen der meldepflichtigen klinischen Ereignisse.....	54
Anhang D (informativ) Prüfverfahren	58
Anhang E (informativ) Ergänzung zum analytischen Ansatz bei der Prüfung der Ermüdungsbeständigkeit und der Dauerhaftigkeit (pulsatil) nach D.5.3.19.....	102
Literaturhinweise	105
Anhang ZA (informativ) Zusammenhang zwischen dieser Europäischen Norm und den grundlegenden Anforderungen der EG-Richtlinie 93/42/EWG.....	107

Vorwort

Der Text von ISO 25539-1:2003 + Amd 1:2005 wurde vom Technischen Komitee ISO/TC 150 „Implants for surgery“ der Internationalen Organisation für Normung (ISO) erarbeitet und als EN ISO 25539-1:2009 durch das Technische Komitee CEN/TC 285 „Nichtaktive chirurgische Implantate“ übernommen, dessen Sekretariat vom DIN gehalten wird.

Diese Europäische Norm muss den Status einer nationalen Norm erhalten, entweder durch Veröffentlichung eines identischen Textes oder durch Anerkennung bis November 2009, und etwaige entgegenstehende nationale Normen müssen bis März 2010 zurückgezogen werden.

Es wird auf die Möglichkeit hingewiesen, dass einige Texte dieses Dokuments Patentrechte berühren können. CEN [und/oder CENELEC] sind nicht dafür verantwortlich, einige oder alle diesbezüglichen Patentrechte zu identifizieren.

Dieses Dokument ersetzt EN ISO 25539-1:2008.

Dieses Dokument wurde unter einem Mandat erarbeitet, das die Europäische Kommission und die Europäische Freihandelszone dem CEN erteilt haben, und unterstützt grundlegende Anforderungen der EG-Richtlinien.

Zum Zusammenhang mit EG-Richtlinien siehe informativen Anhang ZA, der Bestandteil dieses Dokuments ist.

ISO 25539 besteht aus den folgenden Teilen unter dem Haupttitel *Kardiovaskuläre Implantate — Endovaskuläre Implantate*:

- Teil 1: *Endovaskuläre Prothesen*
- Teil 2: *Gefäßstents*
- Teil 3: *Hohlvenenfilter*

Entsprechend der CEN/CENELEC-Geschäftsordnung sind die nationalen Normungsinstitute der folgenden Länder gehalten, diese Europäische Norm zu übernehmen: Belgien, Bulgarien, Dänemark, Deutschland, Estland, Finnland, Frankreich, Griechenland, Irland, Island, Italien, Lettland, Litauen, Luxemburg, Malta, Niederlande, Norwegen, Österreich, Polen, Portugal, Rumänien, Schweden, Schweiz, Slowakei, Slowenien, Spanien, Tschechische Republik, Ungarn, Vereinigtes Königreich und Zypern.

Anerkennungsnotiz

Der Text von ISO 25539-1:2003 + Amd 1:2005 wurde vom CEN als EN ISO 25539-1:2009 ohne irgendeine Abänderung genehmigt.

Einleitung

Der vorliegende Teil der ISO 25539 wurde erarbeitet, um die Mindestanforderungen an endovaskuläre Prothesen sowie die Prüfverfahren bereitzustellen, die deren Bewertung ermöglichen. Er stellt den ersten Teil einer vorgeschlagenen dreiteiligen Internationalen Norm dar. ISO/TS 15539, von der dieser Teil der ISO 25539 abgeleitet wurde, dient als Begründung für die Anforderungen. Die Technische Spezifikation wurde entwickelt, indem zuerst die Anforderungen an die Konstruktion endovaskulärer Implantate identifiziert sowie die potentiellen Arten des Implantatversagens und des klinischen Versagens aufgelistet wurden. Anschließend wurden die Prüfungen für jede dieser Versagensarten identifiziert. Die Anforderungen dieses Teils der ISO 25539 beruhen auf dieser Beurteilung.

Aufgrund der Variationen in der Konstruktion der durch den vorliegenden Teil der ISO 25539 abgedeckten Implantate sowie in einigen Fällen aufgrund der noch relativ neuen Entwicklung einiger dieser Implantate stehen nicht immer annehmbare genormte In-vitro-Prüfungen und klinische Ergebnisse zur Verfügung. Mit dem Verfügbarwerden weiterer wissenschaftlicher und klinischer Daten wird eine entsprechende Überarbeitung dieses Teils der ISO 25539 durchgeführt werden.

1 Anwendungsbereich

1.1 Dieser Teil der ISO 25539 legt auf der Grundlage des derzeitigen medizinischen Wissenstandes Anforderungen an endovaskuläre Prothesen fest. Im Hinblick auf die Sicherheit enthält er Anforderungen an die beabsichtigte Funktion, Konstruktionsmerkmale, Werkstoffe/Materialien, die Bewertung der Konstruktion, die Herstellung, die sterile Verpackung sowie die Bereitstellung von Informationen durch den Hersteller. Er sollte als Ergänzung zur ISO 14630 angesehen werden, die allgemeine Anforderungen an die Funktion nichtaktiver chirurgischer Implantate festlegt.

1.2 Dieser Teil der ISO 25539 gilt für endovaskuläre Prothesen zur Behandlung arterieller Aneurysmen, arterieller Stenosen oder sonstiger entsprechender vaskulärer Anomalien.

1.3 Dieser Teil der ISO 25539 gilt für Einführsysteme, sofern diese einen integralen Bestandteil bei der Entfaltung der endovaskulären Prothese darstellen.

1.4 Dieser Teil der ISO 25539 gilt nicht für Gefäß-Okkluder, mit Ausnahme von kontralateralen iliakalen Okkludern, sofern diese als integraler Bestandteil eines aorto-uni-iliakalen Implantats verwendet werden. Siehe ISO 14630 zu den ausgenommenen Produkten.

1.5 Dieser Teil der ISO 25539 gilt nicht für Verfahren und Implantate, die vor der Einführung des endovaskulären Systems (definiert unter 3.6) verwendet wurden, wie z. B. durch Ballonangioplastie eingebrachte Implantate.

2 Normative Verweisungen

Die folgenden zitierten Dokumente sind für die Anwendung dieses Dokuments erforderlich. 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 7198:1998, *Cardiovascular implants — Tubular vascular prostheses*

ISO 11134:1994, *Sterilization of health care products — Requirements for validation and routine control — Industrial moist heat sterilization*

ISO 11135:1994, *Medical devices — Validation and routine control of ethylene oxide sterilization*

ISO 11137:1995, *Sterilization of health care products — Requirements for validation and routine control — Radiation sterilization*

ISO 10993 (alle Teile), *Biological evaluation of medical devices*

ISO 11607:1997, *Packaging for terminally sterilized medical devices*

ISO 13485, *Medical devices — Quality management systems — Requirements for regulatory purposes*

ISO 13488:1996, *Quality systems — Medical devices — Particular requirements for the application of ISO 9002*

ISO 14155 (alle Teile), *Clinical investigation of medical devices for human subjects*

ISO 14160, *Sterilization of single-use medical devices incorporating materials of animal origin — Validation and routine control of sterilization by liquid chemical sterilants*

ISO 14630:1997, *Non-active surgical implants — General requirements*

ISO 14937, *Sterilization of health care products — General requirements for characterization of a sterilizing agent and the development, validation and routine control of a sterilization process for medical devices*

ISO 14971:2000, *Medical devices — Application of risk management to medical devices*

3 Begriffe

Für die Anwendung dieses Dokuments gelten die Begriffe nach ISO 7198 und ISO 14630 und die folgenden Begriffe.

3.1
Befestigungssystem
integrales System endovaskulärer Prothesen, das dafür ausgelegt ist, eine direkte Schnittstelle mit der Gefäßwand darzustellen, um der Migration vorzubeugen

ANMERKUNG Das System kann auch den Blutfluss auf der Außenseite der Prothese an den Befestigungsstellen verhindern.

3.2
Einführsystem
System oder Mechanismus, um die endovaskuläre Prothese an die vorgesehene Position zu bringen

ANMERKUNG Das Einführsystem wird nach der Platzierung des Implantats entfernt.

3.3
bestimmen
quantitativ abschätzen oder analysieren

3.4
Endoleak
Endoleckage
Persistieren eines Blutflusses außerhalb des Lumens einer endovaskulären Prothese, jedoch innerhalb eines Aneurysmasacks oder eines angrenzenden Gefäßsegments, das durch das Transplantat behandelt wird

ANMERKUNG Endoleaks werden wie folgt kategorisiert:

- ein Typ-I-Endoleak ist periprothetisch und tritt an der proximalen oder distalen Befestigungszone auf;
- ein Typ-II-Endoleak wird durch einen retrograden Fluss aus durchgängigen Zweigartern verursacht, beispielsweise lumbal und interkostal;
- ein Typ-III-Endoleak ergibt sich aus einem Defekt im Transplantatmaterial oder aus einem unangemessenen Verschluss zwischen den Bestandteilen eines modularen Transplantats;
- ein Typ-IV-Endoleak wird durch die Durchlässigkeit des Transplantats verursacht und häufig durch eine allgemeine Anfärbung des Kontrastmittels im Aneurysmasack identifiziert.

3.5
endovaskuläre Prothese
endovaskuläres Transplantat/endovaskulärer Graft
endovaskuläres Implantat
transluminal angeordnete Gefäßprothese, die teilweise oder vollständig innerhalb eines Gefäßconduits liegt, um einen internen Bypass oder Shunt zwischen Abschnitten des Gefäßsystems zu bilden

3.6
endovaskuläres System
System zur Behandlung einer Gefäßläsion aus dem Inneren des Gefäßes heraus, typischerweise bestehend aus einer endovaskulären Prothese und deren Einführsystem

ANMERKUNG 1 Ein Bauchaortenaneurysma stellt ein Beispiel einer Gefäßläsion dar, die mit Hilfe eines endovaskulären Systems behandelt werden kann.

ANMERKUNG 2 Für die Anwendung des vorliegenden Teils der ISO 25539 sind sowohl das Einführsystem als auch das Implantat in diese Definition mit einbezogen.

3.7

bewerten

qualitativ abschätzen oder analysieren

3.8

Transplantatmaterial

nicht metallischer Bestandteil der endovaskulären Prothese

3.9

meldepflichtiges klinisches Ereignis

Komplikation oder Ausfall während des klinischen Einsatzes des endovaskulären Systems

4 Beabsichtigte Funktion

Es gelten die Anforderungen nach ISO 14630:1997, Abschnitt 4.

5 Konstruktionsmerkmale

5.1 Allgemeines

Es gelten die Anforderungen nach ISO 14630:1997, Abschnitt 5. Darüber hinaus ist Folgendes zu berücksichtigen:

- a) hinsichtlich des Oxidationspotentials: die mögliche Spaltkorrosion, der Passivierungsgrad der entsprechenden Teile;
- b) hinsichtlich des Verschleißes: Reibkorrosion;
- c) hinsichtlich der Schnittstelle zwischen Implantat und Körper:
 - 1) Befestigungshaken, sofern vorhanden;
 - 2) relative Bewegung zwischen Implantat und Gewebe;
 - 3) durch das Implantat auf das umliegende Gewebe ausgeübte Kräfte;
 - 4) für eine dauerhafte Verformung des Implantats erforderliche Deformationskräfte;
- d) erwartete(s) Einwachsen, Penetration, Perforation, Neigung und Migration;
- e) Zugangs- und Einführsysteme.

ANMERKUNG Diese zusätzlichen Punkte sind an Abschnitt 5 der EN 12006-3:1998 angelehnt.

5.2 Einführsystem

Bei den Konstruktionsmerkmalen, die erforderlich sind, um die beabsichtigte Funktion des Einführsystems zu erreichen, ist darüber hinaus mindestens Folgendes zu berücksichtigen:

- a) die Fähigkeit des Systems, einen einheitlichen, genauen und sicheren Zugang zur vorgesehenen Position zu ermöglichen;
- b) die Fähigkeit des Systems, eine einheitliche, genaue und sichere Entfaltung des Implantats zu ermöglichen;
- c) die Fähigkeit des Systems, eine einheitliche und sichere Rücknahme des Einführsystems zu ermöglichen;
- d) die Übereinstimmung des Systems mit den Anforderungen der ISO 10993-1 und geeigneten weiteren Teilen der ISO-10993-Reihe;
- e) die Fähigkeit des Systems, den Blutverlust auf ein Mindestmaß zu verringern (Hämostase);
- f) die Sichtbarkeit des Systems unter Röntgen-Durchleuchtung oder mit weiteren Technologien.

5.3 Implantat

Bei den Konstruktionsmerkmalen, die erforderlich sind, um die beabsichtigte Funktion des Implantats zu erreichen, ist darüber hinaus mindestens Folgendes zu berücksichtigen:

- a) die Fähigkeit des Implantats zur einheitlichen, genauen und sicheren Entfaltung;
- b) die Fähigkeit des Implantats, eine wirksame Fixierung innerhalb des Gefäßsystems sicherzustellen;
- c) die Fähigkeit des Implantats, eine angemessene Unversehrtheit beizubehalten;
- d) die Fähigkeit des Implantats, einem Blutfluss durch die Implantatwand vorzubeugen, wie es für die beabsichtigte Funktion angemessen ist;
Änderungen der Durchlässigkeit der Wand nach der Implantation sind zu berücksichtigen.
- e) die geeignete Wechselwirkung zwischen den Modulen endovaskulärer Systeme, die aus modularen Bestandteilen konstruiert sind (Modularität);
- f) die Einheitlichkeit der Maße und der Konstruktion des Implantats im Hinblick auf die Kompatibilität beim Einsatz bei festgelegten Gefäßdurchmessern;
- g) die Fähigkeit des Implantats, einen angemessenen Blutfluss durch das Lumen aufrechtzuerhalten (Durchgängigkeit);
- h) die Kompatibilität des Implantats mit Feldern der bildgebenden Kernspintomographie (MRI);
- i) die Übereinstimmung des Implantats mit den Anforderungen der ISO 10993-1 und geeigneten weiteren Teilen der ISO-10993-Reihe;
- j) die Sichtbarkeit des Implantats unter Röntgen-Durchleuchtung oder mit weiteren Technologien.

6 Werkstoffe/Materialien

Es gelten die Anforderungen nach ISO 14630:1997, Abschnitt 6. Weitere, für bestimmte Werkstoffe/Materialien geltende Prüfungen sollten durchgeführt werden, um die Angemessenheit des Werkstoffs/Materials für den Einsatz bei der jeweiligen Konstruktion zu bestimmen. So sollten beispielsweise von den Formgedächtniseigenschaften abhängige Nitinolwerkstoffe einer Prüfung unterzogen werden, um deren Transformatio-
eigenschaften zu beurteilen.

7 Bewertung der Konstruktion

7.1 Allgemeines

Es gelten die Anforderungen nach ISO 14630:1997, Abschnitt 7. Es ist eine Risikoanalyse entsprechend den Anforderungen der ISO 14971 durchzuführen.

ANMERKUNG Möglicherweise sind nicht alle Prüfungen für alle Konstruktionen der Prothese angemessen.

Werden bestimmte Eigenschaften nicht zum Zwecke der Charakterisierung geprüft, ist eine entsprechende Begründung dafür zu liefern.

Es ist nicht möglich, sämtliche zukünftigen und neu entwickelten Technologien zu berücksichtigen. Zum Zwecke der Charakterisierung des endovaskulären Systems müssen für diese Prothesen der Wachstumstechnologie die grundlegenden Untersuchungsprotokolle des vorliegenden Teils der ISO 25539 angewendet werden. Um neue Prothesen der Wachstumstechnologie zu charakterisieren, ist möglicherweise auch eine über den Anwendungsbereich des vorliegenden Teils der ISO 25539 hinausgehende Prüfung erforderlich. Bei der Identifizierung der angemessenen Prüfungen sind die Versagensarten der Prothesen sowie deren Auswirkungen auf die Funktion des Implantats zu berücksichtigen. Bei Verbundprothesen entsprechend der Definition in ISO 7198:1998, 3.9, ist zusätzlich eine Prüfung des gesamten endovaskulären Systems erforderlich, obwohl es angemessen sein kann, einige der im vorliegenden Teil der ISO 25539 beschriebenen Prüfungen an Bestandteilen der Prothese durchzuführen. Darüber hinaus sind bei Verbundprothesen, die teilweise aus resorbierbaren Bestandteilen bestehen, sowohl der nicht resorbierbare Teil des Implantats als auch das gesamte Implantat zu charakterisieren.

Jedes Segment einer Komposit-Prothese entsprechend der Definition in ISO 7198:1998, 3.8, ist zu prüfen. Darüber hinaus muss jede hergestellte Anastomose die Anforderungen des vorliegenden Teils der ISO 25539 bezüglich der Undichtheit und der werkmäßigen Anastomosenfestigkeit erfüllen.

Eine erneute Prüfung ist immer dann durchzuführen, wenn wesentliche Änderungen hinsichtlich der Werkstoffe/Materialien, der Gestaltung, der Konfiguration, der Anwendung oder der Verarbeitungsverfahren erfolgen.

Eine vollständige Beschreibung der validierten Prüfverfahren und Verfahren der Probenvorbereitung, die angewendet werden, um die Anforderungen des vorliegenden Teils der ISO 25539 zu erfüllen, ist durch den Hersteller zu dokumentieren. Die Wahl des Verfahrens und des Probenumfangs ist zu begründen. Wurden keine Annahmekriterien festgelegt, muss der Hersteller die Annehmbarkeit der Ergebnisse mit Hilfe zuvor bestimmter Kriterien bewerten.

Für bestimmte Konstruktionsmerkmale sollte die Anwendung eines Bezugsimplantats in Betracht gezogen werden.

Sofern begründet nachgewiesen werden kann, dass die Sterilisation keine Auswirkungen auf die zu bewertenden Merkmale des Implantats hat, dürfen die erforderlichen Prüfungen an nicht sterilisierten Implantaten durchgeführt werden.

7.2 Einführsystem (und/oder endovaskuläres System)

7.2.1 Zugangsfähigkeit

7.2.1.1 Allgemeines

Die Fähigkeit des Systems, einen sicheren, einheitlichen und genauen Zugang zur vorgesehenen Position zu ermöglichen, ist zu bewerten.

Die zu bewertenden Gefährdungen umfassen u. a. Folgendes:

- a) Führungsdraht passiert die Läsion nicht;
- b) Zugangssystem und Einführsystem entsprechen nicht der Zugangsstelle (d. h. fehlende Übereinstimmung der Größe);
- c) Einführsystem gleitet nicht bis an die Zielposition heran;
- d) Emboliebildung;
- e) Implantatdislokation.

Diese Gefährdungen können u. a. zu den folgenden meldepflichtigen klinischen Ereignissen führen:

- Versagen beim Zugang;
- Gefäßtraumatisierung;
- neurologische Ausfälle;
- Ischämie;
- spinale neurologische Ausfälle;
- Emboliebildung.

Die Prüfung muss entsprechend der Konstruktion des endovaskulären Systems die folgenden, unter 7.2.1.2 bis 7.2.1.12 aufgelisteten Punkte umfassen.

7.2.1.2 Festigkeit der Verbindungen

Die Festigkeit der Verbindungen in Längsrichtung zwischen den Teilen des Einführsystems ist zu bestimmen. Alle Verbindungen müssen unter den empfohlenen Einsatzbedingungen intakt bleiben. Die Ergebnisse sind in Bezug auf die für den Zugang, die Entfaltung und die Rücknahme des Systems erforderliche(n) Kraft/Kräfte zu bewerten.

7.2.1.3 Kompatibilität der Bestandteilmaße

Die Maße des endovaskulären Systems sind im Hinblick auf die Kompatibilität mit den Maßen des empfohlenen Zubehörs zu bestimmen. Alle Bestandteile müssen hinsichtlich ihrer Maße miteinander kompatibel sein.

7.2.1.4 Verifizierung der Maße

Es sind die für die Übereinstimmung mit den Konstruktionsvorschriften geeigneten Maße zu bestimmen.

7.2.1.5 Biegen/Knicken

Es ist die Fähigkeit des endovaskulären Systems zu bewerten, sich zu krümmen, um sich dem kleinsten Radius oder Winkel anzupassen, den es beim Zugang und Einführen beherrschen können muss.

7.2.1.6 Profil

Es ist der größte Durchmesser entlang den definierten Abschnitten des endovaskulären Systems zu bestimmen.

7.2.1.7 Schiebbarkeit

Es ist die Fähigkeit des endovaskulären Systems zu bewerten, durch den Operateur ohne Krümmen oder Ausknicken vorangeschoben oder in die entsprechende Position gebracht werden zu können.

7.2.1.8 Sichtbarkeit

Es ist die Fähigkeit zu bewerten, das Einführsystem während des Zugangs unter Röntgen-Durchleuchtung sichtbar zu machen. Der Einsatz anderer Technologien ist zu begründen.

7.2.1.9 Simulierter Einsatz

Unter Anwendung eines Modells zur Simulation der vorgesehenen Einsatzbedingungen ist die Funktion des Einführsystems zu bewerten.

7.2.1.10 Torsionsfestigkeit

Es ist die Fähigkeit des endovaskulären Systems zu bewerten, eine ausreichende Rotation auf das distale (führende) Ende aufzubringen, um das Implantat unter den jeweiligen anatomischen Verhältnissen entsprechend den konstruktiven Beschränkungen des Systems einführen zu können.

7.2.1.11 Festigkeit der Verbindungen gegen Verdrehen

Es ist das Drehmoment zu bestimmen, das erforderlich ist, um einen Bruch der beweglichen Verbindungen und/oder Werkstoffe in den entsprechenden Bestandteilen des Einführsystems zu bewirken. Die Ergebnisse sind in Bezug auf die für den Zugang, die Entfaltung und die Rücknahme des Systems erforderliche(n) Kraft/Kräfte zu bewerten.

7.2.1.12 Führbarkeit

Es ist die Fähigkeit des endovaskulären Systems zu bewerten, entlang dem empfohlenen Führungsdraht vorwärtszugleiten und der Spitze des Führungsdrahts entlang dem Verlauf des Gefäßes zu folgen, einschließlich enger, gewundener Gefäße.

7.2.2 Fähigkeit zur Entfaltung

7.2.2.1 Allgemeines

Die Fähigkeit des Systems, die sichere, einheitliche und genaue Entfaltung des Implantats zu ermöglichen, ist zu bewerten.

Die zu bewertenden Gefährdungen umfassen u. a. Folgendes:

- a) Unvermögen, die Prothese vollständig und ordnungsgemäß zu entfalten;
- b) disproportionale Maße und Eigenschaften, wie z. B. Nachgiebigkeit und Berstdruck des Ballons im Verhältnis zum endovaskulären System und zum Gefäß (sofern zutreffend);
- c) Implantatdislokation;
- d) Versagen des Ballons (sofern zutreffend);
- e) Beschädigung an Bestandteilen des Implantats durch weitere Bestandteile;
- f) unangemessene Visualisierung;
- g) Emboliebildung.

Diese Gefährdungen können u. a. zu den folgenden meldepflichtigen klinischen Ereignissen führen:

- Versagen des Einführsystems;
- spinale neurologische Ausfälle;
- neurologische Ausfälle;
- Gefäßtraumatisierung;
- Ischämie;
- Emboliebildung;
- Beschädigung am Implantat.

Die Prüfung muss entsprechend der Konstruktion des endovaskulären Systems die folgenden, unter 7.2.2.2 bis 7.2.2.14 aufgelisteten Punkte umfassen.

7.2.2.2 Festigkeit der Verbindungen

Die Festigkeit der Verbindungen in Längsrichtung zwischen den Teilen des Einführsystems ist zu bestimmen. Alle Verbindungen müssen unter den empfohlenen Einsatzbedingungen intakt bleiben.

7.2.2.3 Zeit für das Aufblasen des Ballons

Es ist die Zeit zu bestimmen, die erforderlich ist, um den Ballon auf den höchsten empfohlenen Aufblasdruck zu bringen.

7.2.2.4 Zeit für das Entleeren des Ballons

Die für das Entleeren des Ballons erforderliche Zeit ist zu bestimmen, und es ist die Fähigkeit zu charakterisieren, den entleerten Ballon zu entfernen.

7.2.2.5 Mittlerer Berstdruck des Ballons

Es ist der mittlere Berstdruck zu bestimmen.

7.2.2.6 Auslegungs-Berstdruck des Ballons

Der Berstdruck ist mit einem angemessenen Sicherheitsabstand, einschließlich der Zuverlässigkeitsparameter, zu bestimmen.

Es sind der höchste empfohlene Aufblasdruck und der/die höchste(n) empfohlene(n) Betriebsdruck/drücke zu bezeichnen.

7.2.2.7 Auslegungs-Ermüdungsbeständigkeit des Ballons

Es ist die höchste empfohlene Anzahl von Zyklen des Aufblasens auf den empfohlenen Aufblasdruck, einschließlich der Zuverlässigkeitsparameter, zu bestimmen.

Es ist die höchste empfohlene Anzahl von Aufblaszyklen zu bezeichnen.

7.2.2.8 Kompatibilität der Bestandteilmaße

Die Maße des endovaskulären Systems sind im Hinblick auf die Kompatibilität mit den Maßen des empfohlenen Zubehörs zu bestimmen. Alle Bestandteile müssen hinsichtlich ihrer Maße miteinander kompatibel sein.

7.2.2.9 Verifizierung der Maße

Es sind die für die Übereinstimmung mit den Konstruktionsvorschriften geeigneten Maße zu bestimmen.

7.2.2.10 Entfaltungskraft

Es ist die zur Entfaltung des Implantats erforderliche Kraft zu bestimmen.

7.2.2.11 Sichtbarkeit

Es ist die Fähigkeit zu bewerten, das Implantat und das Einführsystem während der Platzierung und der Entfaltung unter Röntgen-Durchleuchtung sichtbar zu machen. Der Einsatz weiterer Technologien ist zu begründen.

7.2.2.12 Simulierter Einsatz

Unter Anwendung eines Modells zur Simulation der vorgesehenen Einsatzbedingungen ist die Funktion des endovaskulären Systems zu bewerten.

7.2.2.13 Festigkeit der Verbindungen gegen Verdrehen

Es ist das Drehmoment zu bestimmen, das erforderlich ist, um einen Bruch der beweglichen Verbindungen und/oder Werkstoffe in den entsprechenden Bestandteilen des Einführsystems zu bewirken.

7.2.2.14 Zugfestigkeit des Schlauchsystems

Die Festigkeit des im Einführsystem verwendeten Schlauchsystems ist entsprechend dem Werkstoff zu bestimmen.

7.2.3 Fähigkeit zur Rücknahme

7.2.3.1 Allgemeines

Die Fähigkeit des Systems, die sichere und einheitliche Rücknahme des Einführsystems zu ermöglichen, ist zu bewerten.

Die zu bewertenden Gefährdungen umfassen u. a. Folgendes:

- a) nicht ordnungsgemäße Entspannung des Ballons (bei Ballondehnung);
- b) Ballon-Flügelbildung (bei Ballondehnung);
- c) Fehlen der strukturellen Unversehrtheit;
- d) Emboliebildung;
- e) fehlende Übereinstimmung der Durchmesser;
- f) Implantatdislokation;
- g) Beschädigung an Bestandteilen des endovaskulären Systems durch weitere Bestandteile;

- h) Hängenbleiben des Einführsystems am Implantat;
- i) unangemessene Visualisierung;

Diese Gefährdungen können u. a. zu den folgenden meldepflichtigen klinischen Ereignissen führen:

- Versagen des Einführsystems;
- neurologische Ausfälle;
- Gefäßtraumatisierung;
- Ischämie;
- spinale neurologische Ausfälle;
- Emboliebildung;
- Beschädigung am Implantat.

Die Prüfung muss entsprechend der Konstruktion des endovaskulären Systems die folgenden, unter 7.2.3.2 bis 7.2.3.9 aufgelisteten Punkte umfassen.

7.2.3.2 Festigkeit der Verbindungen

Die Festigkeit der Verbindungen in Längsrichtung zwischen den Teilen des Einführsystems ist zu bestimmen. Alle Verbindungen müssen unter den empfohlenen Einsatzbedingungen intakt bleiben.

7.2.3.3 Kompatibilität der Bestandteilmaße

Die Maße des endovaskulären Systems sind im Hinblick auf die Kompatibilität mit den Maßen des empfohlenen Zubehörs zu bestimmen. Alle Bestandteile müssen hinsichtlich ihrer Maße miteinander kompatibel sein.

7.2.3.4 Verifizierung der Maße

Es sind die für die Übereinstimmung mit den Konstruktionsvorschriften geeigneten Maße zu bestimmen.

7.2.3.5 Biegen/Knicken

Es ist die Fähigkeit des Einführsystems zu bewerten, sich zu krümmen, um sich dem kleinsten Radius oder Winkel anzupassen, den es bei der Rücknahme beherrschen können muss.

7.2.3.6 Sichtbarkeit

Es ist die Fähigkeit zu bewerten, das endovaskuläre System während der Rücknahme unter Röntgen-Durchleuchtung sichtbar zu machen. Der Einsatz weiterer Technologien ist zu begründen.

7.2.3.7 Simulierter Einsatz

Unter Anwendung eines Modells zur Simulation der vorgesehenen Einsatzbedingungen ist die Funktion des endovaskulären Systems zu bewerten.

7.2.3.8 Festigkeit der Verbindungen gegen Verdrehen

Es ist das Drehmoment zu bestimmen, das erforderlich ist, um einen Bruch der beweglichen Verbindungen und/oder Werkstoffe in den entsprechenden Bestandteilen des Einführsystems zu bewirken.

7.2.3.9 Zugfestigkeit des Schlauchsystems

Die Festigkeit des im Einführsystem verwendeten Schlauchsystems ist entsprechend dem Werkstoff zu bestimmen.

7.2.4 Biokompatibilität

Die Biokompatibilität sollte nach ISO 10993-1 und weiteren geeigneten Teilen der ISO-10993-Reihe geprüft werden.

7.2.5 Hämostase

7.2.5.1 Allgemeines

Die Fähigkeit des Systems, den Blutverlust auf ein Mindestmaß zu verringern, ist zu bewerten.

Die zu bewertenden Gefährdungen umfassen u. a. Folgendes:

- a) fehlende Übereinstimmung der Größe;
- b) Untauglichkeit des Verschlusses;
- c) sonstige Undichtheiten.

Diese Gefährdungen können u. a. zu den folgenden meldepflichtigen klinischen Ereignissen führen:

- prozedurale Blutungen;
- Hämatome.

Die Prüfung muss entsprechend der Konstruktion des endovaskulären Systems die folgenden, unter 7.2.5.2 und 7.2.5.3 aufgelisteten Punkte umfassen.

7.2.5.2 Verifizierung der Maße

Es sind die für die Übereinstimmung mit den Konstruktionsvorschriften geeigneten Maße zu bestimmen.

7.2.5.3 Beurteilung der Hämostase

Es ist die Fähigkeit jedes Verschlusses oder Ventils im Einführsystem zu bewerten, einen angemessenen hämostatischen Verschluss aufrechtzuerhalten.

7.3 Implantat

7.3.1 Fähigkeit zur genauen Entfaltung

7.3.1.1 Allgemeines

Die Fähigkeit des Systems, eine sichere, einheitliche und genaue Entfaltung des Implantats an der vorgesehenen Läsionsposition zu ermöglichen, ist zu bewerten.

Die zu bewertenden Gefährdungen umfassen u. a. Folgendes:

- a) ungenaue Positionierung oder Ausrichtung;
- b) nicht ordnungsgemäße Konfiguration der Entfaltung;
- c) unvollständige Entfaltung;
- d) unangemessene Visualisierung.

Diese Gefährdungen können u. a. zu den folgenden meldepflichtigen klinischen Ereignissen führen:

- Verschluss von Zweiggefäßen;
- Versagen des Einführsystems;
- Undichtheit an der Befestigungsstelle;
- Prothesenmigration;
- Verschluss des Lumens;
- Ischämie;
- Aneurysmaerweiterung;
- Aneurysmaruptur;
- Gefäßtraumatisierung.

Die Prüfung muss entsprechend der Konstruktion des endovaskulären Systems die folgenden, unter 7.3.1.2 bis 7.3.1.4 aufgelisteten Punkte umfassen.

7.3.1.2 Zusammenhang zwischen Länge und Durchmesser des Implantats

Es ist der Zusammenhang zwischen der Implantatlänge und dem Durchmesser des ausgedehnten Implantats zu bestimmen.

7.3.1.3 Sichtbarkeit

Es ist die Fähigkeit zu bewerten, das Implantat während der Entfaltung und nach der Rücknahme des Einführsystems unter Röntgen-Durchleuchtung sichtbar zu machen. Der Einsatz weiterer Technologien ist zu begründen.

7.3.1.4 Simulierter Einsatz

Unter Anwendung eines Modells zur Simulation der vorgesehenen Einsatzbedingungen ist die Funktion des endovaskulären Systems zu bewerten.

7.3.2 Wirksamkeit der Fixierung

7.3.2.1 Allgemeines

Die Fähigkeit des Systems, eine wirksame Fixierung des Implantats innerhalb des Gefäßsystems zuzulassen, ist zu bewerten.

Die zu bewertenden Gefährdungen umfassen u. a. Folgendes:

- a) unvollständige Apposition an die Gefäßwand;
- b) übermäßige oder unangemessene radiale auswärts gerichtete Kraft.

Diese Gefährdungen können u. a. zu den folgenden meldepflichtigen klinischen Ereignissen führen:

- Undichtheit an der Befestigungsstelle;
- Prothesenmigration;
- Verschluss des Lumens;
- Gefäßtraumatisierung;
- Trauma an benachbarten Gefügen;
- Verschluss von Zweiggefäßen;
- Aneurysmaerweiterung;
- Aneurysmaruptur.

Die Prüfung muss entsprechend der Konstruktion des endovaskulären Systems die folgenden, unter 7.3.2.2 bis 7.3.2.8 aufgelisteten Punkte umfassen.

7.3.2.2 Fähigkeit zur Anpassung an die Gefäßwand

Es ist die Fähigkeit des Implantats zu bewerten, einen angemessenen Kontakt mit der Gefäßwand beizubehalten.

7.3.2.3 Deformationsbeständigkeit

Es ist die Mindestkraft zu bestimmen, bei der eine dauerhafte Verformung oder ein vollständiger Kollaps auftritt.

7.3.2.4 Lokale Kompression

Es ist die elastische Verformung des Implantats zu bestimmen, die als Reaktion auf eine lokale Druckkraft entsteht.

7.3.2.5 Migrationswiderstand

Es ist die Fähigkeit des Implantats zu bestimmen, unter Bedingungen des simulierten Einsatzes ortsfest zu bleiben.

7.3.2.6 Radiale auswärts gerichtete Kraft

Die durch ein selbstexpandierendes Implantat ausgeübte Kraft ist als Funktion des Implantatdurchmessers zu messen.

7.3.2.7 Rückfederung

Es ist das Ausmaß der elastischen Rückfederung in Bezug auf den Implantatdurchmesser (prozentuale Verringerung des Implantatdurchmessers) nach der Entfaltung des Implantats zu bestimmen. Diese Rückfederung ist zur empfohlenen Größenwahl ins Verhältnis zu setzen.

7.3.2.8 Simulierter Einsatz

Unter Anwendung eines Modells zur Simulation der vorgesehenen Einsatzbedingungen ist die Funktion des endovaskulären Systems zu bewerten.

7.3.3 Unversehrtheit des Implantats

7.3.3.1 Allgemeines

Die Fähigkeit des Implantats, seine Unversehrtheit beizubehalten, ist zu bewerten.

Die zu bewertenden Gefährdungen umfassen u. a. Folgendes:

- a) strukturelles Versagen des Implantats;
- b) Verlust der vollständigen Apposition an die Gefäßwand;
- c) Undichtheit.

Diese Gefährdungen können u. a. zu den folgenden meldepflichtigen klinischen Ereignissen führen:

- Fraktur des Stents/Befestigungssystems;
- Transplantatdilatation/-ruptur;
- Implantatthrombose;
- Prothesenmigration;
- Undichtheit an der Befestigungsstelle;
- Aneurysmaerweiterung;
- Aneurysmaruptur;
- durch das Transplantat hindurchgehende Leckage;
- Gefäßtraumatisierung;
- Verschluss des Lumens/Stenose;
- Ischämie;
- Trauma an benachbarten Gefügen.

Die Prüfung muss entsprechend der Konstruktion des endovaskulären Systems die folgenden, unter 7.3.3.2 bis 7.3.3.9 aufgelisteten Punkte umfassen.

7.3.3.2 Berst-/Umfangsfestigkeit

Es ist/sind die Berstfestigkeit und/oder die Umfangsfestigkeit der entsprechenden Bestandteile des Implantats und des Fertigprodukts nach ISO 7198:1998, 8.3.3 bzw. 8.3.1, zu bestimmen.

7.3.3.3 Korrosion

Die Anfälligkeit der Werkstoffe gegenüber Korrosion ist für eine tatsächliche oder simulierte Umgebung zu bewerten.

7.3.3.4 Werkmäßige Anastomosenfestigkeit

Die Zugfestigkeit jeglicher hergestellter Anastomosen ist nach ISO 7198:1998, 8.3.2.4, zu bestimmen.

7.3.3.5 Dauerhaftigkeit

7.3.3.5.1 Allgemeines

Die folgenden Punkte sind bei der Bewertung der Dauerhaftigkeit zu berücksichtigen:

- potentielle Versagensarten, wie z. B. Verschleiß, Brüche von Streben, Auftrennen der Gewebestruktur, Delaminierung und Nahtbrüche;
- Radial-, Axial- und weitere In-vivo-Belastungen.

Diese Punkte sind im Kontext der anatomischen Variabilität und der morphologischen Änderungen zu betrachten.

7.3.3.5.2 Spannungs-/Dehnungs-Analyse

Es sind die Spannungs-/Dehnungs-Merkmale des Implantats zu bewerten, wenn dieses unter Anwendung angemessener Hilfsmittel, wie z. B. der Analyse der Finiten Elemente (FEA), der nachteiligsten physiologischen Belastung ausgesetzt wird.

7.3.3.5.3 Ermüdungsbeständigkeit

Es sind die maßbezogene und die strukturelle Langzeit-Unversehrtheit des Implantats zu bewerten. Dies umfasst die Unversehrtheit aller Teile des Implantats und der Verbindungen und Kontaktflächen zwischen diesen.

Die Prüfung der Ermüdungsbeständigkeit des Implantats muss eine In-vitro-Prüfung umfassen, die andauert, bis jedes zu prüfende Implantat Zyklen ausgesetzt wurde, die 10 Jahren entsprechen (mindestens 380 Millionen). Beträgt die vorgesehene Lebensdauer des Implantats weniger als 10 Jahre, ist möglicherweise eine kürzere Dauer der Prüfung der Ermüdungsbeständigkeit angemessen; dies ist zu begründen.

Die Prüfbedingungen sind zu begründen, und sie umfassen u. a. die Anzahl der Proben, die geprüften Implantatgrößen und die Prüffrequenz.

Die Prüffrequenz ist so einzustellen, dass die Verformung des zu prüfenden Implantats nicht geringer ausfällt als die Verformung eines Implantats bei physiologischen Herzfrequenzen. Die Ermüdungsbeständigkeit ist bei physiologischen Temperaturen von nicht weniger als 37 °C durchzuführen.

7.3.3.6 Zugfestigkeit in Längsrichtung

Es ist die Zugfestigkeit des Implantats in Längsrichtung zu bestimmen.

7.3.3.7 Festigkeit nach wiederholtem Durchstechen (für arterio-venösen Shunt für vaskulären Zugang)

Es ist die Fähigkeit des Implantats zu beurteilen, wiederholtem Durchstechen zu widerstehen.

7.3.3.8 Festigkeit der Verbindung zwischen Stent/Befestigungssystem und Transplantat (z. B. Klebstoff, Nähte)

Die Festigkeit der Verbindung zwischen Transplantat und Stent/Befestigungssystem ist zu bewerten.

7.3.3.9 Sichtprüfung

Die Prothese darf keine Unregelmäßigkeiten im Aufbau sowie keine Verunreinigungen/Verschmutzungen, Spritzer/Flecken, lose Teilchen oder sonstige Fehler aufweisen, die sie für den vorgesehenen Einsatz untauglich machen würden.

7.3.4 Durchlässigkeit

7.3.4.1 Allgemeines

Die Fähigkeit des Implantats, gegenüber dem Blutfluss durch die Implantatwand undurchlässig zu sein, ist zu bewerten.

Änderungen der Durchlässigkeit nach der Implantation sind zu berücksichtigen.

Die zu bewertenden Gefährdungen umfassen u. a. Folgendes:

a) Undichtheit.

Diese Gefährdungen können u. a. zu den folgenden meldepflichtigen klinischen Ereignissen führen:

- durch das Transplantat hindurchgehende Leckage;
- Aneurysmaerweiterung;
- Aneurysmaruptur.

Die Prüfung muss entsprechend der Konstruktion des endovaskulären Systems die folgenden, unter 7.3.4.2 und 7.3.4.3 aufgelisteten Punkte umfassen.

7.3.4.2 Porosität, Wasserdurchlässigkeit und Wassereintrittsdruck

Die Porosität, die Wasserdurchlässigkeit und der Wassereintrittsdruck sind je nach Zutreffen auf das Implantat nach ISO 7198:1998, 8.2.1, 8.2.2, 8.2.4 zu bewerten. Die Auswahl der zu messenden Eigenschaft(en) ist zu begründen.

7.3.4.3 Integrale Wasserdurchlässigkeit/Undichtheit

Die integrale Wasserdurchlässigkeit/Undichtheit des fertigen Implantats ist nach ISO 7198:1998, 8.2.3, zu bestimmen.

7.3.5 Modularität

7.3.5.1 Allgemeines

Die Fähigkeit des Systems, eine angemessene Wechselwirkung zwischen den Modulen zuzulassen, ist zu bewerten.

Die zu bewertenden Gefährdungen umfassen u. a. Folgendes:

- a) fehlende Übereinstimmung der Maße;
- b) ungenaue Positionierung oder Ausrichtung;
- c) Trennung zwischen den Modulen;
- d) Beschädigung oder Verschluss der Module durch andere Module;
- e) Angulation oder Knicken zwischen Modulen.

Diese Gefährdungen können u. a. zu den folgenden meldepflichtigen klinischen Ereignissen führen:

- Prothesenmigration;
- Undichtheit an der Befestigungsstelle/Undichtheit innerhalb der Bestandteile;
- Gefäßtraumatisierung;
- Verschluss von Zweiggefäßen;
- Aneurysmaerweiterung;
- Aneurysmaruptur;
- Verschluss des Lumens;
- Ischämie.

Die Prüfung muss entsprechend der Konstruktion des endovaskulären Systems die folgenden, unter 7.3.5.2 bis 7.3.5.5 aufgelisteten Punkte umfassen.

7.3.5.2 Verifizierung der Maße

Es sind die für die Übereinstimmung mit den Konstruktionsvorschriften angemessenen Maße zu bestimmen.

7.3.5.3 Biegen/Knicken

Es ist der kleinste Krümmungsradius zu bestimmen, dem sich das Implantat anpassen kann, ohne dass es zum Knicken kommt.

7.3.5.4 Migrationswiderstand

Es ist die Fähigkeit des Implantats zu bestimmen, unter Bedingungen des simulierten Einsatzes ortsfest zu bleiben.

7.3.5.5 Zugversuch für modulare Bestandteile

Es ist die Kraft zu bestimmen, die erforderlich ist, um modulare Bestandteile unter Bedingungen des simulierten Einsatzes voneinander zu trennen.

7.3.6 Größenwahl

7.3.6.1 Allgemeines

Die Fähigkeit des Systems, durch die angemessene Größenwahl mit einheitlichen Maßen eine angemessene Fixierung des Implantats im Gefäßsystem zuzulassen, ist zu bewerten.

Die zu bewertenden Gefährdungen umfassen u. a. Folgendes:

a) unangemessene Größenwahl.

Diese Gefährdungen können u. a. zu den folgenden meldepflichtigen klinischen Ereignissen führen:

- Versagen des Stents/Befestigungssystems;
- Prothesenmigration;
- Implantatthrombose;
- Undichtheit an der Befestigungsstelle;
- Aneurysmaerweiterung;
- Aneurysmaruptur;
- Verschluss von Zweiggefäßen;
- Gefäßtraumatisierung;
- Trauma an benachbarten Gefügen;
- Verschluss des Lumens;
- Ischämie.

Die Prüfung muss entsprechend der Konstruktion des endovaskulären Systems die folgenden, unter 7.3.6.2 bis 7.3.6.6 aufgelisteten Punkte umfassen.

7.3.6.2 Zusammenhang zwischen Länge und Durchmesser des Implantats

Es ist der Zusammenhang zwischen Implantatlänge und Durchmesser des ausgedehnten Implantats zu bestimmen.

7.3.6.3 Verifizierung der Maße

Es sind die für die Übereinstimmung mit den Konstruktionsvorschriften geeigneten Maße zu bestimmen.

7.3.6.4 Rückfederung

Es ist das Ausmaß der elastischen Rückfederung nach der Entfaltung des Implantats zu bestimmen. Diese Rückfederung ist zur empfohlenen Größenwahl ins Verhältnis zu setzen.

7.3.6.5 Simulierter Einsatz

Unter Anwendung eines Modells zur Simulation der vorgesehenen Einsatzbedingungen ist die Funktion des endovaskulären Systems zu bewerten.

7.3.6.6 Zusammenhang zwischen Implantatdurchmesser und Aufblasdruck des Ballons

Für Implantate mit Ballondehnung ist der Zusammenhang zwischen Implantatdurchmesser und Aufblasdruck des Ballons zu bestimmen.

7.3.7 Durchgängigkeit

7.3.7.1 Allgemeines

Die Fähigkeit des Implantats, ein offenes Lumen aufrechtzuerhalten, ist zu bewerten.

Die zu bewertenden Gefährdungen umfassen u. a. Folgendes:

- a) Knicken;
- b) Verwindung;
- c) nicht ordnungsgemäße Entfaltung;
- d) Verformung;
- e) Thrombusbildung.

Diese Gefährdungen können u. a. zu den folgenden meldepflichtigen klinischen Ereignissen führen:

- Implantatthrombose;
- Verschluss des Lumens;
- Restenose;
- plötzlicher Neuverschluss;
- Angina;
- Wiederauftreten portaler Hypertonie;
- Myokardinfarkt;
- Ischämie;
- Lungenembolie.

Die Prüfung muss entsprechend der Konstruktion des endovaskulären Systems die folgenden, unter 7.3.7.2 bis 7.3.7.7 aufgelisteten Punkte umfassen.

7.3.7.2 Radiale auswärts gerichtete Kraft

Die durch ein selbstexpandierendes Implantat ausgeübte Kraft ist als Funktion des Implantatdurchmessers zu messen.

7.3.7.3 Deformationsbeständigkeit

Es ist die Mindestkraft zu bestimmen, bei der eine dauerhafte Verformung oder ein vollständiger Kollaps auftritt.

7.3.7.4 Simulierter Einsatz

Unter Anwendung eines Modells zur Simulierung der vorgesehenen Einsatzbedingungen ist die Funktion des endovaskulären Systems zu bewerten.

7.3.7.5 Stentfreie Oberfläche

Die prozentuale Änderung der freien oder offenen Oberfläche ist als Funktion des Stentdurchmessers zu bestimmen.

7.3.7.6 Lokale Kompression

Es ist die elastische Verformung des Implantats zu bestimmen, die als Reaktion auf eine lokale Druckkraft entsteht.

7.3.7.7 Biegen/Knicken

Es ist der kleinste Krümmungsradius zu bestimmen, dem sich das Implantat anpassen kann, ohne dass es zum Knicken kommt.

7.3.8 Kompatibilität mit bildgebender Kernspintomographie (MRI)

Es ist die Sicherheit des Implantats bei der MRI sowie dessen Kompatibilität mit diesem Verfahren zu bewerten.

Die zu bewertenden Gefährdungen umfassen u. a. Folgendes:

- a) fehlende Qualität bei der Abbildung (Bildartefakt);
- b) Bewegung oder Erwärmung des Implantats.

Diese Gefährdungen können u. a. zu den folgenden meldepflichtigen klinischen Ereignissen führen:

- Gefäßtraumatisierung;
- Implantatmigration.

ANMERKUNG Das durch einige Implantate verursachte MRI-Artefakt kann bei Patienten mit diesen Implantaten die Wirksamkeit der MRI beeinträchtigen sowie deren Anwendung einschränken.

7.4 Vorklinische In-vivo-Bewertung

7.4.1 Zweck

Der Zweck der vorklinischen In-vivo-Prüfung ist die Bewertung der Entfaltung des endovaskulären Transplantats und der Fähigkeit der Prothese, die physiologische Funktion aufrechtzuerhalten, sowie die Bestimmung der Reaktion sowohl des Empfängers als auch der Prothese. Durch die Studie(n) muss die Eignung des endovaskulären Systems für den vorgesehenen Einsatz bei der klinischen Untersuchung bewertet werden.

7.4.2 Spezifische Zielstellungen

Die spezifischen Zielstellungen der Studie sind anzugeben und können je nach Zutreffen Folgendes umfassen:

- a) Bewertung der Fähigkeit, mit dem Einführsystem an die Zielposition zu gelangen;
- b) Bewertung der Handhabung und Visualisierung des Einführsystems sowie der Visualisierung des Implantats;
- c) Verifizierung der Genauigkeit und Wirksamkeit der Entfaltung;

- d) Charakterisierung der Fähigkeit zur Rücknahme des Einführsystems;
- e) Bewertung der Angemessenheit der Größenwahl des Implantats;
- f) Bewertung der funktionellen Hämostase des Einführsystems und der Einführschleuse;
- g) Bewertung der Position, strukturellen und werkstoffmäßigen Unversehrtheit und Funktionsfähigkeit des Implantats akut, über die Zeit und bei der Explantation;
- h) Bewertung der Histologie und Pathologie von Explantaten und zugehörigen Geweben/Organen;
- i) Aufzeichnung nachteiliger Ereignisse.

7.4.3 Protokoll

Jeder Prothesentyp ist durch Implantation an der vorgesehenen oder einer dazu analogen Gefäßstelle bei mindestens sechs Tieren über mindestens 26 Wochen je Tier zu prüfen, es sei denn, eine kürzere Studie ist begründet. Die Art und Intervalle der Zwischenbeurteilungen sind festzulegen und zu begründen. Bei neuen Technologien können zwischenzeitliche Tötungen und längere Implantationsdauern angezeigt sein. Soweit dies durch die Beschränkungen des Tiermodells möglich ist, müssen alle verwendeten Implantate von klinischer Qualität und Größe sein sowie die für den klinischen Einsatz vorgesehene Konstruktion aufweisen.

Alle Tiere in der Studie sind regelmäßig zu untersuchen, und kränkelnde Tiere sind unmittelbar nach dem Tode zu untersuchen. Der Grund des Todes oder der Erkrankung sowie der Grad, zu dem das Implantat hieran beteiligt war, sind zu dokumentieren. Es ist eine histologische und pathologische Beurteilung der Explantate und geeigneter Gewebe/Organe durchzuführen. Der Einsatz eines Kontrollimplantats kann zu Vergleichszwecken angemessen sein.

Die Gestaltung der vorklinischen In-vivo-Prüfung, einschließlich des Untersuchungsprotokolls, der Messverfahren und der Datenanalyse, ist zu begründen. Darüber hinaus ist die Wahl des Tiermodells in Bezug auf z. B. Art, Geschlecht, Alter und die Tatsache, ob eine Läsion verursacht wurde oder nicht, zu begründen und muss den Zielen der Studie entsprechen. Soweit dies durch die Beschränkungen des Tiermodells möglich ist, muss die Implantation den empfohlenen Anweisungen für den klinischen Einsatz entsprechen.

ANMERKUNG Siehe ISO/IEC 17025 für eine Anleitung zu den geeigneten Laborpraktiken.

7.4.4 Datenerfassung

Folgende Mindestdaten sind für jedes Tier aufzuzeichnen, dem eine Prothese eingesetzt wurde:

- a) Identitätsdaten:
 - 1) Herkunft der Tiere;
 - 2) Identifikation der Tiere;
 - 3) Geschlecht;
 - 4) Geburtsdatum;
 - 5) Gewicht;
- b) präoperative Daten:
 - 1) Verifizierung des Gesundheitszustandes, einschließlich der entsprechenden Blutuntersuchung;
 - 2) Medikamentengaben (z. B. prophylaktische Antibiotika);

c) operative Daten:

- 1) Datum des Eingriffs;
- 2) Name des Operators;
- 3) Beschreibung des Implantationsvorgangs, einschließlich:
 - i) Identifikationsnummer der Prothese;
 - ii) Länge und Durchmesser der am Ort befindlichen Prothese;
 - iii) Ausmaß der Überdimensionierung;
 - iv) Anwendung einer systemischen Therapie mit Antithrombotika/Antikoagulanzen;
- 4) Beurteilung der Genauigkeit und Wirksamkeit der Einführung des Einführsystems und der Entfaltung des endovaskulären Implantats;
- 5) Beurteilung der Handhabung und Visualisierung des Einführsystems und Visualisierung des Implantats;
- 6) Beurteilung der Wirksamkeit der Rücknahme des Einführsystems;
- 7) Beurteilung der Angemessenheit der Größenwahl und des Größenwahlschemas;
- 8) Menge und Ort des Blutverlusts;
- 9) Beurteilung der Position, strukturellen und werkstoffmäßigen Unversehrtheit und Funktionsfähigkeit des Implantats;
- 10) nachteilige perioperative Ereignisse;

d) postoperative Daten und Folgedaten:

- 1) Medikamentengaben einschließlich der die Koagulation beeinflussende Medikamente;
- 2) Beobachtung der Endoleaks, strukturellen Unversehrtheit, Funktionsfähigkeit und Position des Implantats, Verfahren der Visualisierung und Datum;
- 3) nachteilige Ereignisse, Datum des Auftretens, Therapie und Ausgang;
- 4) alle wesentlichen Abweichungen vom Protokoll;

e) Abschlussdaten:

- 1) Beobachtung der Endoleaks, strukturellen Unversehrtheit, Funktionsfähigkeit, Durchgängigkeit und Position des Implantats, Verfahren der Visualisierung und Datum der Tötung;
- 2) bedeutende Änderungen der Maße sowie der chemischen und physikalischen Eigenschaften des Implantats und der Bestandteile;
- 3) histologische und pathologische Beurteilung der Explantate und geeigneter Gewebe/Organe.

7.4.5 Prüfbericht und zusätzliche Angaben

Die Ergebnisse für alle in das Protokoll aufgenommenen Tiere müssen aufgezeichnet und im Bericht angegeben werden, selbst wenn sie nicht in die Abschlussanalyse einbezogen wurden.

Der Prüfbericht muss Folgendes enthalten:

- a) das Protokoll der Studie;
- b) die Begründung für die Auswahl im Hinblick auf Folgendes:
 - 1) Tierart;
 - 2) Implantationsort;
 - 3) Implantationsdauern;
 - 4) Beurteilungsverfahren;
 - 5) Beobachtungsintervalle;
 - 6) Probenumfang (d. h. Anzahl der Tiere und Implantate);
- c) Zusammenfassung der Ergebnisse:
 - 1) Verantwortlichkeit für die Tiere, einschließlich der Begründung für den Ausschluss von Daten;
 - 2) Erfolgsraten je Ziel;
 - 3) Zusammenfassung der nachteiligen Ereignisse;
 - 4) Zusammenfassung der frühzeitigen Todesfälle oder Tötungen einschließlich der Gründe;
 - 5) Meinung des Operators hinsichtlich der Leichtigkeit der Entfaltung, Visualisierung und Handhabung;
 - 6) signifikante und/oder relevante Abweichungen vom Protokoll;
 - 7) Zusammenfassung der Pathologie und Histologie der Explantate und der geeigneten Gewebe/Organe, einschließlich der repräsentativen Übersichtsphotographien und Mikroskopiebilder über die Zeit;
 - 8) Zusammenfassung jeglicher Änderungen der Position, der strukturellen und werkstoffmäßigen Unversehrtheit und der Funktionsfähigkeit des Implantats;
 - 9) Schlussfolgerungen aus dem Versuch;
 - 10) Zusammenfassung der Qualitätssicherungsverfahren und der Auditverfahren für die Daten.

7.5 Klinische Bewertung

7.5.1 Zweck

Der Zweck der klinischen Bewertung besteht darin, die Funktion des Einführsystems zu bewerten und die Sicherheit und Wirksamkeit einer endovaskulären Prothese zu beurteilen. Die Bewertung ist nicht dafür vorgesehen, die Langzeitfunktion der Prothese zu zeigen. Unter Anwendung der Grundsätze der ISO 14155 oder einer gleichwertigen Veröffentlichung ist für jede neue Prothese bzw. jeden neuen klinischen Einsatz einer Prothese vor der Marktzulassung eine Untersuchung durchzuführen. Wesentliche Änderungen in der Konstruktion, die die Sicherheit und Funktion beeinträchtigen können, erfordern eine klinische Bewertung. Zusätzliche Prothesengrößen außerhalb des zuvor bereits bewerteten Bereiches können eine klinische Bewertung erfordern. Die Prothesen müssen alle entsprechenden Anforderungen der vorklinischen Prüfung nach dem vorliegenden Teil der ISO 25539 erfüllt haben, bevor mit der klinischen Untersuchung begonnen wird.

7.5.2 Spezifische Zielstellungen

Die spezifischen Zielstellungen der Studie sind anzugeben und können je nach Zutreffen Folgendes umfassen:

- a) Bewertung der Fähigkeit, mit dem Einführsystem an die Zielposition zu gelangen;
- b) Bewertung der Handhabung und Visualisierung des Einführsystems sowie der Visualisierung des Implantats;
- c) Verifizierung der Genauigkeit und Wirksamkeit der Entfaltung;
- d) Charakterisierung der Fähigkeit zur Rücknahme des Einführsystems;
- e) Bewertung der Angemessenheit der Größenwahl des Implantats;
- f) Bewertung der funktionellen Hämostase des Einführsystems und der Einführschleuse;
- g) Beurteilung der Position, strukturellen und werkstoffmäßigen Unversehrtheit und Funktionsfähigkeit des Implantats akut und über die Zeit;
- h) Überwachung der Läsionsmerkmale und der Position des Implantats (über die Zeit);
- i) Angabe der frühen und späten Übergänge und der Gründe;
- j) Bewertung der Histologie und Pathologie jeglicher Explantate und zugehöriger Gewebe/Organe;
- k) Aufzeichnung meldepflichtiger klinischer Ereignisse.

7.5.3 Protokoll

Es ist eine multizentrische Studie (an mindestens drei Untersuchungsstellen) durchzuführen. Eine Begründung für die Anzahl der Untersuchungsstellen ist zu liefern. Auf der Grundlage der klinischen Hypothesen ist auch eine statistische Begründung für die Anzahl der untersuchten Patienten zu liefern.

Die klinische Untersuchung ist für jeden Patienten für eine Dauer von mindestens 12 Monaten fortzuführen, sofern keine Begründung für eine andere Dauer der Nachuntersuchungen geliefert wird. Die Dauer der Nachuntersuchungen sollte der für den vorgesehenen klinischen Einsatz üblichen Betreuung entsprechen. Zu allen Patienten, denen entweder eine Prüf- oder eine Kontrollprothese implantiert wurde, einschließlich der von der abschließenden Analyse ausgenommenen Patienten, sind Aufzeichnungen zu machen, und sie sind im Prüfbericht anzugeben. Der Abschlussbericht muss aktuelle Daten der Nachuntersuchungen für alle Patienten enthalten, einschließlich Daten der Nachuntersuchungen für mindestens 12 Monate für den letzten einbezogenen Patienten. Die Intervalle für die Nachuntersuchungen der Patienten müssen mindestens grundlegende Beurteilungen bei der stationären Entlassung sowie 12 Monate nach dem operativen Eingriff umfassen. Für die Wahl der Intervalle der Nachuntersuchungen ist eine Begründung erforderlich. Nachuntersuchungen der Patienten werden für mindestens 5 Jahre nach der Implantation der letzten Prothese angeraten.

Ist keine angemessene Kontrolle identifiziert oder kann sie nicht identifiziert werden, oder ist eine gleichzeitige Kontrolle nicht erforderlich, muss prospektiv ein Verfahren zur Bewertung der klinischen Ergebnisse definiert und begründet werden. Die Kontrolle sollte den in der Studie angesprochenen Fragestellungen entsprechen.

Eine bestimmte Fragestellung oder ein bestimmter Satz von Fragestellungen ist prospektiv zu definieren. Diese Fragestellungen müssen die entsprechenden zu messenden Endpunkte markieren und die Definitionen für Erfolg und Versagen hinsichtlich jedes Endpunkts umfassen.

Die Auswahl der Patienten und die Ausschlusskriterien sind eindeutig festzulegen. Die Kriterien müssen die Zielpopulation (d. h. die Personen, für die das Implantat vorgesehen ist) sowie die untersuchbare Population (d. h. die Personen, die sich einverstanden erklären, an der gesamten Studie teilzunehmen) festlegen. Bei der Rekrutierung der Personen ist eine angemessene epidemiologische Herangehensweise zu wählen, um den systematischen Fehler auf ein Mindestmaß zu verringern.

7.5.4 Datenerfassung

Für jeden Patienten in der Studie sind mindestens die folgenden Daten aufzuzeichnen:

ANMERKUNG Ausnahmen für die Kontrollpopulation sind unten angegeben.

a) Identitätsdaten:

- 1) Personalien des Patienten;
- 2) Geschlecht;
- 3) Geburtsdatum;
- 4) Name des Untersuchenden;
- 5) Bezeichnung der Einrichtung;

b) präoperative Daten:

- 1) Risikofaktoren wie Hypertonie, Diabetes, Hyperlipidämie, Tabakkonsum, Fettsucht, Anästhesierisiken und sonstige kardiovaskuläre Risikofaktoren mit Angaben über den Schweregrad und die laufende Behandlung;
- 2) Zusammenfassung früherer vaskulärer Eingriffe, einschließlich nichtchirurgischer Eingriffe, und implantierter Gefäßprothesen;
- 3) Dringlichkeit des Eingriffs (d. h. Notfall oder Zeitpunkt der Wahl);
- 4) diagnostische Kriterien:
 - i) klinische Beurteilung;
 - ii) objektive Beurteilung der Merkmale der Läsion und des Zugangsgefäßes und sonstiger wesentlicher Faktoren (z. B. Größen, Grad der Kalzifikation, Gewundenheit und Winkel an den Befestigungsstellen);

c) operative Daten:

- 1) Name des implantierenden Arztes;
- 2) Datum des Eingriffs;
- 3) Identifikationsdaten für das/die Implantat(e), einschließlich Modellnummer, Rückverfolgbarkeit des Implantats, Größe und Konfiguration;
- 4) Einzelheiten zum Eingriff, einschließlich aller begleitend durchgeführten Gefäßeingriffe;
- 5) relevante Medikamentengaben;
- 6) Beurteilung der Handhabung, Visualisierung, Entfaltung und Rücknahme;
- 7) Beurteilung der Endoleaks;
- 8) Beurteilung der Durchgängigkeit, Position und Unversehrtheit der Prothese;
- 9) meldepflichtige klinische Ereignisse (siehe Anhang C);
- 10) Datum der Klinikentlassung;
- 11) Vergleich zwischen vorgesehener und tatsächlicher Position des Implantats;
- 12) um Aneurysmen auszuschließen, die Länge, über die das Implantat mit nicht aneurysmatischem Gewebe in Kontakt ist;
- 13) luminaler Durchmesser des Implantats;
- 14) Bestätigung der Platzierung des Implantats und seiner Übereinstimmung mit dem Gefäß;

d) postoperative Daten:

- 1) Datum jedes Arztbesuchs/jeder Visite im Zusammenhang mit den Nachuntersuchungen;
- 2) Zusammenfassung der vaskulären Eingriffe seit der letzten Nachuntersuchung;
- 3) klinische Bewertung (das Beurteilungsprotokoll kann sich zwischen der Kontrollgruppe und der Behandlungsgruppe unterscheiden):
 - i) klinische Beurteilung;
 - ii) objektive Beurteilung der Prothesenfunktion (Endoleak, Migration, Durchgängigkeit, Prozentsatz der Durchmesserstenose, Unversehrtheit der Bestandteile);
 - iii) objektive Beurteilung der Merkmale der Ziel-Läsion und der Position des Implantats;
- 4) für das Implantat relevante Medikamentengaben, z. B. Antikoagulanzen oder Antibiotika;
- 5) meldepflichtige klinische Ereignisse:
 - i) Ereignis, Datum des Auftretens, Schweregrad, Behandlung, klinischer Ausgang;
 - ii) Dokumentation der Beteiligung der Prothese (d. h.: umfasst die Komplikation die Prothese?);
 - iii) Dokumentation der wahrscheinlich ursächlichen Faktoren (d. h.: ist die Komplikation durch die Prothese, patientenbezogene Faktoren, technische Faktoren oder sonstige Faktoren verursacht?);

e) Ausscheiden des Patienten aus der Prüfung:

- 1) Datum;
- 2) abgeschlossene Monate der Studie;
- 3) Grund für das Ausscheiden (für Nachuntersuchungen nicht mehr erfassbar, Tod).

7.5.5 Abschlussbericht

Der klinische Bericht muss Folgendes enthalten:

- a) Protokoll der Studie;
- b) Definitionen der meldepflichtigen klinischen Ereignisse;
- c) Begründung für die Auswahl des Folgenden:
 - 1) Größenumfang der Studie;
 - 2) Auswahl der Kontrolle;
 - 3) Messverfahren;
 - 4) angewendete statistische Analysen;
 - 5) Intervalle der Nachuntersuchungen an den Patienten;