

DIN EN ISO 25539-2

ICS 11.040.40

Ersatz für
DIN EN ISO 25539-2:2009-01
Siehe jedoch Beginn der
Gültigkeit

**Kardiovaskuläre Implantate –
Endovaskuläre Implantate –
Teil 2: Gefäßstents (ISO 25539-2:2008);
Deutsche Fassung EN ISO 25539-2:2009**

Cardiovascular implants –
Endovascular devices –
Part 2: Vascular stents (ISO 25539-2:2008);
German version EN ISO 25539-2:2009

Implants cardiovasculaires –
Dispositifs endovasculaires –
Partie 2: Stents vasculaires (ISO 25539-2:2008);
Version allemande EN ISO 25539-2:2009

Gesamtumfang 124 Seiten

Normenausschuss Feinmechanik und Optik (NAFuO) im DIN

Beginn der Gültigkeit

Diese Norm gilt ab 2009-08.

Daneben darf DIN EN ISO 25539-2:2009-01 noch bis 2010-03-21 angewendet werden.

Nationales Vorwort

Dieses Dokument (EN ISO 25539-2:2009) 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 11135-1	siehe DIN EN ISO 11135-1
ISO 11137-1	siehe DIN EN ISO 11137-1
ISO 11607-1	siehe DIN EN ISO 11607-1
ISO 11607-2	siehe DIN EN ISO 11607-2
ISO 14155-1	siehe DIN EN ISO 14155-1
ISO 14155-2	siehe DIN EN ISO 14155-2
ISO 14160	siehe DIN EN ISO 14160
ISO 14630	siehe DIN EN ISO 14630
ISO 14971	siehe DIN EN ISO 14971

Änderungen

Gegenüber DIN EN ISO 25539-2:2009-01 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 25539-2: 2009-01

Nationaler Anhang NA (informativ)

Literaturhinweise

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

DIN EN ISO 11135-1, *Sterilisation von Produkten für die Gesundheitsfürsorge — Ethylenoxid — Teil 1: Anforderungen an die Entwicklung, Validierung und Lenkung der Anwendung eines Sterilisationsverfahrens für Medizinprodukte*

DIN EN ISO 11137-1, *Sterilisation von Produkten für die Gesundheitsfürsorge — Strahlen — Teil 1: Anforderungen an die Entwicklung, Validierung und Lenkung der Anwendung eines Sterilisationsverfahrens für Medizinprodukte*

DIN EN ISO 11607-1, *Verpackungen für in der Endverpackung zu sterilisierende Medizinprodukte — Teil 1: Anforderungen an Materialien, Sterilbarrieresysteme und Verpackungssysteme*

DIN EN ISO 11607-2, *Verpackungen für in der Endverpackung zu sterilisierende Medizinprodukte — Teil 2: Validierungsanforderungen an Prozesse der Formgebung, Siegelung und des Zusammenstellens*

DIN EN ISO 14155-1, *Klinische Prüfung von Medizinprodukten an Menschen — Teil 1: Allgemeine Anforderungen*

DIN EN ISO 14155-2, *Klinische Prüfung von Medizinprodukten an Menschen — Teil 2: Klinische Prüfpläne*

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 14971, *Medizinprodukte — Anwendung des Risikomanagements auf Medizinprodukte*

— Leerseite —

Deutsche Fassung

**Kardiovaskuläre Implantate —
Endovaskuläre Implantate —
Teil 2: Gefäßstents
(ISO 25539-2:2008)**

Cardiovascular implants —
Endovascular devices —
Part 2: Vascular stents
(ISO 25539-2:2008)

Implants cardiovasculaires —
Dispositifs endovasculaires —
Partie 2: Stents vasculaires
(ISO 25539-2:2008)

Diese Europäische Norm wurde vom CEN am 20. 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	4
Einleitung.....	5
1 Anwendungsbereich	6
2 Normative Verweisungen	6
3 Begriffe	7
4 Allgemeine Anforderungen.....	9
4.1 Einstufung	9
4.2 Größe	10
4.3 Bezeichnung entsprechend dem vorgesehenen klinischen Einsatz	10
5 Beabsichtigte Funktion	10
6 Konstruktionsmerkmale.....	11
6.1 Allgemeines	11
6.2 Einführsystem und Stentsystem.....	11
6.3 Implantat	11
6.3.1 Stent	11
6.3.2 Beschichtung	12
6.3.3 Medikamente	12
7 Werkstoffe/Materialien	13
8 Bewertung der Konstruktion	13
8.1 Allgemeines	13
8.2 Probenahme	14
8.3 Konditionierung der Prüfmuster	14
8.4 Berichterstattung	14
8.5 Einführsystem und Stentsystem.....	15
8.5.1 Zugangsfähigkeit	15
8.5.2 Fähigkeit zur Entfaltung.....	17
8.5.3 Fähigkeit zur Rücknahme	19
8.5.4 Biokompatibilität.....	20
8.5.5 Hämostase	21
8.6 Stent	21
8.6.1 Fähigkeit zur genauen Entfaltung	21
8.6.2 Wirksamkeit der Fixierung.....	22
8.6.3 Unversehrtheit des Stents	24
8.6.4 Größenwahl	27
8.6.5 Durchgängigkeit.....	28
8.6.6 Sicherheit bei und Kompatibilität mit bildgebender Kernspintomographie (MRI).....	30
8.6.7 Biokompatibilität.....	30
8.6.8 Medikamentenelution	31
8.7 Vorklinische In-vivo-Bewertung	32
8.7.1 Zweck	32
8.7.2 Spezifische Zielstellungen	32
8.7.3 Protokoll	32
8.7.4 Datenerfassung.....	33
8.7.5 Prüfbericht und zusätzliche Angaben	34
8.8 Klinische Bewertung	35
8.8.1 Zweck	35
8.8.2 Spezifische Zielstellungen	35
8.8.3 Klinischer Prüfplan	35
8.8.4 Datenerfassung während klinischen Prüfungen	36
8.8.5 Abschlussbericht.....	37

9	Überwachung nach der Einführung auf dem Markt.....	38
10	Herstellung.....	38
11	Sterilisation.....	38
11.1	Steril angelieferte Produkte.....	38
11.2	Unsteril angelieferte Produkte.....	39
11.3	Sterilisationsrückstände.....	39
12	Verpackung.....	39
12.1	Schutz vor Beschädigungen bei Lagerung und Transport.....	39
12.1.1	Allgemeines.....	39
12.1.2	Einzelbehälter.....	39
12.1.3	Außenbehälter.....	39
12.1.4	Versandbehälter.....	39
12.1.5	Beibehaltung der Sterilität während des Transports.....	39
12.2	Kennzeichnung.....	40
12.2.1	Behälteretikett.....	40
12.2.2	Stents ohne Einführsystem.....	40
12.2.3	Stentsysteme (Stents mit Einführsystem).....	40
12.2.4	Etikett für die Patientenakte.....	41
12.3	Durch den Hersteller bereitgestellte Informationen.....	41
12.3.1	Allgemeines.....	41
12.3.2	Informationen und Gebrauchsanweisung (IFU).....	41
Anhang A (informativ) Merkmale endovaskulärer Implantate — Gefäßstents — Technische und klinische Überlegungen.....		43
Anhang B (informativ) Labor- und analytische Prüfungen.....		59
Anhang C (informativ) Definitionen der meldepflichtigen klinischen Ereignisse.....		65
Anhang D (informativ) Prüfverfahren.....		69
D.1	Allgemeines.....	69
D.2	Probenahme.....	69
D.3	Konditionierung der Prüfmuster.....	70
D.4	Berichterstattung.....	70
D.5	Prüfverfahren.....	71
D.5.1	Stentsystem.....	71
D.5.2	Einführsystem.....	81
D.5.3	Stent.....	83
Anhang E (informativ) Ergänzung zum analytischen Ansatz bei der Prüfung der Dauerhaltbarkeit.....		112
Literaturhinweise.....		115
Anhang ZA (informativ) Zusammenhang zwischen dieser Europäischen Norm und den grundlegenden Anforderungen der EG-Richtlinie 93/42/EWG.....		120

Vorwort

Der Text von ISO 25539-2:2008 wurde vom Technischen Komitee ISO/TC 150 „Implants for surgery“ der Internationalen Organisation für Normung (ISO) erarbeitet und als EN ISO 25539-2:2009 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 25539-2:2008.

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.

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 25539-2:2008 wurde vom CEN als EN ISO 25539-2:2009 ohne irgendeine Abänderung genehmigt.

Einleitung

Dieser Teil der ISO 25539 wurde erarbeitet, um die Mindestanforderungen an endovaskuläre Implantate sowie die Prüfverfahren bereitzustellen, die deren Bewertung ermöglichen. Sie stellt den zweiten Teil einer vorgeschlagenen dreiteiligen Norm dar; Teil 1 behandelt endovaskuläre Prothesen, und Teil 3 wird Hohlvenenfilter behandeln. ISO/TS 15539, von der dieser Teil von ISO 25539 abgeleitet wurde, dient als Begründung für die Anforderungen des vorliegenden Dokumentes. Die Technische Spezifikation ISO/TS 15539 wurde entwickelt, indem zuerst die Anforderungen an die Konstruktion dieser Implantate identifiziert sowie die potentiellen Arten des Implantatversagens und des klinischen Versagens aufgelistet wurden. Anschließend wurden die Prüfungen in Bezug auf jede dieser Versagensarten identifiziert. Die Anforderungen des vorliegenden Teils der ISO 25539 beruhen auf dieser Beurteilung.

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

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

1 Anwendungsbereich

1.1 Dieser Teil der ISO 25539 legt auf der Grundlage des derzeitigen medizinischen Wissensstandes Anforderungen an Gefäßstents fest. Im Hinblick auf die Sicherheit enthält sie 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. Sie sollte als Ergänzung zur ISO 14630 angesehen werden, die allgemeine Anforderungen an die Funktion nichtaktiver chirurgischer Implantate festlegt.

ANMERKUNG Aufgrund der Variationen in der Konstruktion der von diesem Teil der ISO 25539 abgedeckten Implantate sowie in einigen Fällen aufgrund der noch relativ neuen Entwicklung einiger dieser Implantate (z. B. bioabsorbierbare Stents, Polymerstents) 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 Dokumentes erforderlich.

1.2 Der Anwendungsbereich dieses Teils von ISO 25539 schließt Gefäßstents ein, die zur Behandlung vaskulärer Läsionen oder Stenosen oder sonstiger vaskulärer Anomalien eingesetzt werden. Bei diesen Implantaten können Oberflächenmodifikationen des Stents, wie z. B. Medikamenten- und/oder weitere Beschichtungen vorliegen. Stents, die mit Materialien ummantelt sind, die die Durchlässigkeit eines nicht ummantelten Stents signifikant modifizieren, liegen im Anwendungsbereich der ISO 25539-1. Die Stentkonstruktion kann die Anwendung funktionaler Anforderungen sowohl der ISO 25539-1 als auch dieses Teils der ISO 25539 erforderlich machen.

1.3 Einführsysteme werden durch diesen Teil der ISO 25539 abgedeckt, sofern sie einen integralen Bestandteil bei der Entfaltung des Gefäßstents darstellen.

1.4 Verfahren und Implantate, die vor der Einführung des Gefäßstents verwendet wurden, wie z. B. durch Ballonangioplastie eingebrachte Implantate, sind vom Anwendungsbereich dieses Teils der ISO 25539 ausgeschlossen.

1.5 Einige pharmakologische Aspekte von medikamentenbeschichteten Stents werden in diesem Teil der ISO 25539 angesprochen, dieses Dokument behandelt jedoch nicht umfassend die pharmakologische Bewertung medikamentenbeschichteter Stents.

1.6 Abbau und weitere zeitabhängige Aspekte von bioabsorbierbaren Stents und Beschichtungen sowie von Polymerstents und -beschichtungen werden in diesem Teil der ISO 25539 nicht behandelt.

1.7 Mit Ausnahme der Sterilisation behandelt dieser Teil der ISO 25539 keine Anforderungen an die Bewertung von Produkten aus tierischem Gewebe.

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

ISO 11135-1, *Sterilization of health care products — Ethylene oxide — Part 1: Requirements for development, validation and routine control of a sterilization process for medical devices*

ISO 11137-1, *Sterilization of health care products — Radiation — Part 1: Requirements for development, validation and routine control of a sterilization process for medical devices*

ISO 11607 (beide Teile), *Packaging for terminally sterilized medical devices*

ISO 14155 (beide 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, *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*

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

ISO 17665-1, *Sterilization of health care products — Moist heat — Part 1: Requirements for the development, validation and routine control of a sterilization process for medical devices*

3 Begriffe

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

ANMERKUNG Laborprüfungen und analytische Prüfungen sind in Anhang B beschrieben. Meldepflichtige klinische Ereignisse sind in Anhang C definiert.

3.1

ballongestützte Entfaltung

Einsatz eines Ballons zur Erleichterung der vollständigen Entfaltung (oder Ausdehnung) eines selbstexpandierenden Stents

3.2

Ballon-Flügelbildung

Querschnittsform des entspannten Ballons, die zu Problemen bei der Rücknahme führen kann

ANMERKUNG Beispiele schließen Stentmigration, Schäden an Empfängergefäß oder Ballon oder Unmöglichkeit des Entfernens des Ballons ein.

3.3

Einführsystem

System oder Mechanismus, um den Stent an die vorgesehene Position zu bringen und ihn dort zu entfalten

ANMERKUNG Das Einführsystem wird nach der Platzierung des Stents entfernt. Beispiele für Einführsysteme sind Ballonkatheter oder mechanisch aktivierte Systeme.

3.4

bestimmen

quantitative Abschätzung oder Analyse

ANMERKUNG Siehe auch **bewerten** (3.8).

3.5

Überdehnung der Ballonenden

(en: dogboning)

hantelförmiger Ballon, der bei der Entfaltung des Stents zu beobachten ist, wenn die freien Enden des Ballons sich über den Außendurchmesser des dilatierten Stents hinaus ausdehnen

3.6

Beschichtung

jedes organische oder anorganische Material, mit Ausnahme von lebenden Zellen, das durch einen Hersteller absichtlich auf einen Grundkörper aufgebracht wird

ANMERKUNG Diese Beschichtung kann als dauerhafte oder zeitweise Beschichtung vorgesehen und auf die äußere und/oder innere Oberfläche aufgebracht sein.

3.7

Medikamentengehalt

Menge an Medikament auf der/den Oberfläche(n) der Beschichtung, als Teil der Beschichtung oder im Stent

3.8

bewerten

qualitative Abschätzung oder Analyse

ANMERKUNG Siehe auch **bestimmen** (3.4).

3.9

Lumenreduzierung

Reduzierung des Durchmessers oder Querschnitts wie bei der Tomographie beobachtet

3.10

meldepflichtige klinische Ereignisse

Komplikationen, Ausfälle oder implantatbezogene Beobachtungen während des klinischen Einsatzes des Stentsystems

ANMERKUNG Beispiele sind in Anhang C zu finden. Diese Ereignisse haben möglicherweise keine klinische Signifikanz und sind möglicherweise nicht dem Implantat zuzuschreiben.

3.11

Stentkonfiguration

Stentform (z. B. zylindrisch, konisch, mit Ausbauchung, gewickelt, segmentiert, mit Bifurkation)

3.12

äußere Stentoberfläche

Kontaktfläche zwischen Stent und Gefäß

3.13

stentfreie Oberfläche

Prozentsatz der Oberfläche des durch den Implantatrahmen gebildeten Zylinders, der nicht durch Implantatmaterialien bedeckt ist

3.14

Stentsystem

Gefäßstent und dessen Einführsystem oder ein entsprechend der Gebrauchsanweisung (IFU, en: Instructions for Use) auf dem Einführballon montierter Gefäßstent

3.15

Gefäßstent

Stent

Implantat

transluminal eingebrachtes Implantat mit Ballondehnung oder transluminal eingebrachtes selbstexpandierendes Implantat, das genutzt wird, um vaskuläre Läsionen zu behandeln, indem nach der Entfaltung eine mechanische Stütze vorliegt die dazu dient, die Unversehrtheit des Gefäßes zu erhalten oder wiederherzustellen

ANMERKUNG 1 Stents können Oberflächenmodifikationen wie z. B. Medikamenten- und/oder weitere Beschichtungen aufweisen.

ANMERKUNG 2 Die folgenden Stent-Typen werden vom Anwendungsbereich dieses Teils von ISO 25539.

3.15.1

gelenkiger Stent

Stent, der aus Segmenten mit ausgeprägten Anschlüssen besteht

3.15.2

bloßer Stent

Stent ohne Beschichtung oder Ummantelung

ANMERKUNG Bloße Stents können aus einem oder mehreren Werkstoff(en) bestehen.

3.15.3

bioabsorbierbarer Stent

Stent, der als temporäre Konstruktion ausgeführt ist, die keine Explantation erfordert

3.15.4

Stent mit Ballondehnung

Stent, dessen Durchmesser mit Hilfe eines Ballonkatheters von der Größe vor der Entfaltung auf die Größe nach der Entfaltung zunimmt

3.15.5

beschichteter Stent

Stent mit einer Oberflächenschicht aus (einem) zusätzlichen Material(ien), die keine signifikante (z. B. mehr als 5%ige) strukturelle Stützfunktion bietet oder die Durchlässigkeit oder stentfreie Oberfläche des bloßen Stents nicht in merklicher Weise verringert

3.15.6

Komposit-Stent

Stent, der aus mehr als einem Werkstoff oder Werkstoffverbund besteht, wodurch sich bei der Entfaltung eine signifikante (z. B. mehr als 5%ige) strukturelle Gesamt-Stützfunktion ergibt

3.15.7

ummantelter Stent

Stent, der mit (einem) zusätzlichen Werkstoff(en) ummantelt ist, der/die die Durchlässigkeit des bloßen Stents merklich verringert/n und/oder dessen stentfreie Oberfläche aufhebt/en

ANMERKUNG Ummantelte Stents liegen im Anwendungsbereich von ISO 25539-1. Die Stentkonstruktion kann die Anwendung funktionaler Anforderungen sowohl des Teils 1 als auch des Teils 2 erforderlich machen.

3.15.8

medikamentenbeschichteter Stent

DES

Stent, der mit der Zeit (ein) Medikament(e) freisetzt

3.15.9

selbstexpandierender Stent

Stent, dessen Durchmesser ohne Unterstützung durch Aufblasen eines Ballons oder andere mechanische Hilfsmittel gegenüber der Größe vor der Entfaltung zu der Größe nach der Entfaltung zunimmt, wenn er von dem Einführsystem gelöst wurde

ANMERKUNG Ummantelte Stents liegen im Anwendungsbereich von ISO 25539-1. Die Stentkonstruktion kann die Anwendung funktionaler Anforderungen sowohl des Teils 1 als auch des Teils 2 erforderlich machen.

4 Allgemeine Anforderungen

4.1 Einstufung

Ein Stent ist entsprechend seiner Konfiguration (siehe 3.11), seines Typs (siehe 3.15), seiner Konstruktionswerkstoffe und jeglicher Oberflächenmodifikationen, Beschichtungen und/oder Medikamente zu bezeichnen.

4.2 Größe

Die Größe eines Stents ist entsprechend den folgenden Merkmalen zu bezeichnen:

- a) Außendurchmesser
 - 1) selbstexpandierend:
 - i) freier Außendurchmesser des Implantats, angegeben in Millimeter;
 - ii) vorgesehener Durchmesserbereich des Gefäßlumens, angegeben in Millimeter;
 - 2) mit Ballondehnung: Bereich der vorgesehenen Innendurchmesser nach Ausdehnung;
- b) geringste und höchste Nutzlänge, angegeben in Millimeter oder Zentimeter.

4.3 Bezeichnung entsprechend dem vorgesehenen klinischen Einsatz

Der vorgesehene klinische Einsatz ist durch einen oder mehrere der folgenden Punkte zu bezeichnen:

- a) Abdominalaorta;
- b) arteriovenöser Shunt für den vaskulären Zugang;
- c) Karotiden;
- d) Koronargefäße;
- e) Femoralgefäße;
- f) Iliakalgefäße;
- g) popliteale Gefäße;
- h) Nierengefäße;
- i) Aorta thoracica;
- j) thorakoabdominale Aorta;
- k) Tibialgefäße;
- l) weitere festzulegende arterielle Gefäße;
- m) weitere festzulegende venöse Gefäße.

5 Beabsichtigte Funktion

Es gelten die Anforderungen für die beabsichtigte Funktion nach ISO 14630.

6 Konstruktionsmerkmale

6.1 Allgemeines

Es gelten die Anforderungen nach ISO 14630 für Konstruktionsmerkmale. Darüber hinaus ist Folgendes zu berücksichtigen:

- a) Oxidationspotential, mögliche Spaltkorrosion, Passivierung der entsprechenden Teile;
- b) Reibkorrosion, galvanische und Lochkorrosion;
- c) Schnittstelle zwischen Implantat und Körper:
 - 1) Befestigungshaken, sofern vorhanden;
 - 2) relative Bewegung zwischen Stent und Gewebe;
 - 3) durch den Stent auf das umliegende Gewebe ausgeübte Kräfte;
 - 4) bei dauerhafter Verformung des Stents erforderliche Deformationskräfte;
- d) erwartete(s) Einwachsen, Penetration, Perforation, Neigung und Migration; Zugangs- und Einführsysteme.

ANMERKUNG Diese zusätzlichen Punkte sind an Abschnitt 5 der EN 12006-3:1998 [15] angelehnt.

Die Konstruktionsmerkmale von Gefäßstents (mit oder ohne Einführsystem) sind mit Bezug auf die Prüfabschnitte zur Bewertung der Konstruktion (Abschnitt 8) in Tabelle A.2 aufgelistet. Dabei wird anerkannt, dass nicht alle für eine Kategorie identifizierten Prüfungen für jeden Stent und/oder jedes Einführsystem erforderlich oder praktisch sind. Die betrachteten Prüfungen und die Begründung für die Auswahl und/oder das Auslassen von Prüfungen sind aufzuzeichnen.

6.2 Einführsystem und Stentsystem

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 Stents 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 Internationaler Normen (Biokompatibilität);
- 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.

6.3 Implantat

6.3.1 Stent

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

- a) die Fähigkeit des Stents zur einheitlichen, genauen und sicheren Entfaltung;
- b) die Fähigkeit des Stents, eine wirksame Fixierung und Apposition an der vorgesehenen Stelle innerhalb des Gefäßsystems sicherzustellen;

- c) die Fähigkeit des Stents, eine angemessene Unversehrtheit beizubehalten;
- d) die Einheitlichkeit der Maße und der Konstruktion des Stents aus Gründen der Kompatibilität beim Einsatz bei festgelegten Gefäßdurchmessern;
- e) die Fähigkeit des Stents, einen angemessenen Blutfluss durch das Lumen aufrechtzuerhalten (Durchgängigkeit);
- f) die Kompatibilität des Stents mit Feldern der bildgebenden Kernspintomographie (MRI);
- g) die Übereinstimmung des Stents mit den Anforderungen der ISO 10993-1 und geeigneten weiteren Teilen der ISO-10993-Reihe Internationaler Normen (Biokompatibilität);
- h) die Sichtbarkeit des Stents unter Röntgen-Durchleuchtung oder mit weiteren Technologien.

6.3.2 Beschichtung

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

- a) die Fähigkeit der Beschichtung, über die Zeit eine angemessene Unversehrtheit entsprechend den Konstruktionsvorschriften beizubehalten (z. B. frei von signifikanter(n) Delaminierung, Lappenbildung und freiliegenden Stellen);
- b) die geeignete Wechselwirkung zwischen der Beschichtung und dem Stent (z. B. Einfluss der Beschichtung auf die Korrosion des Substrats);
- c) die Fähigkeit der Beschichtung, einen angemessenen Widerstand gegenüber einer nicht vorgesehenen Teilchenfreisetzung beizubehalten;
- d) die Übereinstimmung der Beschichtungsmaße und weiterer Beschichtungsparameter (z. B. Porosität, Dichte, Verteilung) mit den Konstruktionsanforderungen;
- e) die Auswirkungen der MRI auf die Medikamente eines medikamentenbeschichteten Stents (z. B. Erwärmung).

6.3.3 Medikamente

Bei den Konstruktionsmerkmalen, die erforderlich sind, um die beabsichtigte Funktion des Stents zu erreichen, wenn es sich bei der Beschichtung um ein Medikament handelt oder ein Medikament in den Stent oder die Beschichtung eingebettet ist, ist darüber hinaus mindestens Folgendes zu berücksichtigen:

- a) die Fähigkeit, die gewünschte Art und Menge des Medikaments auf reproduzierbare Weise auf den Stent aufzubringen;
- b) die Fähigkeit, über die festgelegte Zeitdauer die gewünschte Medikamentenmenge freizusetzen;
- c) die Übereinstimmung der Rest-Medikamentenmenge mit den Konstruktionsvorschriften;
- d) die Freiheit der Medikamente von schädlichen Mengen an Unreinheiten und Abbauprodukten bei der Herstellung und der Lagerung;
- e) die geeignete Wechselwirkung zwischen dem Medikament und der Beschichtung und/oder dem Stent, auf den das Medikament aufgebracht wird;
- f) die Auswirkungen der MRI auf die Medikamente eines medikamentenbeschichteten Stents (z. B. Erwärmung).

7 Werkstoffe/Materialien

Es gelten die Anforderungen nach ISO 14630, Abschnitt 6. Weitere, für bestimmte Werkstoffe/Materialien (z. B. Metalle, Polymere, Medikamente) geltende Prüfungen müssen durchgeführt werden, um die Angemessenheit des Werkstoffs/Materials für den Einsatz bei der jeweiligen Konstruktion zu bestimmen. So müssen beispielsweise von den Formgedächtniseigenschaften abhängige Nitinolwerkstoffe einer Prüfung unterzogen werden, um deren Transformationseigenschaften zu beurteilen. Darüber hinaus muss für medikamentenbeschichtete Stents eine Prüfung der Arzneimittelidentität, einschließlich der Identifizierung von Unreinheiten und Abbauprodukten, durchgeführt werden. Das elektro-chemische Potential verschiedener Metalle (Stents, Führungsdrähte, weitere Zusatzgeräte) kann weitere Prüfarten erforderlich machen.

8 Bewertung der Konstruktion

8.1 Allgemeines

Es gelten die Anforderungen für die Bewertung der Konstruktion nach ISO 14630. Es muss eine Risikobewertung durchgeführt werden, und es gelten die Anforderungen nach ISO 14971.

Werden Eigenschaften nicht geprüft, ist eine entsprechende Begründung dafür zu liefern.

ANMERKUNG 1 Möglicherweise sind nicht alle Prüfungen für alle Konstruktionen der Stentsysteme angemessen.

Beim Verfassen dieser Norm können nicht sämtliche zukünftigen und neu entwickelten Technologien berücksichtigt werden. Für diese Stentsysteme auf der Basis derartiger neuer Technologien wird eine Bewertung entsprechend den grundlegenden Anforderungen dieses Teils der ISO 25539 erforderlich sein. Um derartige Stentsysteme zu charakterisieren, ist möglicherweise auch eine über den Anwendungsbereich dieses Teils der ISO 25539 hinausgehende Prüfung erforderlich. Bei der Identifizierung der angemessenen Prüfungen sind die Versagensarten der Stentsysteme sowie deren Auswirkungen auf die Funktion des Implantats zu berücksichtigen.

Bei allen Änderungen hinsichtlich Werkstoffen/Materialien, Gestaltung, Konfiguration, Anwendung oder Bearbeitungsverfahren ist eine angemessene Analyse der möglichen Auswirkungen der Änderung auf die Versagensarten und die Funktion des Stentsystems durchzuführen. Soweit dies als erforderlich angesehen wird, sind entsprechende Prüfungen durchzuführen.

Bei der Bewertung bestimmter Konstruktionsmerkmale sollte der Einsatz eines Kontrollimplantats für den Vergleich in Betracht gezogen werden.

Sofern eine Überlappung der Stents beim klinischen Einsatz vorhergesehen werden kann (z. B. oberflächliche Femoralarterie, oberflächliche Koronargefäße), sollte die Unversehrtheit des zu untersuchenden Stents in Konfigurationen mit Überlappung bewertet werden, sofern nicht eine Begründung für die Prüfung von Einzelstents geliefert werden kann. Ist die Überlappung mit einem anderen Implantat speziell angezeigt, sollte die Prüfung die Bewertung mit dem angezeigten Implantat umfassen.

Die Prüfung zur Feststellung der auf dem Etikett anzugebenden Haltbarkeit ist durch Wiederholung der entsprechenden Prüfungen durchzuführen. Dabei ist eine Begründung für die jeweilige Auswahl der Prüfungen zu liefern. Bei medikamentenbeschichteten Stents sollten Echtzeitprüfungen und Schnellprüfungen angewendet werden, um die Merkmale der Medikamente für die Haltbarkeitsdauer des Produkts zu bestimmen.

ANMERKUNG 2 Eine zusätzliche Anleitung zur Stabilitätsprüfung von Arzneimitteln kann ICH¹⁾ Q1A[35] (R2), ICH Q1B[36], und ICH Q1D[37] entnommen werden.

1) International Conference on Harmonisation guidelines.

8.2 Probenahme

Es muss eine Stichprobenanweisung genutzt werden, die sicherstellt, dass für jeden gemessenen Parameter eine angemessene Repräsentation der Daten erreicht wurde. Für die Konstruktionsmerkmale des Stents (einschließlich jeglicher Medikamente und/oder Beschichtungen), des Einführsystems und des Stentsystems muss nachgewiesen werden, dass sie für die für den Markt freizugebenden Implantate, einschließlich aller Größen, Konfigurationen und Bestandteile, repräsentativ sind.

Die Probenahme muss den Bereich der Implantatkonstruktionen vollständig repräsentieren und erfordert nicht notwendigerweise die Prüfung aller Größen. Die für die Prüfung ausgewählten Stentgrößen müssen die für jede Prüfung nachteiligste(n) Kombination(en) von Durchmesser und Länge repräsentieren. Für die Auswahl der Proben muss eine Begründung geliefert werden. Möglicherweise muss eine Bewertung durchgeführt werden, um die Implantatgröße(n) mit dem größten Versagenspotential zu bestimmen.

Die Probenahme muss eine angemessene Repräsentation der zu erwartenden Variabilität bei der Herstellung der Implantate sicherstellen.

Für die Prüfungen mit festgelegten Vertrauens- und Zuverlässigkeitsparametern muss der Probenumfang eine statistische Grundlage aufweisen. Für alle Prüfungen muss die Anzahl der Proben begründet werden.

8.3 Konditionierung der Prüfmuster

Sofern keine Begründung für den Einsatz nicht sterilisierter Produkte geliefert wird, müssen alle Proben einer Sterilisation unterzogen werden, einschließlich Mehrfachsterilisationen, sofern zutreffend.

Die Proben müssen den üblicherweise anzutreffenden Bedingungen ausgesetzt werden, die die Prüfergebnisse beeinflussen könnten. Die Konditionierung kann Folgendes umfassen: Belastung des Einführkatheters durch Auf- oder Einbringen des Stents, Vorkonditionierung des Stentsystems nach den Empfehlungen in der Gebrauchsanweisung (IFU), einzelne oder mehrfache Passagen durch ein anatomisches Modell und Entfaltung des Stents.

Sofern angemessen, muss eine simulierte physiologische Umgebung (z. B. ein temperaturgeregeltes Wasserbad) angewendet werden.

8.4 Berichterstattung

Für die Anwendung dieses Teils der ISO 25539 bezieht sich die Berichterstattung auf Anfragen einer nationalen Aufsichtsbehörde oder eine für die übereinstimmende Bewertung verantwortliche Stelle.

Der Prüfbericht für die vorklinischen In-vitro-Prüfungen muss eine Kurzfassung aller Prüfungen umfassen. Diese Zusammenfassung sollte die Identifizierung der Prüfungen, einschließlich der Begründung für das Auslassen jeglicher in Anhang B identifizierter Prüfungen oder die Auswahl alternativer Prüfungen, enthalten. Die in jedem Prüfbericht angegebenen Informationen sollten auf einem prospektiv definierten Untersuchungsprotokoll beruhen.

Enthalten sein sollte eine Zusammenfassung der Ergebnisse, einschließlich der Annahmekriterien und jeglicher potentieller klinischer Signifikanz der Ergebnisse; diese Zusammenfassung kann die Form einer Tabelle haben. Bei der Festlegung der Annahmekriterien sind die anatomischen, physiologischen und morphologischen Bedingungen des vorgesehenen Einsatzes zu beachten. Für jede Prüfung sind eine Begründung sowie die klinische Anwendbarkeit der Annahmekriterien zu liefern. Es sollte eine Inhaltstabelle angegeben werden, und die Seitennummerierung sollte fortlaufend sein.

Die einzelnen Prüfberichte sollten folgende Angaben enthalten:

- a) Zweck: es ist der Zweck der Prüfung mit Bezug auf den vorliegenden Teil der ISO 25539 anzugeben;
- b) Werkstoffe/Materialien: unter Anwendung von entsprechenden Bildern und Diagrammen sind alle Werkstoffe/Materialien (z. B. Prüfgegenstände mit Los-/Seriennummern oder anderen geeigneten Mitteln für die Rückverfolgbarkeit, Ausrüstung) aufzulisten, die bei der Prüfung zum Einsatz gekommen sind;

- c) Probenahme: es ist die Stichprobenanweisung, einschließlich der Grundlage der Prüfungen und der Anzahl der untersuchten Proben, anzugeben. Die Auswahl des Prüfgegenstands ist zu begründen (z. B. Größen, Konditionierung);
- d) Annahmekriterien: es sind die Annahmekriterien für die Prüfergebnisse anzugeben;
- e) Prüfverfahren: das zur Durchführung der Prüfung angewendete Verfahren, einschließlich jeglicher prospektiv definierter Inspektionsverfahren, ist ausführlich zu beschreiben, und es ist eine Begründung für die kritischen Prüfparameter zu liefern;
- f) Abweichungen vom Protokoll: es sind jegliche Abweichungen sowie deren potentielle Signifikanz bei der Auslegung der Ergebnisse zu beschreiben;
- g) Angabe der Ergebnisse: es sind die Prüfergebnisse zu beschreiben, die in den im Prüfverfahren aufgeführten Einheiten angegeben sind;
- h) Schlussfolgerung: auf der Grundlage des Vergleichs der Ergebnisse mit den Annahmekriterien sind die Schlussfolgerungen, einschließlich jeglicher potentieller klinischer Signifikanz dieser Ergebnisse, aufzuführen.

8.5 Einführsystem und Stentsystem

8.5.1 Zugangsfähigkeit

8.5.1.1 Allgemeines

Dies schließt die Fähigkeit des Systems mit ein, einen sicheren, einheitlichen und genauen Zugang zur vorgesehenen Position zu ermöglichen.

Um die Risiken abschätzen zu können, umfassen die in Betracht kommenden Gefährdungen 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) Embolien und Luftembolien;
- e) Stentdislokation;

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

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

Die Prüfung muss entsprechend der Konstruktion des Stentsystems die folgenden, unter 8.5.1.2 bis 8.5.1.13 aufgelisteten Punkte umfassen.

8.5.1.2 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 zu der beabsichtigten Stelle erforderliche(n) Kraft/Kräfte zu bewerten.

8.5.1.3 Kompatibilität der Bestandteilmaße

Die Maße des Stentsystems sind im Hinblick auf die Kompatibilität mit den Maßen des empfohlenen Zubehörs zu bewerten. Alle Bestandteile müssen hinsichtlich ihrer Maße miteinander kompatibel sein. Es sollte bedacht werden, dass das Kontrastmittel bei an seiner Position befindlichem Stentsystem durch das Lumen des Führungskatheters oder des Inserters hindurchgehen muss.

8.5.1.4 Verifizierung der Maße

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

8.5.1.5 Dislokationskraft (vormontierte Stents mit Ballondehnung)

Es ist die Kraft zu bestimmen, die erforderlich ist, um den vormontierten gefalteten Stent beim klinischen Einsatz vom nicht ausgedehnten Ballon zu dislozieren und ihn vollständig von diesem zu trennen.

8.5.1.6 Biegen/Knicken

Es ist die Fähigkeit des Stentsystems zu bewerten, sich zu krümmen, um sich dem zuvor bestimmten klinisch relevanten Radius oder Winkel anzupassen, den es beim Zugang und Einführen beherrschen können muss.

8.5.1.7 Prüfung des Profils/Durchmessers

Es ist der maximale Durchmesser entlang den Abschnitten des Stentsystems zu bestimmen.

8.5.1.8 Schiebbarkeit

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

8.5.1.9 Simulierter Einsatz

Unter Anwendung eines Modells/von Modellen zur Simulation der vorgesehenen Einsatzbedingungen ist die Funktion des Stentsystems zu bewerten.

8.5.1.10 Torsionsfestigkeit

Es ist die Fähigkeit des Stentsystems zu bewerten, eine ausreichende Rotation auf das distale (führende) Ende aufzubringen, um den Stent unter den entsprechenden anatomischen Verhältnissen einführen zu können, sofern dies für den vorgesehenen klinischen Einsatz angemessen ist.

8.5.1.11 Festigkeit der Verbindungen gegen Verdrehen

Es ist das Drehmoment/die Rotation zu bestimmen, das/die erforderlich ist, um einen Bruch der beweglichen Verbindungen und/oder Werkstoffe in den entsprechenden Bestandteilen des Einführsystems zu bewirken, sofern dies für den vorgesehenen klinischen Einsatz angemessen ist. Die Ergebnisse sind in Bezug auf das Drehmoment zu bewerten, das erforderlich ist, um den Zugang des Systems zu ermöglichen.

8.5.1.12 Führbarkeit

Es ist die Fähigkeit des Stentsystems zu bewerten, mit Hilfe des empfohlenen Zubehörs durch das Gefäß an den Zielort vorwärtszugleiten. Es ist das Potential beim Führungsdraht zu bewerten, sich beim Vorwärtsgleiten des Stentsystems aus der vorgesehenen Stellung zu verschieben, wie dies für den vorgesehenen Einsatz des Stents angemessen ist (z. B. Verlust des Zugangs zum Seitenzweig beim Einsetzen des Stents).

8.5.1.13 Sichtbarkeit

Es ist die Fähigkeit zu bewerten, das Einführ- und/oder das Stentsystem während des Zugangs unter Röntgen-Durchleuchtung sichtbar zu machen. Der Einsatz anderer Technologien für die Visualisierung ist zu begründen.

8.5.2 Fähigkeit zur Entfaltung

8.5.2.1 Allgemeines

Die Fähigkeit des Systems, eine sichere, einheitliche und genaue Entfaltung des Stents zu ermöglichen, ist eingeschlossen.

Um die Risiken abschätzen zu können, umfassen die in Betracht kommenden Gefährdungen u. a. Folgendes:

- a) Unvermögen, den Stent vollständig und ordnungsgemäß zu entfalten;
- b) Stentdislokation;
- c) Versagen des Ballons (sofern zutreffend);
- d) Schädigungen des Stent- oder Einführsystems;
- e) unangemessene Visualisierung;
- f) Embolien und Luftembolien.

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

- Versagen des Einführsystems;
- Versagen bei der Entfaltung;
- spinale neurologische Ausfälle;
- neurologische Ausfälle;
- Gefäßtraumatisierung;
- Ischämie;
- Emboliebildung;
- Beschädigungen des Stents;
- prozedurale Blutungen.

Die Prüfung muss entsprechend der Konstruktion des Stentsystems die folgenden, unter 8.5.2.2 bis 8.5.2.13 aufgelisteten Punkte umfassen.

8.5.2.2 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. Die Ergebnisse sind in Bezug auf die für die Entfaltung des Stents erforderliche(n) Kraft/Kräfte zu bewerten.

8.5.2.3 Zeit für das Aufblasen des Ballons (Stents mit Ballondehnung oder ballongestützter Entfaltung)

Es ist die Zeit zu bestimmen, die erforderlich ist, um den Ballon auf den/das höchste/n empfohlene/n Aufblasdruck, das Volumen oder den Durchmesser zu bringen. Das Stentsystem sollte bei dieser Prüfung eingesetzt werden, wenn der Stent dafür vorgesehen ist, während des Aufblasens auf dem Ballon montiert zu sein.

8.5.2.4 Zeit für das Entspannen des Ballons (Stents mit Ballondehnung oder ballongestützter Entfaltung)

Die für das Entspannen des Ballons erforderliche Zeit ist zu bestimmen, und es ist die Fähigkeit zu bewerten, den entspannten Ballon aus dem Stent zu entfernen.

8.5.2.5 Auslegungs-Berstdruck (RBP, en: rated burst pressure) des Ballons (Stents mit Ballondehnung oder ballongestützter Entfaltung)

Der Berstdruck ist mit einem angemessenen Sicherheitsabstand zu bestimmen. Das Stentsystem sollte bei dieser Prüfung eingesetzt werden, wenn der Stent dafür vorgesehen ist, während des Aufblasens auf dem Ballon montiert zu sein.

Es ist der höchste empfohlene Aufblasdruck zu bezeichnen. Dieser Druck sollte den RBP nicht überschreiten.

8.5.2.6 Auslegungs-Ermüdungsbeständigkeit des Ballons (Stents mit Ballondehnung)

Die Fähigkeit des Ballons, einer klinisch begründeten Anzahl der wiederholten Aufblaszyklen bis zum Berstdruck zu widerstehen, ist zu bestimmen. Das Stentsystem sollte bei dieser Prüfung eingesetzt werden, wenn der Stent dafür vorgesehen ist, während des Aufblasens auf dem Ballon montiert zu sein.

Es ist die höchste empfohlene Anzahl von Aufblaszyklen zu bezeichnen.

8.5.2.7 Dimensionelle Kompatibilität der Bestandteilmaße

Die Maße des Stent-Einführsystems sind im Hinblick auf die Kompatibilität mit den Maßen des empfohlenen Zubehörs zu bewerten. Alle Bestandteile müssen hinsichtlich ihrer Maße miteinander kompatibel sein. Es sollte bedacht werden, dass das Kontrastmittel bei an seiner Position befindlichem Stentsystem durch das Lumen des Führungskatheters hindurchgehen muss.

8.5.2.8 Verifizierung der Maße

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

8.5.2.9 Dislokationskraft (vormontierte Stents mit Ballondehnung)

Es ist die Kraft zu bestimmen, die erforderlich ist, um den vormontierten gefalteten Stent beim klinischen Einsatz vom nicht ausgedehnten Ballon zu dislozieren und ihn vollständig von diesem zu trennen.

8.5.2.10 Überdehnung der Ballonenden (Stents mit Ballondehnung)

Es ist der/die Durchmesser des sich über die Enden des Stents ausdehnenden Ballons zu bestimmen, der oberhalb des Außendurchmessers des Stents bei dem höchsten empfohlenen Aufblasdruck liegt.

8.5.2.11 Entfaltungskraft (selbstexpandierende Stents)

Es ist die zur Entfaltung des Stents aus dem Einführsystem heraus erforderliche Kraft zu bestimmen.

8.5.2.12 Simulierter Einsatz

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

8.5.2.13 Sichtbarkeit

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

8.5.3 Fähigkeit zur Rücknahme

8.5.3.1 Allgemeines

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

Um die Risiken einschätzen zu können, umfassen die in Betracht kommenden Gefährdungen u. a. Folgendes:

- a) nicht ordnungsgemäße Entspannung des Ballons (bei Ballondehnung);
- b) Ballon-Flügelbildung (bei Ballondehnung);
- c) Fehlen der strukturellen Unversehrtheit;
- d) Embolien;
- e) fehlende Übereinstimmung der Durchmesser;
- f) Stentdislokation;
- g) Schädigungen des Stent- oder Einführsystems;
- h) Hängenbleiben oder Anhaften des Einführsystems am Stent;
- i) unangemessene Visualisierung.

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

- Versagen des Einführsystems;
- Versagen bei der Entfaltung;
- neurologische Ausfälle;
- Gefäßtraumatisierung;
- Ischämie;
- spinale neurologische Ausfälle;
- Emboliebildung;

- Schädigungen des Stents;
- prozedurale Blutungen.

Die Prüfung muss entsprechend der Konstruktion des Stentsystems die folgenden, unter 8.5.3.2 bis 8.5.3.9 aufgelisteten Punkte umfassen.

8.5.3.2 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. Die Ergebnisse sind in Bezug auf die für die Rücknahme des Systems erforderliche(n) Kraft/Kräfte zu bewerten.

8.5.3.3 Kompatibilität der Bestandteilmaße

Die Maße des Stent-Einführsystems sind im Hinblick auf die Kompatibilität mit den Maßen des empfohlenen Zubehörs zu bewerten. Alle Bestandteile müssen hinsichtlich ihrer Maße miteinander kompatibel sein. Es sollte bedacht werden, dass das Kontrastmittel bei an seiner Position befindlichem Stentsystem durch das Lumen des Führungskatheters hindurchgehen muss.

8.5.3.4 Verifizierung der Maße

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

8.5.3.5 Biegen/Knicken

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

8.5.3.6 Simulierter Einsatz

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

8.5.3.7 Festigkeit der Verbindungen gegen Verdrehen

Es ist das Drehmoment/die Rotation zu bestimmen, das/die erforderlich ist, um einen Bruch der beweglichen Verbindungen und/oder Werkstoffe in den entsprechenden Bestandteilen des Einführsystems zu bewirken, sofern dies für den vorgesehenen klinischen Einsatz angemessen ist. Die Ergebnisse sind in Bezug auf das Drehmoment zu bewerten, das für die Rücknahme des Systems erforderlich ist.

8.5.3.8 Zugfestigkeit des Schlauchsystems

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

8.5.3.9 Sichtbarkeit

Es ist die Fähigkeit zu bewerten, das Einführsystem während der Rücknahme unter Röntgen-Durchleuchtung sichtbar zu machen. Der Einsatz anderer Technologien für die Visualisierung ist zu begründen.

8.5.4 Biokompatibilität

Die Biokompatibilität muss nach ISO 10993-1 und weiteren geeigneten Teilen der ISO-10993-Reihe Internationaler Normen geprüft werden. Für Extraktionsprüfungen sollte der Stent getrennt vom Einführsystem untersucht werden.

8.5.5 Hämostase

8.5.5.1 Allgemeines

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

Um die Risiken einschätzen zu können, umfassen die in Betracht kommenden Gefährdungen u. a. Folgendes:

- a) Inkompatibilität bei den Bestandteilmaßen (fehlende Übereinstimmung der Größe);
- b) Untauglichkeit des Verschlusses;
- c) sonstige Undichtigkeiten.

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

- prozedurale Blutungen;
- Hämatome.

Die Prüfung muss entsprechend der Konstruktion des Stentsystems die folgenden, unter 8.5.5.2 bis 8.5.5.4 aufgelisteten Punkte umfassen.

8.5.5.2 Kompatibilität der Bestandteilmaße

Die Maße des Stent-Einführsystems sind im Hinblick auf die Kompatibilität mit den Maßen des empfohlenen Zubehörs zu bewerten. Alle Bestandteile müssen hinsichtlich ihrer Maße miteinander kompatibel sein.

8.5.5.3 Verifizierung der Maße

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

8.5.5.4 Beurteilung der Hämostase

Es ist die Fähigkeit jedes Verschlusses oder Ventils im Einführsystem zu bewerten, einen angemessenen hämostatischen Verschluss aufrechtzuerhalten, wenn er/es mit den entsprechenden Zusatzgeräten verwendet wird.

8.6 Stent

8.6.1 Fähigkeit zur genauen Entfaltung

8.6.1.1 Allgemeines

Die Fähigkeit, eine sichere, einheitliche und genaue Entfaltung des Stents an der vorgesehenen Läsionsposition zu ermöglichen, ist eingeschlossen.

Um die Risiken abschätzen zu können, umfassen die in Betracht kommenden Gefährdungen 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;
- Versagen bei der Entfaltung;
- Stentmigration;
- intraprozeduraler Gefäßverschluss;
- Ischämie;
- Gefäßtraumatisierung.

Die Prüfung muss entsprechend der Konstruktion des Stents die folgenden, unter 8.6.1.2 bis 8.6.1.5 aufgelisteten Punkte umfassen.

8.6.1.2 Zusammenhang zwischen Länge und Durchmesser des Stents

Es ist der Zusammenhang zwischen der Stentlänge und dem Durchmesser des ausgedehnten Stents zu bestimmen.

8.6.1.3 Profilwirkung/Ausbauchung (Stents mit Ballondehnung)

Es ist die nach dem Hindurchführen durch einen gewundenen Pfad erfolgende Änderung des Abstands zwischen dem Außendurchmesser des Stents und dem Außendurchmesser des Ballons zu bestimmen.

8.6.1.4 Simulierter Einsatz

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

8.6.1.5 Sichtbarkeit

Es ist die Fähigkeit zu bewerten, den Stent während der Entfaltung und nach der Rücknahme des Einführsystems unter Röntgen-Durchleuchtung sichtbar zu machen. Der Einsatz anderer Technologien für die Visualisierung ist zu begründen.

8.6.2 Wirksamkeit der Fixierung

8.6.2.1 Allgemeines

Die Fähigkeit des Stents, in seiner entfalteten Position zu verbleiben, ist eingeschlossen.

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:

- Stentmigration;
- intraprozeduraler Gefäßverschluss;
- Gefäßtraumatisierung;
- Trauma an benachbarten Gefügen;
- Verschluss von Zweiggefäßen.

Die Prüfung muss entsprechend der Konstruktion des Stents die folgenden, unter 8.6.2.2 bis 8.6.2.8 aufgelisteten Punkte umfassen.

ANMERKUNG Nachstehend sind vier Prüfungen zur Bestimmung der mit der Verformung des Stents im Zusammenhang stehenden Kräfte aufgelistet. Obwohl sie sich gleichen, bestimmen die Prüfungen der Deformationsbeständigkeit bei radial aufgebrachter Last, der Deformationsbeständigkeit bei Anwendung paralleler Platten, der lokalen Kompression und der radialen Kraft folgende verschiedene Merkmale des Stents:

- die Prüfung der Deformationsbeständigkeit bei radial aufgebrachter Last bestimmt die Fähigkeit eines Stents mit Ballondehnung, einer dauerhaften Verformung zu widerstehen, wenn er einer um den Umfang herum gleichförmigen radialen Last ausgesetzt ist;
- die Prüfung der Deformationsbeständigkeit bei Anwendung paralleler Platten bestimmt die Fähigkeit eines Stents, einer dauerhaften Verformung entlang der gesamten Implantatlänge zu widerstehen, wenn er einer über die Länge des Implantats gleichförmig aufgebrachten Last ausgesetzt ist;
- die Prüfung der lokalen Kompression bestimmt die Fähigkeit eines Stents, unter einer lokal aufgebrachten (z. B. punktförmigen) Last einer dauerhaften Verformung zu widerstehen;
- die Prüfung der radialen Kraft bestimmt die Kraft, die durch einen im entfalteten Zustand befindlichen selbst-expandierenden Stent während der Ausdehnung und bei Kompression auf das Gefäß ausgeübt wird.

8.6.2.2 Fähigkeit zur Anpassung an die Gefäßwand

Es ist die Fähigkeit des Stents zu bewerten, nach der Entfaltung einen angemessenen Kontakt mit der Gefäßwand aufzuweisen.

8.6.2.3 Deformationsbeständigkeit bei radial aufgebrachter Last (Stents mit Ballondehnung)

Es sind die Last-/Verformungsmerkmale des Stents unter einer um den Umfang herum gleichförmig aufgebrachten radialen Last zu bestimmen.

8.6.2.4 Deformationsbeständigkeit bei Anwendung paralleler Platten

Es ist die Last zu bestimmen, die erforderlich ist, um ein klinisch relevantes Ausknicken oder eine Verringerung der Durchbiegung von mindestens 50 % des ursprünglichen Abstands zwischen den Platten zu verursachen, sowie die Last, die erforderlich ist, um den Stent dauerhaft zu verformen oder dessen vollständigen Kollaps hervorzurufen. Diese Prüfung ist für Stents erforderlich, die die direkte Kompression unter klinischen Bedingungen erfahren können.

8.6.2.5 Lokale Kompression

Es sind die Last-/Verformungsmerkmale des Stents zu bestimmen, die als Reaktion auf eine lokale Druckkraft entstehen, die senkrecht auf die Längsachse des Implantats aufgebracht wird; auch ist seine Fähigkeit zu bestimmen, seine ursprüngliche Geometrie wiederzuerlangen. Die Plattendurchbiegung sollte am Kontaktpunkt um mindestens 50 % verringert werden. Diese Prüfung ist für Stents erforderlich, die durch ihre Konstruktion potentiell anders auf lokale Kompression reagieren als auf eine radiale Druckkraft oder eine Druckkraft durch flache Platten, und für die diese Prüfung klinische Relevanz besitzt.

8.6.2.6 Radiale Kraft

Die durch einen selbstexpandierenden Stent ausgeübte Kraft (Ausdehnung und Kompression) ist als Funktion des Stent-Außendurchmessers zu bestimmen.

8.6.2.7 Rückfederung (Stents mit Ballondehnung)

Es ist die prozentuale Änderung des Stent-Außendurchmessers vom größten Außendurchmesser nach dem Aufblasen des Ballons auf den endgültigen Außendurchmesser nach der Entnahme des Ballons zu bestimmen. Bei dem in der IFU für den Stent empfohlenen Größenwahlschema sollte diese Rückfederung berücksichtigt werden.

8.6.2.8 Simulierter Einsatz

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

8.6.3 Unversehrtheit des Stents

8.6.3.1 Allgemeines

Die Fähigkeit des Stents, einem strukturellen Versagen zu widerstehen, ist eingeschlossen.

Um die Risiken abschätzen zu können, umfassen die in Betracht kommenden Gefährdungen u. a. Folgendes:

- a) strukturelles Versagen des Stents, einschließlich seiner Beschichtung, sofern anwendbar;
- b) Verlust der vollständigen Apposition an die Gefäßwand;
- c) übermäßige, unbeabsichtigte Ungleichmäßigkeit bei der Ausdehnung des Stents.

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

- Stentfraktur;
- Reststenose;
- In-Segment-Restenose;
- In-Stent-Restenose;
- Restenose;
- Gefäßverschluss, intraprozedural;
- Gefäßverschluss, periprozedural;
- Gefäßverschluss, spät;
- Stentmigration;
- Gefäßtraumatisierung;
- Ischämie als Folge einer Embolie oder einer In-Stent-Thrombose;
- Trauma an benachbarten Gefügen.

Die Prüfung muss entsprechend der Konstruktion des Stents die folgenden, unter 8.6.3.2 bis 8.6.3.6 aufgelisteten Punkte umfassen.

8.6.3.2 Akute Unversehrtheit der Beschichtung

Es ist jegliche als Folge von Belastung, Hindurchführen, Entfaltung und Rücknahme des Einführsystems auftretende Beschädigung an der Beschichtung zu bewerten.

8.6.3.3 Maße der Beschichtung und weitere Beschichtungsparameter (z. B. Porosität, Dichte, Verteilung)

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

8.6.3.4 Korrosion

Die Anfälligkeit des Stents gegenüber Korrosion ist für eine tatsächliche oder simulierte Umgebung zu bewerten. Diese Korrosionsmechanismen können Loch-, Reib-, Spalt- und galvanische Korrosion umfassen.

Beschichtungsartefakte sowie Prozesse der Herstellung der Beschichtung können das Korrosionspotential des Endprodukts beeinflussen und sollten berücksichtigt werden.

8.6.3.5 Dauerhaftigkeit

8.6.3.5.1 Allgemeines

Es muss die Langzeit-Dauerhaftigkeit unter den vorherzusehenden physiologischen Bedingungen bewertet werden. Werden nicht alle Stentgrößen und -konfigurationen bewertet, müssen die zu bewertenden Größen und Konfigurationen so ausgewählt werden, dass sie das größte Potential für ein Ermüdungsversagen repräsentieren, sodass die Schlussfolgerungen hinsichtlich der annehmbaren Dauerhaftigkeit angemessen auch auf die anderen, nicht geprüften Größen und Konfigurationen übertragen werden können. Die Ergebnisse der zur Bewertung der Dauerhaftigkeit des Stents ausgeführten Prüfungen und Analysen ergänzen sich und sollten sowohl unabhängig voneinander als auch in Kombination ausgewertet werden.

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

- überlappende Stents, je nach Zutreffen;
- potentielle Versagensarten, wie z. B. Brüche von Streben oder Brücken, Verschleiß, dauerhafte Verformung, Verlust der Unversehrtheit der Beschichtung (z. B. Delaminierung, Abstoßen von Teilchen oder Dehiszenz);
- In-vivo-Belastungen, je nach Zutreffen auf die jeweilige vorgesehene Implantationsstelle (z. B. Krümmungs-, Radial-, Axial-, Torsions-, Deformationslasten);
- Einschränkungen der Prüfung und dazugehörige potentielle Artefakte.

Für die Bewertung der Auswirkungen der über die Radialbelastung hinausgehenden physiologischen Lasten wurde die Prüfung bisher noch nicht genormt. Um alle Arten der physiologischen Belastung und alle potentiellen Versagensarten vollständig zu bewerten, sind möglicherweise zusätzliche Prüfungen und/oder Analysen zu den unten aufgelisteten erforderlich. Bei der Festlegung der angemessenen Grenzbedingungen für die Prüfungen und/oder Analysen sollten die anatomische Variabilität und die nach dem Implantieren erfolgenden morphologischen Änderungen berücksichtigt werden.

8.6.3.5.2 Spannungs-/Dehnungs-Analysen

Unter Anwendung geeigneter Hilfsmittel wie der Analyse der Finiten Elemente FEA) sind die kritischen Spannungen und/oder Dehnungen zu bestimmen, die als Folge der Herstellung, der Katheterbelastung, des Einführens, der Entfaltung und der In-vivo-Belastung im Stent vorliegen. Es sind die Werkstoffeigenschaften auszuwählen, die für die jeweils analysierte Herstellungs- und Entfaltungsstufe geeignet sind. Die Ergebnisse dieser Spannungs-/Dehnungs-Analyse können verwendet werden, um die entsprechenden Auslegungs-Sicherheitsabstände zu bestimmen, und sie dürfen genutzt werden, um die angemessenen Prüfbedingungen festzulegen und die geeigneten Prüfgegenstände (z. B. Stentgrößen) für die Dauerhaftigkeitsprüfung auszuwählen.

8.6.3.5.3 Bestimmung des Sicherheitsfaktors für die Ermüdungsbeständigkeit

Es ist eine angemessene Ermüdungsanalyse durchzuführen. Die Bewertung des Ermüdungs-Sicherheitsfaktors des Stents erfordert einen technischen Ansatz, z. B. den der Lebensdauer unter Spannung und/oder den der Lebensdauer unter Dehnung. Im Allgemeinen müssen alle Größen und Konfigurationen analysiert werden, sofern nicht angemessen nachgewiesen werden kann, dass ein ungünstigster Fall (en: worst case) existiert. Die Analyse der Ermüdungssicherheit mit dem Ansatz der Lebensdauer unter Spannung oder der Lebensdauer unter Dehnung erfordert, dass die mittleren und zyklischen Spannungen oder Dehnungen mit Hilfe einer Spannungs-/Dehnungs-Analyse bestimmt und mit den entsprechenden Werkstoffeigenschaften (z. B. Bruch- und Dauerfestigkeit oder Bruch- und Dauerdehnung) verglichen werden. Der Sicherheitsfaktor kann auf der Grundlage der Belastung, der Beanspruchung oder der Dauerfestigkeit angegeben werden.

8.6.3.5.4 Prüfung der Dauerhaltbarkeit

Es ist die strukturelle Langzeit-Unversehrtheit des Stents zu bewerten, wenn dieser simulierten nachteiligsten physiologischen Lasten ausgesetzt ist. Die Haltbarkeit ist für alle relevanten Ermüdungsbelastungsarten zu bewerten, die auf der Grundlage des vorgesehenen klinischen Einsatzes (Implantatposition) und der vorgesehenen klinischen Bedingungen (z. B. Überdimensionierung, Überlappung) zu begründen sind. Die Prüfung der Ermüdungsbeständigkeit des Stents muss eine In-vitro-Prüfung umfassen, die andauert, bis jeder zu prüfende Stent Zyklen ausgesetzt wurde, die 10 Jahren entsprechen. Beträgt die vorgesehene Lebensdauer des Stents weniger als 10 Jahre, ist möglicherweise eine kürzere Dauer der Prüfung der Ermüdungsbeständigkeit angemessen; dies ist zu begründen. Die Prüffrequenz muss derart sein, dass die Verformung des zu prüfenden Stents nicht geringer ist als die Verformung des Stents unter den physiologischen Bedingungen, die bestimmt wurden. Die Prüfung ist in einer geeigneten Prüflösung durchzuführen, z. B. in einer phosphatgepufferten Kochsalzlösung, sofern nicht eine Prüfung in einer anderen Umgebung, z. B. in destilliertem Wasser, begründet werden kann. Sofern nichts anderes begründet ist, ist die Prüfung bei physiologischer Temperatur durchzuführen.

Die Prüfbedingungen sind zu dokumentieren und zu begründen, und sie müssen die Anzahl der Proben, die geprüften Stentgrößen, die Prüffrequenz und weitere bei der Simulation der physiologischen Bedingungen verwendete Parameter umfassen. Die Belastungs-/Verformungsarten und -umfänge sowie die erforderliche Anzahl von Prüfzyklen sind mit Hilfe von entsprechenden physiologischen Modellen und Analysen zu begründen. Die zu prüfenden Stentgrößen und -konfigurationen sind so auszuwählen, dass sie das größte Potential für ein Ermüdungsversagen repräsentieren, sodass die Schlussfolgerungen hinsichtlich der annehmbaren Haltbarkeit angemessen auch auf die anderen, nicht geprüften Größen und Konfigurationen übertragen werden können.

Die Prüfung bis zur Fraktur muss ebenfalls in Betracht gezogen werden, ist jedoch keine Anforderung. Obwohl die Prüfverfahren noch nicht genormt sind, hat die Prüfung der Haltbarkeit bis zur Fraktur mehrere potentielle Vorteile, einschließlich der Feststellung der Versagensarten, der Verifizierung der Ermüdungsanalyse des Implantats und der Angemessenheit des Sicherheitsfaktors.

8.6.3.5.5 Dauerhaftigkeit der Beschichtung

Es ist die Fähigkeit der Beschichtung zu bewerten, der Delaminierung (z. B. Lappenbildung, freiliegende Stellen) zu widerstehen, wenn sie simulierten nachteiligsten physiologischen Lasten entsprechend 8.6.3.5.4 ausgesetzt wird.

Die Beschichtung muss bei angemessener Vergrößerung untersucht werden. Die Untersuchungsergebnisse müssen mit Grundkenndaten verglichen werden um die effektive Lebensdauer der Beschichtung zu bestimmen. Die Ergebnisse müssen im Hinblick auf die verfügbaren Daten der vorklinischen In-vivo-Funktionen und die klinischen Funktionen analysiert werden.

In zuvor festgelegten Intervallen sollten Untersuchungen erwogen werden.

8.6.3.5.6 Freisetzung von Teilchen durch die Beschichtung

Es ist die Größe und Menge der Teilchen zu bestimmen, die durch die Beschichtung freigesetzt werden, wenn diese simulierten In-vivo-Bedingungen ausgesetzt wird.

8.6.3.6 Sichtprüfung

Der Stent muss den Festlegungen des Herstellers in Bezug auf Oberflächenfehler und Verunreinigungen entsprechen. Der Stent muss frei von Fehlern sei, die ihn für seinen vorgesehenen Einsatz untauglich machen würden.

8.6.4 Größenwahl

8.6.4.1 Allgemeines

Die Fähigkeit des Stents, durch die angemessene Größenwahl an seiner Position innerhalb des Gefäßsystems zu verbleiben, ist eingeschlossen.

Um die Risiken abschätzen zu können, umfassen die in Betracht kommenden Gefährdungen u. a. Folgendes:

a) unangemessene Größenwahl.

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

- Stentmigration;
- Stentthrombose;
- Verschluss von Zweiggefäßen;
- Gefäßtraumatisierung;
- Trauma an benachbarten Gefügen;
- Reststenose;
- In-Segment-Restenose;
- In-Stent-Restenose;
- Restenose;
- Gefäßverschluss, intraprozedural;
- Gefäßverschluss, periprozedural
- Gefäßverschluss, spät;
- Ischämie.

Die Prüfung muss entsprechend der Konstruktion des Stents die folgenden, unter 8.6.4.2 bis 8.6.4.6 aufgelisteten Punkte umfassen.

8.6.4.2 Verifizierung der Maße

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

8.6.4.3 Zusammenhang zwischen Stentdurchmesser und Aufblasdruck des Ballons (Stents mit Ballondehnung)

Es ist der Zusammenhang zwischen Stentdurchmesser und Aufblasdruck des Ballons für Stents mit Ballondehnung zu bestimmen.

8.6.4.4 Rückfederung (Stents mit Ballondehnung)

Es ist die prozentuale Änderung des Stent-Außendurchmessers vom größten Außendurchmesser nach dem Aufblasen des Ballons auf den endgültigen Außendurchmesser nach der Entnahme des Ballons zu bestimmen. Bei dem in der IFU für den Stent empfohlenen Größenwahlschema sollte diese Rückfederung berücksichtigt werden.

8.6.4.5 Simulierter Einsatz

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

8.6.4.6 Zusammenhang zwischen Länge und Durchmesser des Stents

Es ist der Zusammenhang zwischen der Stentlänge und dem Durchmesser des ausgedehnten Stents zu bestimmen.

8.6.5 Durchgängigkeit

8.6.5.1 Allgemeines

Die Fähigkeit des Stents, ein offenes Lumen aufrechtzuhalten, ist eingeschlossen.

Um die Risiken abschätzen zu können, umfassen die in Betracht kommenden Gefährdungen u. a. Folgendes:

- a) Knicken;
- b) Verwindung;
- c) nicht ordnungsgemäße Entfaltung;
- d) Verformung, einschließlich Verschluss des Stents;
- e) Thrombogenität.

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

- Stentthrombose;
- Reststenose;
- In-Segment-Restenose;
- In-Stent-Restenose;
- Restenose;
- Gefäßverschluss, intraprozedural;

- Gefäßverschluss, periprozedural
- Gefäßverschluss, spät;
- Angina;
- Wiederauftreten portaler Hypertonie (bei TIPS);
- Myokardinfarkt;
- Ischämie;
- Embolie;
- neurologische Ausfälle.

Die Prüfung muss entsprechend der Konstruktion des Stents die folgenden, unter 8.6.5.2 bis 8.6.5.8 aufgelisteten Punkte umfassen.

ANMERKUNG Nachstehend sind vier Prüfungen zur Bestimmung der mit der Verformung des Stents im Zusammenhang stehenden Kräfte aufgelistet. Obwohl sie sich gleichen, bestimmen die Prüfungen der Deformationsbeständigkeit bei radial aufgebracht Last, der Deformationsbeständigkeit bei Anwendung paralleler Platten, der lokalen Kompression und der radialen Kraft folgende verschiedene Merkmale des Stents:

- die Prüfung der Deformationsbeständigkeit bei radial aufgebracht Last bestimmt die Fähigkeit des Stents, einer dauerhaften Verformung entlang der gesamten Implantatlänge zu widerstehen, wenn er einer radial aufgetragenen Last ausgesetzt ist;
- die Prüfung der Deformationsbeständigkeit bei Anwendung paralleler Platten bestimmt die Fähigkeit eines Stents, einer dauerhaften Verformung entlang der gesamten Implantatlänge zu widerstehen, wenn er einer über die Länge des Implantats gleichförmig aufgetragenen Last ausgesetzt ist;
- die Prüfung der lokalen Kompression bestimmt die Fähigkeit eines Stents, unter einer lokal aufgetragenen (z. B. punktförmigen) Last einer dauerhaften Verformung zu widerstehen;
- die Prüfung der radialen Kraft bestimmt die Kraft, die durch einen im entfalteten Zustand befindlichen Stent auf das Gefäß ausgeübt wird.

8.6.5.2 Prüfung der Deformationsbeständigkeit bei radial aufgetragener Last (Stents mit Ballondehnung)

Es ist die Last zu bestimmen, die erforderlich ist, um ein klinisch relevantes Ausknicken oder eine Verringerung des Durchmessers um mindestens 50 % zu verursachen.

8.6.5.3 Deformationsbeständigkeit bei Anwendung paralleler Platten

Es ist die Last zu bestimmen, die erforderlich ist, um ein klinisch relevantes Ausknicken oder eine Durchbiegung zu verursachen, die einer Durchmesserdehnung um mindestens 50 % entspricht, sowie die Last, die erforderlich ist, um den Stent dauerhaft zu verformen oder dessen vollständigen Kollaps hervorzurufen. Diese Prüfung ist für Stents erforderlich, die die direkte Kompression unter klinischen Bedingungen erfahren.

8.6.5.4 Biegen/Knicken

Es ist der kleinste Krümmungsradius zu bestimmen, dem sich der Stent anpassen kann, ohne dass es zum Knicken oder zu einer Lumenverengung von mehr als 50 % kommt; außerdem ist zu prüfen, ob der Stent nach der Prüfung seine ursprüngliche Geometrie wiedererlangt.

8.6.5.5 Lokale Kompression

Es ist die Verformung des Stents zu bestimmen, die als Reaktion auf eine lokale Druckkraft entsteht, die senkrecht auf die Längsachse des Implantats aufgebracht wird. Diese Prüfung ist für Stents erforderlich, die durch ihre Konstruktion potentiell anders auf lokale Kompression reagieren als auf eine radiale Druckkraft oder eine Druckkraft durch flache Platten, und für die diese Prüfung klinische Relevanz besitzt.

8.6.5.6 Radiale Kraft

Die durch einen selbstexpandierenden Stent ausgeübte Kraft ist als Funktion des Stentdurchmessers zu bestimmen.

8.6.5.7 Simulierter Einsatz

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

8.6.5.8 Stentfreie Oberfläche und äußere Stentoberfläche

Die freie oder offene Oberfläche des Stents ist als Funktion des Stentdurchmessers und der Kontaktfläche zwischen Stent und Gefäß zu bestimmen.

8.6.6 Sicherheit bei und Kompatibilität mit bildgebender Kernspintomographie (MRI)

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

Um die Risiken abschätzen zu können, umfassen die in Betracht kommenden Gefährdungen u. a. Folgendes:

- a) magnetisch induzierte(s) Verschiebungskraft und -drehmoment sowie RF-induzierte Erwärmung des Stents;
- b) fehlende Qualität bei der Abbildung (Bildartefakt).

ANMERKUNG 1 Eine zusätzliche Anleitung zur Bewertung der/des magnetisch induzierten Verschiebung und -drehmoments, der RF-induzierten Erwärmung und des Bildartefakts kann ASTM F2052 [21], ASTM F2213 [27], ASTM F2182 [28] und ASTM F2119 [24] entnommen werden.

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

- Gefäßtraumatisierung;
- Stentmigration.

ANMERKUNG 2 Das durch einige Stents verursachte MRI-Artefakt kann bei Patienten mit diesen Implantaten die Wirksamkeit der MRI beeinträchtigen sowie deren Anwendung einschränken.

8.6.7 Biokompatibilität

Die Biokompatibilität muss nach ISO 10993-1 und geeigneten weiteren Teilen der ISO-10993-Reihe Internationaler Normen geprüft werden. Für medikamentenbeschichtete Stentprodukte (DES-Produkte) ist möglicherweise eine zusätzliche Toxizitätsprüfung der Bestandteile der Medikamente und der Beschichtung erforderlich. Für Extraktionsprüfungen sollte der Stent getrennt vom Einführsystem untersucht werden.

8.6.8 Medikamentenelution

8.6.8.1 Allgemeines

Die Fähigkeit des Stents, sowohl bei der Herstellung als auch während der Lagerung das Medikament entsprechend den Konstruktionsvorschriften freizusetzen, ist eingeschlossen.

Um die Risiken abschätzen zu können, umfassen die in Betracht kommenden Gefährdungen u. a. Folgendes:

- a) übermäßige Zufuhr des Medikaments;
- b) unangemessene Zufuhr des Medikaments;
- c) unbeabsichtigte Schwankungen bei der lokalen Medikamentenzufuhr.

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

- nachteilige biologische Reaktion (Toxizität);
- Aneurysma der Gefäßwand oder Nekrose (Malapposition des Stents);
- Reststenose;
- In-Segment-Restenose;
- In-Stent-Restenose;
- Restenose;
- Gefäßverschluss, intraprozedural;
- Gefäßverschluss, periprozedural;
- Gefäßverschluss, spät;
- Emboliebildung;
- Ischämie;
- Stentthrombose.

Die Prüfung muss entsprechend der Konstruktion des Stents die folgenden, unter 8.6.8.2 bis 8.6.8.4 aufgelisteten Punkte umfassen.

8.6.8.2 Medikamentengehalt/-menge

Es ist die Medikamentenmenge auf dem Stent zu bestimmen.

8.6.8.3 Elutionsprofil

Es ist die Medikamentenmenge zu bestimmen, die über den gewünschten Zeitraum eluiert wird.

8.6.8.4 Arzneimittelidentität

Es ist der Typ festzulegen, die Reinheit des Arzneimittels zu bestimmen sowie der Typ und die Menge der Abbauprodukte zu charakterisieren.

8.7 Vorklinische In-vivo-Bewertung

8.7.1 Zweck

Der Zweck der vorklinischen In-vivo-Prüfung ist die Bewertung des Einführens und der Entfaltung des Stents und der Rücknahme des Einführsystems entsprechend der Gebrauchsanweisung (IFU) sowie die Bestimmung der Reaktion sowohl des Empfängers als auch des Stents. Insbesondere sollte die vorklinische Prüfung Daten zur Sicherheit ergeben. Durch die Untersuchung muss die Eignung des Stents für den vorgesehenen Einsatz bei der klinischen Prüfung bewertet werden.

8.7.2 Spezifische Zielstellungen

Die spezifischen Zielstellungen der Untersuchung 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 Stents;
- c) Verifizierung der Genauigkeit und Wirksamkeit der Entfaltung;
- d) Charakterisierung der Fähigkeit zur Rücknahme des Einführsystems;
- e) Bewertung der Angemessenheit der Größenwahl des Stents;
- f) Bewertung der funktionellen Hämostase des Einführsystems;
- g) Beurteilung der Position, Unversehrtheit und Funktionsfähigkeit des Stents;
- h) bei medikamentenbeschichteten Stents, die Bewertung des Vorliegens des Medikaments im Blut, im behandelten Gefäß und in weiteren relevanten Geweben über die Zeit;
- i) Beurteilung der lokalen biologischen Reaktionen (z. B. Thrombusanlagerung, Entzündung, Endothelisation, Nekrose, Bildung von Aneurysmen), Auswirkungen auf die Region hinter dem Stent und systemische Wirkungen (z. B. Embolie, Infarkt) durch eine Bewertung der Histologie und Pathologie von Explantaten und zugehörigen Geweben/Organen;
- j) Aufzeichnung nachteiliger Ereignisse und der Faktoren, die potentielle Auswirkungen haben (z. B. Stent vs. Einführsystem).

ANMERKUNG Um die spezifischen Zielstellungen abzudecken, kann mehr als eine Untersuchung durchgeführt werden.

8.7.3 Protokoll

Jedes Stentsystem ist durch Implantation des Stents an der vorgesehenen oder einer dazu analogen Gefäßstelle bei einer begründeten Anzahl von 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. Bei Versuchen mit medikamentenbeschichteten Stents sollten bei der Festlegung der Implantationsdauer die Kinetik der Medikamentenzufuhr und die Verweildauer dieser Medikamente im Gewebe berücksichtigt werden. 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.

Die Sicherheitsstudien an medikamentenbeschichteten Stents sollten die Beurteilung der dosisabhängigen Auswirkungen einschließlich der Auswirkungen der Überdosierung (z. B. keine Medikamente, Nenndosis und 3fache Überdosierung) umfassen, sofern keine Begründung für das Auslassen dieser Prüfmethode geliefert werden kann. Lokale, regionale (hinter dem Stent) und systemische Toxizitäten sollten beurteilt werden.

Bei medikamentenbeschichteten Stents (DES) sollten in mindestens einer Studie die über die Zeit auftretenden Medikamentenplasmaspiegel gemessen sowie die über die Zeit auftretenden Medikamentengewebspiegel bewertet werden.

Die Auslegung der Ergebnisse von Tierversuchen kann durch die Anwendung mindestens einer kleinen Anzahl von Kontrollimplantaten zu Vergleichszwecken verbessert werden. Wird kein Kontrollimplantat bei der Studie eingesetzt, sollte eine Begründung dafür geliefert werden. Bei Studien mit medikamentenbeschichteten Stents (DES) sollten sowohl bloße Metallstents als auch beschichtete Stents (ohne das Medikament), sofern zutreffend, als Kontrollgegenstand genutzt werden.

Alle Tiere in der Studie sind regelmäßig zu untersuchen. Alle Tiere sind nach dem Tode zu untersuchen, einschließlich der Tiere, die vor dem geplanten Versuchsende versterben. 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.

Die Gestaltung der vorklinischen In-vivo-Prüfung, einschließlich des Untersuchungsprotokolls, der Messverfahren und der Datenanalyse, ist festzulegen. 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, einschließlich der Überlappung der Stents, sofern zutreffend.

ANMERKUNG Siehe ISO/IEC 17025 [13] für eine Anleitung zu den geeigneten Laborpraktiken.

8.7.4 Datenerfassung

Folgende Mindestdaten sind für jedes Tier aufzuzeichnen, dem ein Stent eingesetzt wurde:

a) Identitätsdaten:

- 1) Herkunft der Tiere;
- 2) Identifikation der Tiere;
- 3) Geschlecht;
- 4) Alter;
- 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 Operateurs;
- 3) Beschreibung des Implantationsvorgangs, einschließlich:
 - i) Identifikation des Stentsystems und der Zusatzgeräte;
 - ii) Identifikationsnummer des Stents;
 - iii) Länge und Durchmesser des am Ort befindlichen Stents;
 - iv) Durchmesser des/der Empfängergefäße(s);
 - v) Anwendung einer Therapie mit Antithrombotika;
 - vi) chirurgische Herangehensweise;
 - vii) Position des Implantats;
- 4) Beurteilung der im Protokoll festgelegten Parameter, wie z. B.:
 - i) Genauigkeit und Wirksamkeit der Einführung des Einführsystems und der Entfaltung des Stents;
 - ii) Handhabung und Visualisierung des Einführsystems und Visualisierung des Stents;

- iii) Wirksamkeit der Rücknahme des Einführsystems;
- iv) Angemessenheit der Größenwahl und des Größenwahlschemas;
- v) Blutverlust, einschließlich des Ortes, an dem dieser auftritt;
- vi) Position, Unversehrtheit und Funktionsfähigkeit des Implantats;
- vii) nachteilige perioperative Ereignisse;

d) postoperative Daten und Folgedaten:

- 1) postoperative Implantationsdauer zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung;
- 2) Medikamentengaben einschließlich der die Koagulation beeinflussende Medikamente;
- 3) Verfahren und Ergebnisse der im Protokoll festgelegten Beurteilungen, wie z. B.:
 - i) Beobachtung der Unversehrtheit, Funktionsfähigkeit und Position des Implantats;
 - ii) nachteilige Ereignisse, Datum des Auftretens, Therapie und Ausgang;
 - iii) bei DES der Medikamentenspiegel im Blut, sofern durch das Protokoll gefordert;

4) alle wesentlichen Abweichungen vom Protokoll;

e) Abschlussdaten:

- 1) Datum des Todes;
- 2) Grund für vorzeitigen Abbruch oder Tod, sofern zutreffend;
- 3) im Protokoll festgelegte Beurteilungen (z. B. Beobachtung der Unversehrtheit, Funktionsfähigkeit, Durchgängigkeit und Position des Implantats);
- 4) allgemeine Beobachtung des explantierten Stents und des umgebenden Gewebes;
- 5) pathologische Beurteilung der entsprechenden Gewebe und/oder Organe, sofern durch das Protokoll gefordert;
- 6) bei DES der Medikamentenspiegel im Gewebe, sofern durch das Protokoll gefordert.

8.7.5 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 werden.

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) Art und Intervalle der Zwischenbeurteilungen;
- 6) Probenumfang (d. h. Anzahl der Tiere und Implantate);
- 7) Kontrolle, sofern zutreffend;

c) Begründung dafür, dass keine Kontrollgruppe angewendet wurde, sofern zutreffend;

d) Ergebnisse:

- 1) Verantwortlichkeit für die Tiere, einschließlich der Begründung für den Ausschluss von Daten;
- 2) Zusammenfassung der nachteiligen Ereignisse;
- 3) Zusammenfassung der frühzeitigen Todesfälle oder Tötungen einschließlich der Gründe;
- 4) signifikante und/oder relevante Abweichungen vom Protokoll;
- 5) Zusammenfassung der Ergebnisse, Diskussion und Schlussfolgerungen hinsichtlich jedes spezifischen Studienziels;