

DIN EN ISO 5840-2

ICS 11.040.40

Ersatz für
DIN EN ISO 5840-2:2016-05

**Herz- und Gefäßimplantate –
Herzklappenprothesen –
Teil 2: Chirurgisch implantierter Herzklappenersatz (ISO 5840-2:2021);
Deutsche Fassung EN ISO 5840-2:2021**

Cardiovascular implants –
Cardiac valve prostheses –
Part 2: Surgically implanted heart valve substitutes (ISO 5840-2:2021);
German version EN ISO 5840-2:2021

Implants cardiovasculaires –
Prothèses valvulaires –
Partie 2: Prothèse valvulaires implantées chirurgicalement (ISO 5840-2:2021);
Version allemande EN ISO 5840-2:2021

Gesamtumfang 69 Seiten

DIN-Normenausschuss Feinmechanik und Optik (NAFuO)

Nationales Vorwort

Dieses Dokument (EN ISO 5840-2:2021) wurde vom Technischen Komitee ISO/TC 150 „Implants for surgery“ in Zusammenarbeit mit dem Technischen Komitee CEN/TC 285 „Nichtaktive chirurgische Implantate“ erarbeitet, dessen Sekretariat von DIN (Deutschland) gehalten wird.

Das zuständige deutsche Normungsgremium ist der Arbeitsausschuss NA 027-05-06 AA „Herz- und Gefäßimplantate“ im DIN-Normenausschuss Feinmechanik und Optik (NAFuO).

DIN EN ISO 5840 besteht unter dem allgemeinen Titel *Herz- und Gefäßimplantate — Herzklappenprothesen* aus den folgenden Teilen:

- Teil 1: Allgemeine Anforderungen
- Teil 2: Chirurgisch implantierter Herzklappenersatz
- Teil 3: Durch minimal-invasive Methoden implantierter Herzklappenersatz

Diese Norm enthält neben den gesetzlichen Einheiten auch die Einheit „mmHg (Torr)“, die in Deutschland nicht zugelassen ist. Es wird ausdrücklich darauf hingewiesen, dass die Anwendung dieser Einheit im nationalen amtlichen und geschäftlichen Verkehr auf Grund des Gesetzes über Einheiten im Messwesen und die Zeitbestimmung (EinhZeitG) nicht zulässig ist. Die Angabe dieser Einheit dient lediglich als Hilfe im amtlichen und geschäftlichen Verkehr (z. B. bei Einfuhr und Ausfuhr) mit solchen Staaten, die diese Einheit anwenden.

Umrechnung:

Nicht zugelassene Einheit	Zugelassene Einheit	Umrechnung
mmHg (Torr)	Pa	$1 \text{ mmHg} = \frac{101\,325}{760} \text{ Pa} \approx 133,322 \text{ Pa}$

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

ISO 5840-1	siehe	DIN EN ISO 5840-1
ISO 5840-3	siehe	DIN EN ISO 5840-3
ISO 10993-2	siehe	DIN EN ISO 10993-2
ISO 12417-1:2015	siehe	DIN EN ISO 12417-1:2015-12
ISO 14155	siehe	DIN EN ISO 14155
ISO 14630	siehe	DIN EN ISO 14630
ISO 14971	siehe	DIN EN ISO 14971
ISO 16061	siehe	DIN EN ISO 16061

Aktuelle Informationen zu diesem Dokument können über die Internetseiten von DIN (www.din.de) durch eine Suche nach der Dokumentennummer aufgerufen werden.

Änderungen

Gegenüber DIN EN ISO 5840-2:2016-05 wurden folgende Änderungen vorgenommen:

- a) das Dokument wurde grundlegend überarbeitet, sodass nur noch die Anforderungen enthalten sind, die spezifisch für chirurgischen implantierten Herzklappenersatz sind;
- b) es wurde eine Empfehlung aufgenommen, dass Pulsvervielfältiger, die für hydrodynamische Bewertungen verwendet werden, mithilfe von Referenzklappen charakterisiert werden sollen;
- c) Anhang A enthält nun Beispiele für Gefährdungen, die spezifisch für chirurgischen Herzklappenersatz sind;
- d) das Dokument wurde redaktionell überarbeitet.

Frühere Ausgaben

DIN EN 12006-1: 1999-10
DIN EN ISO 5840: 2006-03, 2009-08
DIN EN ISO 5840-2: 2015-12, 2016-05

Nationaler Anhang NA (informativ)

Literaturhinweise

DIN EN ISO 5840-1, *Herz- und Gefäßimplantate — Herzklappenprothesen — Teil 1: Allgemeine Anforderungen*

DIN EN ISO 5840-3, *Herz- und Gefäßimplantate — Herzklappenprothesen — Teil 3: Durch minimal-invasive Methoden implantierter Herzklappenersatz*

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

DIN EN ISO 12417-1:2015-12, *Kardiovaskuläre Implantate und extrakorporale Systeme — Vaskuläre Medizinprodukt-Arzneimittel-Kombinationsprodukte — Teil 1: Allgemeine Anforderungen (ISO 12417-1:2015); Deutsche Fassung EN ISO 12417-1:2015*

DIN EN ISO 14155, *Klinische Prüfung von Medizinprodukten an Menschen — Gute klinische Praxis*

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

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

DIN EN ISO 16061, *Instrumente, die in Verbindung mit nichtaktiven chirurgischen Implantaten verwendet werden — Allgemeine Anforderungen*

Deutsche Fassung

Herz- und Gefäßimplantate —
Herzklappenprothesen —
Teil 2: Chirurgisch implantierter Herzklappenersatz
(ISO 5840-2:2021)

Cardiovascular implants —
Cardiac valve prostheses —
Part 2: Surgically implanted heart valve substitutes
(ISO 5840-2:2021)

Implants cardiovasculaires —
Prothèses valvulaires —
Partie 2: Prothèse valvulaires implantées
chirurgicalement (ISO 5840-2:2021)

Diese Europäische Norm wurde vom CEN am 21. September 2020 angenommen.

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

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

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



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

CEN-CENELEC Management-Zentrum: Rue de la Science 23, B-1040 Brüssel

Inhalt

	Seite
Europäisches Vorwort	5
Vorwort	6
Einleitung	7
1 Anwendungsbereich	8
2 Normative Verweisungen	8
3 Begriffe	8
4 Abkürzungen	11
5 Grundlegende Anforderungen	11
6 Beschreibung des Implantats	11
6.1 Allgemeines	11
6.2 Vorgesehene Verwendung	11
6.3 Eingaben in Bezug auf das Design	12
6.3.1 Funktionsbezogene Spezifikationen	12
6.3.2 Leistungsspezifikationen	12
6.3.3 Verpackung, Kennzeichnung und Sterilisation	13
6.4 Ergebnisdaten des Designs	13
6.5 Übertragung des Designs (Prüfung/Validierung der Herstellung)	13
6.6 Risikomanagement	13
7 Designprüfung und -validierung	13
7.1 Allgemeine Anforderungen	13
7.2 <i>In-vitro</i> -Beurteilung	13
7.2.1 Allgemeines	13
7.2.2 Prüfbedingungen, Auswahl der Proben und Anforderungen an die Berichterstattung	13
7.2.3 Beurteilung der Werkstoffeigenschaften	14
7.2.4 Beurteilung der hydrodynamischen Leistung des Implantats	14
7.2.5 Beurteilung der strukturellen Leistung	15
7.2.6 Design- oder verfahrensspezifische Prüfung	16
7.2.7 MRI-Verträglichkeit des Implantats	16
7.2.8 Simulierter Einsatz	16
7.2.9 Menschliche Faktoren/Beurteilung der Gebrauchstauglichkeit	16
7.2.10 Beurteilung des thrombogenen und hämolytischen Potentials des Implantats	16
7.3 Vorklinische <i>In-vivo</i> -Bewertung	16
7.3.1 Allgemeines	16
7.3.2 Gesamtanforderungen	16
7.3.3 Verfahren	17
7.3.4 Prüfbericht	19
7.4 Klinische Prüfung	20
7.4.1 Allgemeines	20
7.4.2 Studienbezogene Betrachtungen	21
7.4.3 Studienendpunkte	23
7.4.4 Ethische Erwägungen	23
7.4.5 Zulassungsstudien: Verteilung der Probanden und Untersuchenden	23
7.4.6 Statistische Überlegungen, einschließlich Stichprobenumfang und Studiendauer	25
7.4.7 Patientenauswahlkriterien	26

7.4.8	Verhinderung von Herzklappenthrombose	27
7.4.9	Anforderungen an die klinischen Daten	27
Anhang A (informativ) Beispiel einer Analyse der Gefährdungen bei chirurgisch implantiertem Herzklappenersatz..... 33		
A.1	Gefährdungen, vorhersehbare Folge von Ereignissen, Gefährdungssituationen und zugehörige Schäden.....	33
Anhang B (informativ) <i>In-vitro</i>-Verfahren zur Prüfung von stentlosen oder ähnlichen Klappen in elastischen Kammern 35		
B.1	Allgemeines	35
B.2	Spezifikationen für elastische Kammern.....	35
B.3	Prüfverfahren unter Anwendung von elastischen Kammern	35
B.3.1	Druckdifferenz unter pulsierenden Durchflussbedingungen	35
B.3.2	Rückstrom unter pulsierenden Strömungsbedingungen.....	36
B.3.3	Vergleichsklappen für die hydrodynamische Prüfung.....	36
B.3.4	Verschleiß/Dauerhaftigkeit.....	36
Anhang C (informativ) Vorklinische <i>In-vivo</i>-Bewertung..... 37		
C.1	Allgemeines	37
C.2	Disposition der Bewertungen	37
C.2.1	Allgemeines	37
C.2.2	Hämodynamische Leistung.....	38
C.2.3	Gebrauchstauglichkeit.....	38
C.2.4	Akustische Merkmale	38
C.2.5	Störungen an benachbarten anatomischen Gefügen.....	38
C.2.6	Hämolyse	38
C.2.7	Thromboembolische Ereignisse	38
C.2.8	Verkalkung/Mineralisierung.....	38
C.2.9	Pannusbildung/Gewebseinwachsen	39
C.2.10	Strukturelle Qualitätsminderung der Herzklappe und nichtstrukturelle Fehlfunktion.....	39
C.2.11	Beurteilung klappenbedingter und nicht klappenbedingter pathologischer Zustände	39
C.2.12	Kavitation	39
Anhang D (informativ) Beschreibung des chirurgisch implantierten Herzklappenersatzes und -systems..... 40		
D.1	Allgemeines	40
D.2	Chemische Behandlungen, Oberflächenveränderungen oder Beschichtungen.....	40
D.3	Beschreibung der Bauteile.....	41
D.3.1	Allgemeines	41
D.3.2	Beispiele für Bauteile einiger chirurgisch implantierter Herzklappenersatzsysteme	41
D.4	Zubehörteile.....	41
Anhang E (informativ) Beispiele für Bauteile einiger chirurgisch implantierter Herzklappenersatz-Typen und Herzklappensysteme 42		
Anhang F (informativ) Leitlinien zur Verifizierung der hydrodynamischen Leistung — Prüfung mit pulsierendem Durchfluss 48		
F.1	Allgemeines	48
F.2	Prüfung mit pulsierendem Durchfluss.....	48
F.2.1	Genauigkeit (Fehlergrenzen) der Messgeräte	48
F.2.2	Anforderungen an die Prüfgeräte	48
F.2.3	Prüfverfahren	49
F.2.4	Prüfbericht.....	50
Anhang G (informativ) Beispiele designspezifischer Prüfungen..... 52		
G.1	Unversehrtheit des Nahtrings.....	52
G.2	Stentkriechen.....	52
G.3	Abbauvorgänge durch Umgebungseinflüsse.....	52

G.4	Statischer Druck; „Berst“-Prüfung	52
G.5	Verkalkung (bei flexiblen Klappen)	52
G.6	Teilchenbildung	52
G.7	Auswirkungen der Implantat-Nachdilatation	52
G.8	Klemmkraft für die Schließkörper (bei starren Klappen)	53
G.9	Formschlusskraft für die Schließkörper (bei starren Klappen)	53
G.10	Ablösen des Nahtrings	53
G.11	Drehmoment für den Nahtring (bei starren Klappen)	53
G.12	Migrationsbeständigkeit des Implantats	53
Anhang H (informativ) Beurteilung der Ermüdungseigenschaften		54
H.1	Allgemeines	54
H.2	Charakterisierung in Bezug auf das Ermüdungsrisswachstum, da/dN	55
H.3	Schadenstoleranzanalyse	56
Anhang I (normativ) Verfahren der Auswertung klinischer Daten unter objektiven Leistungskriterien		57
I.1	Allgemeines	57
I.2	Methodik der objektiven Leistungskriterien	57
Anhang J (normativ) Klassifizierung der unerwünschten Ereignisse während der klinischen Prüfung		59
J.1	Allgemeines	59
J.2	Bewertung	59
J.3	Anforderungen an die Datenerfassung	59
J.4	Unerwünschtes Ereignisse	59
J.5	Unerwünschte Wirkungen des Produkts (Implantats)	60
J.6	Produktmängel (Implantatmängel)	60
J.7	Klassifizierung der kausalen Zusammenhänge	60
J.8	Klassifizierung unerwünschter Ereignisse	61
J.8.1	Allgemeines	61
J.8.2	Beispiele für unerwünschte Ereignisse	61
J.9	Nachuntersuchungen von SAE	64
J.10	Implantatbezogene Mortalität	64
Literaturhinweise		65

Europäisches Vorwort

Dieses Dokument (EN ISO 5840-2:2021) wurde vom Technischen Komitee ISO/TC 150 „Implants for surgery“ in Zusammenarbeit mit dem Technischen Komitee CEN/TC 285 „Nichtaktive chirurgische Implantate“ erarbeitet, dessen Sekretariat von DIN gehalten wird.

Diese Europäische Norm muss den Status einer nationalen Norm erhalten, entweder durch Veröffentlichung eines identischen Textes oder durch Anerkennung bis August 2021, und etwaige entgegenstehende nationale Normen müssen bis August 2021 zurückgezogen werden.

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

Dieses Dokument ersetzt EN ISO 5840-2:2015.

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

Anerkennungsnotiz

Der Text von ISO 5840-2:2021 wurde von CEN als EN ISO 5840-2:2021 ohne irgendeine Abänderung genehmigt.

Vorwort

ISO (die Internationale Organisation für Normung) ist eine weltweite Vereinigung nationaler Normungsinstitute (ISO-Mitgliedsorganisationen). Die Erstellung von Internationalen Normen wird üblicherweise von Technischen Komitees von ISO durchgeführt. Jede Mitgliedsorganisation, die Interesse an einem Thema hat, für welches ein Technisches Komitee gegründet wurde, hat das Recht, in diesem Komitee vertreten zu sein. Internationale staatliche und nichtstaatliche Organisationen, die in engem Kontakt mit ISO stehen, nehmen ebenfalls an der Arbeit teil. ISO arbeitet bei allen elektrotechnischen Normungsthemen eng mit der Internationalen Elektrotechnischen Kommission (IEC) zusammen.

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

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

Jeder in diesem Dokument verwendete Handelsname dient nur zur Unterrichtung der Anwender und bedeutet keine Anerkennung.

Für eine Erläuterung des freiwilligen Charakters von Normen, der Bedeutung ISO-spezifischer Begriffe und Ausdrücke in Bezug auf Konformitätsbewertungen sowie Informationen darüber, wie ISO die Grundsätze der Welthandelsorganisation (WTO, en: World Trade Organization) hinsichtlich technischer Handelshemmnisse (TBT, en: Technical Barriers to Trade) berücksichtigt, siehe www.iso.org/iso/foreword.html.

Dieses Dokument wurde vom Technischen Komitee ISO/TC 150, *Implants for surgery*, Unterkomitee SC 2, *Cardiovascular implants and extracorporeal systems*, in Zusammenarbeit mit dem Technischen Komitee CEN/TC 285, *Nichtaktive chirurgische Implantate*, in Übereinstimmung mit dem Abkommen über technische Zusammenarbeit zwischen ISO und CEN (Wiener Abkommen), erarbeitet.

Diese zweite Ausgabe ersetzt die erste Ausgabe (ISO 5840-2:2015), die technisch überarbeitet wurde.

Die wesentlichen Änderungen im Vergleich zur Vorgängerausgabe sind folgende: die technischen und klinischen Anforderungen in der ISO 5840-Reihe wurden auf den neuesten Stand gebracht und in allen Teilen integriert und harmonisiert.

Eine Auflistung aller Teile der Normenreihe ISO 5840 ist auf der ISO-Internetseite abrufbar.

Rückmeldungen oder Fragen zu diesem Dokument sollten an das jeweilige nationale Normungsinstitut des Anwenders gerichtet werden. Eine vollständige Auflistung dieser Institute ist unter www.iso.org/members.html zu finden.

Einleitung

Das Dokument wurde für chirurgisch implantierten Herzklappenersatz ausgearbeitet, wobei der Bereitstellung von Leitlinien für die *In-vitro*-Prüfung, die vorklinische *In-vivo*-Bewertung und die klinische Bewertung, der Berichterstattung über alle *In-vitro*-Prüfungen, vorklinischen *In-vivo*-Bewertungen und klinischen Bewertungen sowie der Kennzeichnung und Verpackung des Implantats besondere Beachtung gewidmet wurde. Ziel eines solchen Prozesses sind die Erläuterung der erforderlichen Verfahren vor der Freigabe für den Markt sowie die Ermöglichung der raschen Identifikation und Beherrschung jeglicher Folgeprobleme.

Dieses Dokument wird in Verbindung mit ISO 5840-1 und ISO 5840-3 angewendet.

1 Anwendungsbereich

Das Dokument ist auf Herzklappenersatz anwendbar, der für die Implantation im menschlichen Herzen vorgesehen ist, für die in der Regel ein kardiopulmonaler Bypass und direkte Sichtbarkeit erforderlich sind. Bezüglich Beispielen für chirurgisch implantierten Herzklappenersatz und dessen Bestandteilen siehe Anhang E.

Das Dokument ist sowohl auf neu entwickelten als auch auf veränderten chirurgisch implantierten Herzklappenersatz und seine Zubehörteile anwendbar und gilt für die Verpackung und die für die Implantation und die Ermittlung der geeigneten Größe des chirurgisch zu implantierenden Herzklappenersatzes erforderliche Kennzeichnung.

Dieses Dokument legt eine Herangehensweise zur Verifizierung/Validierung des Designs und der Herstellung eines chirurgisch zu implantierenden Herzklappenersatzes auf der Grundlage des Risikomanagements fest. Die Auswahl der geeigneten Qualifikationsprüfungen und -verfahren leitet sich aus der Risikobeurteilung ab. Zu diesen Prüfungen können solche zur Beurteilung der physikalischen, chemischen, biologischen und mechanischen Eigenschaften eines chirurgisch zu implantierenden Herzklappenersatzes und von dessen Werkstoffen und Bauteilen gehören. Diese Prüfungen können auch die vorklinische *In-vivo*-Bewertung und die klinische Bewertung des fertigen chirurgisch implantierten Herzklappenersatzes einschließen.

Dieses Dokument legt Betriebsbedingungen für und Leistungsanforderungen an chirurgisch implantierten Herzklappenersatz fest, sofern angemessene wissenschaftliche und/oder klinische Nachweise für deren Begründung vorliegen.

Für einige Herzklappenprothesen (z. B. nahtlos) können die Anforderungen sowohl dieses Dokuments als auch von ISO 5840-3:2021 von Bedeutung sein und werden als für das spezifische Implantatdesign anwendbar angesehen und basieren auf den Ergebnissen der Risikoanalyse.

2 Normative Verweisungen

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

ISO 5840-1:2021, *Cardiovascular implants — Cardiac valve prostheses — Part 1: General requirements*

ISO 5840-3, *Cardiovascular implants — Cardiac valve prostheses — Part 3: Heart valve substitutes implanted by transcatheter techniques*

ISO 10993-2, *Biological evaluation of medical devices — Part 2: Animal welfare requirements*

ISO 14155, *Clinical investigation of medical devices for human subjects — Good clinical practice*

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

ISO 16061, *Instrumentation for use in association with non-active surgical implants — General requirements*

3 Begriffe

Für die Anwendung dieses Dokuments gelten die Begriffe nach ISO 5840-1:2021 und die folgenden Begriffe.

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

- ISO Online Browsing Platform: verfügbar unter <http://www.iso.org/obp>
- IEC Electropedia: verfügbar unter <http://www.electropedia.org/>

3.1

akute Beurteilung

während und unmittelbar nach der Implantation erhaltene Ergebnisse, mit denen die *In-vivo*-Sicherheit und -Leistung beurteilt werden

Anmerkung 1 zum Begriff: Alle Tiere, die in einer akuten kurzzeitigen Beurteilung unterzogen werden, bleiben für die Dauer der Studie unter Allgemeinnarkose.

3.2

chronische Beurteilung

Langzeitergebnisse nach dem Eingriff, mit denen die chronische *In-vivo*-Sicherheit und -Leistung beurteilt werde, nachdem das Tier aus der Narkose erwacht ist

Anmerkung 1 zum Begriff: Die Endpunkte und die Dauer dieser Studien sollten durch Risikoanalyse bestimmt werden.

3.3

Verbindungsmaterialien

Materialien wie eine Naht-, Klebe- oder Schweißverbindung, die für das Zusammenfügen der Bauteile eines Herzklappensystems verwendet werden

[QUELLE: ISO 5840-1:2021, 3.31]

3.4

äußerer Nahtringdurchmesser ESRD

(en: external sewing ring diameter)

Außendurchmesser des Nahtrings am größten Punkt, in Millimeter

Anmerkung 1 zum Begriff: Siehe Bild 1.

Anmerkung 2 zum Begriff: Siehe 3.5, 3.7 und 3.8.

3.5

Mindestinnendurchmesser der Prothese

<flexible chirurgische Herzklappe> numerische Angabe des Mindestdurchmessers innerhalb eines vollständig montierten flexiblen chirurgischen Herzklappenersatzes, welcher mit einem validierten Standardverfahren unter Berücksichtigung des gesamten Strömungskanals gemessen wird

Anmerkung 1 zum Begriff: Siehe Bild 1.

Anmerkung 2 zum Begriff: Siehe auch 3.2 und 3.4.

3.6

Mindestinnendurchmesser der Prothese

<starre chirurgische Herzklappe> Messung des minimalen Gehäuseinnendurchmessers der Prothese

Anmerkung 1 zum Begriff: Siehe Bild 1.

Anmerkung 2 zum Begriff: Siehe auch 3.2 und 3.4.

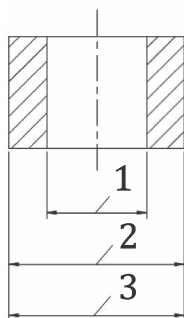
3.7

intraanulär

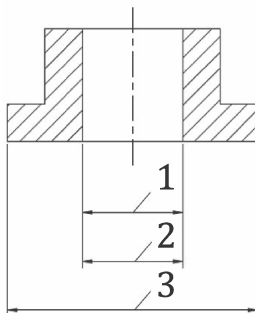
vollständig oder teilweise innerhalb des Patientenrings

Anmerkung 1 zum Begriff: Siehe Bild 1.

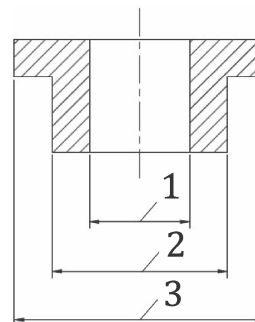
Anmerkung 2 zum Begriff: Siehe auch 3.4, 3.5 und 3.8.



**a) Aortal/pulmonal
intraanulär**



**b) Aortal/pulmonal
supraanulär**



**c) Mitral/trikuspidal
intraanulär**

Legende

- 1 Mindestinnendurchmesser der Prothese
- 2 Durchmesser des Patientenrings
- 3 Äußerer Nahtringdurchmesser

Bild 1 — Bezeichnung der Maße für die möglichen Konfigurationen von Nahringen für chirurgisch implantierten Herzklappenersatz

3.8

supraanulär

Bereich vollständig oberhalb des Patientenrings

Anmerkung 1 zum Begriff: Siehe Bild 1.

Anmerkung 2 zum Begriff: Siehe auch 3.4, 3.5 und 3.7.

3.9

Durchmesser des Patientenrings

PAD

(en: patient annulus diameter)

Durchmesser der kleinsten Durchflussfläche innerhalb des Klappenrings des Patienten, in Millimeter

Anmerkung 1 zum Begriff: Siehe Bild 1.

3.10

Herzklappengröße

bezeichnete Herzklappengröße

Herstellerbezeichnung eines chirurgisch zu implantierenden Herzklappenersatzes durch den Hersteller, die den Durchmesser des Patientenrings angibt

Anmerkung 1 zum Begriff: Die Herzklappengröße ist gleichbedeutend mit dem PAD (3.9).

Anmerkung 2 zum Begriff: Hierbei wird die Empfehlung des Herstellers zur Position des Implantats relativ zum Ring und zur Nahttechnik beachtet.

4 Abkürzungen

Für die Anwendung dieses Dokuments gelten die folgenden Abkürzungen.

AE	unerwünschtes Ereignis (en: adverse event)
CIP	klinischer Untersuchungsplan
CRF	Fallberichtsformular
CT	Computertomographie
EOA	effektive Klappenöffnungsfläche (en: effective orifice area)
FEA	Finite-Elemente-Analyse
IFU	Gebrauchsanweisung (en: instructions for use)
LVOT	linksventrikulärer Ausflusstrakt (en: left ventricular outflow tract)
MRI	Magnetresonanzbildgebung (en: magnetic resonance imaging)
OPC	objektive Leistungskriterien (en: objective performance criteria)
PMCF	klinische Überwachung nach dem Inverkehrbringen (en: post market clinical follow-up)
PVL	paravalvuläre Leckage (en: paravalvular leak)
RMS	Effektiv(-wert) (en: root mean square)
SAE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (en: serious adverse event)
TEE	transösophageale(s) Echo(kardiographie) (en: transoesophageal echo)
TTE	transthorakale(s) Echo(kardiographie) (en: transthoracic echo)

5 Grundlegende Anforderungen

Siehe ISO 5840-1:2021, Abschnitt 5.

6 Beschreibung des Implantats

6.1 Allgemeines

Siehe ISO 5840-1:2021, 6.1.

6.2 Vorgesehene Verwendung

Siehe ISO 5840-1:2021, 6.2.

6.3 Eingaben in Bezug auf das Design

6.3.1 Funktionsbezogene Spezifikationen

Siehe ISO 5840-1:2021, 6.3.1.

6.3.2 Leistungsspezifikationen

6.3.2.1 Allgemeines

Bezüglich allgemeiner Anforderungen siehe ISO 5840-1:2021, 6.1.

6.3.2.2 Mindestleistungsanforderungen an chirurgisch implantierten Herzklappenersatz

Chirurgisch implantierte Herzklappen müssen die folgenden Mindestleistungsanforderungen erfüllen:

- ermöglichen einen Vorwärtsstrom bei annehmbar geringer mittlerer Druckdifferenz;
- verhindern den Rückstrom bei annehmbar geringem Schließvolumen;
- vermeiden Embolisierung;
- vermeiden Hämolyse;
- vermeiden Thrombusbildung;
- sind bioverträglich;
- sind verträglich mit diagnostischen *In-vivo*-Techniken;
- sind für die Zielpopulation lieferbar und können bei dieser implantiert werden;
- bleiben fest, wenn sie einmal eingesetzt sind;
- haben einen vertretbaren Geräuschpegel;
- arbeiten reproduzierbar;
- halten ihre Form- und Funktionsweise über die erwartete Lebensdauer hinweg aufrecht;
- halten ihre Funktionsmöglichkeiten und ihre Sterilität über eine vertretbare Lagerungsdauer vor der Implantation aufrecht.

6.3.2.3 Zubehör

Es gelten die Anforderungen der ISO 16061 der Anforderungen an Instrumente zur Verwendung mit chirurgischen Implantaten. Chirurgisches Herzklappenzubehör muss das Risiko mindern, dass die Klappe versehentlich verkehrt herum implantiert wird.

Beispiele für Zubehörteile für chirurgische Herzklappen wie Größenbestimmungswerkzeuge und Klappengriffe sind in Anhang E dargestellt.

6.3.2.4 Implantationsverfahren

Siehe ISO 5840-1:2021, 6.3.3.

6.3.3 Verpackung, Kennzeichnung und Sterilisation

Siehe ISO 5840-1:2021, 6.3.4.

Zusätzlich zu den in ISO 5840-1:2021, C.1.3 festgelegten Listeneinträgen muss die Kennzeichnung der Umverpackung des Herzklappenimplantats in schematischer und/oder tabellarischer Form die folgenden Punkte enthalten:

- vorgesehene Herzklappe, die ersetzt wird;
- vorgesehene Lage in Bezug auf den Ring;
- Durchmesser der einströmenden inneren Herzöffnung;
- Mindestinnendurchmesser der Prothese;
- Außendurchmesser des Nahtrings (ESRD, en: external sewing ring diameter);

Anhang D enthält eine Auflistung der Begriffe, die für die Beschreibung der verschiedenen Klappenmodelle genutzt werden dürfen.

6.4 Ergebnisdaten des Designs

Siehe ISO 5840-1:2021, 6.4.

6.5 Übertragung des Designs (Prüfung/Validierung der Herstellung)

Siehe ISO 5840-1:2021, 6.5.

6.6 Risikomanagement

Siehe ISO 5840-1:2021, 6.6.

Anhang A enthält eine Liste von speziell für chirurgisch implantierten Herzklappenersatz geltenden potentiellen Gefährdungen, die als Grundlage für eine Risikoanalyse dienen kann.

7 Designprüfung und -validierung

7.1 Allgemeine Anforderungen

Zum Vermindern der bei der Risikoanalyse ermittelten Risiken muss eine *In-vitro*-Beurteilung angewendet werden. Allgemeine Anforderungen, die für alle Herzklappensysteme gelten, sind in ISO 5840-1:2021, 7.1. angegeben. Spezifische Betrachtungen für chirurgisch implantierten Herzklappenersatz sind im vorliegenden Dokument angegeben.

7.2 *In-vitro*-Beurteilung

7.2.1 Allgemeines

Siehe ISO 5840-1:2021, 7.2.1.

7.2.2 Prüfbedingungen, Auswahl der Proben und Anforderungen an die Berichterstattung

Siehe ISO 5840-1:2021, 7.2.2.

7.2.3 Beurteilung der Werkstoffeigenschaften

Siehe ISO 5840-1:2021, 7.2.3.

7.2.4 Beurteilung der hydrodynamischen Leistung des Implantats

Die hydrodynamische Prüfung ist durchzuführen, um Angaben zum fluiddynamischen Verhalten des chirurgisch implantierten Herzklappenersatzes zu gewinnen. ISO 5840-1:2021, Anhang I enthält Leitlinien zur Durchführung und Berichterstattung hydrodynamischer Prüfungen mit stationärem Durchfluss. Leitlinien zur Durchführung und Berichterstattung hydrodynamischer Prüfungen mit pulsierendem Durchfluss sind in Anhang F angegeben. Bei Prüfungen mit pulsierendem Durchfluss muss die Leistung des Impulsver Dopplers charakterisiert werden. Siehe F.2.2.2 für Leitlinien in Bezug auf die Charakterisierung des Impulsver Dopplers. Die Messgenauigkeit und die Wiederholpräzision des Prüfsystems bzw. der Prüfsysteme sind zu bewerten und zu dokumentieren. Die vom Pulssimulator erzeugten hydrodynamischen Wellenformen müssen die physiologischen Bedingungen in vernünftiger Weise nachbilden. Die zum Erzeugen der hydrodynamischen Prüfergebnisse angewendeten repräsentativen Wellenformen müssen im Prüfbericht dokumentiert werden. Literaturhinweis [11] beschreibt Eigenschaften angemessener aortaler und mitraler Wellenformen.

Die Prüfungen sind an mindestens drei chirurgisch implantierten Herzklappenersatzsystemen jeder Größe und an mindestens einer Vergleichsklappe der kleinen, großen und einer Zwischengröße durchzuführen. Eine größere Stichprobengröße kann notwendig sein, um eine genaue Aussage über die zu erwartende Variabilität in der Herstellung der Implantate zu erhalten.

Die Ergebnisse der *In-vitro*-Prüfungen müssen die in Tabelle 1 und Tabelle 2 als Funktion der Klappengröße angegebenen Mindestanforderungen an die Leistung einhalten oder übersteigen. Die Mindestanforderungen an die Leistung entsprechen den folgenden Bedingungen eines pulsierenden Nenndurchflusses: Herzfrequenz = 70 Schläge/min; simuliertes Herzminutenvolumen = 5,0 l/min und systolische Dauer = 35 %, unter normotonen Druckbedingungen (nach ISO 5840-1, Tabelle 3 oder Tabelle 4). Die Bedingungen des pulsierenden Durchflusses beruhen auf den Werten eines durchschnittlichen gesunden Erwachsenen und sind möglicherweise nicht auf die Bewertung von Implantaten für den pädiatrischen Einsatz anwendbar (siehe ISO 5840-1:2021, Anhang E für pädiatrische Parameter). Grundlage der Mindestanforderungen an die Leistung sind die Werte in der veröffentlichten wissenschaftlichen Literatur. Die in Tabelle 1 und Tabelle 2 angegebenen Werte gelten für neue oder modifizierte Typen Herzklappenersatz, für die es bei den Vorgängerversionen der ISO 5840-Reihe keinen klinischen Nachweis bzw. keine klinische Bewertung gab.

Für pulmonalen und trikuspidalen Herzklappenersatz und pädiatrische Geräte sind keine Mindestanforderungen angegeben; der Hersteller muss jedoch die Angemessenheit der hydrodynamischen Leistungen der Implantate begründen.

Es müssen zusätzliche hydrodynamische Charakterisierungsprüfungen über einen Bereich von Prüfbedingungen durchgeführt werden, wie in Anhang F, F.2.3.2 und F.2.3.3, beschrieben. Diese Prüfungen dienen nur Charakterisierungszwecken, ohne entsprechende Mindestanforderungen an die Leistung.

Tabelle 1 — Mindestanforderungen an die Implantatleistung, aortal

Parameter	Klappengröße							
	mm							
	17	19	21	23	25	27	29	31
EOA (cm ²) mindestens	0,70	0,85	1,05	1,25	1,45	1,70	1,95	2,25
Gesamt-Regurgitationsfraktion (% des Vorwärtsflussvolumens) höchstens	10	10	10	10	15	15	20	20

Tabelle 2— Mindestanforderungen an die Implantatleistung, mitral

Parameter	Klappengröße mm					
	23	25	27	29	31	33
EOA (cm ²) mindestens	1,05	1,25	1,45	1,65	1,90	2,15
Gesamt-Regurgitationsfraktion (% des Vorwärtsflussvolumens) höchstens	15	15	15	20	20	20

Die Gesamt-Regurgitationsfraktion muss das Schließvolumen und das Leckvolumen umfassen (siehe ISO 5840-1:2021, Bild 2. Bei herkömmlichen chirurgischen Ventilkonstruktionen mit einem Nahtring kann das Ringgewebe abgedichtet werden, um eine paravalvuläre Leckage während der Prüfung zu verhindern. Bei neuartigen Konstruktionen von Chirurgieventilen ohne Nahtring (z. B. ohne Naht) muss die Abdichtung gerechtfertigt sein und das paravalvuläre Leckagevolumen muss im Leckagevolumen enthalten sein.

7.2.5 Beurteilung der strukturellen Leistung

7.2.5.1 Allgemeines

Eine Beurteilung der Fähigkeit des chirurgisch implantierten Herzklappenersatzes, den Belastungen und/oder Verformungen zu widerstehen, denen er unterworfen wird, muss durchgeführt werden, um die mit potentiell strukturell bedingten Versagensmodi verbundenen Risiken bewerten zu können.

7.2.5.2 Beurteilung der Dauerhaftigkeit des Implantats

Die Anforderungen von ISO 5840-1 müssen angewendet werden.

7.2.5.3 Beurteilung der Ermüdung von tragenden Bauteilen des Implantats

Die Anforderungen von Anhang H und ISO 5840-1 müssen angewendet werden.

7.2.5.4 Beurteilung der Bauteile auf Korrosion

Die Anforderungen von ISO 5840-1 müssen angewendet werden.

7.2.5.5 Kavitation (starre Klappen)

Bei starren Klappen ist eine Beurteilung des Kavitationspotentials zu erwägen, das durch die Bildung von Gasblasen während des Schließens der Klappe angezeigt wird. Kavitationsschäden sind durch eine gründliche Untersuchung der in der vorklinischen *In-vivo*-Studie und in der simulierten *In-vitro*-Langzeitstudie (d. h. Dauerhaftigkeitsprüfung) verwendeten Prüfkappen zu beurteilen. Die *In-vitro*-Kavitationsbeurteilung ist durch Charakterisierung der kleinsten und größten Klappengrößen hinsichtlich aller beobachteten Schäden und des Schadensausmaßes im Vergleich zu den entsprechenden Vergleichsklappen vorzunehmen.

7.2.6 Design- oder verfahrensspezifische Prüfung

7.2.6.1 Allgemeines

Bezüglich Beispielen der zu berücksichtigenden design- oder verfahrensspezifischen Prüfung siehe Anhang G. Der Hersteller muss auf der Grundlage der Ergebnisse der Risikobeurteilung für das betreffende Implantatdesign alle anwendbaren Anforderungen festlegen.

7.2.6.2 Sichtbarkeit

Die Fähigkeit zur Visualisierung des implantierten Produkts unter Anwendung des durch die Hersteller empfohlene Bildgebungsverfahren (z. B. Röntgen-Durchleuchtung, MRI, CT, Echokardiographie) ist zu bewerten.

7.2.7 MRI-Verträglichkeit des Implantats

Siehe ISO 5840-1:2021, 7.2.7.

7.2.8 Simulierter Einsatz

Die Anforderungen der ISO 5840-1:2021, 7.2.8 müssen angewendet werden.

Das Modell muss die anatomischen Schwankungen bei der vorgesehenen Patientenpopulation in Hinblick auf die vorgesehene Implantationsstelle sowie physiologische Faktoren (z. B. Temperaturwirkungen, pulsierender Durchfluss) berücksichtigen. In Fällen, bei denen die Verankerung auf spezifischen Wechselwirkungen mit der natürlichen Anatomie beruht (z. B. Ring, Aortenwurzel), muss eine entsprechende Prüfung der Wechselwirkungen in die Bewertung für den simulierten Einsatz einbezogen werden. Die kritischen Parameter des Modells für den simulierten Einsatz müssen begründet werden.

7.2.9 Menschliche Faktoren/Beurteilung der Gebrauchstauglichkeit

Die ISO 5840-1:2021, 7.2.9 müssen angewendet werden.

7.2.10 Beurteilung des thrombogenen und hämolytischen Potentials des Implantats

Die Anforderungen von ISO 5840-1:2021, 7.2.10 müssen angewendet werden.

7.3 Vorklinische *In-vivo*-Bewertung

7.3.1 Allgemeines

Die allgemeinen Anforderungen von ISO 14630 müssen berücksichtigt werden.

7.3.2 Gesamtanforderungen

Um die Sicherheit und Leistung des chirurgisch implantierten Herzklappenersatzes angemessen behandeln zu können, muss ein Programm für die vorklinische *In-vivo*-Prüfung von neuen oder modifizierten Geräten ausgeführt werden. Bei Konstruktionsänderungen an chirurgischen Herzklappenersatz mit etablierter klinischer Vorgeschichte, muss die Auslassung oder Verkürzung der präklinischen *In-vivo*-Bewertung begründet werden.

Die Auslegung des Programms für die vorklinische Prüfung muss auf der Beurteilung der Risikobewertung und entsprechenden ISO-Dokumenten beruhen. Dieses Programm kann die Anwendung verschiedener Tierarten und Implantationsdauern umfassen, um die bei der Risikobeurteilung identifizierten Schlüsselaspekte zu behandeln.

Die vorklinische *In-vivo*-Bewertung muss:

- a) die hämodynamische Leistung des chirurgisch implantierten Herzklappenersatzes bewerten;
- b) die chirurgischen Handhabungsmerkmale des zu prüfenden chirurgisch implantierten Herzklappenersatzes und seiner Zubehörteile (sofern vorhanden) beurteilen;
- c) die biologische Reaktion auf den chirurgisch implantierten Herzklappenersatz bewerten; dabei müssen folgende Punkte berücksichtigt werden, aber nicht darauf beschränkt:
 - 1) Einheilungsmerkmale (Pannusbildung, Gewebseinwachsung),
 - 2) Hämolyse,
 - 3) Thrombusbildung,
 - 4) Embolisierung durch Material des Herzklappenersatzes,
 - 5) biologische Reaktion (z. B. Entzündung, Abstoßung),
 - 6) Verkalkungen (bei flexiblen Klappen),
 - 7) akustische Merkmale (bei starren Klappen), falls der Hersteller den Anspruch erhebt bestimmte akustische Eigenschaften zu bieten,
 - 8) strukturelle Herzklappenverschlechterung und/oder nicht strukturelle Herzklappenfehlfunktion,
 - 9) Kavitation (bei starren Klappen);
- d) möglichst genaue Darstellung des Endproduktes im für den klinischen Einsatz vorgesehenen Zustand, einschließlich der Exposition gegenüber Prozesschemikalien mit der Höchstanzahl der empfohlenen Sterilisationszyklen;
- e) den zu prüfenden chirurgisch implantierten Herzklappenersatz in allen vorgesehenen Positionen (z. B. aortal, mitral) bewerten;
- f) chirurgisch implantierten Kontroll-Herzklappenersatz von vergleichbarer Größe identischen Prüfbedingungen unterwerfen wie den geprüften Herzklappenersatz;
- g) für die Implantation sowohl des zu prüfenden als auch des Kontroll-Herzklappenersatzes möglichst die gleichen chirurgischen Techniken anwenden (z. B. Nahttechnik und Orientierung);
- h) durch geeignete Prüflaboratorien mit entsprechendem Erfahrungs- und Wissensstand durchgeführt werden;
- i) die in ISO 10993-2 angegebenen Grundsätze des Tierschutzes einhalten.

7.3.3 Verfahren

Eine Anweisung zur Durchführung der vorklinischen *In-vivo*-Bewertung und einer Reihe von Prüfungen, die zur Berücksichtigung der relevanten Gesichtspunkte eingesetzt werden können, ist in Anhang C enthalten. Das Ziel dieser Studien besteht darin, die klinische Anwendung und hämodynamische Leistung des chirurgisch implantierten Herzklappenersatzes so genau wie möglich abzubilden. Es wird anerkannt, dass nach der Implantation einer Klappe auftretende unerwünschte Ereignisse der implantierten Klappe, das Verfahren und/oder die Umgebung, in die sie implantiert wurde, einschließlich der Wechselwirkungen zwischen diesen zugeschrieben werden können. Deshalb müssen während oder nach einer