

DIN EN ISO 5840

ICS 01.040.11; 11.040.40

Ersatz für
DIN EN ISO 5840:2006-03
Siehe jedoch Beginn der
Gültigkeit

**Herz- und Gefäßimplantate –
Herzklappenprothesen (ISO 5840:2005);
Deutsche Fassung EN ISO 5840:2009**

Cardiovascular implants –
Cardiac valve prostheses (ISO 5840:2005);
German version EN ISO 5840:2009

Implants cardiovasculaires –
Prothèses valvulaires (ISO 5840:2005);
Version allemande EN ISO 5840:2009

Gesamtumfang 102 Seiten

Normenausschuss Feinmechanik und Optik (NAFuO) im DIN

Beginn der Gültigkeit

Diese Norm gilt ab 2009-08-01.

Daneben darf DIN EN ISO 5840:2006-03 noch bis 2010-03-21 angewendet werden.

Nationales Vorwort

Dieses Dokument (EN ISO 5840:2009) 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 8601	siehe DIN EN ISO 8601
ISO 10993-1	siehe DIN EN ISO 10993-1
ISO 10993-2	siehe DIN EN ISO 10993-2
ISO 11135	siehe DIN EN ISO 11135
ISO 11137	siehe DIN EN ISO 11137
ISO 11607	siehe DIN EN ISO 11607
ISO 13485	siehe DIN EN ISO 13485
ISO 14155-1	siehe DIN EN ISO 14155-1
ISO 14160	siehe DIN EN ISO 14160
ISO 14630	siehe DIN EN ISO 14630
ISO 14937	siehe DIN EN ISO 14937
ISO 14971	siehe DIN EN ISO 14971
EN 12442-1	siehe DIN EN 12442-1
EN 12442-2	siehe DIN EN 12442-2
EN 12442-3	siehe DIN EN 12442-3

Änderungen

Gegenüber DIN EN ISO 5840:2006-03 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 12006-1: 1999-10
DIN EN ISO 5840: 2006-03

Nationaler Anhang NA (informativ)

Literaturhinweise

DIN EN ISO 8601, *Datenelemente und Austauschformate — Informationsaustausch — Darstellung von Datum und Uhrzeit*¹⁾

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

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

DIN EN ISO 11135, *Sterilisation von Produkten für die Gesundheitsfürsorge — Ethylenoxid*²⁾

DIN EN ISO 11137, *Sterilisation von Produkten für die Gesundheitsfürsorge — Strahlen*³⁾

DIN EN ISO 11607, *Verpackungen für in der Endverpackung zu sterilisierende Medizinprodukte — Teil 1: Anforderungen an Materialien, Sterilbarrieresysteme und Verpackungssysteme*⁴⁾

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

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

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

1) Nationale Fußnote: Vorgesehen als Ersatz für DIN EN 28601 (1993-02).

2) Nationale Fußnote: ISO 11135 wurde überarbeitet und von CEN als zweiteilige EN ISO 11135 übernommen.

3) Nationale Fußnote: ISO 11137 wurde überarbeitet und von CEN als dreiteilige Normreihe EN ISO 11137-1 bis -3 übernommen:

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 11137-2: *Sterilisation von Produkten für die Gesundheitsfürsorge — Strahlen — Teil 2: Festlegung der Sterilisationsdosis*

DIN EN ISO 11137-3: *Sterilisation von Produkten für die Gesundheitsfürsorge — Strahlen — Teil 3: Anleitung zu dosimetrischen Aspekten*

4) Nationale Fußnote: ISO 11607 wurde überarbeitet und von CEN als zweiteilige Normreihe EN ISO 11607-1 und -2 übernommen:

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*

— Leerseite —

Deutsche Fassung

**Herz- und Gefäßimplantate —
Herzklappenprothesen
(ISO 5840:2005)**

Cardiovascular implants —
Cardiac valve prostheses
(ISO 5840:2005)

Implants cardiovasculaires —
Prothèses valvulaires
(ISO 5840:2005)

Diese Europäische Norm wurde vom CEN am 19. April 2009 angenommen.

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

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

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



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

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

Inhalt

	Seite
Vorwort	3
Einleitung.....	4
1 Anwendungsbereich	5
2 Normative Verweisungen.....	5
3 Begriffe	6
4 Abkürzungen	15
5 Grundlegende Anforderungen	17
6 Beschreibung des Geräts	17
7 Prüfung und Analyse zur Verifizierung/Validierung der Konstruktion	21
Anhang A (informativ) Begründung für die Festlegungen dieser Internationalen Norm.....	33
Anhang B (informativ) Gefährdungen bei Herzklappenprothesen, damit zusammenhängende Versagensmodi und Bewertungsverfahren	36
Anhang C (informativ) Leitlinien zur Risikobewertung	39
Anhang D (informativ) Physikalische und Werkstoffeigenschaften von Herzklappenprothesen und ihrer Bauteile	47
Anhang E (informativ) Statistische Verfahren bei der Anwendung von Leistungskriterien	53
Anhang F (informativ) In-vitro-Verfahren zur Prüfung von stentlosen oder ähnlichen Klappen in elastischen Kammern.....	54
Anhang G (informativ) Präklinische Prüfungen in vivo.....	56
Anhang H (informativ) Arbeitsvorschrift für die Echokardiographie.....	59
Anhang I (informativ) Beschreibung der Herzklappenprothese.....	63
Anhang J (informativ) Abbildungen von Beispielen von Komponenten einiger Herzklappenprothesen	65
Anhang K (informativ) Beispiele anwendbarer Normen zur Prüfung von Werkstoffen und Bauteilen einiger Herzklappenprothesen.....	68
Anhang L (informativ) Anleitung zur Überprüfung des hydrodynamischen Verhaltens	74
Anhang M (informativ) Prüfung der Dauerhaltbarkeit	80
Anhang N (informativ) Beispiele konstruktionsspezifischer Prüfungen	82
Anhang O (informativ) Beurteilung der Ermüdungseigenschaften	84
Anhang P (normativ) Verpackung	89
Anhang Q (normativ) Kennzeichnung und Gebrauchsanleitung	90
Anhang R (normativ) Verfahren der Auswertung klinischer Daten	92
Anhang S (normativ) Sterilisation	94
Literaturhinweise	95
Anhang ZA (informativ) Zusammenhang zwischen dieser Europäischen Norm und den grundlegenden Anforderungen der EG-Richtlinie 93/42/EWG.....	97

Vorwort

Der Text von ISO 5840:2005 wurde vom Technischen Komitee ISO/TC 150 „Implants for surgery“ der Internationalen Organisation für Normung (ISO) erarbeitet und als EN ISO 5840:2009 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 5840:2005.

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 5840:2005 wurde vom CEN als EN ISO 5840:2009 ohne irgendeine Abänderung genehmigt.

Einleitung

Es gibt bis jetzt keine Herzklappenprothese, die als ideal angesehen werden kann.

Diese Internationale Norm wurde durch eine Arbeitsgruppe erarbeitet, die sich der Probleme wohl bewusst ist, die mit Herzklappenprothesen und deren Entwicklung im Zusammenhang stehen. Auf verschiedenen Gebieten sind Festlegungen dieser Internationalen Norm absichtlich offen gelassen worden, da kein Wunsch bestand, Entwicklung und Innovationen zu hemmen. In ihr sind Arten von Prüfungen, Prüfverfahren und/oder Anforderungen an Prüfgeräte festgelegt wie auch die Anforderungen an die Dokumentation von Prüfverfahren und Ergebnissen. Die Bereiche, die diese Internationale Norm behandelt, sind die, die sicherstellen werden, dass die für die Patienten und die sonstigen Anwender der Prothese mit dem Produkt verbundenen Risiken angemessen verringert worden sind, die Qualitätssicherung erleichtert wird, dem Chirurgen bei der Auswahl einer Herzklappenprothese Hilfe geleistet wird und dass das Produkt am Operationstisch in einer zweckentsprechenden Form vorliegt. Besondere Beachtung wurde der Festlegung der Arten der In-vitro-Prüfung, den vorklinischen In-vivo-Beurteilungen und den klinischen Bewertungen, der Berichterstattung über alle In-vitro-Prüfungen, vorklinischen In-vivo-Beurteilungen und klinischen Bewertungen sowie der Kennzeichnung und Verpackung des Produkts gewidmet. Ziel eines solchen Prozesses, der die In-vitro-Beurteilungen, die vorklinischen In-vivo-Beurteilungen und die klinischen Bewertungen einschließt, ist die Klarstellung der erforderlichen Maßnahmen vor der Freigabe für den Markt und die Ermöglichung des schnellen Erkennens und der schnellen Beherrschung möglicher nachfolgender Probleme.

Hinsichtlich der In-vitro-Prüfung und der Berichte darüber behandelt diese Internationale Norm, neben der grundlegenden Werkstoffprüfung auf die mechanischen, physikalischen, chemischen und Bioverträglichkeitseigenschaften, auch wichtige Merkmale bezüglich der Hydrodynamik und Dauerhaftigkeit von Herzklappenprothesen. Die genauen Prüfverfahren für die Prüfung der hydrodynamischen und der Dauerhaftigkeitseigenschaften sind nicht festgelegt worden, es werden jedoch Anleitungen für die Prüfapparaturen gegeben.

Diese Internationale Norm ist auf verschiedenen Gebieten unvollständig. Es ist vorgesehen, sie in dem Maße zu überarbeiten, zu aktualisieren und/oder zu ändern, wie sich das Wissen und die Praktiken auf dem Gebiet der Technik der Herzklappenprothesen verbessern.

Die Anhänge A bis S geben zusätzliche Informationen. Die Inhalte von Anhang P bis S sind notwendig für die Anwendung dieser Internationalen Norm.

1 Anwendungsbereich

1.1 Diese Internationale Norm ist auf alle Geräte anwendbar, die für die Implantation im menschlichen Herzen als Herzklappenprothese vorgesehen sind.

1.2 Diese Internationale Norm ist sowohl auf neu entwickelte als auch auf veränderte Herzklappenprothesen und ihre Zubehörteile anwendbar, sie gilt weiter für die Verpackung und die für die Implantation und die Festlegung der geeigneten Größe der zu implantierenden Herzklappenprothese erforderliche Kennzeichnung.

1.3 Diese Internationale Norm umreißt eine Herangehensweise zur Qualitätsverbesserung der Gestaltung und Herstellung einer Herzklappenprothese mittels der Risikobeurteilung. Die Wahl der geeigneten Prüfungen und Verfahren für die Qualitätsverbesserung muss sich aus der Risikobeurteilung ableiten. Zu diesen Prüfungen können solche zur Beurteilung der physikalischen, chemischen, biologischen und mechanischen Eigenschaften von Herzklappenprothesen und von deren Werkstoffen und Bauteilen gehören. Diese Prüfungen können auch die vorklinische In-vivo-Bewertung und die klinische Bewertung der fertigen Herzklappenprothese einschließen.

1.4 Diese Internationale Norm legt Spezifikationen für die Gestaltung und Mindestleistungskriterien für Herzklappenprothesen fest, wo für deren Begründung angemessene wissenschaftliche und/oder klinische Nachweise vorliegen.

1.5 Diese Internationale Norm schließt Herzklappenprothesen aus, die für die Implantation in künstlichen Herzen oder herzunterstützenden Geräten konstruiert sind.

ANMERKUNG Eine Begründung für die Festlegungen dieser Internationalen Norm findet sich in Anhang A.

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 8601:2000, *Data elements and interchange formats — Information interchange — Representation of dates and times*

ISO 10993-1:1997, *Biological evaluation of medical devices — Part 1: Evaluation and testing*

ISO 10993-2:1992, *Biological evaluation of medical devices — Part 2: Animal welfare requirements*

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

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

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

ISO 11607:2003, *Packaging for terminally sterilized medical devices*

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

ISO 14155-1:2003, *Clinical investigation of medical devices for human subjects — Part 1: General requirements*

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

ISO 14630:—¹⁾, *Non-active surgical implants — General requirements*

ISO 14937:2000, *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 14971:2000, *Medical devices — Application of risk management to medical devices*

EN 12442-1, *Tierische Gewebe und deren Derivate, die zur Herstellung von Medizinprodukten eingesetzt werden — Teil 1: Analyse und Handhabung von Risiken*

EN 12442-2, *Tierische Gewebe und deren Derivate, die zur Herstellung von Medizinprodukten eingesetzt werden — Teil 2: Kontrolle der Gewinnung, Sammlung und Herstellung*

EN 12442-3, *Tierische Gewebe und deren Derivate, die zur Herstellung von Medizinprodukten eingesetzt werden — Teil 3: Validierung der Abreicherung und/oder Inaktivierung von Viren und anderen übertragbaren Krankheitserregern*

Guidelines for reporting morbidity and mortality after cardiac valvular operations. American Association for Thoracic Surgery, European Association for Cardiothoracic Surgery, Society of Thoracic Surgeons. *Annals of Thoracic Surgery*, **62**, pp. 932–935, 1996

3 Begriffe

Für die Anwendung dieses Dokuments gelten die folgenden Begriffe.

3.1

Zubehörteile

für die Herzklappenprothese spezifische Geräte, die erforderlich sind zur Unterstützung bei ihrer Implantation

3.2

Aktuarmethode

statistische Technik zur Abschätzung der Überlebenskurven vor dem Tod des letzten Mitglieds einer Gruppe

ANMERKUNG Zum Beispiel die „Kaplan-Meier“-Technik oder die „Lebenstabellen“-Technik

3.3

antikoagulansbedingte Blutung

jedes Auftreten einer inneren oder äußeren Blutung, die zum Tod oder zu einem zerebralen Insult führt oder eine Transfusion, eine Operation oder eine Krankenhausaufnahme erfordert

ANMERKUNG Diese Definition ist auf Patienten begrenzt, die mit Antikoagulantien und/oder Thrombozytenhemmern behandelt werden, und schließt kleinere Blutungsereignisse aus.

3.4

diastolischer arterieller Druck

Minimalwert des arteriellen Drucks während der Diastole

3.5

systolischer arterieller Spitzendruck

Maximalwert des arteriellen Drucks während der Systole

3.6

rückwärts wirkender Druck

die Druckdifferenz über die geschlossene Klappe

1) In Vorbereitung (Revision der ISO 14630:1997).

3.7

dem Blut gleichwertige Flüssigkeit

Flüssigkeit, deren physikalische Eigenschaften, z. B. spezifisches Gewicht und Viskosität, denen des Blutes angenähert sind

3.8

Schließvolumen

der Anteil des Rückstromvolumens, der sich aus der Dynamik des Schließvorganges der Klappen während eines einzigen Arbeitsspiels ergibt

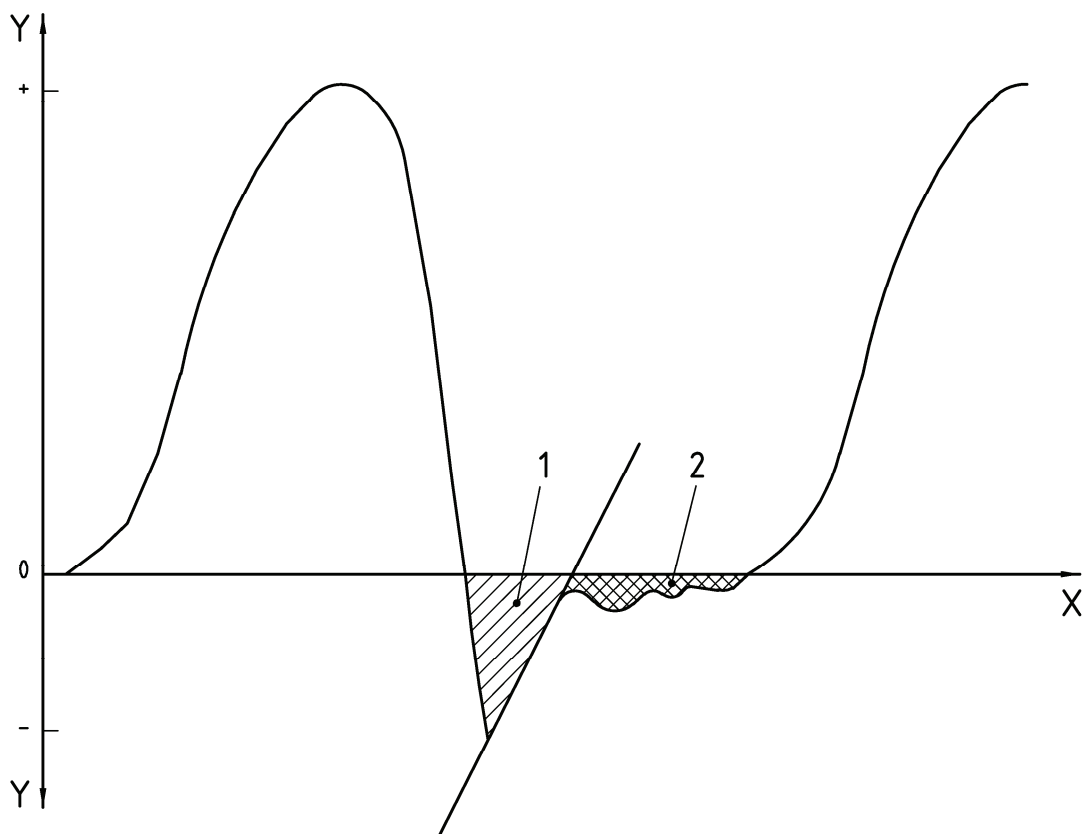
Siehe Bild 1.

3.9

Kontrollklappe

Herzklappenprothese ähnlicher Gestaltung und hergestellt aus ähnlichen Werkstoffen wie die zu untersuchende Klappe für vorklinische und klinische Bewertungen

ANMERKUNG Die klinische Vorgeschichte der Kontrollklappe sollte bekannt sein.



Legende

- X Zeit
- Y Volumenstrom
- 1 Schließvolumen
- 2 Leckvolumen

Bild 1 — Schematische Darstellung für die Wellenform des Volumenstromes und das Rückstromvolumen für ein Arbeitsspiel

3.10

kumulatives Fallauftreten

statistische Technik, wo Ereignisse außer dem Tod durch das Auftreten des Ereignisses über die Zeit beschrieben werden können, ohne dass der Tod der Beteiligten einbezogen wird

ANMERKUNG Das Verfahren des kumulativen Fallauftretens ist auch als „Aktual“-Analyse bekannt.

3.11

Arbeitsspiel

ein vollständiger Funktionsablauf einer Klappe unter pulsierenden Strömungsbedingungen

3.12

Pumpfrequenz

die Anzahl vollständiger Arbeitsspiele je Zeiteinheit, gewöhnlich ausgedrückt als Arbeitsspiele pro Minute (AS/min)

3.13

Verifizierung der Gestaltung

Feststellung durch objektive Nachweise, dass die Ergebnisdaten der Gestaltung den Anforderungen der Eingabedaten der Gestaltung entsprechen

3.14

Validierung der Gestaltung

Feststellung durch objektive Nachweise, dass die Spezifikationen des Geräts mit den Bedürfnissen der Anwender und der (den) vorgesehenen Verwendung(en) übereinstimmen

3.15

effektive Klappenöffnungsfläche (effective orifice area)

A_{EO}

aus Daten über Durchfluss und Druck oder Geschwindigkeit abgeleitete Öffnungsfläche

3.16

Versagen

Unfähigkeit eines Produkts, zu irgendeinem Zeitpunkt während seiner vorgesehenen Lebensdauer seine vorgesehene Funktion auszuführen.

ANMERKUNG Die Unfähigkeit, die vorgesehene Funktion auszuführen, kann sich als verringerte Funktionswirksamkeit und/oder als Gefährdung äußern.

3.17

Versagensmodus

der Mechanismus des Versagens, der zu einer Gefährdung führen kann

ANMERKUNG Beispiele von Fehlermöglichkeiten sind Stentbruch, Verkalkung und Vorfälle (Prolapse).

3.18

flexible Herzklappenprothese

Herzklappenprothese, bei der der Schließkörper unter physiologischen Bedingungen flexibel ist

ANMERKUNG Der Ring der Klappenöffnung kann flexibel sein oder nicht. Diese Kategorie war vorher wegen der biologischen Herkunft des/der flexiblen Schließkörper(s) als biologische Herzklappenprothese bekannt; sie sollte jedoch mindestens flexible Schließkörper aus Polymeren einbeziehen.

3.19

Vorwärtsstromphase

der Anteil der Dauer des Arbeitsspiels, während dessen das Blut durch eine Klappe in Durchflussrichtung fließt

3.20

Gefährdung

bekannte oder mögliche Quelle einer Schädigung, die aus einer gegebenen Fehlermöglichkeit entsteht

3.21

Schädigung

körperliche Verletzung oder Gesundheitsschädigung des Patienten oder des Endanwenders des Produkts

ANMERKUNG In Anlehnung an ISO/IEC Guide 51:1999 [14], Definition 3.3.

3.22

Herzklappenprothese

Gerät zum Ersatz oder zur Vervollständigung einer natürlichen Herzklappe

ANMERKUNG Siehe auch 3.18 und 3.48 sowie die Beispiele in Bild J.1, J.2, J.3, J.4 und J.5

3.23

vorgesehene Verwendung

Verwendung eines Produkts, Verfahrens oder einer Dienstleistung nach den vom Hersteller gelieferten Festlegungen, Anweisungen und Informationen

3.24

innere Herzklappenöffnungsfläche (en: internal orifice area, IOA)

die numerische Angabe des Querschnitts innerhalb einer Herzklappenprothese, durch den Blut fließt

Siehe Bild 2.

3.25

intraanulärer Nahtring

Nahtring, der dazu gestaltet ist, die Herzklappe vollständig oder zum größten Teil innerhalb des Geweberings des Patienten sicher zu befestigen

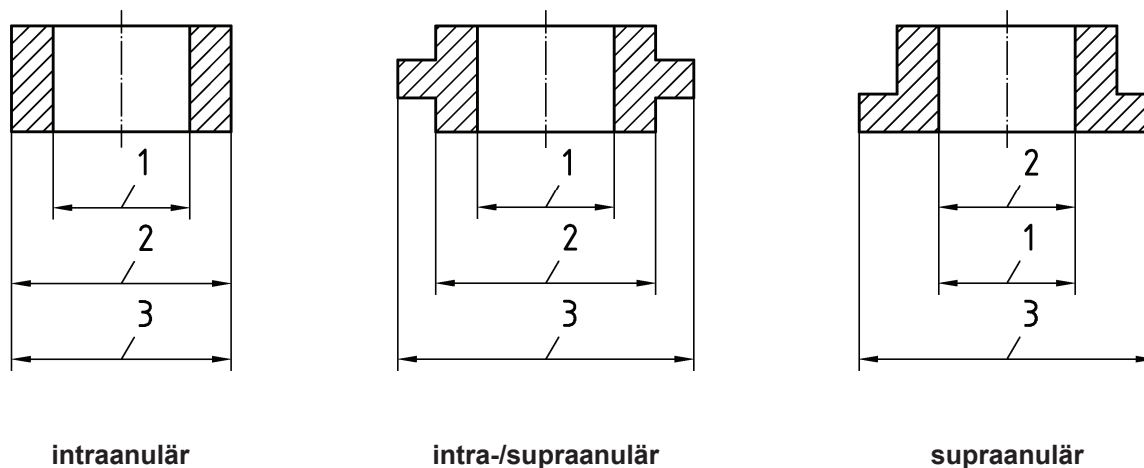
Siehe Bild 2. Siehe auch 3.24, 3.66 und 3.70.

3.26

intrasupraanulärer Nahtring

Nahtring, der dazu gestaltet ist, einen Teil der Klappe oder des Nahtrings oberhalb des Geweberings des Patienten und auch einen bestimmten Anteil der Klappe innerhalb des Geweberings des Patienten sicher zu befestigen

Siehe Bild 2. Siehe auch 3.24, 3.66 und 3.70.



Legende

- 1 innere Herzklappenöffnungsfläche (en: Internal Orifice Area, IOA)
- 2 Durchmesser des Geweberinges (en: Tissue Annulus Diameter, TAD)
- 3 Außendurchmesser des Nahtlings (en: External Sewing Ring Diameter, ESRD)

Bild 2 — Bezeichnung der Maße der Konfigurationen des Nahtlings der Herzklappenprothese

3.27

isolierte (aortale oder mitrale) Herzklappenprothese

Implantation einer einzelnen Herzklappenprothese; ausgeschlossen sind Patienten mit einer zweiten Herzklappenprothese in einer unterschiedlichen anatomischen Position

ANMERKUNG Begleitverfahren einschließlich Reparatur einer Klappe, Bypass der Koronararterien und Reparatur eines Aneurysmas der aufsteigenden Aorta sind für diese Definition nicht von Bedeutung. Siehe 7.4.4.

3.28

Leckvolumen

der Anteil des Rückstromvolumens, der sich aus Leckagen durch die geschlossene Klappe während eines einzigen Arbeitsspiels ergibt

ANMERKUNG Der Abgrenzungspunkt zwischen Schließvolumen und Leckvolumen wird nach einem definierten und festgelegten Kriterium gewonnen (die in Bild 1 gezeigte lineare Extrapolation stellt lediglich ein Beispiel dar).

3.29

linearisierte Rate

die linearisierte Rate für eine Komplikation ist die Gesamtzahl von Ereignissen dividiert durch den Gesamtzeitraum der Bewertung

ANMERKUNG Im Allgemeinen wird die Rate als Prozente je Patientenjahr angegeben.

3.30

Langzeitnachbeobachtung

(nach behördlicher Zustimmung) fortgesetzte periodische Beurteilung von Patienten während der klinischen Bewertung, denen die Herzklappenprothese implantiert worden ist

3.31

Hersteller

Organisation mit Verantwortlichkeit für die Gestaltung, Herstellung, Verpackung oder Kennzeichnung eines Medizinprodukts, für die Zusammenstellung eines Systems oder für die Anpassung eines Medizinprodukts vor seiner Vermarktung, unabhängig davon, ob diese Tätigkeiten durch die Organisation selbst oder für diese durch eine dritte Seite durchgeführt werden

3.32

mittlerer arterieller Druck

auf den Zeitdurchschnitt berechnetes arithmetisches Mittel des arteriellen Drucks während eines Arbeitsspiels

3.33

mittlere Druckdifferenz

der auf den Zeitdurchschnitt berechnete arithmetische Mittelwert der Druckdifferenz über eine Herzklappenprothese während der Vorwärtsstromphase des Arbeitsspiels

ANMERKUNG Die Verwendung des Begriffs „mittlerer Druckgradient“ ist verworfen.

3.34

nichtstrukturelle Fehlfunktion

jede zur Stenose oder Regurgitation an der Herzklappenprothese führende Anomalie, die nicht auf inneren Eigenschaften der Klappe beruht

ANMERKUNG Diese Fehlfunktion schließt eine Klappenthrombose, systemische Embolien und Infektionen aus, die bei einer Reoperation, Autopsie oder klinischen Untersuchung diagnostiziert werden. Beispiele für sie sind eine Funktionsbehinderung durch Pannus oder Naht, ein paravalvuläres Leck, eine ungeeignete Herzklappengröße und eine klinisch bedeutsame hämolytische Anämie.

3.35

Schließkörper

Bestandteil(e) einer Herzklappenprothese wie starre oder flexible Flügel, Scheiben und Bälle, die beweglich sind, um einen Blutrückfluss zu verhindern

ANMERKUNG Die Schließkörper flexibler Herzklappenprothesen werden typischerweise „Flügel“ oder „Segel“ (cuspides) genannt.

3.36

perioperative Mortalität

jeder Todesfall während der Operation oder innerhalb 30 Tagen nach der Operation, unabhängig von seiner Ursache

3.37

Profilhöhe in der Ausflussbahn

das maximale Maß, um das die Klappe im offenen oder geschlossenen Zustand in die Ausflussbahn axial hineinragt, je nachdem, welches von beiden größer ist; es wird ab der Klappenstruktur gemessen, die mit der Oberseite (Vorhof- oder Aortenseite) des Geweberings des Patienten abschließen soll

3.38

Pannus

Einwachsen von Gewebe in die Herzklappenprothese, das die normale Funktion beeinträchtigen kann

3.39

paravalvuläres Leck

klinisch oder hämodynamisch nachweisbarer Defekt zwischen der Herzklappenprothese und dem Gewebering des Patienten

ANMERKUNG Der Begriff „perivalvulär“ ist verworfen.

3.40

Wahrscheinlichkeit

die statistische Wahrscheinlichkeit, dass ein bestimmtes Ereignis auftreten wird

3.41

Prozessvalidierung

die Feststellung mittels objektiver Nachweise, dass ein Prozess durchgängig ein Ergebnis oder Produkt erbringt, das seinen vorgegebenen Spezifikationen entspricht

3.42

Profilhöhe

das maximale axiale Maß einer Herzklappenprothese in offenem oder geschlossenem Zustand, je nachdem, welches von beiden größer ist

3.43

Herzklappenprothesen-Endokarditis

jede Infektion, bei der eine Herzklappenprothese beteiligt ist

ANMERKUNG Die Diagnose begründet sich auf den üblichen klinischen Kriterien einschließlich einer entsprechenden Kombination von positiven Blutkulturen, klinischen Symptomen (Fieber, neu auftretende oder veränderte Herzgeräusche, Splenomegalie, systemische Embolien oder immunpathologische Schäden) und/oder der histologischen Bestätigung einer Endokarditis bei einer Reoperation oder der Autopsie. Die mit einer aktiven Infektion verbundenen Erkrankungen wie Herzklappenthrombose, Embolie oder paravalvuläres Leck werden in diese Gruppe einbezogen und nicht in andere Morbiditätsgruppen.

3.44

Dauerhaltbarkeitsprüfung in Quasi-Echtzeit

langzeitige Prüfung der Dauerhaltbarkeit bei einer Zyklusfrequenz zwischen normalen und hoch normalen Werten (bis zu 200 Arbeitsspielen je Minute)

3.45

Vergleichsklappe

Herzklappenprothese zur Beurteilung der in den In-vitro-Prüfungen aufgestellten Bedingungen, die zur Bewertung der Prüfklappe verwendet wurden

ANMERKUNG Die Vergleichsklappe sollte der zu prüfenden Herzklappe in Typ, Konfiguration und äußerem Herzklappenringdurchmesser ähnlich sein; es darf ein älteres Modell der gleichen Klappe sein, falls es die erforderlichen Bedingungen erfüllt. Die Merkmale der Vergleichsklappe sollten durch klinische Daten gut dokumentiert sein.

3.46

Rückstromverhältnis

das Rückstromvolumen, ausgedrückt als Prozentsatz des Schlagvolumens

3.47

Rückstromvolumen

während eines Arbeitsspiels durch eine Klappe rückwärts fließendes Flüssigkeitsvolumen; es ist die Summe aus Schließvolumen und Leckvolumen

ANMERKUNG Siehe Bild 1.

3.48

starre Herzklappenprothese

Herzklappenprothese, bei der der/die Schließkörper und der Öffnungsring unter physiologischen Bedingungen nicht flexibel sind

ANMERKUNG Die Kategorie war vorher als mechanische Herzklappenprothese bekannt. Die Herstellungswerkstoffe der starren Bauteile der starren Herzklappenprothesen waren in der Vergangenheit Metalle, pyrolytische Kohlenstoffe und Polymere.

3.49

Risiko

die Kombination der Wahrscheinlichkeit des Auftretens eines Schadens und des Schweregrades dieses Schadens

[ISO/EC Guide 51:1999 [14], Definition 3.2]

3.50

Risikoanalyse

systematische Verwendung zur Verfügung stehender Informationen zur Feststellung von Gefährdungen und zur Abschätzung der damit verbundenen Risiken

ANMERKUNG In Anlehnung an ISO/EC Guide 51:1999 [14], Definition 3.10.

3.51

Risikobewertung

Gesamtprozess, der eine Risikoanalyse und eine Risikobeurteilung umfasst

[ISO/EC Guide 51:1999 [14], Definition 3.12]

3.52

Risikobeherrschung

Prozess, durch den Entscheidungen gefasst und Schutzmaßnahmen durchgeführt werden, um Risiken auf einen festgelegten Grad zu verringern oder sie innerhalb dieser Grenzen zu halten

3.53

Risikoabschätzung

für die Zuordnung von Werten für die Wahrscheinlichkeit und die Folgen eines Risikos verwendeter Prozess

3.54

Risikobeurteilung

Beurteilung auf der Grundlage der Risikoanalyse, ob in einem gegebenen Zusammenhang, auf der Grundlage der in der Gesellschaft herrschenden Werte, ein vertretbares Risikoniveau erreicht worden ist

ANMERKUNG In Anlehnung an ISO/EC Guide 51:1999 [14], Definitionen 3.7 und 3.11.

3.55

Risikomanagement

systematische Anwendung von Strategien, Verfahren und Praktiken des Managements auf die Aufgaben der Analyse, Beurteilung und Beherrschung von Risiken

3.56

Effektivwert des Volumenstromes

Quadratwurzel des Integrals der zum Quadrat erhobenen Wellenform des Volumenstromes

ANMERKUNG 1 Dieser wird anhand Gleichung 1 berechnet.

$$q_{v_{RMS}} = \sqrt{\frac{\int_{t_1}^{t_2} q(t)^2 dt}{t_2 - t_1}}$$

Dabei ist

- | | |
|---------------|--|
| $q_{v_{RMS}}$ | der Effektivwert des Volumenstromes, |
| $q(t)$ | der momentane Volumenstrom zum Zeitpunkt t , |
| t_1 | die Zeit bei Beginn des Vorwärtsstromes, |
| t_2 | die Zeit am Ende des Vorwärtsstromes. |

ANMERKUNG 2 Die Begründung für die Verwendung des $q_{v_{RMS}}$ ist, dass die momentane Druckdifferenz dem Quadrat des momentanen Volumenstroms proportional ist, und es ist die mittlere Druckdifferenz, die benötigt wird.

3.57

Sicherheit

Freiheit von nicht akzeptablen Risiken

[ISO/EC Guide 51:1999 [14], Definition 3.1]

3.58

Schwere

das Maß der möglichen Folgen einer Gefährdung

3.59

simuliertes Herzminutenvolumen

Netto-Flüssigkeitsvolumen, das vorwärts je Minute durch eine Prüfklappe strömt

3.60

spezielle Prozesse

die Prozesse, hinsichtlich derer das Produkt nicht durch Überwachung oder Prüfung vollständig verifiziert werden kann

3.61

steril

frei von lebensfähigen Mikroorganismen

3.62

Sterilitätssicherungs niveau

(en: **sterility assurance level, SAL**)

die Wahrscheinlichkeit, dass ein lebensfähiger Mikroorganismus nach der Sterilisation auf einem Produkt vorhanden ist

3.63

Sterilisation

validiertes Verfahren, das verwendet wird, um ein Produkt frei von allen Formen lebensfähiger Mikroorganismen zu machen

3.64

Schlagvolumen

während eines Arbeitsspiels durch eine Prüfklappe in Durchflussrichtung bewegtes Flüssigkeitsvolumen

3.65

strukturelle Verschlechterung

jede Veränderung in der Funktion einer Herzklappenprothese aufgrund einer intrinsischen Anomalie der Klappe selbst, die zur Stenose oder Regurgitation führt

ANMERKUNG Diese Definition schließt eine Infektion, Pannusüberwachsung oder Thrombose der Herzklappenprothese aus, die bei einer Reoperation, Autopsie oder klinischen Untersuchung festgestellt wurden. Sie schließt Veränderungen der inneren Struktur der Herzklappe ein wie Verschleiß, Versagen durch Ermüdung, Spannungsrisse, Austritt des Schließkörpers, Verkalkung, Erosion durch Kavitation, Einriss der Flügel (Segel bzw. Taschen) und Verformung des Unterstützungsringes (Stentkriechen).

3.66

supraanulärer Nahtring

Nahtring, der dazu gestaltet ist, die Klappe vollständig oberhalb des Geweberings des Patienten sicher zu befestigen

ANMERKUNG Siehe Bild 2.

3.67

systemische Embolie

Thrombus oder sonstiges nicht mit einer Infektion zusammenhängendes Teilchenmaterial, der/das seinen Ursprung an oder in der Nähe der Herzklappenprothese hat und in einen anderen Teil des Körpers verschleppt worden ist

ANMERKUNG Die Diagnose kann durch eine neue dauernde oder vorübergehende, herdförmige oder umfassende neurologische Ausfallerscheinung (außer durch Blutung) oder eine periphere arterielle Embolie angezeigt werden, außer bei nachweislich anderer Ursache (z. B. Myxom im Vorhofbereich). Ausgenommen sind Patienten, die nicht postoperativ erwachen oder mit einem Schlaganfall oder Herzmuskelinfarkt erwachen. Akute myokardiale Infarkte, die sich nach der Operation ereignen, werden bei Patienten mit als normal bekannten Koronargefäßen oder bei Patienten, die unter einem Alter von 40 Jahren liegen, eigenmächtig als embolisches Ereignis definiert.

3.68

Durchmesser des Geweberings (en: tissue annulus diameter, TAD)

Durchmesser in Millimeter der kleinsten Durchflussfläche innerhalb des Klappenrings des Patienten

3.69

Validierung

Bestätigung durch Untersuchung und Schaffung objektiver Nachweise, dass die besonderen Anforderungen für eine bestimmte vorgesehene Verwendung durchgängig erfüllt werden können

3.70

Herzklappengröße

die Bezeichnung einer Herzklappenprothese durch den Hersteller, die den Durchmesser des Geweberings (in Millimeter) des Patienten angibt, dem die Herzklappenprothese implantiert werden soll (d. h., TAD = bezeichnete Herzklappengröße)

ANMERKUNG Hierbei wird die Empfehlung des Herstellers zur Position des Implantats relativ zum Ring und zur Nahttechnik beachtet. Siehe ebenso A.7, Q.2.2 c), Q.2.3.b) und Q.2.3.g).

3.71

Herzklappenthrombose

nicht mit einer Infektion zusammenhängender Thrombus, der eine Fehlfunktion der Herzklappenprothese verursacht

ANMERKUNG Die Diagnose kann durch eine Operation, Autopsie oder klinische Untersuchung (z. B. Echokardiographie, Angiokardiographie oder Magnetresonanzbildgebung) bewiesen werden.

3.72

Verifizierung

Bestätigung durch Untersuchung und Schaffung objektiver Nachweise, dass die festgelegten Anforderungen erfüllt worden sind

4 Abkürzungen

Für die Anwendung dieses Dokuments gelten die folgenden Abkürzungen.

A_{BS}

Körperoberfläche (en: Body Surface Area)

A_{EO}

effektive Klappenöffnungsfläche (en: Effective Orifice Area)

AF

Vorhofflimmern (en: Atrial Fibrillation)

ALARP

so niedrig wie begründet machbar (en: as low as reasonably practicable)

AWT

beschleunigte Verschleißprüfung (en: Accelerated Wear Testing)

BSE

Bovine Spongiforme Enzephalopathie (en: Bovine Spongiform Encephalopathy)

CFD

computerberechnete Flüssigkeitsdynamik (en: Computational Fluid Dynamics)

ECG

Elektrokardiogramm (en: Electrocardiogram)

ESRD

Außendurchmesser des Nahtrings (en: External Sewing Ring Diameter)

FEA

Analyse durch finite Elemente (en: Finite Element Analysis)

FMEA

Ausfalleffektanalyse (Fehler-Möglichkeiten- und Einfluss-Analyse) (en: Failure Mode and Effect Analysis)

FTA

Fehlerbaumanalyse (en: Fault Tree Analysis)

IFU

Gebrauchsanweisung (en: Instructions For Use)

INR

International normalisierte Kenngröße zur Überwachung bei der Antikoagulationstherapie (en: International Normalised Ratio)

IOA

innere Herzklappenöffnungsfläche (en: Internal Orifice Area)

OPC

Objektive Leistungskriterien (en: Objective Performance Criteria)

PROB

Einstufung der Wahrscheinlichkeit (en: Probability Rating)

RIND

reversible ischämiebedingte neurologische Ausfälle (en: Reversible Ischemic Neurological Deficits)

RPN

Prioritätszahl des Risikos = SEV X PROB (en: Risk Priority Number = SEV X PROB)

SEV

Rang der Schwere der Gefährdung (en: Hazard Severity Rank)

SEM

Rasterelektronenmikroskopie (en: Scanning Electron Microscopy)

TAD

Durchmesser des Geweberings (en: Tissue Annulus Diameter)

5 Grundlegende Anforderungen

Der Hersteller muss für alle Stadien des Lebenszyklus des Produkts dessen Vertretbarkeit für die klinische Verwendung belegen. Es gelten die Anforderungen von ISO 14971 und ISO 13485.

6 Beschreibung des Geräts

6.1 Vorgesehene Verwendung

Der Hersteller muss den/die zu behandelnden physiologischen Zustand (Zustände), die vorgesehene Patientenpopulation, die möglichen nachteiligen Nebenwirkungen und die beabsichtigten Ansprüche an das Produkt festlegen.

6.2 Eingaben für die Gestaltung

6.2.1 Festlegungen für die Funktion der Klappe

Der Hersteller muss die Spezifikationen für die Funktion der Klappe festlegen, einschließlich der Funktionsprinzipien, der erwarteten Lebensdauer der Klappe, der Lagerungsdauer vor der Verwendung, der Einschränkungen bei Transport und Lagerung, und der physiologischen Umgebung, in der sie für ihre Funktion vorgesehen sind. In Tabelle 1 sind die erwarteten physiologischen Parameter der für Herzklappenprothesen vorgesehenen Patientenpopulation sowohl für normale als auch für pathologische Zustände beim Patienten festgelegt.

Tabelle 1 — Funktionsumgebung von Herzklappenprothesen

Parameter	Beschreibung			
umgebendes Medium	menschliches Herz/menschliches Blut			
Temperatur	34 °C bis 42 °C			
Herzfrequenz	30 Aktionen/min bis 200 Aktionen/min			
Herz-Minutenvolumen	3 l/min bis 15 l/min			
Schlagvolumen	25 ml bis 100 ml			
Blutdrücke und sich ergebende Druckbelastungen nach dem Zustand des Patienten	systolischer arterieller Spitzendruck mm Hg	diastolischer arterieller Druck mm Hg	Druckdifferenz über die geschlossene Klappe	
			aortale Δp_A mm Hg	mitrale Δp_M mm Hg
Normotension	100 bis 130	65 bis 85	95	115
Hypotension	60	40	50	60
Hypertension				
Stadium 1 (gering)	140 bis 159	90 bis 99	123	150
Stadium 2 (mäßig)	160 bis 179	100 bis 109	138	170
Stadium 3 (schwer)	180 bis 209	110 bis 119	155	195
Stadium 4 (sehr schwer)	> 210	> 120	185	210
Extremwert (erwarteter Höchstdruck für eine einzelne Herzaktion)	300	160	230	300

6.2.2 Mindestanforderungen

6.2.2.1 Der Hersteller muss die klinischen Mindestanforderungen für die Klappe und die entsprechenden Spezifikationen für das Verhalten erarbeiten (z. B. definieren, dokumentieren und durchsetzen). Die Grenzen für die Mindestanforderungen der Klappe müssen durch den Hersteller für die besondere Gestaltung einer Herzklappenprothese unter Berücksichtigung der vorgesehenen Verwendung und der an die Klappe zu stellenden Ansprüche festgelegt werden. Die folgende Aufstellung der erwünschten klinischen und klappenspezifischen Leistungsmerkmale beschreibt eine sichere und wirkungsvolle Herzklappenprothese.

6.2.2.2 Die Spezifikationen sind mindestens hinsichtlich der folgenden Leistungsmerkmale festzulegen. Die Herzklappenprothese:

- ermöglicht einen Vorwärtsstrom bei vertretbar geringer mittlerer Druckdifferenz;
- verhindert den Rückstrom bei vertretbar geringem Schließvolumen;
- vermeidet Embolisierung;
- vermeidet Hämolyse;
- vermeidet Thrombusbildung;
- ist bioverträglich;
- ist verträglich mit diagnostischen In-vivo-Techniken;
- ist für die Zielpopulation lieferbar und kann bei dieser implantiert werden;
- bleibt fest, wenn sie einmal eingesetzt ist;
- hat einen vertretbaren Geräuschpegel;
- arbeitet reproduzierbar;
- hält ihre Funktionsweise über eine vernünftig vertretbare Lebensdauer hinweg aufrecht, die ihrer System-Klasse entspricht;
- hält ihre Funktionsmöglichkeiten und ihre Sterilität über eine vernünftig vertretbare Lagerungsdauer vor der Implantation aufrecht.

6.2.3 Verpackung, Kennzeichnung und Sterilisation

Die Herzklappenprothese muss die in Anhang P, Q bzw. S enthaltenen Anforderungen an Verpackung, Kennzeichnung und Sterilisation erfüllen.

6.3 Ergebnisdaten der Gestaltung

6.3.1 Allgemeines

Der Hersteller muss eine vollständige Spezifikation für die Herzklappenprothese erarbeiten (d. h. definieren, dokumentieren und durchsetzen), ebenso für die Bauteile und das Ergebnis der Endmontage, für die Zubehörteile, die Verpackung und Kennzeichnung. Bild 3 stellt ein System-Blockdiagramm für eine Herzklappenprothese dar. Anhang I enthält eine Aufstellung von Begriffen, die bei der Beschreibung der vielfältigen Klappenmodelle verwendet werden sollten. 6.3.2 gibt eine Aufstellung typischer Klappenbauteile einiger Herzklappenprothesen.

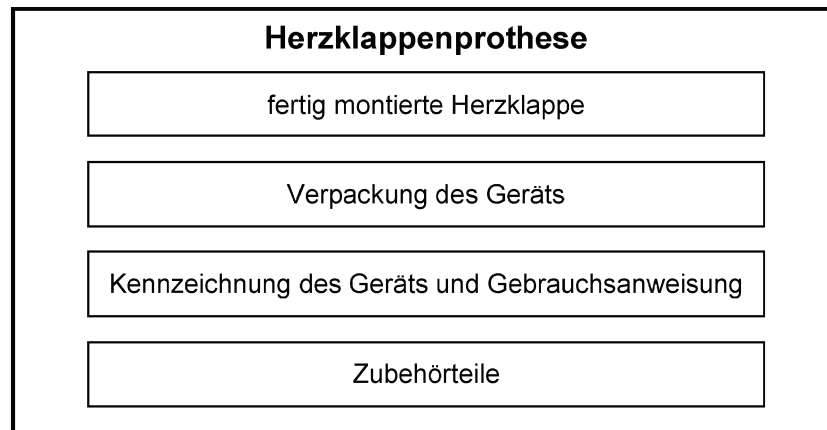


Bild 3 — System-Blockdiagramm für eine Herzklappenprothese

6.3.2 Beispiele für Klappenbauteile von einigen Herzklappenprothesen

Es folgt eine Liste von typischen Beispielen für Klappenkomponenten einiger Herzklappenprothesen. Die folgende Liste ist nicht vollständig.

- Beschichtung: jedes dünn-schichtige Material, das auf ein Bauteil einer Herzklappenprothese aufgebracht wird, um deren physikalische oder chemische Eigenschaften zu verändern;
- Verbindungsmaterialien: Materialien wie eine Naht, Klebe- oder Schweißverbindung, die zur Zusammensetzung der Bauteile einer Herzklappenprothese verwendet und so Bestandteil des Implantats werden (siehe Bilder J.1, J.3 und J.4);
- Bedeckung: jeder Bestandteil, der dazu dient, einen anderen Bestandteil der Herzklappenprothese zu umschließen (siehe Bilder J.1, J.3, J.4 und J.5);
- Schließkörper/Flügel: Bestandteil zur Verhinderung von Rückfluss (siehe Bilder J.1, J.2, J.3, J.4 und J.5);
- Schließkörperhaltemechanismus: Bestandteil(e) einer Herzklappenprothese, das/die den oder die Schließkörper stützt oder hält (siehe Bilder J.1 und J.2);
- Öffnungsring (auch Gehäuse): Bauteil einer Herzklappenprothese, der den oder die Schließkörper einer starren Herzklappe aufnimmt (siehe Bild J.1);
- Nahtring (auch Nahtmanschette): Bestandteil einer Herzklappenprothese, mittels dessen sie am Herzen befestigt werden kann (siehe Bild J.1);
- Nahtringfüllstoff: jedes Material innerhalb des Nahtrings der Herzklappenprothese, das diesem Volumen und Form gibt (siehe Bild J.1);
- Nahtringhalte material: Material, das dazu dient, die Lösung des Nahtrings vom Öffnungsring oder Stent zu verhindern (siehe Bilder J.1 und J.2);
- Stent (auch Rahmen, Körper): Bauteil einer Herzklappenprothese, das den/die Schließkörper einer flexiblen Flügelklappe aufnimmt (siehe Bild J.5);
- Versteifungselement: Bauteil, das die Verformung des Öffnungsringes oder Stents verringert (siehe Bild J.1).

6.4 Übertragung der Gestaltung (Qualifizierung der Fertigung)

6.4.1 Der Hersteller muss ein Fließdiagramm für die Fertigung erarbeiten, in dem die Prozessschritte der Fertigung und die Schritte der Inspektion festgelegt sind. Die Eingabe aller Bestandteile und wichtigen Fertigungsmaterialien muss im Fließdiagramm angegeben sein.

6.4.2 Der Hersteller muss die Ergebnisse der Validierung aller speziellen Prozesse und der Validierung der gesamten Verfahrenssoftware dokumentarisch erfassen.

6.4.3 Als Teil eines Risikomanagement-Prozesses muss der Hersteller Kontrollmechanismen und Verfahrensbedingungen festlegen, um sicherzustellen, dass das Gerät sicher und für die vorgesehene Verwendung geeignet ist. In der Akte des Risikomanagements müssen die erforderlichen Tätigkeiten zur Verifizierung identifiziert und begründet werden, die die Vertretbarkeit der gewählten Verfahrensbereiche nachweisen.

6.4.4 Der Hersteller muss die Angemessenheit des vollständigen Fertigungsspektrums durch Validierung des Fertigungsverfahrens durchsetzen.

ANMERKUNG 1 Zu weiteren Einzelheiten über die Eingaben für die Gestaltung, die Ergebnisdaten der Gestaltung und die Übertragung der Gestaltung wird auf „Global Harmonization Task Force, Design Control Guidance for Medical Device Manufacturers“ [10] verwiesen.

ANMERKUNG 2 Zu weiteren Einzelheiten über die Verfahrensvalidierung wird auf „Global Harmonization Task Force, Process Validation Guidance“ [11] verwiesen.

6.5 Risikomanagement

6.5.1 Feststellung der Gefährdungen

Es gilt ISO 14971:2000, 4.3. Die zur Abschätzung des mit jeder Gefährdung verbundenen Risikos erforderlichen Prüfungen und Analysen müssen aus den Angaben über die Art der Gefährdung und die entsprechenden Versagensmodi bzw. Versagensursachen ermittelt werden. Bei der Erkennung bekannter und vorhersehbarer Gefährdungen müssen besonders Gefährdungen berücksichtigt werden, die mit Versagensmodi zusammenhängen, die sich auf die Gestaltung, die Herstellung und den menschlichen Faktor bei jedem der vier Elemente beziehen, die in Bild 3 dargestellt sind. Tabelle B.1 enthält eine Aufstellung möglicher für Herzklappenprothesen spezifischer Gefährdungen, die als Grundlage für eine Risikoanalyse dienen kann.

6.5.2 Feststellung des Versagensmodus

Die zweite und dritte Spalte von Tabelle B.1 enthalten eine Aufstellung möglicher Versagensmodi, die zu der festgestellten Gefährdung führen können. Eine gegebene Gefährdung kann das Ergebnis eines Versagensmodus oder mehrerer sein; ebenso kann ein gegebener Versagensmodus zu einer oder mehreren Gefährdungen führen.

6.5.3 Risikoabschätzung

Es gilt ISO 14971:2000, 4.4. Zur Erleichterung der Risikoabschätzung für festgestellte Gefährdungen können die Verifizierungs- und Validierungsprüfungen verwendet werden, wie sie im Risikomanagementplan festgelegt sind. Die in Abschnitt 7 dargestellten Prüfungen und Untersuchungen dienen als Grundlage für die Prüfanforderungen bei der Verifizierung und Validierung. Die letzte Spalte von Tabelle B.1 enthält eine Aufstellung möglicher Beurteilungsverfahren, die die Risikoabschätzung durch Feststellung des Versagensmodus und/oder quantitative Bestimmung der Versagenswahrscheinlichkeit erleichtern können. Diese Aufstellung ist nicht als erschöpfend beabsichtigt, sondern ist eher eine repräsentative Aufstellung von Verfahren, die für eine bestimmte Gefährdung und einen bestimmten Versagensmodus anwendbar sein können. Die erklärende Begründung, wie die durchgeführten Prüfungen die Risikoabschätzung für jede festgestellte Gefährdung erleichtern, muss in der Akte des Risikomanagements dokumentiert sein.

Beispiele für Schemata der Risikoabschätzung sind in Anhang C angegeben.

6.5.4 Risikobeurteilung

Es gilt ISO 14971:2000, Abschnitt 5. Da vertretbare Risikoniveaus nicht durch anwendbare Normen festgelegt werden können, muss der Hersteller die verwendeten Akzeptanzkriterien für Risiken erarbeiten und begründen. Jedes festgestellte Risiko muss auf ein Niveau verringert werden, das „weitgehend vertretbar“ ist, oder wenn dies nicht durchführbar ist, „so niedrig wie begründet machbar“ sein (as low as reasonably practicable, ALARP).

Beispiele für Schemata der Risikobeurteilung sind in Anhang C angegeben.

6.5.5 Risikobeherrschung

Es gilt ISO 14971:2000, Abschnitt 6. Die Anforderungen an die Gestaltung des Produkts und die Qualitätssicherung, einschließlich der Festlegungen zu Verpackung und Kennzeichnung, die zur Sicherstellung der Vertretbarkeit von Risiken erforderlich sind, müssen in der Akte des Risikomanagements dokumentiert sein.

6.5.6 Risikoüberprüfung

Es gilt ISO 14971:2000, 7.4.5.2. Diese Internationale Norm fordert eine Langzeitnachbeobachtung einer Untergruppe von Patienten, die in die klinische Bewertung der Herzklappenprothese einbezogen waren. In die Überprüfung der Informationen für die Zeit nach der Herstellung der Klappe auf wesentliche Gesichtspunkte der Produktsicherheit müssen Angaben aus der Langzeitnachbeobachtung ebenso einbezogen werden wie sonstige Informationsquellen wie Literaturberichte, Berichte an die Behörden und Berichte über Felderfahrungen.

7 Prüfung und Analyse zur Verifizierung/Validierung der Konstruktion

7.1 Allgemeine Anforderungen

Der Hersteller muss eine Prüfung zur Verifizierung durchführen, um nachzuweisen, dass die Spezifikationen für das Gerät als Ergebnis eine Herzklappenprothese erbringen, die den Spezifikationen für die Gestaltung entspricht (das Ergebnis der Gestaltung entspricht den Eingaben für die Gestaltung). Das Prüfprogramm muss diejenigen Prüfungen umfassen, die durch die Risikoanalyse festgelegt wurden. Der Hersteller muss Prüfungen, die durch die Risikoanalyse in Zusammenhang mit Gefahren identifiziert wurden, erarbeiten. In den Arbeitsplänen müssen festgelegt sein: der Prüfzweck, das Ziel, der Prüfaufbau, die Prüfgeräte (Spezifikationen, Kalibrierung usw.), die Prüfbedingungen (mit einer Begründung von deren Eignung für die vorgesehenen Funktionsbedingungen des Geräts in vivo), die Akzeptanzkriterien und die Menge der zu untersuchenden Proben.

Der Hersteller muss die Gestaltung der Herzklappenprothese, ihre Verpackung/Kennzeichnung und die Zubehörteile validieren.

7.2 Beurteilung in vitro

7.2.1 Prüfbedingungen, Auswahl der Proben und Anforderungen an die Berichterstattung

7.2.1.1 Prüfbedingungen und Auswahl der Proben

7.2.1.1.1 Die Prüfstücke müssen dem Zustand des fertigen Produkts, wie es für die klinische Verwendung geliefert wird, so nahe wie möglich kommen, einschließlich im gegebenen Fall der Behandlung mit der Höchstzahl der empfohlenen Sterilisationszyklen.

7.2.1.1.2 Wo eine Nachbildung der Bedingungen in vivo beim Prüfverfahren anwendbar ist, müssen die in Tabelle 1 (siehe 6.2.1) angegebenen Parameter für den Betrieb berücksichtigt werden. Wo es anwendbar ist, müssen die Prüfungen unter Verwendung von physiologischer Kochsalzlösung, Blut oder einer dem Blut gleichwertigen Flüssigkeit, deren physikalische Eigenschaften (z. B. spezifisches Gewicht, Viskosität bei der Betriebstemperatur) für die durchzuführende Prüfung geeignet sind, als Prüfflüssigkeit durchgeführt werden.

7.2.1.1.3 Die Prüfflüssigkeit der Wahl wird von den Prüfzielen und -verfahren abhängen wie auch von der Klasse der Klappe. Bei der Wahl der Prüfflüssigkeit muss die Risikobewertung eine Rolle spielen.

7.2.1.2 Anforderungen an die Berichterstattung

Jeder Untersuchungsbericht muss enthalten:

- a) die Begründung für die Prüfung;
- b) die Identität und Beschreibung des untersuchten Prüfstücks (z. B. Losnummer);
- c) die Identität und Beschreibung der Vergleichsklappe(n);
- d) die Anzahl der untersuchten Prüfstücke und die Begründung für die Größe der Stichprobe;
- e) die Beschreibung der Einzelheiten des Prüfverfahrens;
- f) die Verifizierung, dass geeignete Standards der Qualitätssicherung befolgt wurden (z. B. die Gute Laborpraxis);
- g) die Prüfergebnisse und Schlussfolgerungen.

Zur Unterstützung der Datenanalyse dürfen statistische Verfahren wie die in Anhang E beschriebenen angewendet werden.

7.2.2 Beurteilung der Werkstoffeigenschaften

7.2.2.1 Allgemeines

Die Eigenschaften von Herzklappenprothesen und ihrer Bauteile sind in dem Maße zu beurteilen, wie es für die spezifische Gestaltung der Klappe anwendbar ist, was durch die Risikoanalyse festgestellt wurde.

7.2.2.2 Biologische Sicherheit

Die Bioverträglichkeit der in Herzklappenprothesen verwendeten Werkstoffe und Bauteile muss nach ISO 10993-1 ermittelt werden. Der in der Akte des Risikomanagements festgehaltene Prüfplan muss ein Programm für die Bewertung der biologischen Sicherheit enthalten, mit einer Begründung für die Eignung und Angemessenheit der gewonnenen Angaben. Die Dokumentation muss eine Begründung für den Auftrag für biologische Sicherheitsprüfungen enthalten, die zur Vervollständigung der aus anderen Quellen erhaltenen Angaben durchgeführt werden, und für das Auslassen irgendwelcher Prüfungen, die durch ISO 10993-1 festgelegt sind, jedoch nicht durchgeführt wurden. Auf der Stufe der Ermittlung der Gefährdungen bei einer Bewertung der biologischen Sicherheit müssen genügend Informationen gewonnen werden, um die Feststellung toxikologischer Gefährdungen und möglicher Auswirkungen auf wesentliche hämatologische Parameter zu ermöglichen. Wo durch eine festgestellte Gefährdung die Möglichkeit bedeutsamer klinischer Auswirkungen besteht, muss das toxikologische Risiko durch Bewertung beispielsweise folgender Daten charakterisiert werden: Wirkungsweise, Dosis-Reaktions-Wirkung, Grad der Exposition, biochemische Wechselwirkungen und Toxikokinetik.

Wenn bei Herzklappenprothesen tierische Gewebe oder deren Derivate verwendet werden, muss das mit der Verwendung dieser Materialien zusammenhängende Risiko nach EN 12442-1, -2 und -3 beurteilt werden.

7.2.2.3 Prüfung der Werkstoffeigenschaften

Die Werkstoffeigenschaften von Herzklappenprothesen und ihren Bauteilen sind so zu beurteilen, wie es auf die spezifische Gestaltung der Klappe anwendbar ist. Anhang D enthält möglicherweise wesentliche physikalische und chemische Eigenschaften nach Materialklasse und Bauteilen. Anhang K stellt eine Aufstellung von Normen zur Verfügung, die für die Prüfung von Werkstoffen und Bauteilen anwendbar sein können.

7.2.3 Beurteilung des hydrodynamischen Verhaltens

Die hydrodynamische Leistungsprüfung ist durchzuführen, um Angaben über das flüssigkeitsmechanische Verhalten der Herzklappenprothese und Indikatoren über die Klappenleistung zu gewinnen; dies bezieht sich auf die Belastung für das Herz und die Möglichkeiten einer Stockung des Blutdurchflusses und einer Schädigung des Blutes.

Eine Anleitung für die Durchführung und Berichterstattung hydrodynamischer Prüfungen findet sich in Anhang L. Grundlage der detaillierten Arbeitsvorschriften müssen die Befunde der Risikobewertung sein.

Die Prüfungen sind an mindestens drei Herzklappenprothesen jeder Größe und mindestens einer Vergleichs-klappe der kleinen, mittleren und großen Größe durchzuführen. Eine andere Stichprobengröße oder Größenverteilung darf angewendet werden, wenn aus der Risikoanalyse dargestellt werden kann, dass diese ausreichende Angaben liefern.

Die Ergebnisse der In-vitro-Prüfungen müssen die in Tabelle 2 angegebenen Mindestanforderungen erfüllen oder diese übertreffen; diese sind als Funktion der Klappengröße TAD und -position angegeben. Die Mindestanforderungen entsprechen folgenden pulsierenden Durchflussbedingungen: Schlagfrequenz = 70 Arbeitsspiele je Minute, simuliertes Herzminutenvolumen = 5,0 l/min, mittlerer Druck in der Aorta = 100 mm Hg und Dauer der Systole = 35 %. Grundlage der Mindestanforderungen sind die Werte in der veröffentlichten wissenschaftlichen Literatur.

Tabelle 2 — Mindestanforderungen

Position	aortal							mitral			
Klappengröße (TAD, mm)	19	21	23	25	27	29	31	25	27	29	31
A_{EO} (cm ²)	W	W	W	W	W	W	W	W	W	W	W
	0,70	0,85	1,00	1,20	1,40	1,60	1,80	1,20	1,40	1,60	1,80
Rückstromverhältnis (%)	u	u	u	u	u	u	u	u	u	u	u
	10	10	10	15	15	20	20	15	15	20	20
ANMERKUNG Siehe Yoganathan und Travis [26] und Marquez et al. [16]											

$$A_{EO} = \frac{q_{VRMS}}{51,6 \times \sqrt{\frac{\Delta p}{\rho}}}$$

Dabei ist

- A_{EO} effektive Klappenöffnungsfläche in Quadratzentimeter;
- q_{VRMS} Effektivwert des Volumenstromes in Milliliter pro Sekunde;
- Δp mittlere Druckdifferenz (gemessen über den Zeitraum des Positivdrucks der Vorwärtsstromphase) in Milliliter Quecksilber;
- ρ Dichte der Prüfflüssigkeit in Gramm pro Kubikzentimeter.

ANMERKUNG Diese Gleichung ist aus der Bernoulli-Gleichung abgeleitet. Die Konstante (51,6) ist nicht dimensionslos, daher ist diese Gleichung nur mit den dargestellten Einheiten gültig.

7.2.4 Beurteilung der Strukturleistung

7.2.4.1 Allgemeines

Eine Beurteilung der Fähigkeit der Herzklappenprothese, den Belastungen zu widerstehen, denen sie unterworfen wird, muss durchgeführt werden, damit die mit möglichen strukturell bedingten Versagensmodi verbundenen Risiken bewertet werden können.

7.2.4.2 Beurteilung der Dauerhaltbarkeit des Geräts

Eine Beurteilung der Dauerhaltbarkeit der Herzklappenprothese(n) muss durchgeführt werden, um die kontinuierliche Funktion über eine begründete Lebensdauer zu bewerten. Wenn nicht die Kennzeichnung für ein besonderes Gerät eine ausdrückliche Angabe über die vorgeplante Lebensdauer des Geräts in vivo enthält, muss die Prüfung durchgeführt werden, um die begründete Sicherheit nachzuweisen, dass starre Herzklappenprothesen 400 Millionen Arbeitsspiele lang funktionsfähig bleiben und flexible Herzklappenprothesen 200 Millionen Arbeitsspiele lang. Wenn die Kennzeichnung für ein besonderes Gerät eine ausdrückliche Angabe über die vorgeplante Lebensdauer des Geräts in vivo enthält, muss die Prüfung durchgeführt werden, damit Vorgaben in der Kennzeichnung unterstützt werden.

Die Prüfung ist an mindestens drei Herzklappenprothesen der größten, mittleren und kleinsten Größe jedes Typs (Aorten- und Mitralklappe) durchzuführen. Für jede geprüfte Klappengröße ist eine Vergleichsklappe der gleichwertigen Größe unter identischen Bedingungen zu prüfen.

Die Prüfungen müssen bei einer festgelegten Druckdifferenz erfolgen, die den in Tabelle 1 festgelegten normotonen Bedingungen entspricht. Während der Dauerhaltbarkeitsprüfung müssen die als Ziel festgelegten Höchst-Druckdifferenzen über die geschlossene Klappe über 95 % oder mehr aller Prüfzyklen aufrechterhalten werden. Jede Klappe muss über 5 % oder mehr der Dauer jedes Arbeitsspiels einer Druckdifferenz ausgesetzt sein, die der festgelegten Druckdifferenz gleich oder größer als diese ist. Wenn Aorten- und Mitralklappenprothesen in der Gestaltung identisch sind, außer in der Nahtmanschette, reicht die Prüfung unter den Bedingungen der Druckdifferenz, die für die Mitralklappe festgelegt sind.

Die für die beschleunigte und die in Quasi-Echtzeit durchgeführte Dauerhaltbarkeitsprüfung angewendeten Zyklusfrequenzen sollten nach den Ergebnissen der Risikoanalyse begründet werden. Bei der Auswahl und Begründung geeigneter Zyklusfrequenzen sollte zeitabhängiges Verhalten von Werkstoffen berücksichtigt werden.

Bei den Prüfklappen muss während der Prüfung der volle Bereich der Bewegungen des Schließkörpers ablaufen, der mit den normotonen Bedingungen (siehe Tabelle 1) verbunden ist. Klappen, deren Arbeitsspiele in Dauerhaltbarkeitsprüfgeräten ablaufen, müssen regelmäßig und häufig beobachtet werden (z. B. täglich oder wöchentlich). Während der Dauer der Prüfung müssen die Klappen auch in Abständen von 50 Millionen Arbeitsspielen oder weniger beurteilt werden.

Die Beurteilung der Dauerhaltbarkeit muss durch Vergleich zwischen der Prüfklappe und der Vergleichsklappe hinsichtlich der beobachteten Schäden, des Ausmaßes der Schäden und durch Anwendung von Kriterien für Bestanden/Nicht bestanden bei festgestellten Schäden durchgeführt werden. Die zu berücksichtigenden Versagensmodi und die Prüfkriterien Bestanden/Nicht bestanden sind durch die Risikobewertung festzulegen.

Eine zusätzliche Anleitung für die Dauerhaltbarkeitsprüfung findet sich in Anhang M.

7.2.4.3 Beurteilung der Ermüdung von Bauteilen

Eine Beurteilung der Leistung der Strukturbauteile der Herzklappenprothese unter Ermüdungsbedingungen muss durchgeführt werden. Die Lebensdauer jedes strukturellen Bestandteils muss als die Mindestdauer festgelegt werden, während der das Bauteil den vorbestimmten wiederholten Belastungen standhalten kann, die mit den In-vivo-Bedingungen zusammenhängen.

Der Hersteller muss die Herangehensweise für die Beurteilung der Ermüdung und die eingesetzte damit verbundene Technik der Merkmalbestimmung festlegen und begründen, um auf die beste Weise die strukturelle Lebensdauer für den spezifischen Werkstoff und die Gestaltung der Klappe/des Bestandteils festzustellen. Vorgeschlagene Leitlinien finden sich in Anhang O.

7.2.4.4 Konstruktionsspezifische Prüfung

Um strukturbedingte Versagensmodi zu beurteilen, die möglicherweise nicht mit der Dauerhaltbarkeit oder Ermüdung von Bauteilen zusammenhängen, kann eine konstruktionsspezifische Prüfung erforderlich sein. In einigen Fällen (wie Kriechen des Stents) kann die konstruktionsspezifische Prüfung direkte Schlüsse auf die strukturbedingte Gesamtlebensdauer eines Bestandteils oder einer Klappe ergeben.

Beispiele solcher konstruktionsspezifischer Prüfungen finden sich in Anhang N.

7.3 Präklinische Beurteilung in vivo

7.3.1 Gesamtanforderungen

Es muss ein geeignetes präklinisches In-vivo-Prüfprogramm aufgestellt werden, das sich auf wesentliche Klappenmerkmale bezieht, die für die zu prüfende Herzklappenprothese spezifisch sind.

Die präklinische Beurteilung in vivo muss:

- a) die hämodynamische Leistung der Herzklappenprothese widerspiegeln, die in vitro beurteilt worden ist;
- b) eine Beurteilung der Eigenschaften der Herzklappenprothese und ihrer Zubehörteile bei der chirurgischen Handhabung liefern;
- c) Daten für die Beurteilung der biologischen Reaktion auf die Herzklappenprothese liefern. Berücksichtigt werden, aber nicht auf diese begrenzt sein, sollten die folgenden Gesichtspunkte, soweit sie für die besondere zu beurteilende Herzklappenprothese relevant sind:
 - 1) die Einheilungsmerkmale (Pannusbildung, Überwachsen durch Gewebe);
 - 2) Hämolyse;
 - 3) Thrombusbildung;
 - 4) Embolisierung;
 - 5) Fremdkörperreaktionen (Entzündung, Abstoßung);
 - 6) Verkalkungen (bei flexiblen Klappen);
 - 7) akustische Eigenschaften (bei starren Klappen), wenn der Hersteller zu diesem Gesichtspunkt Ansprüche äußert;
 - 8) strukturelle Verschlechterungen und/oder nichtstrukturelle Fehlfunktionen;
 - 9) Kavitationen;
- d) unter Verwendung einer Prüfklappe von klinischer Qualität durchgeführt werden;
- e) unter allen vorgesehenen Positionen der Prüfklappe durchgeführt werden (aortal, mitral usw.);
- f) Vergleichsklappen der gleichen Größe identischen Prüfbedingungen unterwerfen wie die Prüfklappe;

- g) für die Implantation sowohl der Prüfklappe als auch der Vergleichsklappe die gleichen chirurgischen Techniken anwenden (z. B. Nahttechnik und Orientierung der Klappe);
- h) durch geeignete erfahrene Prüflaboratorien mit entsprechendem Wissensstand durchgeführt werden;
- i) die in ISO 10993-2 angegebenen Prinzipien des Tierschutzes einhalten.

Spezifische geringe Konstruktionsänderungen an vorhandenen und klinisch gut dokumentierten Herzklappenprothesen können die Unterlassung der tierexperimentellen Beurteilung begründen, wenn die präklinischen Ergebnisse aus früheren tierexperimentellen Beurteilungen direkt übertragen werden können.

7.3.2 Verfahren

7.3.2.1 Allgemeine Anforderungen

Eine Anleitung zur Durchführung der präklinischen Beurteilung und einer Reihe von Prüfungen in vivo, die zur Berücksichtigung der relevanten Gesichtspunkte eingesetzt werden können, ist in Anhang G angegeben. Es wird anerkannt, dass nach der Implantation einer Klappe auftretende Komplikationen ebenso der implantierten Klappe zugeschrieben werden können wie der Umgebung, in die sie implantiert wurde — oder den Wechselwirkungen zwischen beiden. Deshalb müssen während oder nach einer Klappenimplantation auftretende Komplikationen sorgfältig analysiert und interpretiert werden, damit die Komplikation der Klappe oder dem Tier oder der Kombination von beiden zugeordnet werden kann.

Die Tiere für die Implantation müssen von der gleichen Art sein und vorzugsweise von gleichem Geschlecht und ähnlichem Alter. Die Prüfklappen müssen in einer Langzeitbeobachtung in allen anatomischen Positionen beurteilt werden, für deren klinische Anwendung sie vorgesehen sind. Tiere, die an einer Herzklappenprothesen-Endokarditis leiden, dürfen aus der Gruppe der Tierstudie ausgeschlossen werden, das Ereignis der Endokarditis muss jedoch berichtet werden.

Die Anzahl der für die Implantation von Prüf- und Kontrollklappen eingesetzten Tiere muss für jede Prüfung basierend auf der Risikoanalyse umfassend begründet werden.

Bei Langzeitstudien muss die Dauer des Beobachtungszeitraums der Tiere entsprechend dem zu untersuchenden Parameter (den Parametern) festgelegt werden. Der Beobachtungszeitraum muss in jeder Arbeitsvorschrift für eine Studie geeignet begründet werden, darf aber nicht geringer sein als 90 Tage.

In jedem Prüffall der Langzeitbeobachtung von Tieren, denen eine Herzklappenprothese implantiert worden ist, muss eine makroskopische und histologische postmortale Untersuchung durchgeführt werden. So müssen die Daten die Angaben von allen Tieren einbeziehen, die in die Studie aufgenommen worden sind.

Wenn hämatologische Reihenuntersuchungen durchgeführt werden, müssen die Proben präoperativ, dann eine Woche nach der Operation und dann in geeigneten Abständen während des Beobachtungszeitraums als auch bei Abschluss der Studie entnommen werden.

Die Bewertung muss mindestens folgende Angaben liefern:

- a) alle makroskopisch nachweisbaren pathologischen Folgen (einschließlich, aber nicht begrenzt auf thromboembolische Ereignisse, Pannusbildung, entzündliche Reaktionen) in der Umgebung der Herzklappenprothese und/oder in den wesentlichen Organen;
- b) alle makroskopisch oder mikroskopisch nachweisbaren strukturellen Veränderungen in der Herzklappenprothese (z. B. Kavitation, makroskopische Schäden, Degeneration, Verformung und Verkalkung des Klappenmaterials);
- c) die histologische Beurteilung allen thromboembolischen Materials, entzündlicher Reaktionen und/oder degenerativer Prozesse.

7.3.3 Untersuchungsbericht

Das Prüflaboratorium muss den Untersuchungsbericht erarbeiten, der eine summarische Beurteilung der im Ablauf der Untersuchung gewonnenen Daten enthalten muss. Im Untersuchungsbericht muss die vollständige Arbeitsvorschrift für die Studie enthalten sein. Alle aus der präklinischen Beurteilung in vivo gewonnenen Daten müssen in einen umfassenden Untersuchungsbericht eingearbeitet sein. Dies schließt die Ergebnisse von Prüfungen ein, die in Anhang G beschrieben sind.

Der Untersuchungsbericht muss enthalten:

- a) die Identität aller zur Implantation verwendeten Klappen (Produkt, Seriennummer sowie weitere geeignete Identifizierungsmerkmale für die Klappe);
- b) eine in die Einzelheiten gehende Beschreibung des verwendeten Tiermodells; die Begründung und Rechtfertigung für dessen Verwendung. Die Gesundheitsbeurteilung jedes Tiers vor dem Versuch einschließlich aller verabreichten Medikamente muss das Geschlecht und das Alter des Tiers bei der Implantation enthalten;
- c) die Beschreibung des Operationsverfahrens einschließlich Nahttechnik, Orientierung der Prüfklappe, Klappenposition und intraoperative Komplikationen;
- d) die Beschreibung des präoperativen und postoperativen Verlaufs bei jedem Tier einschließlich klinischer Beobachtungen und des klinischen Zustandes, der zur Verordnung jedes einzelnen Medikaments führte. Bei Anwendung einer Antikoagulantientherapie, die Überwachungsdaten für diese Behandlung [d. h. International Normalisierte Einheiten (INR)];
- e) alle wesentlichen Änderungen und Abweichungen von der Untersuchungsvorschrift;
- f) die Namen der Untersucher und deren Einrichtungen zusammen mit einer Angabe über die Erfahrungen des implantierenden Chirurgen und des Laboratoriums mit Herzklappenimplantationen und dem Umgang mit Tieren;
- g) eine Interpretation der Daten und eine Empfehlung hinsichtlich der klinischen Sicherheit und der Leistung der zu untersuchenden Herzklappenprothese.

Weitere Einzelheiten des Untersuchungsberichts hängen von der festgelegten Untersuchungsvorschrift ab.

Eine Anleitung zur Zusammenstellung des Untersuchungsberichts findet sich in Anhang G.

7.4 Klinische Prüfung

7.4.1 Prinzip

Es werden Daten über die Sicherheit und Leistung einer Herzklappenprothese unter normalen Anwendungsbedingungen am Menschen gewonnen; die Nebenwirkungen und die mit ihnen verbundenen Risiken der Implantation der Herzklappenprothese werden dokumentiert. In die klinische Prüfung müssen präoperative, perioperative und Nachuntersuchungsdaten einer festgelegten Anzahl von Patienten einbezogen werden; die Nachuntersuchungsdauer beträgt bei jedem Patienten mindestens ein Jahr, um statistische Begründungen für die Marktfreigabe der Herzklappenprothese zu liefern.

7.4.2 Allgemeines

Bei neuen Herzklappenkonstruktionen muss eine klinische Prüfung nach dieser Internationalen Norm durchgeführt werden. Bei Veränderungen einer vorhandenen Klappe muss auf der Grundlage einer Risikoanalyse, mit der die Veränderung bewertet wird, eine klinische Prüfung erwogen werden. Die klinische Prüfung ist nach ISO 14155-1 durchzuführen.