

DIN EN ISO 5840-3



ICS 11.040.40

**Herz- und Gefäßimplantate –
Herzklappenprothesen –
Teil 3: Durch minimal-invasive Methoden implantierter
Herzklappenersatz (ISO 5840-3:2013);
Deutsche Fassung EN ISO 5840-3:2013**

Cardiovascular implants –
Cardiac valve prostheses –
Part 3: Heart valve substitutes implanted by transcatheter techniques (ISO 5840-3:2013);
German version EN ISO 5840-3:2013

Implants cardiovasculaires –
Prothèses valvulaires –
Partie 3: Valves cardiaques de substitution implantées par des techniques transcathéter
(ISO 5840-3:2013);
Version allemande EN ISO 5840-3:2013

Gesamtumfang 122 Seiten

Normenausschuss Feinmechanik und Optik (NAFuO) im DIN

Nationales Vorwort

Dieses Dokument (EN ISO 5840-3:2013) wurde vom Technischen Komitee ISO/TC 150/SC 2 „Cardiovascular implants and extracorporeal systems“ (Sekretariat ANSI, USA) in Zusammenarbeit mit dem Technischen Komitee CEN/TC 285 „Nichtaktive chirurgische Implantate“ (Sekretariat DIN) erarbeitet.

Im DIN Deutsches Institut für Normung e. V. ist hierfür im Normenausschuss Feinmechanik und Optik (NAFuO) der NA 027-02-17-01 UA „Herz- und Gefäßimplantate“ zuständig.

Für die in diesem Dokument zitierten Internationalen und Europäischen Normen wird im Folgenden auf die entsprechenden Deutschen Normen hingewiesen:

ISO 61	siehe DIN EN ISO 61
ISO 178	siehe DIN EN ISO 178
ISO 527 (all parts)	siehe DIN EN ISO 527 (alle Teile)
ISO 604	siehe DIN EN ISO 604
ISO 1518 (all parts)	siehe DIN EN ISO 1518 (alle Teile)
ISO 3834-1	siehe DIN EN ISO 3834-1
ISO 3834-2	siehe DIN EN ISO 3834-2
ISO 3834-3	siehe DIN EN ISO 3834-3
ISO 3834-4	siehe DIN EN ISO 3834-4
ISO 5832-1	siehe DIN ISO 5832-1
ISO 5832-2	siehe DIN EN ISO 5832-2
ISO 5832-3	siehe DIN EN ISO 5832-3
ISO 5832-4	siehe DIN ISO 5832-4
ISO 5832-5	siehe DIN ISO 5832-5
ISO 5832-6	siehe DIN ISO 5832-6
ISO 5832-7	siehe DIN ISO 5832-7
ISO 5832-8	siehe DIN ISO 5832-8
ISO 6507-1	siehe DIN EN ISO 6507-1
ISO 6721-1	siehe DIN EN ISO 6721-1
ISO 6721-2	siehe DIN EN ISO 6721-2
ISO 8601	siehe DIN ISO 8601
ISO 10555-1	siehe DIN EN ISO 10555-1
ISO 10993-1	siehe DIN EN ISO 10993-1
ISO 10993-2	siehe DIN EN ISO 10993-2
ISO 11135-1	siehe DIN EN ISO 11135-1
ISO/TS 11135-2	siehe DIN ISO/TS 11135-2
ISO 11137-1	siehe DIN EN ISO 11137-1
ISO 11137-2	siehe DIN EN ISO 11137-2
ISO 11137-3	siehe DIN EN ISO 11137-3
ISO 11607-1	siehe DIN EN ISO 11607-1
ISO 11607-2	siehe DIN EN ISO 11607-2
ISO 13485	siehe DIN EN ISO 13485
ISO 13934-1	siehe DIN EN ISO 13934-1

ISO 13937-2	siehe DIN EN ISO 13937-2
ISO 14155	siehe DIN EN ISO 14155
ISO 14160	siehe DIN EN ISO 14160
ISO 14630	siehe DIN EN ISO 14630
ISO 14937	siehe DIN EN ISO 14937
ISO 14971	siehe DIN EN ISO 14971
ISO 22442-1	siehe DIN EN ISO 22442-1
ISO 22442-2	siehe DIN EN ISO 22442-2
ISO 22442-3	siehe DIN EN ISO 22442-3
ISO 25539-1	siehe DIN EN ISO 25539-1
ISO/IEC 17025	siehe DIN EN ISO/IEC 17025
IEC 62366	siehe DIN EN 62366, VDE 0750-241

Nationaler Anhang NA (informativ)

Literaturhinweise

DIN EN 62366, VDE 0750-241, *Medizinprodukte — Anwendung der Gebrauchstauglichkeit auf Medizinprodukte*

DIN EN ISO 61, *Kunststoffe — Bestimmung der scheinbaren Dichte von Formmassen, die nicht durch einen gegebenen Trichter abfließen können (Stopfdichte)*

DIN EN ISO 178, *Kunststoffe — Bestimmung der Biegeeigenschaften*

DIN EN ISO 527 (alle Teile), *Kunststoffe — Bestimmung der Zugeigenschaften*

DIN EN ISO 604, *Kunststoffe — Bestimmung von Druckeigenschaften*

DIN EN ISO 1518 (alle Teile), *Beschichtungsstoffe — Ritzprüfung*

DIN EN ISO 3834-1, *Qualitätsanforderungen für das Schmelzschweißen von metallischen Werkstoffen — Teil 1: Kriterien für die Auswahl der geeigneten Stufe der Qualitätsanforderungen*

DIN EN ISO 3834-2, *Qualitätsanforderungen für das Schmelzschweißen von metallischen Werkstoffen — Teil 2: Umfassende Qualitätsanforderungen*

DIN EN ISO 3834-3, *Qualitätsanforderungen für das Schmelzschweißen von metallischen Werkstoffen — Teil 3: Standard-Qualitätsanforderungen*

DIN EN ISO 3834-4, *Qualitätsanforderungen für das Schmelzschweißen von metallischen Werkstoffen — Teil 4: Elementare Qualitätsanforderungen*

DIN EN ISO 5832-2, *Chirurgische Implantate — Metallische Werkstoffe — Teil 2: Unlegiertes Titan*

DIN EN ISO 5832-3, *Chirurgische Implantate — Metallische Werkstoffe — Teil 3: Titan 6-Aluminium 4-Vanadium Knetlegierung*

DIN EN ISO 6507-1, *Metallische Werkstoffe — Härteprüfung nach Vickers — Teil 1: Prüfverfahren*

DIN EN ISO 6721-1, *Kunststoffe — Bestimmung dynamisch-mechanischer Eigenschaften — Teil 1: Allgemeine Grundlagen*

DIN EN ISO 6721-2, *Kunststoffe — Bestimmung dynamisch-mechanischer Eigenschaften — Teil 2: Torsionspendel-Verfahren*

DIN EN ISO 10555-1, *Sterile intravaskuläre Katheter zur einmaligen Verwendung — Teil 1: Allgemeine Anforderungen*

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

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

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

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

DIN EN ISO 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*

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

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

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

DIN EN ISO 13934-1, *Textilien — Zugeigenschaften von textilen Flächengebilden — Teil 1: Bestimmung der Höchstzugkraft und Höchstzugkraft-Dehnung mit dem Streifen-Zugversuch*

DIN EN ISO 13937-2, *Textilien — Weiterreißigenschaften von textilen Flächengebilden — Teil 2: Bestimmung der Weiterreißkraft mit dem Schenkel-Weiterreißversuch*

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

DIN EN ISO 14160, *Sterilisation von Produkten für die Gesundheitsfürsorge — Flüssige chemische Sterilisiermittel für Medizinprodukte für den einmaligen Gebrauch, bei denen tierische Gewebe und deren Derivate verwendet werden — Anforderungen an die Charakterisierung, Entwicklung, Validierung und Lenkung der Anwendung eines Sterilisationsverfahrens für Medizinprodukte*

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

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

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

DIN EN ISO 22442-1, *Tierische Gewebe und deren Derivate, die zur Herstellung von Medizinprodukten eingesetzt werden — Teil 1: Anwendung des Risikomanagements*

DIN EN ISO 22442-2, *Tierische Gewebe und deren Derivate, die zur Herstellung von Medizinprodukten eingesetzt werden — Teil 2: Kontrollen der Beschaffung, Materialgewinnung und Handhabung*

DIN EN ISO 22442-3, *Tierische Gewebe und deren Derivate, die zur Herstellung von Medizinprodukten eingesetzt werden — Teil 3: Validierung der Eliminierung und/oder Inaktivierung von Viren und Erregern der übertragbaren spongiosen Enzephalopathie (TSE)*

DIN EN ISO 25539-1, *Kardiovaskuläre Implantate — Endovaskuläre Implantate — Teil 1: Endovaskuläre Prothesen*

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

DIN ISO 5832-1, *Chirurgische Implantate — Metallische Werkstoffe — Teil 1: Nichtrostender Stahl*

DIN ISO 5832-4, *Chirurgische Implantate — Metallische Werkstoffe — Teil 4: Kobalt-Chrom-Molybdän-Gusslegierung*

DIN ISO 5832-5, *Chirurgische Implantate — Metallische Werkstoff — Teil 5: Kobalt-Chrom-Wolfram-Nickel-Schmiedelegerung*

DIN ISO 5832-6, *Chirurgische Implantate — Metallische Werkstoffe — Teil 6: Kobalt-Nickel-Chrom-Molybdän-Schmiedelegerung*

DIN ISO 5832-7, *Chirurgische Implantate — Metallische Werkstoffe — Teil 7: Schmiedbare und kaltumformbare Cobalt-Chrom-Nickel-Molybdän-Eisenlegierung*

DIN ISO 5832-8, *Chirurgische Implantate — Metallische Werkstoffe — Teil 8: Kobalt-Nickel-Chrom-Molybdän-Wolfram-Eisen-Schmiedelegerung*

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

DIN ISO/TS 11135-2, *Sterilisation von Produkten für die Gesundheitsfürsorge — Ethylenoxid — Teil 2: Leitfaden zur Anwendung von ISO 11135-1*

Deutsche Fassung

Herz- und Gefäßimplantate - Herzklappenprothesen - Teil 3:
Durch minimal-invasive Methoden implantierter
Herzklappenersatz (ISO 5840-3:2013)

Cardiovascular implants - Cardiac valve prostheses -
Part 3: Heart valve substitutes implanted by transcatheter
techniques (ISO 5840-3:2013)

Implants cardiovasculaires - Prothèses valvulaires -
Partie 3: Valves cardiaques de substitution implantées par
des techniques transcathéter (ISO 5840-3:2013)

Diese Europäische Norm wurde vom CEN am 21. Januar 2013 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-CENELEC oder bei jedem CEN-Mitglied auf Anfrage erhältlich.

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

CEN-Mitglieder sind die nationalen Normungsinstitute von Belgien, Bulgarien, Dänemark, Deutschland, der ehemaligen jugoslawischen Republik Mazedonien, Estland, Finnland, Frankreich, Griechenland, Irland, Island, Italien, Kroatien, Lettland, Litauen, Luxemburg, Malta, den Niederlanden, Norwegen, Österreich, Polen, Portugal, Rumänien, Schweden, der Schweiz, 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

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

Inhalt

	Seite
Vorwort	5
Einleitung.....	6
1 Anwendungsbereich	7
2 Normative Verweisungen	7
3 Begriffe	8
4 Abkürzungen	16
5 Grundlegende Anforderungen	16
6 Beschreibung des Implantats.....	16
6.1 Vorgesehene Verwendung.....	16
6.2 Eingaben in Bezug auf das Design	16
6.2.1 Funktionsbezogene Spezifikation	16
6.2.2 Leistungsspezifikation	19
6.2.3 Implantationsverfahren	20
6.2.4 Verpackung, Kennzeichnung und Sterilisation	20
6.3 Ergebnisdaten des Designs.....	20
6.4 Umsetzung der Auslegung (Prüfung/Validierung der Herstellung).....	20
6.5 Risikomanagement	21
7 Designprüfung und Analyse/Validierung des Designs.....	21
7.1 Allgemeine Anforderungen.....	21
7.2 <i>In-vitro</i> -Beurteilung.....	21
7.2.1 Prüfbedingungen, Auswahl der Proben und Anforderungen an die Berichterstattung.....	21
7.2.2 Beurteilung der Werkstoffeigenschaften	22
7.2.3 Beurteilung der hydrodynamischen Leistung des Implantats.....	23
7.2.4 Beurteilung der strukturellen Leistung	25
7.2.5 Zusätzliche Anforderungen an die Bewertung des Implantatdesigns	27
7.2.6 Anforderungen an die Bewertung des Einführsystemdesigns.....	28
7.2.7 Designspezifische Prüfung.....	30
7.2.8 Sichtbarkeit	30
7.2.9 Simulierter Einsatz.....	30
7.2.10 Menschliche Faktoren/Beurteilung der Gebrauchstauglichkeit	30
7.3 Präklinische Bewertung <i>in vivo</i>	31
7.3.1 Gesamtanforderungen	31
7.3.2 Verfahren	32
7.3.3 Prüfbericht.....	33
7.4 Klinische Prüfung	34
7.4.1 Allgemeines.....	34
7.4.2 Statistische Überlegungen	35
7.4.3 Verteilung der Probanden und Untersuchenden.....	36
7.4.4 Stichprobenumfang	36
7.4.5 Eingangskriterien.....	36
7.4.6 Dauer der Studie	36
7.4.7 Anforderungen an die klinischen Daten.....	36
7.4.8 Bericht über die klinische Prüfung	38
Anhang A (informativ) Begründung für die Festlegungen dieser Internationalen Norm.....	40
Anhang B (informativ) Beispiele für Transkatheter-Herzklappenersatz, Komponenten und Einführsysteme	43
Anhang C (normativ) Verpackung	48
Anhang D (normativ) Produktkennzeichnung, Gebrauchsanweisung und Schulung	49

Anhang E (normativ) Sterilisation	52
Anhang F (informativ) Beschreibung der Klappe	53
Anhang G (informativ) Gefährdungen bei Transkatheter-Herzklappenersatz, damit zusammenhängende Versagensmodi und Bewertungsverfahren	55
Anhang H (informativ) Leitlinien für die <i>In-vitro</i>-Prüfung an pädiatrischen Implantaten	61
Anhang I (informativ) Statistische Verfahren bei der Anwendung von Leistungskriterien	66
Anhang J (informativ) Beispiele und Definitionen einiger physikalischer und Werkstoffeigenschaften von Transkatheter-Herzklappenersatz und dessen Bauteilen.....	67
Anhang K (informativ) Beispiele anwendbarer Normen zur Prüfung von Werkstoffen und Bauteilen von Transkatheter-Herzklappenersatz	79
Anhang L (informativ) Mechanische Eigenschaften der Stützstruktur-Werkstoffe vor und nach der Konditionierung	85
Anhang M (informativ) Beurteilung der Korrosion	86
Anhang N (informativ) Leitlinien zur Verifizierung des hydrodynamischen Verhaltens	89
Anhang O (informativ) Prüfung der Dauerhaltbarkeit	93
Anhang P (informativ) Beurteilung der Ermüdungseigenschaften.....	95
Anhang Q (informativ) Präklinische <i>In-vivo</i>-Bewertung	102
Anhang R (normativ) Klassifizierung der unerwünschten Ereignisse während der klinischen Prüfung	105
Anhang S (informativ) Arbeitsvorschrift für die Echokardiographie.....	111
Anhang ZA (informativ) Zusammenhang zwischen dieser Europäischen Norm und den grundlegenden Anforderungen der EU-Richtlinie 93/42/EWG.....	114
Literaturhinweise	115

Bilder

Bild 1 — Schematische Darstellung der Durchfluss-Wellenform und der Regurgitationsvolumina für einen Zyklus	10
Bild 2 — Schematische Darstellung der positiven Druckperiode eines aortalen Vorwärtsflussintervalls	14
Bild B.1 — Beispiel A	43
Bild B.2 — Beispiel B	43
Bild B.3 — Beispiel C	44
Bild B.4 — Beispiel D	44
Bild B.5 — Beispiel E	45
Bild B.6 — Beispiel F.....	45
Bild B.7 — Beispiel G	46
Bild B.8 — Beispiel H	46
Bild B.9 — Beispiel I	46
Bild B.10 — Beispiel J.....	47
Bild B.11 — Beispiel K	47
Bild J.1 — Beispiel eines DKK-Diagramms für eine Nickel-Titan-Legierung mit einstufigem Übergang	73
Bild J.2 — Typische Spannungs-/Dehnungs-Kurve von superelastischem (SE-)Nitinol mit Angabe verschiedener in den Bericht aufzunehmender Parameter	75

Bild J.3 — Kraft-Durchmesser-Kurve einer superelastischen (SE-)Nitinolstützstruktur mit chronischer auswärts gerichteter Kraft (COF) und radialer Widerstandskraft (RRF).	77
Bild P.1 — Beispiel einer schematischen Darstellung einer Beurteilung der Ermüdungseigenschaften der tragenden Bauteile mit dem Ansatz der Spannungs- oder Dehnungslebensdauer	95
Tabellen	
Tabelle 1 — Funktionsumgebung des Herzklappenersatzes für die linke Herzseite — Erwachsenenpopulation	17
Tabelle 2 — Funktionsumgebung des Herzklappenersatzes für die rechte Herzseite — Erwachsenenpopulation	18
Tabelle 3 — Mindestanforderungen an die Implantatleistung, Aorta	24
Tabelle 4 — Mindestanforderungen an die Implantatleistung, Mitral	24
Tabelle G.1 — Gefährdungen bei Transkatheter-Herzklappenersatz, damit zusammenhängende Versagensmodi und Bewertungsverfahren	55
Tabelle H.1 — Pädiatrische Definitionen	61
Tabelle H.2 — Prüfbedingungen mit pulsierendem Durchfluss: linke Seite	62
Tabelle H.3 — Prüfbedingungen mit pulsierendem Durchfluss: rechte Seite	62
Tabelle H.4 — Bedingungen mit stationärem rückwärts wirkendem Druck und stationärem Vorwärtsfluss: linke Seite	63
Tabelle H.5 — Bedingungen mit stationärem rückwärts wirkendem Druck und stationärem Vorwärtsfluss: rechte Seite	63
Tabelle H.6 — Prüfbedingungen für die AWT: linke Seite	64
Tabelle H.7 — Prüfbedingungen für die AWT: rechte Seite	64
Tabelle H.8 — Bedingungen der FEA/Lebensdaueranalyse: linke Seite	65
Tabelle H.9 — Bedingungen der FEA/Lebensdaueranalyse: rechte Seite	65
Tabelle Q.1 — Bewertungsbeispiele	102
Tabelle R.1 — Beispiele unerwünschter Ereignisse mit der jeweils zugeordneten Klassifizierung des Schweregrads	109
Tabelle ZA.1 — Zusammenhang zwischen dieser Europäischen Norm und der Richtlinie 93/42/EWG	114

Vorwort

Dieses Dokument (EN ISO 5840-3:2013) 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 vom DIN gehalten wird.

Diese Europäische Norm muss den Status einer nationalen Norm erhalten, entweder durch Veröffentlichung eines identischen Textes oder durch Anerkennung bis September 2013, und etwaige entgegenstehende nationale Normen müssen bis September 2013 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 wurde unter einem Mandat erarbeitet, das die Europäische Kommission und die Europäische Freihandelszone dem CEN erteilt haben, und unterstützt grundlegende Anforderungen der EU-Richtlinien.

Zum Zusammenhang mit EU-Richtlinien siehe informativen 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, die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien, Estland, Finnland, Frankreich, Griechenland, Irland, Island, Italien, Kroatien, Lettland, Litauen, Luxemburg, Malta, Niederlande, Norwegen, Österreich, Polen, Portugal, Rumänien, Schweden, Schweiz, Slowakei, Slowenien, Spanien, Tschechische Republik, Ungarn, Vereinigtes Königreich und Zypern.

Anerkennungsnotiz

Der Text von ISO 5840-3:2013 wurde vom CEN als EN ISO 5840-3:2013 ohne irgendeine Abänderung genehmigt.

Einleitung

Kein Herzklappenersatz ist ideal. Daher wurde durch eine Gruppe von Ingenieuren, Wissenschaftlern und klinischen Ärzten, die sich der mit dem Herzklappenersatz und dessen Entwicklung im Zusammenhang stehenden Probleme wohl bewusst sind, dieser Teil der ISO 5840 erarbeitet. In Bezug auf verschiedene Gebiete wurden die Bestimmungen dieser Teil der ISO 5840 absichtlich nur teilweise definiert, um Entwicklung und Innovationen nicht zu hemmen. Dieser Teil der ISO 5840 legt Prüfarten, Prüfverfahren und Anforderungen an die Prüfeinrichtung fest. Sie erfordert die Dokumentation der Prüfverfahren und Ergebnisse. Dieser Teil der ISO 5840 behandelt diejenigen Bereiche, die eine angemessene Verringerung der mit dem Implantat verbundenen Risiken für Patienten und sonstige Anwender der Implantate sicherstellen, die Qualitätssicherung erleichtern, dem Herzchirurgen und dem Kardiologen bei der Auswahl eines Herzklappenersatzes Hilfe leisten und sicherstellen, dass das Produkt in einer zweckentsprechenden Form vorliegt. Die Norm unterstreicht die Notwendigkeit der Festlegung von Arten der *In-vitro*-Prüfung sowie der präklinischen *In-vivo*- und klinischen Bewertungen sowie der Berichterstattung über alle *In-vitro*, präklinischen *In-vivo*- und klinischen Bewertungen. Sie beschreibt die Kennzeichnung und Verpackung des Implantats. Die Ziele eines derartigen Prozesses, der *In-vitro*-, präklinische *In-vivo*- und klinische Bewertungen einschließt, sind die Erläuterung der erforderlichen Verfahren vor der Freigabe für den Markt sowie die Ermöglichung der raschen Identifikation und Beherrschung jeglicher Folgeprobleme.

Hinsichtlich der *In-vitro*-Prüfung und der entsprechenden Berichterstattung behandelt dieser Teil der ISO 5840 neben der grundlegenden Werkstoffprüfung auf die mechanischen, physikalischen, chemischen und Biokompatibilitätsmerkmale auch wichtige Merkmale bezüglich der Hydrodynamik und Dauerhaltbarkeit von Transkatheter-Herzklappenersatz und von dessen Einführsystemen. Dieser Teil der ISO 5840 legt nicht die genauen Verfahren für die Prüfung der Hydrodynamik und der Dauerhaltbarkeit fest, enthält jedoch Leitlinien für die Prüfeinrichtung.

Dieser Teil der ISO 5840 sollte in dem Maße überarbeitet, aktualisiert und geändert werden, wie sich das Wissen und die Praktiken auf dem Gebiet der Technologie des Herzklappenersatzes verbessern.

Dieser Teil der ISO 5840 ist in Verbindung mit ISO 5840:2005 anzuwenden, welche in Zukunft durch ISO 5840-1 ersetzt werden wird.

1 Anwendungsbereich

Dieser Teil von ISO 5840 umreißt eine Herangehensweise zur Überprüfung/Validierung des Designs und der Herstellung eines Transkatheter-Herzklappenersatzes auf der Grundlage des Risikomanagements. Die Auswahl der geeigneten Prüfungen und Verfahren der Überprüfung/Validierung muss sich aus der Risikobeurteilung ableiten. Zu diesen Prüfungen können solche zur Beurteilung der physikalischen, chemischen, biologischen und mechanischen Eigenschaften eines Herzklappenersatzes und von dessen Werkstoffen und Bauteilen gehören. Diese Prüfungen können auch die präklinische *In-vivo*- und die klinische Bewertung des fertigen Herzklappenersatzes einschließen.

Dieser Teil von ISO 5840 legt Betriebsbedingungen und Leistungskriterien für Transkatheter-Herzklappenersatz fest, sofern angemessene wissenschaftliche und/oder klinische Nachweise für deren Begründung vorliegen.

Dieser Teil von ISO 5840 ist auf alle Medizinprodukte anwendbar, die für die Implantation im menschlichen Herzen als Transkatheter-Herzklappenersatz vorgesehen sind.

Dieser Teil von ISO 5840 ist sowohl auf neu entwickelten als auch auf veränderten Transkatheter-Herzklappenersatz und dessen Zubehörteile anwendbar, sie gilt darüber hinaus für die Verpackung und die für die Implantation und Bestimmung der geeigneten Größe des zu implantierenden Herzklappenersatzes erforderliche Kennzeichnung.

Dieser Teil von ISO 5840 schließt Herzklappenersatz aus, der für die Implantation in künstlichen Herzen oder herzunterstützenden Geräten ausgelegt ist.

In diesem Teil von ISO 5840 sind Anforderungen an Klappe-in-Klappe-Konfigurationen sowie Homografte nicht spezifisch festgelegt.

In diesem Teil von ISO 5840 wird nicht-herkömmlicher chirurgisch implantierter Herzklappenersatz (z.B. nahtlos) nicht speziell angesprochen. Bei diesen Geräten könnten die Anforderungen sowohl dieser Norm als auch ISO 5840:2005 von Bedeutung sein und sollten berücksichtigt werden.

ANMERKUNG Eine Begründung für die Festlegungen dieses Teils von ISO 5840 wird in Anhang A gegeben.

2 Normative Verweisungen

Die folgenden Dokumente, die in diesem Dokument teilweise oder als Ganzes zitiert werden, sind für die Anwendung dieses Dokuments erforderlich. Bei datierten Verweisungen gilt nur die in Bezug genommene Ausgabe. Bei undatierten Verweisungen gilt die letzte Ausgabe des in Bezug genommenen Dokuments (einschließlich aller Änderungen).

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

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

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

ISO/TS 11135-2, *Sterilization of health care products — Ethylene oxide — Part 2: Guidance on the application of ISO 11135-1*

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

ISO 11137-2, *Sterilization of health care products — Radiation — Part 2: Establishing the sterilization dose*

ISO 11137-3, *Sterilization of health care products — Radiation — Part 3: Guidance on dosimetric aspects*

ISO 11607-1, *Packaging for terminally sterilized medical devices — Part 1: Requirements for materials, sterile barrier systems and packaging systems*

ISO 11607-2, *Packaging for terminally sterilized medical devices — Part 2: Validation requirements for forming, sealing and assembly processes*

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

ISO 14160, *Sterilization of health care products — Liquid chemical sterilizing agents for single-use medical devices utilizing animal tissues and their derivatives — Requirements for characterization, development, validation and routine control of a sterilization process for medical devices*

ISO 14630:2012, *Non-active surgical implants — General requirements*

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

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

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

ISO 22442-1, *Medical devices utilizing animal tissues and their derivatives — Part 1: Application of risk management*

ISO 22442-2, *Medical devices utilizing animal tissues and their derivatives — Part 2: Controls on sourcing, collection and handling*

ISO 22442-3, *Medical devices utilizing animal tissues and their derivatives — Part 3: Validation of the elimination and/or inactivation of viruses and transmissible spongiform encephalopathy (TSE) agents*

ISO/IEC 17025, *General requirements for the competence of testing and calibration laboratories*

IEC 62366, *Medical devices — Application of usability engineering to medical devices*

ASTM F2052, *Standard test method for measurement of magnetically induced displacement force on medical devices in the magnetic resonance environment*

ASTM F2503, *Standard practice for marking medical devices and other items for safety in the magnetic resonance environment*

ASTM F2213, *Standard test method for measurement of magnetically induced torque on medical devices in the magnetic resonance environment*

ASTM F2182, *Standard test method for measurement of radio frequency induced heating near passive implants during magnetic resonance imaging*

ASTM F2119, *Standard test method for evaluation of MR image artifacts from passive implants*

3 Begriffe

Für die Anwendung dieses Dokuments gelten die folgenden Begriffe.

ANMERKUNG Weitere Definitionen befinden sich in den informativen Anhängen.

3.1
Zubehörteile
produktspezifische Werkzeuge, die unterstützend für die Implantation des Transkatheter-Herzklappenersatzes erforderlich sind

3.2

unerwünschtes Ereignis

AE (en: adverse event)

Auftreten eines ungünstigen medizinischen Phänomens bei einem Studienteilnehmer, das nicht notwendigerweise einen kausalen Zusammenhang mit der in der Studie untersuchten Behandlung haben muss

Anmerkung 1 zum Begriff: Bei einem AE kann es sich um ein(e) ungünstige(s) und unbeabsichtigte(s) Anzeichen (einschließlich eines anomalen Laborbefunds), Symptom oder Erkrankung handeln, das/die temporär oder dauerhaft sein und mit der Implantation der Klappenprothese oder dem Verfahren im Zusammenhang stehen kann, dies jedoch nicht muss.

3.3

diastolischer arterieller Enddruck

Mindestwert des arteriellen Drucks während der Diastole

3.4

systolischer arterieller Spitzendruck

Höchstwert des arteriellen Drucks während der Systole

3.5

rückwärts wirkender Druck

Differenzdruck über die Klappe im geschlossenen Zustand

3.6

Körperfläche

A_{bs}

Gesamtoberflächeninhalt (m^2) des menschlichen Körpers

Anmerkung 1 zum Begriff: Diese Fläche kann als Quadratwurzel des Produkts aus dem Gewicht, in kg, und der Höhe, in cm, geteilt durch 3 600, berechnet werden (Mosteller-Formel) (siehe Literaturhinweis [12]).

3.7

Herzindex

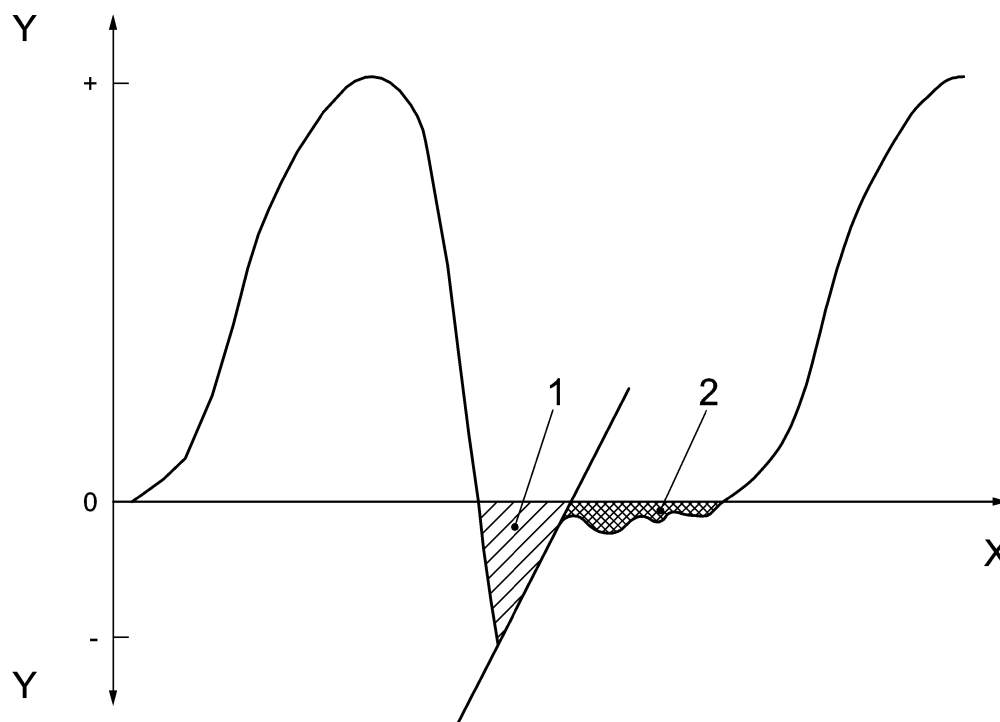
Herzminutenvolumen ($CO, l/min$), geteilt durch die Körperoberfläche (A_{bs}, m^2), mit den Einheiten $l/min/m^2$

3.8

Schließvolumen

Anteil des Regurgitationsvolumens im Zusammenhang mit der Dynamik des Schließvorgangs der Klappe während eines einzigen Arbeitsspiels

Anmerkung 1 zum Begriff: Siehe Bild 1.



Legende

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

Bild 1 — Schematische Darstellung der Durchfluss-Wellenform und der Regurgitationsvolumina für einen Zyklus

3.9

Beschichtung

dünnschichtiges Material, das auf ein Element des Herzklappenersatzes aufgebracht wird, um dessen physikalische oder chemische Eigenschaften zu verändern

3.10

Nachgiebigkeit

Zusammenhang zwischen der Änderung im Durchmesser und der Änderung des Drucks bei einer verformbaren röhrenförmigen Struktur (z. B. Klappenring, Aorta, Conduit), in diesem Teil von ISO 5840 wie folgt definiert:

$$C = 100\% \times \frac{(r_2 - r_1) \times 100}{r_1 \times (p_2 - p_1)}$$

Dabei ist

C die Nachgiebigkeit, mit den Einheiten % Radiusänderung/100 mmHg;

p_1 der diastolische Druck, in mmHg;

p_2 der systolische Druck, in mmHg;

r_1 der Innenradius bei p_1 , in Millimeter;

r_2 der Innenradius bei p_2 , in Millimeter;

Anmerkung 1 zum Begriff: Siehe ISO 25539-1.

3.11

Verbindungsmaterialien

Materialien wie eine Naht-, Klebe- oder Schweißverbindung, die für das Zusammenfügen der Bauteile eines Herzklappenersatzes verwendet und so Bestandteil des Implantats werden

Anmerkung 1 zum Begriff: Siehe Beispiele in Anhang B.

3.12

Zyklus

ein vollständiger Durchlauf der Aktion des Herzklappenersatzes unter pulsierendem Durchflussbedingungen

3.13

Pumpfrequenz

Anzahl vollständiger Zyklen pro Zeiteinheit, normalerweise als Zyklus je Minute ausgedrückt (Zyklen/min)

3.14

Einführzugang

zur Einführung des Implantats an die Implantationsstelle genutzter anatomischer Zugang (z. B. transfemoral, transapikal, transeptal)

3.15

Einführsystem

Katheter oder sonstiges produktspezifisches System, das zum Einführen des Implantats an die Implantationsstelle genutzt wird

3.16

Durchmesser der entfalteten Klappe

Außendurchmesser [mm] des implantierbaren Produkts im an der Ziel-Implantationsstelle entfalteten Zustand bei einer idealen kreisförmigen Konfiguration

3.17

Implantatembolisierung

Verlagerung aus der vorgesehenen und dokumentierten ursprünglichen Position an eine nicht vorgesehene und therapeutisch nicht wirksame Stelle

3.18

Implantatversagen

Unfähigkeit eines Implantats, seine vorgesehene Funktion auszuführen, die ausreicht, um eine Gefährdung zu verursachen

3.19

Implantatmigration

feststellbare Bewegung oder Verschiebung des Implantats gegenüber der ursprünglichen Position an der Implantationsstelle ohne Embolisierung

3.20

effektive Klappenöffnungsfläche

EOA

aus Daten über Durchfluss und Druck oder Geschwindigkeit abgeleitete Öffnungsfläche

3.21

Versagensmodus

Mechanismus des Geräteversagens

Anmerkung 1 zum Begriff: Beispiele für Versagensmodi sind katastrophaler Bruch des Traggerüsts, Verkalkung und Vorfälle (Prolapse).

3.22

Nachuntersuchung

fortgesetzte Beurteilung von Patienten, denen ein Herzklappenersatz implantiert wurde

3.23

Volumen des Vorwärtsflusses

während eines Arbeitsspiels in Vorwärtsrichtung durch den Prüf-Herzklappenersatz ausgestoßener Volumenfluss

3.24

Bruch

Auseinanderbrechen eines beliebigen zuvor intakten Teils des Transkatheter-Herzklappenersatz unter der Einwirkung einer aufgetragenen Spannung oder Dehnung

3.25

Herzklappenersatz

Implantat zum Ersatz der Funktion einer natürlichen Herzklappe

Anmerkung 1 zum Begriff: Siehe Beispiele in Anhang B.

3.26

Abbildungswerkzeug

Abbildungsverfahren, das dazu dient, die Einführung und/oder Rückholung des Implantats an der Ziel-Implantationsstelle zu erleichtern, sowie dazu, die Leistung der Klappe nach der Implantation zu beurteilen

3.27

Implantationsstelle

vorgesehene Entfaltungsposition des Transkatheter-Herzklappenersatzes

3.28

vorgesehene Verwendung

Nutzung eines Implantats, eines Prozesses oder einer Dienstleistung entsprechend den vom Hersteller bereitgestellten Spezifikationen, Anweisungen und Informationen

3.29

Leckvolumen

Komponente des Regurgitationsvolumens im Zusammenhang mit der Leckage während der geschlossenen Phase einer Klappe während eines einzigen Arbeitsspiels; Summe des Leckvolumens über die Klappe und des paravalvulären Leckvolumens

Anmerkung 1 zum Begriff: Der Abgrenzungspunkt zwischen Schließ- und Leckvolumen wird auf der Grundlage eines definierten und angegebenen Kriteriums gewonnen (die in Bild 1 gezeigte lineare Extrapolation stellt lediglich ein Beispiel dar).

Anmerkung 2 zum Begriff: siehe Bild 1.

3.30

mittlerer arterieller Druck

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

3.31

mittlere Druckdifferenz

auf den Zeitdurchschnitt berechnetes arithmetisches Mittel der Druckdifferenz über den Herzklappenersatz während der Vorwärtsflussphase des Arbeitsspiels

3.32

nichtstrukturelle Fehlfunktion der Klappe

nicht auf inneren Eigenschaften des Transkatheter-Herzklappenersatzes beruhende Anomalie, die zu einer Fehlfunktion der Klappe führt (Stenose, Regurgitation oder beides)

3.33

Schließkörper/Flügel

Bauteil, das einen Blutrückfluss verhindert

Anmerkung 1 zum Begriff: Siehe Beispiele in Anhang B.

3.34

paravalvuläres Leckvolumen

Komponente des Leckvolumens im Zusammenhang mit der Leckage um den geschlossenen Herzklappenersatz während eines einzelnen Arbeitsspiels

3.35

Bezugsklappe

Herzklappenersatz mit bekannter klinischer Geschichte, der für präklinische und klinische Vergleichsbewertungen herangezogen wird

3.36

Regurgitationsfraktion

Regurgitationsvolumen, angegeben als Prozentsatz des Volumens des Vorwärtsflusses

3.37

Regurgitationsvolumen

während eines Arbeitsspiels in umgekehrter Richtung durch den Herzklappenersatz fließendes Flüssigkeitsvolumen; Summe aus Schließ- und Leckvolumen

Anmerkung 1 zum Begriff: Siehe Bild 1.

3.38

Neuplatzierung

Änderung der Implantationsstelle eines teilweise oder vollständig entfalteten Transkatheter-Herzklappenersatzes mithilfe einer Transkatheter-Methode, die möglicherweise das vollständige oder teilweise Wiederergreifen des Implantats erfordert

3.39

Rückholung

Entfernung eines teilweise oder vollständig entfalteten Transkatheter-Herzklappenersatzes mithilfe einer Transkatheter-Methode

3.40

Risiko

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

Anmerkung 1 zum Begriff: Übernommen aus ISO 14971.

3.41

Risikoanalyse

systematische Verwendung verfügbarer Informationen zur Identifizierung von Gefährdungen und zur Abschätzung der damit verbundenen Risiken

Anmerkung 1 zum Begriff: Übernommen aus ISO 14971.

3.42

Risikobeurteilung

Gesamtprozess, der eine Risikoanalyse und eine Risikobewertung umfasst

Anmerkung 1 zum Begriff: Übernommen aus ISO 14971.

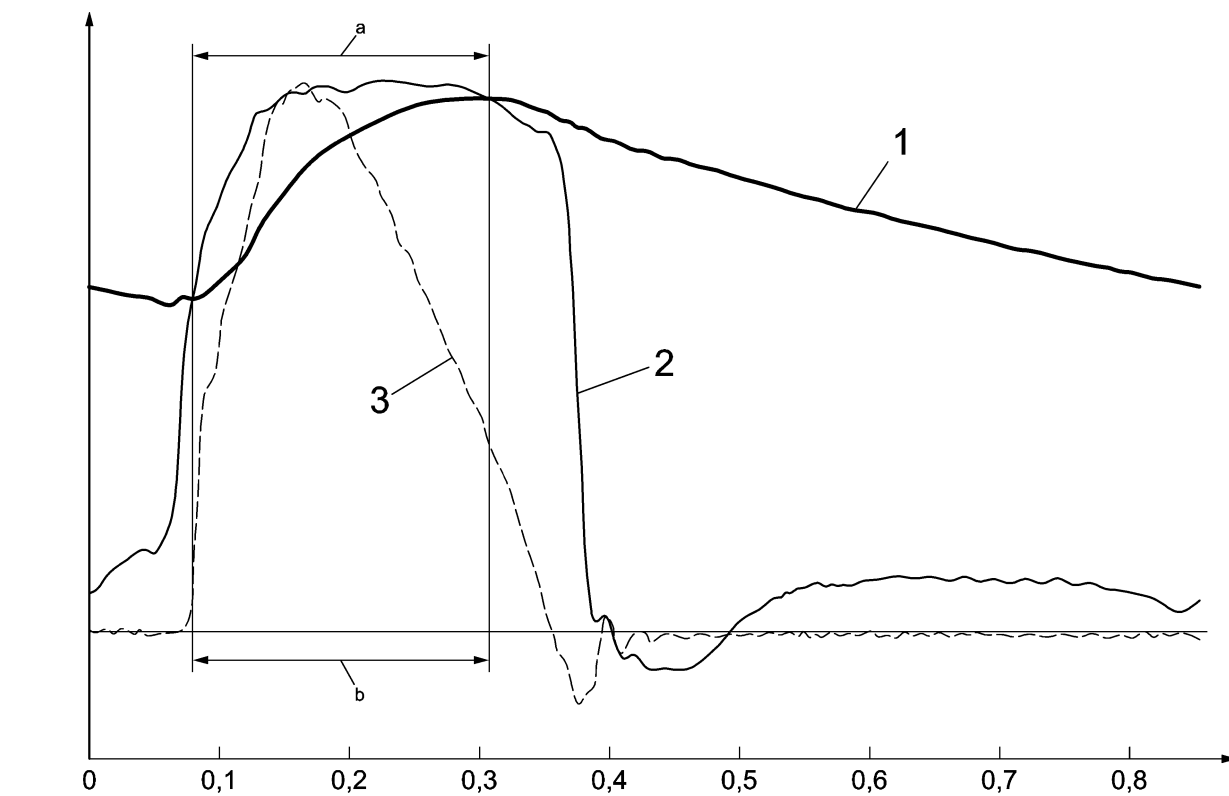
3.43

Effektivwert des Vorwärtsflusses

RMS des Vorwärtsflusses (en: root mean square)

Quadratwurzel des Integrals der Wellenform des Volumenflusses zum Quadrat während des Intervalls mit positiver Druckdifferenz der Vorwärtsflussphase zur Berechnung der AEO

Anmerkung 1 zum Begriff: Siehe Bild 2.



Legende

- 1 Aortendruck
- 2 Druck in der linken Herzkammer
- 3 Aortenfluss
- a Positiver Druckbereich
- b Q_{rms} Bereich

Bild 2 — Schematische Darstellung der positiven Druckperiode eines aortalen Vorwärtsflussintervalls

3.44

Sicherheit

Freiheit von nicht annehmbaren Risiken

Anmerkung 1 zum Begriff: Übernommen aus ISO 14971.

3.45

Schweregrad

Maß der möglichen Auswirkungen einer Gefährdung

Anmerkung 1 zum Begriff: Übernommen aus ISO 14971.

3.46

Sonderprozesse

Prozesse, für die das Produkt nicht durch Inspektion oder Prüfung vollständig verifiziert werden kann

3.47

Sterilitätssicherheitsniveau

SAL (en: sterility assurance level)

Wahrscheinlichkeit dafür, dass ein einzelner lebensfähiger Mikroorganismus nach der Sterilisation auf einem Gegenstand vorhanden ist

Anmerkung 1 zum Begriff: Der Begriff SAL weist einen quantitativen Wert auf, im Allgemeinen 10⁻⁶. Ein Wert 10⁻³ dieser quantitative Wert auf die Sterilitätssicherung angewendet, weist ein SAL von 10⁻⁶ einen geringeren Wert auf, bietet jedoch eine höhere Sterilitätssicherung als ein SAL von 10⁻³.

[ISO/TS 11139, Begriff 2.46]

3.48

Sterilisation

validierter Prozess zur Befreiung eines Produkts von lebensfähigen Mikroorganismen

Anmerkung 1 zum Begriff: Während eines Sterilisationsprozesses ist die Art der mikrobiologischen Inaktivierung exponentiell; deshalb kann das Überleben eines Mikroorganismus auf einem Einzelgegenstand als Wahrscheinlichkeit angegeben werden. Obgleich diese Wahrscheinlichkeit auf eine sehr kleine Zahl verringert werden kann, kann sie niemals auf null reduziert werden.

Anmerkung 2 zum Begriff: Siehe Sterilitätssicherheitsniveau (3.47).

Anmerkung 3 zum Begriff: Angepasst aus ISO/TS 11139.

3.49

Versagen von tragenden Bauteilen

Verringerung der strukturellen Unversehrtheit der Stützstruktur (z. B. Strebenbrüche), die dazu führt, dass die funktionelle Leistung des Implantats nicht mehr annehmbar ist und/oder die zu unerwünschten Ereignissen führt

3.50

strukturelle Fehlfunktion der Klappe

auf inneren Eigenschaften des Transkatheter-Herzklappenersatzes beruhende strukturelle Anomalie, die zu einer Fehlfunktion der Klappe führt (Stenose und/oder Regurgitation über die Klappe und/oder paravalvuläre Regurgitation)

3.51

Stützstruktur

Teil des Transkatheter-Herzklappenersatzes, der Lasten zwischen Schließkörper und Implantationsstelle überträgt und das Produkt an der Implantationsstelle verankert

3.52

chirurgisch implantierter Herzklappenersatz

Herzklappenersatz, der allgemein zur Implantierung direkte Sichtbarkeit und einen kardiopulmonären Bypass erfordert

3.53

Transkatheter-Herzklappenersatz

Herzklappenersatz, der auf eine Weise implantiert wird, die im Allgemeinen keine direkte Visualisierung umfasst, bei der das Herz jedoch im Allgemeinen schlägt

3.54

Transkatheter-Herzklappensystem

implantierbares Produkt sowie dessen Einführsystem, Zubehörteile, Verpackung, Kennzeichnung und Anweisungen

3.55

Leckvolumen über die Klappe

Komponente des Leckvolumens im Zusammenhang mit der Leckage durch die geschlossene Herzklappe während eines einzelnen Zyklus

3.56

Gebrauchstauglichkeit

Merkmal der Anwenderschnittstelle, aus dem sich Wirksamkeit, Effizienz, Leichtigkeit des Lernens durch die Anwender und Anwenderzufriedenheit ergeben

3.57

Beladung mit der Klappe

Prozess der Befestigung oder Anbringung eines Transkatheter-Herzklappenersatzes an einem Einführsystem und des Zusammenfaltens der Klappe (z. B. Durchmesser verringern) zum Zwecke des Einbringens über das Einführsystem (z. B. Katheter); wird entweder während der Herstellung oder in der Klinik vorgenommen

4 Abkürzungen

Für die Anwendung dieses Teils der ISO 5840 gelten die folgenden Abkürzungen.

AE	unerwünschtes Ereignis (en: Adverse Event)
AEO	effektive Klappenöffnungsfläche (en: Effective Orifice Area)
AWT	beschleunigte Verschleißprüfung (en: Accelerated Wear Testing)
CFD	numerische Fluidodynamik (en: Computational Fluid Dynamics)
ECG	Elektrokardiogramm (en: Electrocardiogram)
FEA	Finite-Elemente-Analyse (en: Finite Element Analysis)
IFU	Gebrauchsanweisung (en: Instructions For Use)
LV	linker Ventrikel, den linken Ventrikel betreffend
MAP	mittlerer arterieller Druck (en: Mean Arterial Pressure)
MRI	Magnetresonanztomographie (en: Magnetic Resonance Imaging)

5 Grundlegende Anforderungen

Der Hersteller muss für alle Stufen des Lebenszyklus des Produkts dessen Annehmbarkeit für die klinische Verwendung belegen.

6 Beschreibung des Implantats

6.1 Vorgesehene Verwendung

Der Hersteller muss den/die zu behandelnden physiologischen Zustand (Zustände), die vorgesehene Patientenpopulation, die potentiellen unerwünschten Ereignisse und die beabsichtigten Ansprüche an das Implantat identifizieren.

6.2 Eingaben in Bezug auf das Design

6.2.1 Funktionsbezogene Spezifikation

Der Hersteller muss die funktionsbezogenen Spezifikationen für das Implantat festlegen, einschließlich der Funktionsprinzipien, des vorgesehenen Einführzugangs/-prozesses für das Implantat, der erwarteten Lebensdauer des Implantats, der Lagerungsdauer, der Einschränkungen bei Transport und Lagerung und der physiologischen Umgebung, in der das Implantat für den Betrieb vorgesehen ist. Der Hersteller muss alle relevanten maßbezogenen Parameter sorgfältig definieren, die erforderlich sind, um die korrekte Größe des zu implantierenden Produkts auszuwählen. Tabelle 1 und Tabelle 2 legen die erwarteten physiologischen Parameter der für den Transkatheter-Herzklappenersatz vorgesehenen erwachsenen Patientenpopulation sowohl für normale als auch für pathologische Zustände beim Patienten fest.

**Tabelle 1 — Funktionsumgebung des Herzklappenersatzes für die linke Herzseite —
Erwachsenenpopulation**

Parameter	Allgemeiner Zustand			
Umgebenes Medium	menschliches Herz/menschliches Blut			
Temperatur	34 °C bis 42 °C			
Herzfrequenz	30 Schläge/min bis 200 Schläge/min			
Herzminutenvolumen	3 l/min bis 15 l/min			
Blutdrücke und sich ergebende Druckbelastungen entsprechend dem Zustand des Patienten	systolischer arterieller Spitzendruck mmHg	diastolischer arterieller Enddruck mmHg	Spitzen-Differenzdruck über die geschlossene Klappe ^a	
			Aortales Δp_A mmHg	Mitralles Δp_M mmHg
Normotension	120	80	100	120
Hypotension	60	40	50	60
Hypertension				
gering	140 bis 159	90 bis 99	115 bis 129	140 bis 159
mäßig	160 bis 179	100 bis 109	130 bis 144	160 bis 179
schwer	180 bis 209	110 bis 119	145 bis 164	180 bis 209
sehr schwer	≥ 210	≥ 120	≥ 165	≥ 210
^a Spitzen-Differenzdruck über die geschlossene Aortalklappe, abgeschätzt auf Grundlage des folgenden Verhältnisses: — Δp_{Aortic} entspricht annäherungsweise der mit der dikroten Pulswelle zusammenhängende Druck unter der Annahme eines linksventrikulären Drucks von null, was annäherungsweise arterieller diastolischer Enddruck + ½ (systolischer Spitzendruck — arterieller diastolischer Enddruck) entspricht. — Spitzen-Differenzdruck über die geschlossene Mitralklappe, für die abgeschätzt wird, dass sie dem arteriellen systolischen Spitzendruck entspricht.				

**Tabelle 2 — Funktionsumgebung des Herzklappenersatzes für die rechte Herzseite —
Erwachsenenpopulation**

Parameter	Allgemeiner Zustand			
Umgebenes Medium	menschliches Herz/menschliches Blut			
Temperatur	34 °C bis 42 °C			
Herzfrequenz	30 Schläge/min bis 200 Schläge/min			
Herzminutenvolumen	3 l/min bis 15 l/min			
Volumen des Vorwärtsflusses	25 ml bis 100 ml			
Blutdrücke und sich ergebende Druckbelastungen entsprechend dem Zustand des Patienten	systolischer Spitzendruck im rechten Ventrikel mmHg	pulmonaler arterieller diastolischer Enddruck mmHg	Spitzen-Differenzdruck über die geschlossene Klappe ^a	
			pulmonal Δp_P mmHg	trikuspidal Δp_T mmHg
Normotension	18 bis 35	8 bis 15	13 bis 25	18 bis 35
Hypotension	15	5	10	15
Hypertension				
gering	40 bis 49	15 bis 19	28 bis 34	40 bis 49
mäßig	50 bis 59	20 bis 24	35 bis 42	50 bis 59
schwer	60 bis 84	25 bis 34	43 bis 59	60 bis 84
sehr schwer	85 bis 120	≥ 35	60 bis 78	85 bis 120
^a Spitzen-Differenzdruck über die geschlossene Pulmonalklappe, abgeschätzt auf Grundlage des folgenden Verhältnisses: — $\Delta p_{pulmonic}$ entspricht annäherungsweise der mit der dikroten Pulswelle zusammenhängende Druck unter der Annahme eines rechtsventrikulären Drucks von null, was annäherungsweise pulmonarer arterieller diastolischer Enddruck + $\frac{1}{2}$ (rechtsventrikulärer systolischer Spitzendruck — pulmonarer arterieller diastolischer Enddruck) entspricht. — Spitzen-Differenzdruck über die geschlossene Trikuspidalklappe, für die abgeschätzt wird, dass sie dem systolischen Spitzendruck im rechten Ventrikel entspricht.				

6.2.2 Leistungsspezifikation

Der Hersteller muss die klinischen Leistungsanforderungen an die Klappe und die entsprechenden Spezifikationen für das Verhalten der Klappen in Bezug auf die vorgesehene Verwendung und die für das Implantat zu erhebenden Ansprüche erarbeiten (z.B. definieren, dokumentieren und umsetzen). Die folgende Aufstellung der erwünschten klinischen und klappenspezifischen Leistungsmerkmale beschreibt ein sicheres und wirkungsvolles Transkatheter-Herzklappenersatzsystem.

6.2.2.1 Implantierbares Produkt

Es gelten die Anforderungen der ISO 14630:2012, Abschnitt 5, an Konstruktionsmerkmale. Die Konstruktionsmerkmale, die erforderlich sind, um die vorgesehene Leistung des Transkatheter-Herzklappenersatzes zu erreichen, müssen mindestens Folgendes berücksichtigen:

- a) die Fähigkeit, das Einführsystem einheitlich, genau und sicher mit dem Implantat zu beladen;
- b) die Fähigkeit, einheitlich, genau und sicher entfaltet zu werden;
- c) die Fähigkeit, sicher rückgeholt und/oder neu platziert zu werden (sofern zutreffend);
- d) die Fähigkeit, eine wirksame Befestigung an der Ziel Implantationsstelle sicherzustellen;
- e) die Fähigkeit, über die erwartete Lebensdauer des Implantats die strukturelle und funktionale Unversehrtheit aufrechtzuerhalten;
- f) die Fähigkeit zur Anpassung an die anatomischen Strukturen an der Implantationsstelle (so besteht z. B. an der Aortenposition ein Potential für eine Wechselwirkung mit den Koronarostien, dem vorderen Mitralsegel oder Fasern des atrioventrikuläres Bündels);
- g) die Fähigkeit, einen Vorwärtsfluss bei annehmbar geringer mittlerer Druckdifferenz zu ermöglichen;
- h) die Fähigkeit, den retrograden Fluss bei annehmbar geringer Regurgitation zu verhindern; einschließlich der paravalvulären Leckage;
- i) die Fähigkeit, über die erwartete Lebensdauer des Implantats der Migration und Embolisierung zu widerstehen;
- j) die Fähigkeit, die Hämolyse auf ein Mindestmaß zu verringern;
- k) die Fähigkeit, die Thrombusbildung auf ein Mindestmaß zu verringern;
- l) die Fähigkeit, die Funktionalität für die vorgesehene Verwendung in Übereinstimmung mit der Ziel-Patientenpopulation aufrechtzuerhalten.

6.2.2.2 Einführsystem

Die Auslegungsmerkmale, die erforderlich sind, um die vorgesehene Leistung des Einführsystems zu erreichen, müssen mindestens Folgendes berücksichtigen:

- a) die Fähigkeit, eine(n) einheitliche(n), genaue(n) und sichere (n) Zugang, Einführung, Positionierung und Entfaltung der Transkatheter-Herzklappen an der vorgesehenen Implantationsstelle zuzulassen;
- b) die Fähigkeit, vor und nach der Entfaltung des minimal-invasiven Transkatheter-Herzklappenersatzes die einheitliche und sichere Rücknahme des Einführsystems zuzulassen;
- c) die Fähigkeit, die Hämolyse auf ein Mindestmaß zu verringern;
- d) die Fähigkeit, die Thrombusbildung auf ein Mindestmaß zu verringern;
- e) die Fähigkeit, den Blutverlust auf ein Mindestmaß zu verringern (Hämolyse);
- f) die Fähigkeit, den Transkatheter-Herzklappenersatz rückzuholen, neu zu platzieren und/oder zu entfernen (sofern zutreffend).

6.2.2.3 Transkatheter-Herzklappensystem

Die Auslegungsmerkmale, die erforderlich sind, um die vorgesehene Leistung des Transkatheter-Herzklappensystems zu erreichen, müssen mindestens Folgendes berücksichtigen:

- a) die Übereinstimmung des Transkatheter-Herzklappensystems mit den Anforderungen der ISO 10993-1 und den entsprechenden weiteren Teilen der ISO 10993;
- b) die Sichtbarkeit des Transkatheter-Herzklappensystems unter Röntgen-Durchleuchtung oder mit weiteren Abbildungsmodalitäten;
- c) die Kompatibilität mit der Magnetresonanzbildgebung (MRI);
- d) die Fähigkeit des Transkatheter-Herzklappensystems zur Beibehaltung der Funktionalität und Sterilität über die festgelegte Lagerungsdauer vor der Implantation.

6.2.3 Implantationsverfahren

Durch das gesamte System müssen die vorgesehenen Anwender in die Lage versetzt werden, alle erforderlichen prä-, intra- und postoperativen verfahrensbezogenen Aufgaben sicher und effektiv durchzuführen und alle gewünschten Ziele zu erreichen. Dies muss alle weiteren Werkzeuge und Zubehörteile umfassen, die durch die vorgesehenen Anwender genutzt werden, um das Verfahren abzuschließen.

ANMERKUNG Für eine Anweisung zur Bestimmung und Festlegung von Auslegungsmerkmalen im Zusammenhang mit der Anwendung des Systems bei der Durchführung des Implantationsverfahrens, siehe IEC 62366.

6.2.4 Verpackung, Kennzeichnung und Sterilisation

Das Transkatheter-Herzklappenersatzsystem muss die Anforderungen an Verpackung, Kennzeichnung und Sterilisation nach Anhang C, Anhang D und Anhang E erfüllen.

Der Hersteller muss ausreichend Informationen und Anweisungen in den Etiketten bereitstellen, um die angemessene Vorbereitung der Implantationsstelle (z. B. Ballonvalvuloplastie), die genaue Auswahl der geeigneten Implantatgröße und die zuverlässige Implantation des Transkatheter-Herzklappenersatzes zu ermöglichen.

6.3 Ergebnisdaten des Designs

Der Hersteller muss eine vollständige Spezifikation für das Transkatheter-Herzklappenersatzsystem erarbeiten (d. h. definieren, dokumentieren und umsetzen), einschließlich Spezifikationen für die Bauteile und das Ergebnis der Endmontage, des Einführsystems, der Zubehörteile, der Verpackung und der Kennzeichnung. Anhang F enthält eine Auflistung der Begriffe, die für die Beschreibung der verschiedenen Klappenmodelle genutzt werden können. Zusätzlich zu den physikalischen Bestandteilen des Herzklappenersatzsystems sollte das Implantationsverfahren selbst als wichtiges Element der sicheren und effektiven Herzklappentherapie angesehen werden.

6.4 Umsetzung der Auslegung (Prüfung/Validierung der Herstellung)

Der Hersteller muss ein Fließdiagramm erarbeiten, in dem die Herstellungsvorgänge und die Schritte der Inspektion festgelegt sind. Die Eingabe aller Bestandteile und wichtigen Herstellungswerkstoffe muss im Fließdiagramm angegeben sein.

Als Teil des Risikomanagement-Prozesses muss der Hersteller Kontrollmaßnahmen und Prozessbedingungen festlegen, die erforderlich sind um sicherzustellen, dass das Implantat sicher und für die vorgesehene Verwendung geeignet ist. In der Risikomanagementakte müssen die Prüftätigkeiten identifiziert und begründet werden, die erforderlich sind, um die Annehmbarkeit der gewählten Prozessbereiche nachzuweisen.

Der Hersteller muss die Angemessenheit der gesamten Herstellung durch Validierung des Herstellungsprozesses feststellen. Der Hersteller muss alle speziellen Prozesse und die gesamte Prozesssoftware validieren und die Ergebnisse dieser Validierung dokumentarisch erfassen.

ANMERKUNG Siehe ISO 13485.

6.5 Risikomanagement

Der Hersteller muss ein Risikomanagementprogramm nach ISO 14971 definieren und umsetzen.

Anhang G enthält eine Liste potentieller, für Herzklappenersatz spezifischer Gefährdungen, die als Grundlage für eine Risikoanalyse dienen können.

7 Designprüfung und Analyse/Validierung des Designs

7.1 Allgemeine Anforderungen

Der Hersteller muss eine Prüfung durchführen um nachzuweisen, dass die Produktspezifikationen zu einem Transkatheter-Herzklappenersatzsystem führen, das den Konstruktionsvorschriften entspricht (das Ergebnis des Designs entspricht den Eingaben für das Design). Der Hersteller muss Prüfungen in Bezug auf die Gefährdungen erarbeiten, die durch die Risikoanalyse identifiziert wurden. In den Arbeitsvorschriften muss Folgendes festgelegt sein: der Prüfzweck, der Prüfaufbau, die Prüfgeräte (Spezifikationen, Kalibrierung usw.), die Prüfbedingungen (mit einer Begründung für deren Eignung für die vorhergesagten *In-vivo*-Betriebsbedingungen des Implantats), die Annahmekriterien und die Anzahl der untersuchten Proben.

Der Hersteller muss das Design des Transkatheter-Herzklappenersatzsystems validieren.

7.2 *In-vitro*-Beurteilung

7.2.1 Prüfbedingungen, Auswahl der Proben und Anforderungen an die Berichterstattung

7.2.1.1 Die Probekörper müssen das fertige Produkt, das für die klinische Verwendung angeliefert werden soll, so genau wie möglich repräsentieren, einschließlich der Behandlung mit der Höchstanzahl der empfohlenen Sterilisationszyklen, der Exposition gegenüber den Prozesschemikalien, der Alterungswirkungen und jeglicher Schritte der Beladung des Katheters und der Entfaltung (einschließlich der Neuplatzierung und des Wiederergreifens, sofern zutreffend), entsprechend jeglicher Herstellungsverfahren und der Gebrauchsanweisung, sofern anwendbar. Jegliche Abweichungen des Probekörpers gegenüber dem fertigen Produkt sind zu begründen.

7.2.1.2 Die für die Prüfung ausgewählten Probekörper müssen den gesamten Bereich von Implantatgrößen vollständig repräsentieren. In Abhängigkeit von der jeweiligen Prüfung muss diese nicht notwendigerweise für jede einzelne Klappengröße abgeschlossen werden, sie muss jedoch mindestens für die größte und die kleinste Größe abgeschlossen werden, wobei diese jeweils auf den größten und den kleinsten in der IFU angegebenen Durchmesser im entfalteten Zustand entfaltet sein müssen. Durch die Probenahme muss eine angemessene Repräsentation der für die Herstellung der Produkte zu erwartenden Variabilität sichergestellt werden. Es ist eine Begründung für die Auswahl der Produktgröße zu liefern.

7.2.1.3 Für alle Prüfungen muss die Anzahl der Proben auf der Grundlage des jeweiligen Prüfungsziels begründet werden. Zusätzliche Empfehlungen hinsichtlich der Probenahme und Probenkonditionierung sind, je nach Zutreffen, bei den einzelnen hier definierten Prüfverfahren mit angegeben.

7.2.1.4 Wenn eine Simulation der *In-vivo*-Bedingungen auf das Prüfverfahren anwendbar ist, müssen die in Tabelle 1 und Tabelle 2 aufgeführten Funktionsumgebungen für die Erwachsenenpopulation berücksichtigt werden. Siehe Anhang H für Leitlinien zu empfohlenen Prüfbedingungen für die pädiatrische Population. Sofern anwendbar, müssen die Prüfungen unter Verwendung von physiologischer Kochsalzlösung, Blut oder einer dem Blut gleichwertigen Flüssigkeit als Prüfflüssigkeit durchgeführt werden, deren physikalische Eigenschaften (z. B. relative Dichte, Viskosität bei der Betriebstemperatur) für die durchzuführende Prüfung geeignet sind. Die Auswahl der Prüfflüssigkeit ist zu begründen. Die Prüfungen sind bei der entsprechenden vorgesehenen Betriebstemperatur auszuführen.

7.2.1.5 Die Verfahren für die Verifizierungsprüfung müssen angemessen validiert werden. Es wird auf die anwendbaren Abschnitte der ISO/IEC 17025 verwiesen.

7.2.1.6 Jeder Prüfbericht muss Folgendes enthalten:

- a) die Begründung für die Prüfung;
- b) die Identifizierung und Beschreibung der geprüften Elemente des Transkatheter-Herzklappenersatzsystems (z. B. Chargennummer);
- c) die Identifizierung und Beschreibung der Bezugsklappe(n), sofern zutreffend;
- d) die Anzahl der untersuchten Probekörper und die Begründung für den Stichprobenumfang;
- e) die ausführliche Beschreibung des Prüfverfahrens, einschließlich der Vorkonditionierung zur Simulation der vorgesehenen Verwendung;
- f) die Verifizierung daraufhin, dass geeignete qualitätssicherungsbezogene Standards befolgt wurden (z. B. Gute Laborpraxis);
- g) die Prüfergebnisse und Schlussfolgerungen.

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

7.2.2 Beurteilung der Werkstoffeigenschaften

7.2.2.1 Allgemeines

Die Eigenschaften der Komponenten des Transkatheter-Herzklappenersatzsystems (z. B. Stützstruktur, Klappenflügel) sind entsprechend dem durch die Risikobeurteilung festgestellten Zutreffen auf die spezifische Auslegung des Systems zu bewerten. Es gelten die Materialanforderungen der ISO 14630:2012, Abschnitt 6. Zusätzliche Prüfungen, die speziell auf bestimmte Werkstoffe anwendbar sind, sind vorzunehmen, um die Angemessenheit des Werkstoffs für die Auslegung zu bestimmen. So sind beispielsweise Werkstoffe, die von Formgedächtniseigenschaften abhängen, einer Prüfung zu unterziehen, um ihre Transformations-eigenschaften zu beurteilen.

7.2.2.2 Biologische Sicherheit

Die Biokompatibilität der in einem Transkatheter-Herzklappenersatzsystem verwendeten Werkstoffe und Bauteile muss nach ISO 10993-1 ermittelt werden. Der in der Risikomanagementakte enthaltene 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 das In-Auftrag-Stellen jeglicher biologischer Sicherheitsprüfungen enthalten, die zur Vervollständigung der aus weiteren Quellen erhaltenen Angaben durchgeführt werden, sowie für die Auslassung jeglicher Prüfungen, die durch ISO 10993 1 festgelegt sind, jedoch nicht durchgeführt wurden. Auf der Stufe der Gefährdungs-identifizierung einer Bewertung der biologischen Sicherheit müssen ausreichend Informationen gewonnen werden, um die Identifizierung toxikologischer Gefährdungen und des Potentials für Auswirkungen auf signifikante hämatologische Merkmale zu ermöglichen. Wenn eine identifizierte Gefährdung das Potential für signifikante klinische Auswirkungen aufweist, muss das toxikologische Risiko durch Bewertung beispielsweise folgender Daten charakterisiert werden: Wirkungsweise, Dosis-Reaktions-Wirkung, Grad der Exposition, biochemische Wechselwirkungen und Toxikokinetik.

Wenn bei einem Transkatheter-Herzklappenersatz tierische Gewebe oder deren Derivate verwendet werden, muss das mit der Verwendung dieser Materialien zusammenhängende Risiko nach ISO 22442-1, ISO 22442-2 und ISO 22442-3 beurteilt werden.

7.2.2.3 Prüfung der Werkstoff- und mechanischen Eigenschaften

Die Werkstoffeigenschaften aller Werkstoffe des Transkatheter-Herzklappenersatzsystems und aller seiner Elemente sind so zu bewerten, wie es auf die spezifische Auslegung anwendbar ist. Zitate aus wissenschaftlicher Literatur oder frühere Charakterisierungsdaten zu vergleichbaren Implantaten können in Bezug genommen werden, jedoch muss die Anwendbarkeit der Daten aus der Literatur auf den Transkatheter-Herzklappenersatz begründet sein.

Die mechanischen Eigenschaften sind je nach Zutreffen auf verschiedenen Stufen der Herstellung zu charakterisieren: a) für die Rohstoffe der tragenden Bauteile, b) für die tragenden Bauteile in deren fertiggestelltem Zustand und c) für das fertige Produkt nach der jeweils anwendbaren Katheterbeladung und Entfaltung. Umgebungsbedingungen, die die Leistung oder Dauerhaltbarkeit des Implantats oder Bauteils beeinträchtigen könnten, sind zu bewerten und in die Untersuchungsvorschriften aufzunehmen (z. B. Prüfung auf Lagerungsdauer). Anhang J enthält die potentiell relevanten physikalischen, mechanischen und chemischen Eigenschaften für die einzelnen Werkstoffklassen und Bauteile. Anhang K liefert eine Auflistung von Normen, die auf die Prüfung der Werkstoffe und Bauteile anwendbar sein können. In Anhang L ist eine Anweisung zur Charakterisierung der mechanischen Eigenschaften von Rohstoffen und konditionierten Werkstoffen angegeben. Anhang M enthält einen Leitfaden zur Beurteilung der Korrosion.

7.2.3 Beurteilung der hydrodynamischen Leistung des Implantats

Die hydrodynamische Prüfung ist durchzuführen, um Angaben zur flüssigkeitsmechanischen Leistung des Transkatheter-Herzklappenersatzes sowie Indikatoren zur Klappenleistung in Bezug auf die Belastung für das Herz und das Potential für eine Stockung des Blutdurchflusses und eine Schädigung des Blutes zu gewinnen. Das Implantat ist unter Durchführung der in der IFU angegebenen Belastungs- und Entfaltungsschritte in die Prüfbefestigungsvorrichtungen zu entfalten. Die Prüfkammer muss für die Aspekte der Ziel-Implantationsstelle repräsentativ sein, die für die Ziel-Patientenpopulation kritisch sind (z. B. Nachgiebigkeit, Geometrie). Die Einzelheiten zur Prüfkammer sind durch den Hersteller zu begründen. Die Messgenauigkeit und die Wiederholpräzision des Prüfsystems sind zu bewerten und zu dokumentieren.

Ein Leitfaden für die Durchführung und Berichterstattung hydrodynamischer Prüfungen findet sich in Anhang N. Grundlage der Definition der ausführlichen Arbeitsvorschriften müssen die Befunde der Risikobeurteilung sein.

Die in Tabelle 3 und Tabelle 4 enthaltenen Mindestanforderungen an die Leistung, angegeben als Funktion des Durchmessers der entfalteten Klappe (in mm), sind als Bezugsrahmen bei der Beurteilung der Leistung des Transkatheter-Herzklappenersatzes anzuwenden. Bei den Parametern nach Tabelle 3 und Tabelle 4 wird von kreisförmigen Durchmessern der entfalteten Klappe ausgegangen; dennoch sind vorhersehbare Schwankungen in den entfalteten Formen (z. B. rund, unrund) zu bewerten. Für Durchmesser der entfalteten Klappe, die außerhalb der in Tabelle 3 und Tabelle 4 angegebenen Bereiche liegen, ist durch den Hersteller eine Begründung für die Leistungsparameter anzugeben. Bei der Beurteilung des retrograden Flusses muss der Hersteller für einen Vergleich gegen die entsprechenden Werte nach Tabelle 3 und Tabelle 4 sowohl das Rückflussvolumen über die Klappe als auch die Kombination aus Rückflussvolumen über die Klappe und Volumen des paravalvularen Rückflusses unabhängig bewerten. Werte für AOE und Regurgitationsfraktion, die nicht den in Tabelle 3 und Tabelle 4 angegebenen entsprechen, sind durch den Hersteller zu begründen. Die Leistung muss mindestens beim jeweils kleinsten und größten vorgesehenen entfalteten Durchmesser charakterisiert werden; der Durchmesser der entfalteten Klappe im relevanten Bereich der Implantationsstelle kann kleiner als der freie Klappendurchmesser sein. Die Mindestanforderungen an die Leistung entsprechen den folgenden Bedingungen eines pulsierenden Durchflusses: Schlagfrequenz = 70 Arbeitsspiele/min, simuliertes Herzminutenvolumen = 5,0 l/min, mittlerer Aortendruck = 100 mm Hg und Dauer der Systole = 35 %. 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 Anhang H für pädiatrische Parameter). Grundlage der Mindestanforderungen an die Leistung sind die Werte in der veröffentlichten wissenschaftlichen Literatur [2], [13], [22].

Tabelle 3 — Mindestanforderungen an die Implantatleistung, Aorta

Parameter	Durchmesser der entfalteten Klappe an der Implantationsstelle mm							
	17	19	21	23	25	27	29	31
A_{EO} (cm ²) mindestens	0,70	0,85	1,05	1,25	1,45	1,70	1,95	2,25
Regurgitationsfraktion über die Klappe (% des Vorwärtsflussvolumens) höchstens	10	10	10	10	15	15	20	20
Gesamt-Regurgitationsfraktion (% des Vorwärtsflussvolumens) höchstens	15	15	20	20	20	20	25	25

Tabelle 4 — Mindestanforderungen an die Implantatleistung, Mitral

Parameter	Durchmesser der entfalteten Klappe an der Implantationsstelle mm					
	23	25	27	29	31	33
A_{EO} (cm ²) mindestens	1,05	1,25	1,45	1,65	1,90	2,15
Regurgitationsfraktion über die Klappe (% des Vorwärtsflussvolumens) höchstens	15	15	15	20	20	20
Gesamt-Regurgitationsfraktion (% des Vorwärtsflussvolumens) höchstens	20	20	20	25	25	25

Die Gesamt-Regurgitationsfraktion muss das Schließvolumen, das Leckagevolumen über die Klappe und das paravalvuläre Leckvolumen umfassen.

$$EOA = \frac{q_{v\,RMS}}{51,6 * \sqrt{\frac{\Delta p}{\rho}}}$$

Dabei ist

- EOA die effektive Klappenöffnungsfläche (cm²);
- $q_{v\,RMS}$ der Effektivwert des Vorwärtsflusses (ml/s) während des positiven Differenzdrucks;
- Δp die mittlere Druckdifferenz (gemessen während des positiven Differenzdrucks) (mmHg);
- ρ die Dichte der Prüfflüssigkeit (g/cm³).

ANMERKUNG 1 Diese Formel ist aus einer vereinfachten Version der Bernoulli-Gleichung abgeleitet und weist daher Einschränkungen auf. Die Konstante (51,6) ist nicht dimensionslos, daher ist diese Gleichung nur mit den angegebenen Einheiten gültig.

ANMERKUNG 2 Die Definition des Zeitintervalls für die Durchfluss- und Druckmessung als positiver Druck des Vorwärtsflusses zur Berechnung der EOA ergibt wiederholbare und durchgängige Ergebnisse zum Vergleich der Referenzwerte aus Tabelle 3 und Tabelle 4. Es wird anerkannt, dass dieser Ansatz möglicherweise nicht mit den EOA-Berechnungsansätzen gleichzustellen ist, die klinisch eingesetzt werden.

ANMERKUNG 3 Der Effektivwert des Vorwärtsflusses, RMS, wird mithilfe der Gleichung berechnet:

$$q_{V\,RMS} = \sqrt{\frac{\int_{t_1}^{t_2} q_V(t)^2 dt}{t_2 - t_1}}$$

Dabei ist

- $q_{V\,RMS}$ der Effektivwert des Vorwärtsflusses;
- $q_V(t)$ der momentane Fluss zum Zeitpunkt t ;
- t_1 die Zeit zu Beginn des positiven Drucks;
- t_2 die Zeit zu Ende des positiven Drucks;

ANMERKUNG 4 Die Begründung für die Verwendung des $q_{V\,RMS}$ besteht darin, dass die momentane Druckdifferenz dem Quadrat des momentanen Flusses proportional ist und dass es sich beim erforderlichen Wert um die mittlere Druckdifferenz handelt.

7.2.4 Beurteilung der strukturellen Leistung

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

7.2.4.1 Beurteilung der Dauerhaltbarkeit des Implantats

Eine Beurteilung der Dauerhaltbarkeit der Klappe muss durchgeführt werden, um die kontinuierliche Funktion über eine angemessene Lebensdauer zu beurteilen. Sofern nicht die Kennzeichnung für ein bestimmtes Implantat eine ausdrückliche Angabe über die vorhersehbare Lebensdauer des Implantats *in vivo* enthält, ist die Prüfung durchzuführen, um mit angemessener Sicherheit nachzuweisen, dass der Transkatheter-Herzklappenersatz über mindestens 200 Millionen Arbeitsspiele *in vitro* funktionsfähig bleibt. Bei Werkstoffen ohne bekannte klinische Vorgeschichte, wie z. B. Flügel/Schließkörper der Klappe, sind Prüfdauern von mehr als 200 Millionen Arbeitsspielen in Betracht zu ziehen und für den Fall ihrer Nichtdurchführung eine wissenschaftliche Begründung anzuführen. Wenn die Kennzeichnung eines bestimmten Implantats eine ausdrückliche Angabe zur vorhergesehenen *In-vivo*-Lebensdauer des Implantats enthält, ist eine Prüfung durchzuführen, um die in der Kennzeichnung erhobenen Ansprüche zu untermauern.

Es gelten die Anforderungen nach 7.2.1.1. Für jede zu untersuchende Klappengröße ist jeweils eine Bezugsklappe mit äquivalenter Größe unter identischen hydrodynamischen Belastungsbedingungen zu prüfen. Die Prüfungen müssen bei einer definierten Druckdifferenz durchgeführt werden, die den in Tabelle 1 oder Tabelle 2 festgelegten normotonen Bedingungen entspricht. Siehe Anhang H für Leitlinien zu empfohlenen Prüfbedingungen für die pädiatrische Population. Während der Dauerhaltbarkeitsprüfung muss die als Ziel festgelegte Spitzen-Druckdifferenz über die geschlossene Klappe über mindestens 95 % aller Prüfzyklen aufrechterhalten werden. Jede Prüfklappe muss über mindestens 5 % der Dauer jedes Arbeitsspiels einer Druckdifferenz ausgesetzt sein, die mindestens der festgelegten Druckdifferenz entspricht. Die für die Dauerhaltbarkeitsprüfung angewendeten Zyklusraten müssen auf der Grundlage der Klappenauslegung, der vorhergesehenen Versagensmodi und des Verhaltens von zeitabhängigen Werkstoffen begründet sein. Bei den Prüfklappen muss während der Prüfung der volle Bereich der Bewegungen des Flügels/Schließkörpers ablaufen, der mit den normotonen Bedingungen (siehe Tabelle 1, Tabelle 2 und Anhang H) im Zusammenhang steht.

Ist Transkatheter-Herzklappenersatz identischer Auslegung für die Implantation an verschiedenen Klappenpositionen vorgesehen, muss die Prüfung die Druckdifferenzbedingungen umfassen, die für die nachteiligste Klappenposition definiert sind. Hierbei sind die Schwankungen in der Klappenform im entfalteten Zustand (z. B. rund, unrund) und die vorgesehene Betriebstemperatur zu berücksichtigen. Darüber hinaus müssen die Prüfbefestigungsvorrichtungen so ausgelegt sein, dass sie für die kritischen Aspekte der Ziel-Implantationsstelle repräsentativ sind (z. B. Nachgiebigkeit, Geometrie).

Das Implantat ist unter Durchführung der in der IFU angegebenen Beladungs- und Entfaltungsschritte in die Prüfbefestigungsvorrichtungen zu entfalten. Klappen, die Prüfzyklen in Dauerhaltbarkeitsprüfgeräten unterzogen werden, müssen regelmäßig und häufig beobachtet werden (z. B. täglich oder wöchentlich). Über die Dauer der Prüfung müssen die Klappen darüber hinaus in Abständen von höchstens 50 Millionen Arbeitsspielen funktionell bewertet werden. Eine ausführliche Beschreibung des Erscheinungsbildes der Herzklappe und der hydrodynamischen Leistung ist vor der Prüfung, mit festgelegten Überwachungsintervallen über die gesamte Prüfung sowie bei Abschluss der Prüfung zu dokumentieren. Die Beurteilung der Dauerhaltbarkeit muss durch Charakterisierung der Prüfklappe hinsichtlich der beobachteten Schäden und des Ausmaßes dieser Schäden sowie durch Anwendung von Bestanden-/Nicht-bestanden-Kriterien für die festgestellten Schäden erfolgen. Die Parameter des Prüfaufbaus für die Dauerhaltbarkeitsprüfung sind durch Einsatz einer geeigneten Bezugsklappe zu verifizieren. Die zu berücksichtigenden Versagensmodi und die Bestanden-/Nicht-bestanden-Prüfkriterien sind auf der Grundlage der Risiko-beurteilung zu bestimmen.

Prüfungen zum dynamischen Versagensmodus müssen durchgeführt werden. Eine zusätzliche Anweisung für die Dauerhaltbarkeitsprüfung, einschließlich der Bewertung der dynamischen Versagensmodi, findet sich in Anhang O.

7.2.4.2 Beurteilung der Ermüdung von tragenden Bauteilen des Implantats

Es ist eine Beurteilung des Ermüdungsverhaltens der Stützstruktur des Transkatheter-Herzklappenersatzes durchzuführen; alle Bauteile der Stützstruktur, einschließlich der Verankerungsvorkehrungen, sind angemessen zu berücksichtigen. Sofern nicht die Kennzeichnung für ein bestimmtes Implantat eine ausdrückliche Angabe über die vorhersehbare Lebensdauer des Implantats *in vivo* enthält, ist die Prüfung durchzuführen, um mit angemessener Sicherheit nachzuweisen, dass die Stützstruktur über mindestens 400 Millionen Arbeitsspiele unter kritischen Belastungsbedingungen funktionsfähig bleibt. Wenn die Kennzeichnung eines bestimmten Implantats eine ausdrückliche Angabe zur vorhergesehenen *In-vivo*-Lebensdauer des Implantats enthält, ist eine Prüfung durchzuführen, um die in der Kennzeichnung erhobenen Ansprüche zu untermauern. Die Versagenskriterien für die Ermüdungsprüfung sind durch den Hersteller auf der Grundlage der Ergebnisse der Risikobeurteilung zu begründen.

Der Hersteller muss die geeigneten eingesetzten *In-vivo*-Belastungs- und Umgebungsbedingungen identifizieren und begründen. Bei der Ermüdungsprüfung und -analyse müssen mindestens Drücke zum Einsatz kommen, die mit den in Tabelle 1 und Tabelle 2 angegebenen mäßigen Hypertensionsbedingungen sowie mit anderen relevanten *In-vivo*-Belastungsbedingungen im Zusammenhang stehen. Siehe Anhang H für Leitlinien zu empfohlenen Prüfbedingungen für die pädiatrische Population. Darüber hinaus sind die durch die Bewegung von Schließkörper/Flügel verursachten dynamischen Wirkungen auf die Größenordnungen der während des Klappenschließvorgangs auftretenden Spannungen/Dehnungen abzudecken.

Die Probekörper müssen das fertige Implantat, das für die klinische Verwendung angeliefert werden soll, so genau wie möglich repräsentieren, einschließlich der Behandlung mit der Höchstanzahl der empfohlenen Sterilisationszyklen, der Exposition gegenüber den Prozesschemikalien, der Alterungswirkungen und jeglicher Schritte des Kathetercrimpens, der Beladung mit dem Implantat und der Entfaltung entsprechend dem Herstellungsverfahren und der IFU. Die vorhergesehenen Schwankungen in der Form des entfalteten Implantats sind zu berücksichtigen. Die Implantate sind bei den vorgesehenen Betriebstemperaturen und Umgebungsbedingungen zu prüfen. Darüber hinaus müssen die Prüfbefestigungsvorrichtungen so ausgelegt sein, dass sie für die kritischen Aspekte der Ziel-Implantationsstelle repräsentativ sind (z. B. Nachgiebigkeit, Geometrie). Das Implantat ist unter Durchführung der in der IFU angegebenen Belastungs- und Entfaltungsschritte in die Prüfbefestigungsvorrichtungen zu entfalten.

Eine validierte Spannungs-/Dehnungsanalyse der tragenden Bauteile des Implantats unter simulierten *In-vivo*-Bedingungen muss an allen tragenden Bauteilen erfolgen. Dabei sind die von allen Klappenbauteilen ausgehenden Belastungen zu berücksichtigen. Ist die Analyse z. B. nur für die Stützstruktur gefordert, ist es möglicherweise erforderlich, die mit den dynamischen Auswirkungen des Schließvorgangs des Schließkörpers/Flügels im Zusammenhang stehenden Reaktionslasten in die Analyse mit aufzunehmen, um die *In-vivo*-Belastung realistisch zu simulieren. Bei jeder Spannungsanalyse ist ein geeignetes validiertes konstitutives Modell für jedes Material zu verwenden, einschließlich zeitabhängiger, temperaturabhängiger und/oder nichtlinearer Modelle.

Es sind eine Charakterisierung des Ermüdungsverhaltens und eine Beurteilung der Lebensdauer der tragenden Bauteile unter simulierten *In-vivo*-Bedingungen durchzuführen, um die mit ermüdungsbedingten Versagensmodi zusammenhängenden Risiken bewerten zu können. Der Hersteller muss das Herangehen an die Beurteilung des Ermüdungsverhaltens und die zugehörige Charakterisierungsweise bestimmen und begründen, die angewendet wurde, um die strukturelle Lebensdauer für den spezifischen Werkstoff und die Auslegung der Klappe/des Bauteils bestmöglich bestimmen zu können. Vorgeschlagene Leitlinien finden sich in Anhang P und Anhang L.

7.2.4.3 Beurteilung der Bauteile auf Korrosion

Für alle Werkstoffe des Transkatheter-Herzklappenersatzsystems ist eine Beurteilung der Korrosionsbeständigkeit durchzuführen. Es ist hinreichend nachgewiesen, dass das Potential für Metallkorrosion von den Schwankungen im Herstellungsprozess (z. B. Wärmebehandlung, chemisches Ätzen, Elektropolieren) abhängen kann. Daher ist die Korrosionsbeständigkeit am fertiggestellten Bauteil zu charakterisieren. In Anhang M ist eine Anweisung zur Charakterisierung der Korrosionsbeständigkeit gegeben.

Der Hersteller muss eine Begründung für die gewählten Prüfverfahren liefern und nachweisen, dass alle Korrosionsmechanismen und -bedingungen auf der Grundlage von Prüfungen oder theoretischen Beurteilungen berücksichtigt wurden.

7.2.5 Zusätzliche Anforderungen an die Bewertung des Implantatdesigns

Die folgenden Anforderungen an die Bewertung der Implantatauslegung gelten je nach Zutreffen. Für die Anforderungen, für die davon ausgegangen wird, dass sie auf eine bestimmte Auslegung nicht zutreffen, ist eine Begründung zu liefern. Zusätzliche Anforderungen an die Bewertung der Implantatauslegung können nach ISO 25539 1 anwendbar sein. Der Hersteller muss auf der Grundlage der Ergebnisse der Risikobeurteilung für die jeweils spezifische Implantatauslegung alle anwendbaren Anforderungen definieren.

7.2.5.1 Migrationsbeständigkeit des Implantats

Es ist die Fähigkeit des implantierbaren Produkts zu beurteilen, unter simulierten Operationsbedingungen an der Ziel-Implantationsstelle zu verbleiben. Dabei sind je nach Zutreffen die Schwankungen in der Form im entfalteten Zustand, die Größe im entfalteten Zustand, die Eigenschaften der Implantationsstelle (z.B. Ausmaß und Verteilung der Verkalkung) und die mechanischen Eigenschaften (z. B. Nachgiebigkeit) zu berücksichtigen. Die in Tabelle 1 und Tabelle 2 festgelegten Druckbedingungen sowie weitere Belastungsbedingungen sind nach Bedarf zu berücksichtigen. Siehe Anhang H für Leitlinien zu empfohlenen Prüfbedingungen für die pädiatrische Population. Ein geeignetes Verfahren zur Einschätzung des Migrationswiderstands des Implantats ist die Nutzung einer Prüfung bei pulsierendem Durchfluss, die durchgeführt wird, indem der Druck schrittweise kontinuierlich erhöht wird.

7.2.5.2 MRI-Sicherheit des Geräts

Der Hersteller muss die Sicherheit des Implantats im Zusammenhang mit der Anwendung der MRI und die Kompatibilität des Implantats mit der MRI in Übereinstimmung mit den ASTM-Normen F2052, F2213, F2182, F2119 und F2503 bewerten.

7.2.5.3 Verkürzung des Implantats (Länge relativ zum Durchmesser)

Der Hersteller muss den Zusammenhang zwischen Implantatlänge und Implantatdurchmesser im ausgedehnten Zustand bestimmen. In Abhängigkeit von der Auslegung kann sich die Länge eines Implantats mit dem entfalteten Durchmesser ändern. Die spezifische Implantatlänge kann die Implantatfunktion beeinträchtigen.

7.2.5.4 Deformationsbeständigkeit

Der Hersteller muss die Fähigkeit der Stützstruktur bestimmen, einer aufgrund von Deformationslasten über einen Durchmesserbereich vorliegenden Verformung zu widerstehen, der den in der IFU empfohlenen Bereich von entfalteten Durchmessern abdeckt. Dies erfolgt auf der Grundlage der folgenden Bewertungen:

- bei der Prüfung der Deformationsbeständigkeit mit einer radial aufgebrachten Last wird die Fähigkeit der nicht selbstexpandierenden Stützstruktur gemessen, einer dauerhaften Verformung standzuhalten, wenn es einer um den Umfang gleichförmigen Radiallast ausgesetzt ist;
- bei der Prüfung der Deformationsbeständigkeit unter Anwendung paralleler Platten wird die Fähigkeit der Stützstruktur gemessen, einer dauerhaften Verformung über die gesamte Länge des Implantats standzuhalten, wenn es einer über die Länge des Implantats gleichförmig aufgebrachten Last ausgesetzt ist.

7.2.5.5 Rückfederung (ballonexpandierbare Stents)

Das Ausmaß der elastischen Rückfederung des Implantatdurchmessers (Prozentsatz der Durchmesser-
verringering des Implantats) ist nach der Entfaltung des Implantats zu bestimmen. Diese Rückfederung ist
zur empfohlenen Größe ins Verhältnis zu setzen.

7.2.5.6 Verifizierung der Maße

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

7.2.5.7 Radiale Widerstandskraft

Für selbstexpandierende Stützstrukturen muss der Hersteller die Kraft charakterisieren, die durch die Stützstruktur ausgeübt wird, wenn diese einer radialen Kompression vom Höchstdurchmesser entsprechend der IFU auf den Mindestdurchmesser im gefalteten Zustand entsprechend der IFU widersteht. Siehe die nitinol-spezifischen Definitionen in Anhang J.

7.2.5.8 Chronische auswärts gerichtete Kraft (COF)

Für selbstexpandierende Stützstrukturen muss der Hersteller die Kraft charakterisieren, die durch die Stützstruktur ausgeübt wird, wenn diese versucht, sich auf den freien Höchstdurchmesser entsprechend der IFU auszudehnen, nachdem sie radial auf den Mindestdurchmesser im gefalteten Zustand entsprechend der IFU zusammengepresst wurde. In Abhängigkeit von der Stützstrukturauslegung kann die chronisch auswärts gerichtete Kraft in verschiedenen Bereichen der Stützstruktur unterschiedlich sein und sollte entsprechend bewertet werden. Siehe die nitinol-spezifischen Definitionen in Anhang J.

7.2.6 Anforderungen an die Bewertung des Einführsystemdesigns

Als Grundlage für die Definition der im vorliegenden Dokument festgelegten Anforderungen an die Bewertung des Designs des Einführsystems wurden ISO 25539-1 und ISO 10555-1 genutzt. Für die Anforderungen, die nicht anwendbar sind, ist eine Begründung zu liefern. Der Hersteller muss alle anwendbaren Anforderungen auf der Grundlage der Ergebnisse der Risikobeurteilung für das jeweilige Design des Einführsystems und den jeweiligen Einführzugang (z. B. transfemorale, transapikale) definieren.

7.2.6.1 Wechselwirkungen des Implantats mit dem Einführsystem

Der Hersteller muss die Wechselwirkungen zwischen dem Implantat und dem Einführsystem bewerten, die während der Anwendung entsprechend der IFU auftreten, um sicherzustellen, dass keine Schäden am Implantat oder Einführsystem verursacht werden. Die folgenden Aspekte sind je nach Zutreffen zu bewerten:

- Falten/Beladen des Einführsystems mit dem Implantat und Befestigen dieses am Einführsystem;
- Beladen der Einführschleuse mit dem Implantat;
- Positionierung/Entfaltung des Implantats an der Implantationsstelle;

- Neuplatzierung/Wiederergreifen des Implantats (sofern zutreffend), einschließlich Schäden an der Klappe, sofern diese für die sofortige Wiederverwendung vorgesehen ist;
- Rücknahme des Einführsystems aus dem Patienten;
- Kompatibilität der Bauteilmaße mit den Zusatzgeräten.

7.2.6.2 Beladen des Einführsystems mit dem Implantat

Der Hersteller muss sämtliche spezifischen Leistungsparameter definieren, die bewertet werden müssen, um eine sichere und zuverlässige Beladung des Implantats in das Einführsystem sicherzustellen. Der Hersteller muss nachweisen, dass das implantierbare Produkt zuverlässig und entsprechend der IFU am Einführsystem befestigt werden kann und die Anforderungen an die Befestigungsleistung erfüllt werden können; hierbei handelt es sich z. B. um folgende Anforderungen:

- Stärke der Befestigung zwischen Implantat und Einführsystem;
- keine Beschädigung an Implantat oder Einführsystem;
- gecrimpter Durchmesser;
- gecrimpte Form (gleichförmig oder ungleichförmig);
- ordnungsgemäße Ausrichtung des Implantats im Einführsystem;
- Dislokationskraft;
- Sterilität des Implantats;
- (Ab-)Spülen des Implantats;
- Durchspülen des Einführsystems (Entlüften);
- Kompatibilität der Bauteilmaße mit den Zusatzgeräten;

7.2.6.3 Zugangsfähigkeit und Fähigkeit zur Entfaltung

Der Hersteller muss nachweisen, dass die Befestigung zwischen Implantat und Einführsystem ausreicht, um eine sichere, wiederholbare und zuverlässige Einführung des Implantats an die vorgesehene Implantationsstelle, Freigabe des Implantats aus dem Einführsystem und sichere Entfernung des Einführsystems aus dem Patienten entsprechend der IFU zuzulassen. Der Hersteller muss sämtliche spezifischen Leistungsparameter definieren, die bewertet werden müssen, um die sichere und zuverlässige Entfaltung des Implantats an der vorgesehenen Implantationsstelle zu verifizieren; hierbei handelt es sich z. B. um folgende Parameter:

- für die Entfaltung erforderliche Kraft;
- alle relevanten Kräfte, die für die Neuplatzierung des Implantats erforderlich sind (sofern zutreffend);
- Beständigkeit gegen Biegen/Knicken;
- Festigkeit der Verbindungen (gegen Zug und gegen Verdrehen);
- Torsionsfestigkeit;
- Schiebbarkeit;
- Führbarkeit;
- Zugangswinkel zwischen Scheitelpunkt und Ringebene für den transapikalen Einführzugang;
- Hämostase;
- Entfaltungszeit, einschließlich der Zeitdauer für Einschränkung oder Blockage des Blutflusses, und Zeitdauer für die Wiederherstellung des Blutflusses;
- Kompatibilität der Bauteilmaße mit den Zusatzgeräten;
- Merkmale des Ballons (sofern anwendbar);

- Aufblas- und Entspannungszeit;
- Zusammenhang zwischen dem Implantatdurchmesser und dem Ballonaufblasdruck, einschließlich einer Beurteilung der Auswirkungen eines zu starken oder zu geringen Aufblasens;
- mittlerer Berstdruck;
- Auslegungs-Berstdruck;
- Auslegungs-Ermüdungsbeständigkeit.

7.2.7 Designspezifische Prüfung

Um durch die Risikobeurteilung identifizierte Versagensmodi zu beurteilen, die möglicherweise nicht mit der Dauerhaltbarkeit oder Ermüdung von Bauteilen zusammenhängen, kann eine designspezifische Prüfung erforderlich sein. In einigen Fällen kann die auslegungsspezifische Prüfung direkte Auswirkungen für die strukturbedingte Gesamtlebensdauer eines Bauteils oder einer Klappe ergeben, und es können zusätzliche Prüfungen erforderlich sein, z. B. Prüfung hinsichtlich des Kriechens der Stützstruktur, statische Druckprüfung, Prüfung auf Teilchenfreisetzung, Prüfung auf Berstfestigkeit/Umfangsfestigkeit, Prüfung auf Flügelkinematik, Prüfung auf Rückholbarkeit des Implantats, Prüfung auf Neuplatzierbarkeit des Implantats, Prüfung auf Auswirkungen durch die Implantatdilataion usw.

7.2.8 Sichtbarkeit

Die Fähigkeit zur Visualisierung des implantierten Produkts und des Einführsystems während Einführung und Entfaltung sowie nach der Rücknahme des Einführsystems unter Anwendung der durch den Hersteller empfohlenen Abbildungsmodalität [z. B. Röntgen-Durchleuchtung, MRI, Computertomographie (CT), Echokardiographie] ist zu bewerten.

7.2.9 Simulierter Einsatz

Die Fähigkeit, die sichere, einheitliche und genaue Entfaltung des Transkatheter-Herzklappenersatzes an der vorgesehenen Implantationsstelle zuzulassen, ist unter Anwendung eines Modells zu bewerten, das die vorgesehenen Einsatzbedingungen simuliert. Diese Beurteilung umfasst alle Elemente des Transkatheter-Herzklappenersatzsystems, die für die Einführung und Implantation des implantierbaren Produkts erforderlich sind. Das Modell muss die anatomischen Schwankungen bei der vorgesehenen Patientenpopulation in Hinblick auf Gefäßsystem und vorgesehene Implantationsstelle, Temperaturwirkungen, pulsierenden Durchfluss usw. berücksichtigen. Es ist eine Begründung für die kritischen Parameter des Modells des simulierten Einsatzes zu liefern. Die potentiellen Gefährdungen im Zusammenhang mit einer ungenauen Klappenposition und -entfaltung und die sich ergebenden Auswirkungen auf die Klappenleistung sowie unbeabsichtigte anatomische Wechselwirkungen (z. B. Koronarverschluss, Einengung der vorderen Mitralklappe) sind im Rahmen der Risikobeurteilung zu dokumentieren.

7.2.10 Menschliche Faktoren/Beurteilung der Gebrauchstauglichkeit

Zusätzlich zur Durchführung des simulierten Einsatzes für die Bewertung der Funktionalität des Transkatheter-Herzklappenersatzes ist der simulierte Einsatz auch als Teil der erforderlichen Beurteilung der Gebrauchstauglichkeit (bzw. „Gebrauchstauglichkeits-Prüfung“) nach IEC 62366 durchzuführen. Das Hauptziel der Beurteilung der Gebrauchstauglichkeit besteht in der Validierung der Tatsache, dass die vorgesehenen Anwender des Implantats oder Systems dieses sicher und wirksam in den Patienten einführen und einsetzen können. Die Leistungsmessungen im Zusammenhang mit der Beurteilung der Gebrauchstauglichkeit müssen auf den Ergebnissen der Analyse des Anwendungsfehlers beruhen. Diese Beurteilung muss vorwiegend darauf ausgerichtet sein, ob die Konstruktionsmerkmale des für das Implantationsverfahren eingesetzten Produkts oder Systems identifizierte potentielle Anwendungsfehler angemessen mildern. Es wird empfohlen, die Beurteilung der Gebrauchstauglichkeit über den gesamten Auslegungszyklus durchzuführen.

7.3 Präklinische Bewertung *in vivo*

7.3.1 Gesamtanforderungen

Um Einführung, Entfaltung und Abbildungsmerkmale des Transkatheter-Herzklappenersatzsystems sowie die Sicherheit und Leistung des Transkatheter-Herzklappenersatzes angemessen behandeln zu können, muss ein Programm für die präklinische Prüfung *in vivo* ausgeführt werden. Die Auslegung des Programms für die präklinische Prüfung sollte auf der Beurteilung des Risikomanagements beruhen. Dieses Programm kann die Anwendung verschiedener Tierarten und Implantationsdauern umfassen, um die bei der Risikobeurteilung identifizierten Schlüsselaspekte zu behandeln. Um tierische Ressourcen zu schonen, können die Nutzung alternativer Implantationsstellen (z. B. dauerhafter Ersatz der Pulmonalklappe anstelle eines Ersatzes der Aortenklappe), alternative Implantationsverfahren (z. B. transapikale Einführung, chirurgisch) sowie akute und chronische Studien gerechtfertigt sein, um die spezifischen Auslegungsmerkmale des Transkatheter-Herzklappenersatzes und artspezifische anatomische Unterschiede abzudecken. Aufgrund der anatomischen Unterschiede zwischen den Tierarten und der Verwendung gesunder Tiermodelle ist in einigen Fällen möglicherweise ein stärkerer Verlass auf die *In-vitro*-Prüfung des Herzklappenersatzes erforderlich, um so das Potential für Migration und Embolisierung sowie die Auswirkungen der Formänderungen am Herzklappenersatz nach der Implantation auf die hämodynamische Leistung zu beurteilen.

Die präklinische Bewertung *in vivo* muss:

- a) das Ausmaß bewerten, in dem die hämodynamische Leistung des Transkatheter-Herzklappenersatzes die vorgesehene klinische Anwendung widerspiegelt;
- b) die Verfahren der Einführung, Entfaltung und Implantation sowie die Abbildungsmerkmale des Transkatheter-Herzklappensystems beurteilen. Dabei sollten die u. a. die folgenden Aspekte berücksichtigt werden:
 - 1) Leichtigkeit der Handhabung;
 - 2) Merkmale der Handhabung des Einführsystems (z. B. Schiebbarkeit, Führbarkeit);
 - 3) ordnungsgemäße Ausrichtung der Klappe in Bezug auf den Durchfluss (hier ist z. B. das Vorliegen von Winkeln, Biegungen und Knicken zu beachten);
 - 4) Änderungen an Form und tragenden Bauteilen der Transkatheter-Herzklappe nach der Implantation;
 - 5) Abbildungsmerkmale;
 - 6) Migration oder Embolisierung des Herzklappenersatzes;
 - 7) Fähigkeit zum Wiederergreifen und zur erneuten Entfaltung des Herzklappenersatzes, sofern zutreffend;
- c) Beurteilung der *In-vivo*-Reaktion auf den Herzklappenersatz. Dabei sollten die u. a. die folgenden Aspekte berücksichtigt werden:
 - 1) Einheilungsmerkmale (z. B. Pannusbildung, Überwachsen durch Gewebe);
 - 2) Auswirkungen der Änderungen an Form und tragenden Bauteilen nach der Implantation auf die hämodynamische Leistung;
 - 3) Hämolyse;
 - 4) Thrombusbildung;
 - 5) Embolisierung durch Material von Implantationsstelle, Einführsystem oder Herzklappenersatz;
 - 6) Migration oder Embolisierung des Herzklappenersatzes;
 - 7) ordnungsgemäße Ausrichtung in Bezug auf den Durchfluss (hier ist das Vorliegen von Winkeln, Biegungen und Knicken zu beachten);
 - 8) biologische Reaktion (z. B. Entzündung, Abstoßung);
 - 9) Verkalkungen;
 - 10) strukturelle und nichtstrukturelle Fehlfunktionen;