

DIN EN ISO 25539-2



ICS 11.040.40

Entwurf

Einsprüche bis 2019-07-31
Vorgesehen als Ersatz für
DIN EN ISO 25539-2:2013-05

**Kardiovaskuläre Implantate –
Endovaskuläre Implantate –
Teil 2: Gefäßstents (ISO/DIS 25539-2:2019);
Deutsche und Englische Fassung prEN ISO 25539-2:2019**

Cardiovascular implants –
Endovascular devices –
Part 2: Vascular stents (ISO/DIS 25539-2:2019);
German and English version prEN ISO 25539-2:2019

Implants cardiovasculaires –
Dispositifs endovasculaires –
Partie 2: Endoprothèses vasculaires (ISO/DIS 25539-2:2019);
Version allemande et anglaise prEN ISO 25539-2:2019

Anwendungswarnvermerk

Dieser Norm-Entwurf mit Erscheinungsdatum 2019-05-31 wird der Öffentlichkeit zur Prüfung und Stellungnahme vorgelegt.

Weil die beabsichtigte Norm von der vorliegenden Fassung abweichen kann, ist die Anwendung dieses Entwurfs besonders zu vereinbaren.

Stellungnahmen werden erbeten

- vorzugsweise online im Norm-Entwurfs-Portal von DIN unter www.din.de/go/entwuerfe bzw. für Norm-Entwürfe der DKE auch im Norm-Entwurfs-Portal der DKE unter www.entwuerfe.normenbibliothek.de, sofern dort wiedergegeben;
- oder als Datei per E-Mail an nafuo@din.de möglichst in Form einer Tabelle. Die Vorlage dieser Tabelle kann im Internet unter www.din.de/go/stellungnahmen-norm-entwuerfe oder für Stellungnahmen zu Norm-Entwürfen der DKE unter www.dke.de/stellungnahme abgerufen werden;
- oder in Papierform an den DIN-Normenausschuss Feinmechanik und Optik (NAFuO), Alexander-Wellendorff-Str. 2, 75172 Pforzheim.

Die Empfänger dieses Norm-Entwurfs werden gebeten, mit ihren Kommentaren jegliche relevanten Patentrechte, die sie kennen, mitzuteilen und unterstützende Dokumentationen zur Verfügung zu stellen.

Gesamtumfang 270 Seiten

DIN-Normenausschuss Feinmechanik und Optik (NAFuO)

Nationales Vorwort

Dieses Dokument (prEN ISO 25539-2:2019) wurde vom Technischen Komitee ISO/TC 150 „Implants for surgery“ in Zusammenarbeit mit dem Technischen Komitee CEN/TC 285 „Nichtaktive chirurgische Implantate“ erarbeitet, dessen Sekretariat von DIN (Deutschland) gehalten wird.

Das zuständige deutsche Normungsgremium ist der Arbeitsausschuss NA 027-02-17 AA „Chirurgische Implantate“ im DIN-Normenausschuss Feinmechanik und Optik (NAFuO).

Um Zweifelsfälle in der Übersetzung auszuschließen, ist die englische Originalfassung beigelegt. Die Nutzungsbedingungen für den deutschen Text des Norm-Entwurfes gelten gleichermaßen auch für den englischen Text.

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

ISO 7198	siehe	DIN EN ISO 7198
ISO 10555-4	siehe	DIN EN ISO 10555-4
ISO 10993-1	siehe	DIN EN ISO 10993-1
ISO 11135	siehe	DIN EN ISO 11135
ISO 11137 (all parts)	siehe	DIN EN ISO 11137 (alle Teile)
ISO 11607-1	siehe	DIN EN ISO 11607-1
ISO 12417-1	siehe	DIN EN ISO 12417-1
ISO 13485	siehe	DIN EN ISO 13485
ISO 14630:2012	siehe	DIN EN ISO 14630:2013-03
ISO 14937	siehe	DIN EN ISO 14937
ISO 14971:2007	siehe	DIN EN ISO 14971:2013-04
ISO 17475	siehe	DIN EN ISO 17475
ISO 17665-1	siehe	DIN EN ISO 17665-1

Änderungen

Gegenüber DIN EN ISO 25539-2:2013-05 wurden folgende Änderungen vorgenommen:

- a) Anforderungen zu Prüfverfahren für und klinischer Anwendung von Gefäßstents wurden überarbeitet;
- b) eine Klarstellung zu beschichteten Stents und zur Anwendung der ISO 17327-1 im Kontext von Stents wurde hinzugefügt;
- c) eine Methodik zur Bestimmung von angebrachten Prüfungen und Analysen für spezifische Gefäßstents wurde hinzugefügt;
- d) das Dokument wurde redaktionell überarbeitet.

Nationaler Anhang NA (informativ)

Literaturhinweise

DIN EN ISO 7198, *Kardiovaskuläre Implantate und extrakorporale Systeme — Vaskuläre Prothesen — Tubulare vaskuläre Transplantate und Gefäßpatches*

DIN EN ISO 10555-4, *Intravaskuläre Katheter — Sterile Katheter zur einmaligen Verwendung — Teil 4: Ballondilatationskatheter*

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

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

DIN EN ISO 11137 (alle Teile), *Sterilisation von Produkten für die Gesundheitsfürsorge — Strahlen*

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

DIN EN ISO 12417-1, *Kardiovaskuläre Implantate und extrakorporale Systeme — Vaskuläre Medizinprodukt-Arzneimittel-Kombinationsprodukte — Teil 1: Allgemeine Anforderungen*

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

DIN EN ISO 14630:2013-03, *Nichtaktive chirurgische Implantate — Allgemeine Anforderungen (ISO 14630:2012); Deutsche Fassung EN ISO 14630:2012*

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 14971:2013-04, *Medizinprodukte — Anwendung des Risikomanagements auf Medizinprodukte (ISO 14971:2007, korrigierte Fassung 2007-10-01); Deutsche Fassung EN ISO 14971:2012*

DIN EN ISO 17475, *Korrosion von Metallen und Legierungen — Elektrochemische Prüfverfahren — Leitfaden für die Durchführung potentiostatischer und potentiodynamischer Polarisationsmessungen*

DIN EN ISO 17665-1, *Sterilisation von Produkten für die Gesundheitsfürsorge — Feuchte Hitze — Teil 1: Anforderungen an die Entwicklung, Validierung und Lenkung der Anwendung eines Sterilisationsverfahrens für Medizinprodukte*

— Leerseite —

Kardiovaskuläre Implantate — Endovaskuläre Implantate — Teil 2: Gefäßstents (ISO/DIS 25539-2:2019)

*Implants cardiovasculaires — Dispositifs endovasculaires — Partie 2: Endoprothèses vasculaires
(ISO/DIS 25539-2:2019)*

Cardiovascular implants — Endovascular devices — Part 2: Vascular stents (ISO/DIS 25539-2:2019)

ICS:

Deskriptoren:

Dokument-Typ: Europäische Norm
Dokument-Untertyp:
Dokumentstufe: parallele Umfrage
Dokumentsprache: D

STD Version 2.9p

Inhalt

	Seite
Europäisches Vorwort.....	4
Vorwort	5
Einleitung.....	6
1 Anwendungsbereich.....	9
2 Normative Verweisungen	10
3 Begriffe	11
4 Allgemeine Anforderungen an Stentsysteme.....	15
4.1 Stenttyp	15
4.2 Konstruktionswerkstoffe für Stentsysteme.....	15
4.3 Bezeichnung der Konfiguration und Größe von Stents und Stentsystemen.....	15
4.4 Bezeichnung entsprechend dem vorgesehenen klinischen Einsatz	15
4.5 Bezeichnung des Ballons.....	16
5 Beabsichtigte Funktion.....	16
6 Konstruktionsmerkmale.....	17
6.1 Allgemeines.....	17
6.2 Stentsystem.....	17
6.3 Stent.....	17
6.4 Stentsystem und Stent.....	18
6.5 Beschichtung auf dem Einführsystem oder Stent	18
6.6 Absorbierbarer Stent oder absorbierbare Beschichtung.....	18
6.7 Medikamentenbeschichteter Stent.....	19
7 Werkstoffe/Materialien	19
8 Bewertung der Konstruktion	19
8.1 Allgemeines.....	19
8.2 Probenahme	21
8.3 Konditionierung der Prüfmuster.....	21
8.4 Berichterstattung.....	22
8.5 Labor- und analytische Prüfungen.....	23
8.5.1 Stentsystem und Einführsystem.....	23
8.5.2 Stent.....	26
8.5.3 Absorbierbare Stents und Stents mit absorbierbarer Beschichtung.....	34
8.5.4 Beschichtung eines Einführsystems	34
8.5.5 Beschichtung eines Stents	34
8.5.6 Medikament enthaltender Stent	34
8.6 Vorklinische <i>In-vivo</i> -Bewertung.....	35
8.6.1 Zweck.....	35
8.6.2 Spezifische Zielstellungen	35
8.6.3 Überlegungen zum Protokoll	36
8.6.4 Datenerfassung.....	36
8.6.5 Prüfbericht und zusätzliche Angaben	38
8.7 Klinische Bewertung.....	39
8.7.1 Zweck.....	39
8.7.2 Spezifische Zielstellungen	40

8.7.3	Überlegungen zum Protokoll	40
8.7.4	Datenerfassung	42
8.7.5	Abschlussbericht	45
9	Überwachung nach der Einführung auf dem Markt.....	46
10	Herstellung	46
11	Sterilisation	46
11.1	Steril angelieferte Produkte.....	46
11.2	Sterilisationsrückstände.....	47
12	Verpackung.....	47
12.1	Schutz vor Beschädigungen bei Lagerung und Transport.....	47
12.1.1	Allgemeines	47
12.1.2	Einzelbehälter.....	47
12.1.3	Außenbehälter.....	47
12.1.4	Versandbehälter	47
12.1.5	Beibehaltung der Sterilität während des Transports.....	47
12.2	Kennzeichnung.....	47
12.2.1	Behälteretikett	47
12.2.2	Stents ohne Einführsystem	48
12.2.3	Stentsysteme (Stents mit Einführsystem).....	48
12.2.4	Etikett für die Patientenakte.....	49
12.3	Durch den Hersteller bereitgestellte Informationen.....	49
12.3.1	Allgemeines	49
12.3.2	Informationen und Gebrauchsanweisung für Stents und/oder Stentsysteme	49
Anhang A (informativ) Beziehung zwischen Prüfanforderungen, Implantatmerkmalen und potentiellen Versagensarten und Anleitung für die Erstellung eines Implantatbewertungskonzepts.....		51
A.1	Einführung zum Implantatbewertungskonzept und Begründungen für Laborprüfungen und Analysen.....	51
A.2	Implantatspezifische Implantatbewertungskonzepttabelle	65
A.2.1	Fokussiertes Implantatbewertungskonzept	66
A.2.2	Umfassendes Implantatbewertungskonzept.....	71
A.3	Zusammenfassung der Prüfung	71
Anhang B (informativ) Beschreibung der klinischen Auswirkung eines Versagens.....		72
Anhang C (informativ) Beschreibung der Auswirkung eines Versagens auf das Implantat.....		76
Anhang D (informativ) Prüfverfahren.....		78
D.1	Allgemeines	78
D.2	Probenahme.....	78
D.3	Konditionierung der Prüfmuster.....	79
D.4	Berichterstattung.....	79
D.5	Leitfaden zur Entwicklung von Prüfverfahren.....	80
D.5.1	Stentsystem und Einführsystem	83
D.5.2	Stent.....	101
D.6	Ergänzung zu D.5.2.3.2 Radiale Ermüdungsbeständigkeit und Dauerhaftigkeit: Beispielgleichungen für die Berechnung des Innendurchmessers (oder -radius) aus dem Außendurchmesser (oder -radius).....	140
D.6.1	Lineare elastische Mechanik bei einer Längsdehnung von null (konstante Länge).....	140
D.6.2	Lineare elastische Mechanik bei einer Längsdehnung von null (freie Länge).....	141
D.6.3	Nichtlineare elastische Mechanik.....	142
Literaturhinweise.....		144

Europäisches Vorwort

Dieses Dokument (prEN ISO 25539-2:2019) wurde vom Technischen Komitee ISO/TC 150 „Implants for surgery“ in Zusammenarbeit mit dem Technischen Komitee CEN/TC 285 „Nichtaktive chirurgische Implantate“ erarbeitet, dessen Sekretariat von DIN gehalten wird.

Dieses Dokument ist derzeit zur parallelen Umfrage vorgelegt.

Dieses Dokument wird EN ISO 25539-2:2012 ersetzen.

Anerkennungsnotiz

Der Text von ISO/DIS 25539-2:2019 wurde von CEN als prEN ISO 25539-2:2019 ohne irgendeine Abänderung genehmigt.

Vorwort

ISO (die Internationale Organisation für Normung) ist eine weltweite Vereinigung von Nationalen Normungsorganisationen (ISO-Mitgliedsorganisationen). Die Erstellung von Internationalen Normen wird normalerweise von ISO Technischen Komitees durchgeführt. Jede Mitgliedsorganisation, die Interesse an einem Thema hat, für welches ein Technisches Komitee gegründet wurde, hat das Recht, in diesem Komitee vertreten zu sein. Internationale Organisationen, staatlich und nicht-staatlich, in Liaison mit ISO, nehmen ebenfalls an der Arbeit teil. ISO arbeitet eng mit der Internationalen Elektrotechnischen Kommission (IEC) bei allen elektrotechnischen Themen zusammen.

Internationale Normen werden in Übereinstimmung mit den Gestaltungsregeln der ISO/IEC-Direktiven, Teil 2 erarbeitet.

Die Hauptaufgabe der Technischen Komitees besteht in dem Erarbeiten von Internationalen Normen. Die von den Technischen Komitees angenommenen Norm-Entwürfe werden den Mitgliedsorganisationen zur Umfrage zur Verfügung gestellt. Für eine Veröffentlichung als Internationale Norm wird eine Zustimmung von mindestens 75 % der Mitgliedsländer, die abgestimmt haben, benötigt.

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

ISO 25539-2 wurde vom Technischen Komitee ISO/TC 150, *Implants for surgery*, Unterkomitee SC 2, *Cardiovascular implants and extracorporeal systems*, erarbeitet.

Diese dritte Fassung ersetzt die zweite Fassung von ISO 25539-2:2012.

ISO 25539 besteht unter dem allgemeinen Titel *Cardiovascular implants — Endovascular devices* aus den folgenden Teilen:

- Part 1: Endovascular prostheses
- Part 2: Vascular stents
- Part 3: Vena cava filters

Einleitung

Dieser Teil von ISO 25539 wurde erarbeitet, um die Mindestanforderungen an Gefäßstents bereitzustellen. Die normativen Anforderungen sind im Hauptteil angegeben. Begründungen für die Anforderungen an Labor- und analytische Prüfungen zur Bewertung der Leistung der betreffenden Implantate, eine Anleitung zur Ermittlung der für die Bewertung einer bestimmten Implantatkonstruktion geeigneten Prüfungen und eine Anleitung zur Entwicklung von Prüfverfahren sind in informativen Anhängen enthalten. In zusätzlichen informativen Anhängen werden weitere Erläuterungen zur Terminologie gegeben.

Dieses Dokument wurde aktualisiert, um dem derzeitigen Wissensstand bezüglich der Prüfung und des klinischen Einsatzes von Gefäßstents gerecht zu werden, was sich in Änderungen an den Anforderungen im Hauptteil und im Leitfaden zur Entwicklung von Prüfverfahren in Anhang D niederschlägt. Darüber hinaus wurde die Norm überarbeitet, um die Nomenklatur und die Berichterstattung zu vereinheitlichen und die Gebrauchstauglichkeit dieses Dokuments zu verbessern.

Anforderungen insbesondere an die Bewertung bestimmter Merkmale von Stents (z. B. Beschichtungen, Arzneimittelfreisetzung, Absorption) sind in Form von Verweisungen auf entsprechende Normen aufgenommen. Jedoch sind nicht alle Anforderungen in diesen Normen relevant für Gefäßstents. Informationen hinsichtlich der Anwendbarkeit dieser Normen auf bestimmte Typen von Stents (z. B. beschichtete) sind anhand der Definitionen in Abschnitt 3 dieser Norm aufgeführt. Beispielsweise schließt die Definition eines beschichteten Stents mit einer Oxidschicht aus, weshalb die Anforderungen von ISO 17327-1 *Nichtaktive chirurgische Implantate — Implantatbeschichtung — Teil 1: Grundlegende Anforderungen* auf Stents, die nur mit einer Oxidschicht versehen sind, nicht anwendbar sind. Des Weiteren sind nicht alle in den entsprechenden Normen aufgelisteten Prüfungen auf Gefäßstents anwendbar. Nur von Prüfungen, die sich mit den in Abschnitt 6 spezifizierten Konstruktionsmerkmalen befassen, wird gefordert, dass sie diesem Teil von ISO 25539 entsprechen.

Die überarbeitete Norm führt eine Methodik zur Ermittlung der für einen bestimmten Gefäßstent am besten geeigneten Prüfungen und Analysen ein, die als Implantatbewertungskonzept bezeichnet wird. Die das Implantatbewertungskonzept betreffenden Anforderungen sind im Hauptteil angegeben. Anhang A enthält einen Leitfaden für die Entwicklung einer fokussierten und für die besonderen Merkmale, Konstruktionsmodifikationen oder Änderungen des vorgesehenen Einsatzes eines Implantats spezifischen Implantatbewertungskonzepttabelle. Darüber hinaus enthält Anhang A einen Leitfaden für die Entwicklung einer umfassenden Implantatbewertungskonzepttabelle, die verwendet werden darf, wenn eine Fokussierung auf die besonderen Merkmale oder Änderungen nicht ausreicht.

ANMERKUNG Die Überarbeitung von Teil 1: „Endovaskuläre Prothesen“ schließt Tabellen ein, die zur Begründung von Prüfungen herangezogen werden dürfen, welche, wie in Anhang A dargestellt, im Fall von Konstruktionsmodifikationen und Änderungen des vorgesehenen Einsatzes erforderlich sind. In Teil 2 wird dieses Konzept als fokussierte Implantatbewertungskonzepttabelle bezeichnet und darf sowohl auf ein neues Implantat als auch auf Konstruktionsmodifikationen oder Änderungen hinsichtlich des vorgesehenen Einsatzes eines Implantats angewendet werden.

Zu den weiteren wesentlichen Änderungen an den Anforderungen gehören die Aufnahme von nicht radialen Dauerhaftigkeitsprüfungen mit Leitlinien zur Auswahl der am besten geeigneten Prüfung und von speziellen Anforderungen an Prüfungen zur Bewertung der Durchgängigkeit betreffenden Kennwerten. Ein Leitfaden zur Entwicklung von zur Erfüllung dieser Anforderungen geeigneten Prüfungen findet sich in Anhang D.

Die Anleitung zur Entwicklung von Verfahren, mit deren Hilfe der Anforderung an die Bewertung von Ermüdungsbeständigkeit und Dauerhaftigkeit durch rechnerische Analysen entsprochen werden kann, wurde wesentlich geändert, um Empfehlungen zur Verifizierung der Lösung und der Validierung des Berechnungsmodells sowie zur Berichterstattung aufzunehmen. Auch die Anleitung zur Entwicklung von Modellen für den simulierten Einsatz wurde wesentlich überarbeitet, um die klinische Relevanz dieser Prüfung zu verbessern.

Die speziellen Anforderungen an die Bewertung der Schiebbarkeit, Flexibilität, Torsionsfestigkeit, Föhrbarkeit und Entfaltungsgenauigkeit eines Stentsystems wurden herausgenommen und in die Anforderung an die Bewertung durch Simulierung des Einsatzes integriert, um genauer wiederzugeben, wie diese Merkmale bewertet werden. Ebenso wurde die Anforderung an die Bewertung der Zugfestigkeit des Schlauchsystems herausgenommen und in die Bewertung der Haftzugfestigkeit der Verbindungen integriert.

Zusätzlich zu den Änderungen an den speziellen Anforderungen an die Konstruktionsbewertung wurde eine Anleitung für die Beurteilung der Annehmbarkeit von Prüfergebnissen aufgenommen. Im Falle, dass eine quantitative Abschätzung oder Analyse eines Parameters gefordert ist, dürfen Prüfergebnisse im Allgemeinen mit einem quantitativen Wert (d. h. Annahmekriterium) verglichen werden. Im Falle von Prüfungen zur Bestimmung von Eigenschaften ist es sinnvoll, eine Erläuterung für die Relevanz der Ergebnisse zur Verfügung zu stellen. Außerdem können einige Prüfungen einen Vergleich mit Prüfdaten oder vorhandenen Daten eines zu einem früheren Zeitpunkt geprüften Implantats einschließen.

Für die Konstruktionsbewertung wurden Anforderungen an die Probenahme, die Konditionierung der Prüfmuster und an die Berichterstattung in den Hauptteil des Dokuments aufgenommen. Eine Anleitung zu diesen Prüf- und Dokumentationselementen war zuvor nur in Anhang D enthalten.

Die Änderungen an den Titeln der Anhänge dieser Norm sind wie folgt:

Anhang	Norm von 2012	Überarbeitung
A	Merkmale endovaskulärer Implantate — Gefäßstents — Technische und klinische Überlegungen	Anhang A schließt nun die Beziehung zwischen Prüfanforderungen, Implantatmerkmalen und potentiellen Versagensarten sowie eine Anleitung für die Erstellung eines Implantatbewertungskonzepts ein.
B	Labor- und analytische Prüfungen	Die Liste der Prüfungen ist Bestandteil des Inhaltsverzeichnisses von Anhang D. Anhang B enthält nun eine Beschreibung der möglichen klinischen Auswirkungen eines Versagens. Die Auswirkungen des Versagens von Stents, die mit endovaskulären Prothesen verwendet werden, sind eingeschlossen.
C	Definitionen von meldepflichtigen klinischen Ereignissen	Der Begriff meldepflichtige klinische Ereignisse wird in dieser Norm nicht länger verwendet. Anhang C enthält nun eine Beschreibung der potentiellen Auswirkungen eines Versagens auf das Implantat. Die Auswirkungen des Versagens von Stents, die mit endovaskulären Prothesen verwendet werden, sind eingeschlossen.
D	Prüfverfahren	Umfasst Beispielgleichungen als Ergänzung für die in Anhang E dargestellte Prüfung auf radiale Ermüdungsbeständigkeit und Dauerhaftigkeit.
E	Beispielgleichungen als Ergänzung für die Prüfung auf radiale Ermüdungsbeständigkeit und Dauerhaftigkeit	Es gibt keinen Anhang E, da diese Informationen in Anhang D eingearbeitet wurden.

Dieses ISO-Komitee erkennt an, dass sich viele Stentsysteme im klinischen Einsatz als sicher und wirksam erwiesen haben. Es ist nicht Ziel dieser Aktualisierung, eine zusätzliche Bewertung dieser Implantate vorzuschreiben, um die Übereinstimmung mit dieser Norm aufrechtzuerhalten, da die Prüfung keine nützlichen Informationen hinsichtlich der erwarteten klinischen Leistungsfähigkeit des Implantats erbringen würde. Hersteller dürfen historische Daten heranziehen, die in Orientierung an der vorigen Version von ISO 25539-2 erfasst wurden. Ebenso ist es nicht Ziel dieser Aktualisierung, im Hinblick auf Änderungen am Implantat oder am vorgesehenen klinischen Einsatz eine zusätzliche Bewertung von Aspekten der Implantate vorzuschreiben, von denen nicht erwartet wird, dass sie die klinische Leistungsfähigkeit verändern.

1 Anwendungsbereich

In Teil 2 von ISO 25539 sind Anforderungen an die Bewertung von Stentsystemen (Gefäßstents und Einführsysteme) sowie Anforderungen bezüglich der Nomenklatur, der Konstruktionsmerkmale und der vom Hersteller bereitgestellten Informationen auf der Grundlage des derzeitigen medizinischen Wissensstandes festgelegt. Eine Anleitung für die Entwicklung von *In-vitro*-Prüfverfahren findet sich in einem informativen Anhang dieser Norm. Diese Norm sollte als Ergänzung zu ISO 14630 angesehen werden, die allgemeine Anforderungen an die Funktion nichtaktiver chirurgischer Implantate festlegt.

ANMERKUNG Aufgrund der Variationen in der Konstruktion der von diesem Teil von ISO 25539 abgedeckten Implantate sowie in einigen Fällen aufgrund der noch relativ neuen Entwicklung einiger dieser Implantate (z. B. absorbierbare Stents, Polymerstents) stehen nicht immer annehmbare genormte *In-vitro*-Prüfungen und klinische Ergebnisse zur Verfügung. Mit dem Verfügbarwerden weiterer wissenschaftlicher und klinischer Daten wird eine entsprechende Überarbeitung dieses Teils von ISO 25539 erforderlich.

Der Anwendungsbereich dieses Teils von ISO 25539 bezieht sich auf Gefäßstents und Gefäßgerüste (z. B. absorbierbare Gefäßgerüste), die zur Behandlung vaskulärer Stenosen oder sonstiger vaskulärer Anomalien oder Erkrankungen eingesetzt werden. Einige der Anforderungen gelten spezifisch für die endovaskuläre Behandlung arterieller Stenosen. Die Verwendung von Stentsystemen über die Behandlung arterieller Stenosen (z. B. Venen-Stenting) hinaus fällt zwar in den Anwendungsbereich dieser Norm, jedoch werden für diese Anwendungen keine umfassenden Anforderungen und Prüfungen beschrieben. Ebenso fallen bestimmten Stentkonfigurationen (z. B. Bifurkationsstents) in den Anwendungsbereich dieser Norm, jedoch werden für diese Implantate keine umfassenden Anforderungen und Prüfungen beschrieben.

Stents, die in Kombination mit einer endovaskulären Prothese verwendet werden, um die Behandlung einer Läsion zu vervollständigen, darunter überbrückende Stents (z. B. Stents, die nach Einführen einer fenestrierten endovaskulären Prothese in die Nierenarterien platziert werden), fallen in den Anwendungsbereich dieser Norm, Prüfverfahren werden für die Kombination jedoch nicht beschrieben. Die vorklinischen *In-vivo*- und klinischen Bewertungen dieser Stents dürfen in Übereinstimmung mit ISO 25539-1 zusammen mit den Bewertungen der zugehörigen endovaskulären Prothese vorgenommen werden.

Gefäßstents mit Oberflächenmodifikationen, wie zum Beispiel Arzneimittel- und/oder andere Beschichtungen, fallen in den Anwendungsbereich dieser Norm. Stents, die mit Materialien ummantelt sind, die die Durchlässigkeit des nicht ummantelten Stents signifikant verändern (z. B. indem sie die stentfreie Oberfläche bedecken), liegen im Anwendungsbereich von ISO 25539-1. Die Konstruktion oder der vorgesehene Einsatz des Stents könnte die Anwendung funktionaler Anforderungen sowohl der ISO 25539-1 als auch dieses Teils von ISO 25539 erforderlich machen (z. B. Stents, die in Kombination mit endovaskulären Prothesen verwendet werden, Stents, die zur Behandlung von Aortenaneurysmen verwendet werden).

In das Stentsystem integrierte Ballons fallen in den Anwendungsbereich dieser Norm. Dieser Teil von ISO 25539 enthält Anforderungen, die über die Anforderungen der für die Verwendung von Ballons zusammen mit Gefäßstents spezifischen Norm von ISO 10555-4 *Intravaskuläre Katheter — Sterile Katheter zur einmaligen Verwendung* hinausgehen.

Dieser Teil von ISO 25539 ist nicht auf Verfahren und Vorrichtungen anwendbar, die vor der Einführung des Gefäßstents eingesetzt werden, wie z. B. Ballon-Angioplastievorrichtungen.

Heftgeräte zur Behandlung von Dissektionen nach einer Angioplastie, Vorrichtungen zur Unterstützung von Spiralen und Durchflussumlenker fallen zwar in den Anwendungsbereich dieser Norm, jedoch werden für diese Anwendungen keine umfassenden Anforderungen und Prüfungen beschrieben.

Medikamentenbeschichtete Stents fallen zwar in den Anwendungsbereich dieser Norm, die Eigenschaft dieser Stents, Medikamente freizusetzen, wird jedoch in dieser Norm nicht umfassend behandelt.

ANMERKUNG Vaskuläre Medizinprodukt/Arzneimittel-Kombinationsprodukte fallen in den Anwendungsbereich von ISO 12417-1 *Kardiovaskuläre Implantate und extrakorporale Systeme — Vaskuläre Medizinprodukt/Arzneimittel-Kombinationsprodukte*.

Absorbierbare Stents und Stents mit absorbierbaren Beschichtungen fallen zwar in den Anwendungsbereich dieser Norm, die Eigenschaften absorbierbarer Stents werden jedoch in dieser Norm nicht umfassend behandelt.

ANMERKUNG Absorbierbare Implantate fallen in den Anwendungsbereich von ISO/TS 17137 *Kardiovaskuläre resorbierbare Implantate*.

Beschichtete Stents und beschichtete Stentsysteme fallen zwar in den Anwendungsbereich dieser Norm, Beschichtungen werden jedoch in dieser Norm nicht umfassend behandelt.

ANMERKUNG Einige Eigenschaften von Beschichtungen fallen in den Anwendungsbereich von ISO 17327-1 *Nichtaktive chirurgische Implantate — Implantatbeschichtung — Teil 1: Grundlegende Anforderungen*.

In dieser Norm werden die Anforderungen an lebensfähige Gewebe und nicht lebensfähige biologische Materialien, welche zur Herstellung von Gefäßstents verwendet werden, sowie deren Bewertung nicht behandelt.

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

ISO 11137 (all parts), *Sterilization of health care products — Radiation*

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

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

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 14971:2007, *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*

ASTM F2503, *Standard Practice for Marking Medical Devices and Other Items for Safety in the Magnetic Resonance Environment*

3 Begriffe

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

Anmerkung 1 zum Begriff: Weitere Erläuterungen zu den klinischen Auswirkungen eines Versagens sowie den Auswirkungen eines Versagens auf das Implantat finden sich in Anhang B bzw. Anhang C.

3.1

unerwünschtes Ereignis

unerwünschte Änderung des Gesundheitszustandes einer an einer Studie beteiligten Versuchsperson im Verlauf der Behandlung oder innerhalb eines bestimmten Zeitraums nach der Behandlung: Für die Anwendung dieses Dokuments sind die klinischen Auswirkungen eines Versagens eine Teilmenge der unerwünschten Ereignisse und werden gesondert beschrieben.

Anmerkung 1 zum Begriff: Unerwünschte Ereignisse werden nach dem betroffenen System (z. B. Herz, Gefäße, Atemwegssystem, Nervensystem, Niere, Magen-Darm-Trakt) und dem Schweregrad des Ereignisses kategorisiert.

3.2

Postdilatation

Einsatz eines Ballons zur Erleichterung der vollständigen Entfaltung (oder Ausdehnung) eines selbst-expandierenden Stents

3.3

überbrückender Stent

Gefäßstent (siehe 3.15), der in Kombination mit einer endovaskulären Prothese zur Vervollständigung der Behandlung einer Läsion verwendet wird

3.4

klinische Auswirkung des Versagens

spezifische klinische Beobachtungen, die mit einem Implantatversagen verbunden sein können

Anmerkung 1 zum Begriff: Klinische Auswirkungen des Versagens sind in Anhang B beschrieben.

3.5

Beschichtung

zusätzliche Schicht eines organischen oder anorganischen Materials, mit Ausnahme von lebenden Zellen, auf der Oberfläche eines Substrats, das dessen Oberflächeneigenschaften verändert

Anmerkung 1 zum Begriff: Diese Beschichtung kann als dauerhafte oder zeitweise Beschichtung vorgesehen und auf die äußere und/oder innere Oberfläche aufgebracht sein.

Anmerkung 2 zum Begriff: Für die Anwendung dieses Dokuments schließt der Begriff Beschichtung Metalloxidschichten nicht ein.

3.5.1

absorbierbare Beschichtung

Beschichtung, die dazu vorgesehen ist, absorbiert zu werden. Medikamente sind von dieser Definition absorbierbarer Beschichtungen ausgenommen.

3.6

Einführsystem

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

Anmerkung 1 zum Begriff: Das Einführsystem wird nach der Platzierung des Stents entfernt. Beispiele für Einführsysteme sind Ballonkatheter oder mechanisch aktivierte Systeme.

3.7

bestimmen

quantitative Abschätzung oder Analyse

Anmerkung 1 zum Begriff: Siehe auch *bewerten* (3.14).

3.8

Auswirkung eines Versagens auf das Implantat

Folge für das Implantat, die mit einem Implantatversagen verbunden sein kann

Anmerkung 1 zum Begriff: Auswirkungen eines Versagens auf das Implantat sind in Anhang C beschrieben.

3.9

Implantatbewertungskonzept

Begründung für die Auswahl einer Prüfung zur Bewertung eines spezifischen Stentsystems auf Grundlage der Anforderungen der Implantatkonstruktion und der potentiellen Versagensarten

3.10

Implantatbewertungskonzepttabelle — umfassend

optionales Kommunikationswerkzeug zur Darstellung des Implantatbewertungskonzepts für ein spezifisches Stentsystem, das alle Merkmale und Versagensmodi berücksichtigt

3.11

Implantatbewertungskonzepttabelle — fokussiert

optionales Kommunikationswerkzeug zur Darstellung des Implantatbewertungskonzepts für ein spezifisches Stentsystem, das sich auf die besonderen Merkmale der Implantatkonstruktion oder des Verfahrens oder auf besondere Aspekte des vorgesehenen Einsatzes konzentriert

3.12

Überdehnung der Ballonenden

(en: dogboning)

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

3.13

Medikament

arzneilich wirksamer, als Rohstoff verwendeter Bestandteil [pharmakologisch aktiver Stoff (Droge oder Medikament), der auf das Implantat aufgebracht, daran gebunden oder darin enthalten ist, damit es eine zusätzliche Funktion übernehmen kann (z. B. Minimierung von vaskulärer Restenose)], in seiner endgültigen, zur Anwendung am Patienten bestimmten Form (z. B. Tablette, Lösung, Spray), mithilfe dessen Hilfe Krankheiten verhindert, diagnostiziert oder behandelt werden und der seinen Hauptwirkungszweck im oder am Körper auf pharmakologischem, immunologischem oder metabolischem Wege erreicht

3.14

bewerten

qualitative Abschätzung oder Analyse

Anmerkung 1 zum Begriff: Siehe auch *bestimmen* (3.7).

3.15

Versagensmodus

Problem oder Versagen des Stentsystems, das beim vorklinischen *In-vivo*-Einsatz oder beim klinischen Einsatz eines Gefäßstents auftreten und Folgen für die Versuchsperson (Schäden) nach sich ziehen kann

3.16

Auslegungs-Berstdruck

RBP

(en: rated burst pressure)

auf der Basis ausreichend zuverlässiger Messungen des Berstdrucks berechneter Druck, bei dem nicht zu erwarten ist, dass ein Ballon birst

3.17

Stentkonfiguration

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

3.18

äußere Stentoberfläche

maximale Kontaktfläche zwischen Stent und Gefäß

Anmerkung 1 zum Begriff: Auch wenn, abhängig von der Übereinstimmung mit der Gefäßwand oder dem vorgesehenen klinischen Einsatz (z. B. Behandlung von Aneurysmen), u. U. nicht der gesamte Stent mit der Gefäßwand in Kontakt kommt, würde die äußere Stentoberfläche der maximal möglichen Kontaktfläche entlang der gesamten Stentlänge entsprechen.

3.19

stentfreie Oberfläche

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

3.20

Stentsystem

Gefäßstent und dessen Einführsystem

Anmerkung 1 zum Begriff: Wenn ein Stent entsprechend der Gebrauchsanweisung an einen Einführballon montiert wird, wird der Ballonkatheter im Hinblick auf die Konstruktionsanforderungen und die in dieser Norm spezifizierte Bewertung nicht als Bestandteil des Stentsystems betrachtet, wobei die Anforderungen im Zusammenhang mit dem simulierten Einsatz, der *In-vivo*-Anwendung bei Tieren und klinischen Studien ausgenommen sind. Der Ballonkatheter würde bei Prüfungen als Teil des Stentsystems betrachtet werden, in denen der Stent allein bewertet wird, das Stentsystem aber zur Durchführung der Prüfung benötigt wird.

3.21

Gefäßstent

Gefäßgerüst

Stent

Implantat

transluminal eingebrachtes Implantat mit Ballondehnung oder transluminal eingebrachtes selbst-expandierendes Implantat, das zur Erhaltung oder Wiederherstellung der Durchlässigkeit oder Funktion eines Gefäßes vorgesehen ist

Anmerkung 1 zum Begriff: Stents können Oberflächenmodifikationen wie z. B. Medikamente und/oder weitere Beschichtungen aufweisen.

Anmerkung 2 zum Begriff: Die Anforderungen dieser Norm gelten für Gefäßstents und Gefäßgerüste (z. B. absorbierbare Gefäßgerüste), wobei beide zur Vereinfachung mit dem Begriff Stent bezeichnet werden.

Anmerkung 3 zum Begriff: Die folgenden Stent-Typen fallen in den Anwendungsbereich dieses Teils von ISO 25539.

3.21.1

absorbierbarer Stent

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

3.21.2

gelenkiger Stent

Stent, der aus Segmenten mit ausgeprägten Anschlüssen besteht

3.21.3

Stent mit Ballondehnung

Stent, dessen Durchmesser mit Hilfe eines Ballonkatheters von der Größe vor der Entfaltung auf die entfaltete Größe erhöht wird

3.21.4

bloßer Stent

Stent ohne Beschichtung oder Ummantelung

Anmerkung 1 zum Begriff: Bloße Stents können aus einem oder mehreren Werkstoffen bestehen.

Anmerkung 2 zum Begriff: Bloße Stents können mit einer Oxidschicht versehen sein.

3.21.5

beschichteter Stent

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

Anmerkung 1 zum Begriff: Für die Anwendung dieses Dokuments werden Stents, die nur eine Metalloxidschicht enthalten, nicht als beschichtete Stents betrachtet.

3.21.6

ummantelter Stent

Stent mit einer Oberflächenschicht aus (einem) zusätzlichen Material(ien), die die Durchlässigkeit des bloßen Stents in merklicher Weise verringert (z. B. indem sie die stentfreie Oberfläche bedeckt)

Anmerkung 1 zum Begriff: Ummantelte Stents liegen im Anwendungsbereich von ISO 25539-1. Die Stentkonstruktion kann die Anwendung funktionaler Anforderungen sowohl von ISO 25539-1 als auch dieses Teils von ISO 25539 erforderlich machen.

3.21.7

Medikament enthaltender Stent

Stent, mit einer Medikamentenbeschichtung, die nicht freigesetzt wird

Anmerkung 1 zum Begriff: Für die Anwendung dieser Norm bezieht sich „medikamentenbeschichtet“, sofern nicht anders angegeben, sowohl auf medikamentenbeschichtete Stents als auch auf Medikamente enthaltende Stents.

3.21.8

medikamentenbeschichteter Stent

DES

(en: drug-eluting stent)

Stent, der ein Medikament freisetzt

3.21.9

selbstexpandierender Stent

Stent, dessen Durchmesser ohne Unterstützung durch Aufblasen eines Ballons oder andere mechanische Hilfsmittel von der Größe vor der Entfaltung auf die Größe nach der Entfaltung zunimmt, wenn er vom Einführsystem gelöst wird

4 Allgemeine Anforderungen an Stentsysteme

Die folgenden Anforderungen müssen auf alle Stentsysteme angewendet werden.

4.1 Stenttyp

Der Typ eines Stents muss mit „Stent mit Ballondehnung“, „selbstexpandierender Stent“ usw. bezeichnet werden.

4.2 Konstruktionswerkstoffe für Stentsysteme

Materialien des Stentsystems (z. B. Draht, Marker für die Bildgebung, Beschichtungen, Medikamente) müssen mit ihren generischen oder chemischen Namen bezeichnet werden.

4.3 Bezeichnung der Konfiguration und Größe von Stents und Stentsystemen

Die Konfiguration eines Stents muss anhand seiner Geometrie (z. B. zylindrisch, konisch, mit Ausbauchung, gewickelt, segmentiert, mit Bifurkation, gelenkig, geschlossen zellig, offenzellig) bezeichnet werden.

Die Größe des Stentsystems muss anhand des Außendurchmessers des Stentsystems und der entsprechenden Längen angegeben werden.

Die Größe eines Stents muss entsprechend den folgenden Merkmalen bezeichnet werden:

- selbstexpandierend:
 - freier Außendurchmesser des Stents, angegeben in Millimeter;
 - vorgesehener Durchmesserbereich des Gefäßlumens, angegeben in Millimeter;
 - nutzbare Länge, angegeben in Millimeter oder Zentimeter;
- mit Ballondehnung:
 - Bereich des vorgesehenen nominalen und expandierten Innendurchmessers des Stents, angegeben in Millimeter;
 - vorgesehener Durchmesserbereich des Gefäßlumens, angegeben in Millimeter;
 - nutzbare Länge, angegeben in Millimeter oder Zentimeter.

4.4 Bezeichnung entsprechend dem vorgesehenen klinischen Einsatz

Anatomische Beschränkungen (z. B. Gefäßdurchmesserbereiche, Läsionslängen) und der indizierte Gefäß- oder Transplantattyp (z. B. Arterie, Vene, synthetisches Gefäßtransplantat, Vena-Saphena-Transplantat, AV-Zugangstransplantat) müssen festgelegt werden.

Bei Gefäßstents, die für eine Verwendung in Kombination mit endovaskulären Prothesen vorgesehen sind, muss der vorgesehene klinische Einsatz anhand der vorgesehenen Implantationsstelle(n), der Art der endovaskulären Prothese, mit der sie verwendet werden dürfen (z. B. aortal fenestriert, aortal verzweigt, aorto-iliakal mit Bifurkation), und dem Verwendungszweck des Stents beschrieben werden, wie z. B.:

- a) Überbrückung zwischen der endovaskulären Prothese und einem Arterienast;
- b) Glättung des Übergangs zwischen der endovaskulären Prothese und einem Blutgefäß;
- c) Verbesserung der Anpassung eines endovaskulären Transplantats an die Gefäßwand;
- d) Verhinderung der Migration einer endovaskulären Prothese.

Bei allen anderen Stents muss der vorgesehene klinische Einsatz mit arteriell, venös oder arteriovenös, dem Krankheitsstadium oder dem zu behandelnden Läsionstyp (z. B. *De-novo*-Stenose, Restenose, In-Stent-Dissektion, externe Kompression, Coarctation) und der vorgesehenen Implantationsstelle bezeichnet werden, wie z. B.:

arteriell:

- a) Karotiden;
- b) Koronargefäße;
- c) Aorta;
- d) Nierengefäße;
- e) Iliakalgefäße;
- f) oberflächliche Femoralgefäße;
- g) proximale Poplitealgefäße;
- h) popliteale Gefäße;
- i) weitere festzulegende arterielle Gefäße.

venös:

- a) Vena cava inferior;
- b) Iliofemoralgefäße;
- c) weitere festzulegende venöse Gefäße.

arteriovenös:

- a) Shunts für den vaskulären Zugang.

4.5 Bezeichnung des Ballons

In das Stentsystem integrierte Ballons müssen anhand des Nenndurchmessers als Funktion des Inflationsdrucks oder -volumens, des empfohlenen maximalen Inflationsdrucks oder -volumens und des Auslegungs-Berstdrucks (RBP) bezeichnet werden.

ANMERKUNG Der empfohlene maximale Inflationsdruck darf kleiner oder gleich dem Auslegungs-Berstdruck sein.

Wird in der Gebrauchsanweisung ein im Handel erhältlicher Ballon zur Verwendung empfohlen, muss der Ballon anhand des Ballontyps [z. B. für perkutane transluminale Angioplastie (PTA)] bezeichnet werden.

5 Beabsichtigte Funktion

Es müssen die Anforderungen für die beabsichtigte Funktion gelten, die in ISO 14630:2012, Abschnitt 4, festgelegt sind.

6 Konstruktionsmerkmale

6.1 Allgemeines

Es gelten die Anforderungen nach ISO 14630:2012, Abschnitt 5, für Konstruktionsmerkmale.

6.2 Stentsystem

Zusätzlich zu den allgemeinen Anforderungen müssen hinsichtlich der Konstruktionsmerkmale des Stentsystems mindestens die folgenden Punkte berücksichtigt werden:

- a) Fähigkeit, die vorgesehene Position einheitlich, genau und sicher zu erreichen;
- b) Fähigkeit, den Stent einheitlich, genau und sicher zu entfalten;
- c) Fähigkeit, das Einführsystem einheitlich und sicher rückzunehmen;
- d) Fähigkeit, den Blutverlust auf ein Mindestmaß zu begrenzen (Hämostase).

6.3 Stent

Zusätzlich zu den allgemeinen Anforderungen müssen hinsichtlich der Konstruktionsmerkmale des Stents mindestens die folgenden Punkte berücksichtigt werden:

- a) Fähigkeit des Stents, sich einheitlich, genau und sicher entfalten zu lassen;
- b) Fähigkeit des Stents, die Position und Apposition an der vorgesehenen Stelle innerhalb des Gefäßsystems, des Transplantats oder der endovaskulären Prothese dem vorgesehenen klinischen Einsatz entsprechend beizubehalten;
- c) Fähigkeit des Stents, eine hinlängliche Unversehrtheit beizubehalten;
- d) gegebenenfalls zweckgemäße Wechselwirkungen zwischen überlappenden Stents;
- e) bei Stents, die in Kombination mit endovaskulären Prothesen verwendet werden, zweckgemäße Wechselwirkungen zwischen Stent und endovaskulärer Prothese;
- f) Kompatibilität der Stentgröße mit dem Durchmesser des/der für die Anwendung festgelegten Gefäßes, Transplantats oder endovaskulären Prothesen;
- g) Fähigkeit des Stents, einen ausreichenden Blutfluss durch das Lumen aufrechtzuerhalten (Durchgängigkeit);
- h) Möglichkeit, bei einem Patienten mit implantiertem Stent die bildgebende Kernspintomographie (MRT) sicher anzuwenden.

6.4 Stentsystem und Stent

Zusätzlich zu den allgemeinen Anforderungen müssen hinsichtlich der Konstruktionsmerkmale des Stentsystems und des Stents mindestens die folgenden Punkte berücksichtigt werden:

- a) Sichtbarkeit des Stentsystems, Einführsystems und Stents unter Röntgendurchleuchtung oder bei Einsatz sonstiger Technologien;
- b) Übereinstimmung des Einführsystems und Stents mit den Anforderungen von ISO 10993-1 und weiteren relevanten Teilen der ISO-10993-Reihe;
- c) Sterilität des Stentsystems und Stents;
- d) Fähigkeit des Stents und Stentsystems, eine ausreichende Beständigkeit gegenüber einer nicht vorgesehenen Freisetzung von Teilchen beizubehalten;
- e) Fähigkeit des Stents und Stentsystems, die Festlegungen unter Transport- und Lagerbedingungen zu erfüllen.

6.5 Beschichtung auf dem Einführsystem oder Stent

Zusätzlich zu 6.2 und 6.3 müssen hinsichtlich der Konstruktionsmerkmale der Beschichtung eines Einführsystems oder Stents mindestens die folgenden Punkte berücksichtigt werden:

- a) Fähigkeit der Beschichtung, eine hinlängliche Unversehrtheit entsprechend den Konstruktionsvorschriften beizubehalten (z. B. keine signifikante Delaminierung, Lappenbildung und freiliegende Stellen);
- b) Fähigkeit der Beschichtung, eine ausreichende Beständigkeit gegenüber einer nicht vorgesehenen Freisetzung von Teilchen beizubehalten;
- c) Übereinstimmung der Beschichtungsmaße, funktionellen Anforderungen (z. B. Gleitfähigkeit) und weiterer Beschichtungsparameter (z. B. Porosität, Dichte, Verteilung) mit den Konstruktionsanforderungen.

Zusätzlich zu diesen Anforderungen müssen hinsichtlich der Beschichtung eines Stents mindestens die folgenden Punkte berücksichtigt werden:

- a) zweckgemäße Wechselwirkung zwischen der Beschichtung und dem Stent (z. B. keine durch die Beschichtung hervorgerufene Beschädigung des Substrats);
- b) Möglichkeit, bei einem Patienten mit einem beschichteten Stent die MRT sicher anzuwenden, ohne dass die beschichtungsbedingten Eigenschaften des Stents (z. B. infolge von Erwärmung) beeinträchtigt werden.

6.6 Absorbierbarer Stent oder absorbierbare Beschichtung

Zusätzlich zu 6.3 müssen hinsichtlich der Konstruktionsmerkmale eines absorbierbaren Stents oder einer absorbierbaren Beschichtung mindestens die folgenden Punkte berücksichtigt werden:

- a) Fähigkeit, im Lauf der Zeit abgebaut oder absorbiert zu werden;
- b) geeignete mechanische Eigenschaften über gewisse Zeit;
- c) Fähigkeit des absorbierbaren Stents oder der absorbierbaren Beschichtung, eine ausreichende Beständigkeit gegenüber einer nicht vorgesehenen Freisetzung von Teilchen beizubehalten;

- d) mögliche biologische Wirkungen von Abbauprodukten; und
- e) Möglichkeit, bei einem Patienten mit einem absorbierbaren Stent oder einem Stent mit absorbierbarer Beschichtung die MRT sicher anzuwenden, ohne dass die Absorbierbarkeit des Stents (z. B. infolge von Erwärmung) beeinträchtigt wird.

6.7 Medikamentenbeschichteter Stent

Zusätzlich zu 6.3 müssen hinsichtlich der Konstruktionsmerkmale eines Stents, der ein Medikament enthält, mindestens die folgenden Punkte berücksichtigt werden:

- a) Fähigkeit des Stents, durchwegs die gewünschte Art des Medikaments in der erforderlichen Menge zu beinhalten; im Fall von medikamentenbeschichteten Stents, nicht aber im Fall von Medikamente enthaltenden Stents, die Fähigkeit, die erforderliche Menge Medikament über den festgelegten Zeitraum freizusetzen;
- b) im Fall von medikamentenbeschichteten Stents, nicht aber im Fall von Medikamente enthaltenden Stents, Übereinstimmung der restlichen Medikamentenmenge mit den Konstruktionsvorschriften;
- c) Nichtvorhandensein schädlicher Mengen an Verunreinigungen und Abbauprodukten bei der Herstellung und der Lagerung;
- d) zweckgemäße Wechselwirkung zwischen dem Medikament und der Beschichtung und/oder dem Stent, auf den das Medikament aufgebracht ist;
- e) mögliche ungezielte Medikamentenwirkungen;
- f) Möglichkeit, bei einem Patienten mit einem medikamentenbeschichteten Stent die MRT sicher anzuwenden, ohne dass die medikamentenbedingten Eigenschaften des Stents (z. B. infolge von Erwärmung) beeinträchtigt werden.

7 Werkstoffe/Materialien

Es gelten die Anforderungen für Werkstoffe nach ISO 14630:2012, Abschnitt 6. Weitere, für bestimmte Werkstoffe/Materialien (z. B. Metalle, Polymere, Medikamente) geltende Prüfungen sollten durchgeführt werden, um die Eignung des Werkstoffs/Materials für den Einsatz bei der jeweiligen Konstruktion zu bestimmen. So sollten beispielsweise von Formgedächtniseigenschaften abhängige Nitinolwerkstoffe einer Prüfung unterzogen werden, um deren Transformationseigenschaften zu beurteilen; bei Metallen könnten aufgrund ihres unterschiedlichen elektrochemischen Potentials zusätzliche Prüfungen erforderlich sein.

8 Bewertung der Konstruktion

8.1 Allgemeines

Es gelten die Anforderungen für die Bewertung der Konstruktion nach ISO 14630:2012, Abschnitt 7. Es muss eine Risikoanalyse in Übereinstimmung mit den Anforderungen von ISO 14971 durchgeführt werden.

Auf die Konstruktionsbewertung eines Einführsystems können die in ISO 10555-1:1/A1:2017 beschriebenen Anforderungen und Prüfungen zutreffen.

Bei der Auswahl geeigneter Prüfungen und zugehöriger Prüfverfahren muss das Konstruktionskonzept des Implantats berücksichtigt werden. Das Konstruktionskonzept umfasst Folgendes:

- Beschreibung des Implantats (z. B. physische Beschreibung, Konstruktionswerkstoffe), Funktion der wichtigsten Konstruktionsmerkmale und Erläuterung, wie die wichtigsten Konstruktionsmerkmale die vorgesehene Funktion erfüllen;
- vorgesehener klinischer Einsatz (siehe Abschnitt 4.4);
- Implantationsverfahren;
- Verwendungsbedingungen/vorgesehene *In-vivo*-Umgebung;
- geplante Mindestlebensdauer des Implantats.

Es muss ein Implantatbewertungskonzept erstellt werden. Ein Implantatbewertungskonzept liefert die Begründung für die Auswahl einer Prüfung zur Bewertung des Stentsystems auf Grundlage der Anforderungen an die Implantatkonstruktion und der potentiellen Versagensarten. Das Implantatbewertungskonzept darf in einer Tabelle (Implantatbewertungskonzepttabelle) dargestellt werden, wie in Anhang A dieser Norm beschrieben. Alternative Verfahren zur Darstellung des Implantationsbewertungskonzepts dürfen verwendet werden (z. B. eine nicht tabellarische Darstellung der Begründung für die Prüfung auf der Grundlage der möglichen Risiken und Vorteile des Stentsystems bei dem vorgesehenen klinischen Einsatz).

Stentsysteme auf der Basis neuer Technologien sollten entsprechend den grundlegenden Anforderungen dieser Norm bewertet werden. Sind zur Charakterisierung solcher Stentsysteme Prüfungen erforderlich, die über den Anwendungsbereich dieser Norm hinausgehen, sollten diese im Implantatbewertungskonzept angegeben werden.

ANMERKUNG 1 Möglicherweise sind nicht alle in dieser Norm erwähnten Prüfungen für alle Konstruktionen von Stentsystemen oder jeden vorgesehenen klinischen Einsatz geeignet.

Beschichtete, medikamentenbeschichtete und absorbierbare Stentsysteme sollten ebenfalls entsprechend den grundlegenden Anforderungen der jeweiligen Normen bewertet werden, wie es die in Abschnitt 6 dieser Norm spezifizierten Konstruktionsmerkmale erfordern.

Bei allen Änderungen hinsichtlich Werkstoffen/Materialien, Konstruktion, Konfiguration, vorgesehenem klinischem Einsatz oder Bearbeitungsverfahren muss eine sachgemäße Analyse der möglichen Auswirkungen der Änderung auf die potentiellen Versagensarten und die Funktion des Stentsystems durchgeführt werden. Diese Bewertung darf unter Verwendung geeigneter Tabellen dargestellt werden, wie in Abschnitt A.2 in Anhang A dieser Norm beschrieben. Es müssen die als erforderlich erachteten Prüfungen durchgeführt werden, wobei die möglichen Auswirkungen einer Änderung auf die Leistung des Implantats zu berücksichtigen sind.

Bei der Bewertung bestimmter Konstruktionsmerkmale darf der Einsatz eines Kontrollimplantats für den Vergleich in Betracht gezogen werden, insbesondere bei Konstruktionsiterationen.

Die Konstruktionsbewertung des Implantats sollte an die im Konstruktionskonzept und in der Gebrauchsanweisung beschriebenen Verwendungsbedingungen angepasst sein. Prüfungen, die über diesen Rahmen hinausgehen, sind für die Konstruktionsbewertung zwar nicht erforderlich, dürfen jedoch zur Charakterisierung von Änderungen hinsichtlich der Leistung des Implantats (z. B. Knickbeständigkeit, Dauerhaftigkeit, korrekte Positionierung und Orientierung) infolge einer Verwendung außerhalb der empfohlenen Bedingungen (z. B. Winkel, Maße) in Betracht gezogen werden. Durch solche Prüfungen erhaltene Informationen können bei der Formulierung von Annahmekriterien sowie von geeigneten Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen in der Gebrauchsanweisung für die anwendenden Ärzte nützlich sein.

Die Prüfung zur Feststellung der auf dem Etikett anzugebenden Haltbarkeit muss durch Wiederholung der entsprechenden Prüfungen durchgeführt werden. Dabei muss eine Begründung für die Auswahl der Prüfungen geliefert werden. Nicht eingeschlossen sind im allgemeinen Langzeit-Dauerhaftigkeitsprüfungen, es sei denn, die Konstruktionswerkstoffe sind anfällig für Abbau und können durch kürzere Prüfungen nicht bewertet werden, oder sonstige Prüfungen, mit denen Parameter gemessen werden, von denen nicht zu erwarten ist, dass sie durch Alterung beeinflusst werden (z.B. Prüfung der MRT-Sicherheit, Korrosionsprüfung).

ANMERKUNG 2 Zusätzliche Informationen zur Haltbarkeitsdauer können ASTM F2914 entnommen werden.

8.2 Probenahme

Es sollte eine Stichprobenanweisung genutzt werden, die sicherstellt, dass für jedes gemessene Merkmal eine angemessene Repräsentation der Daten erreicht wurde. Die Konstruktionsmerkmale des Stentsystems, Medikamente und/oder Beschichtungen eingeschlossen, sollten daraufhin verifiziert werden, dass sie für die zum Einsatz freizugebenden Implantate, einschließlich aller Größen, Konfigurationen und Bestandteile, repräsentativ sind.

Die Probenahme sollte den Bereich der Implantatgrößen vollständig repräsentieren und erfordert nicht notwendigerweise die Prüfung aller Größen. Es sollte eine Analyse durchgeführt werden, um die Implantatgröße(n) mit dem größten Versagenspotential zu bestimmen.

Je nachdem, ob es zwischen den Implantaten verschiedener Größen Unterschiede hinsichtlich der relevanten Merkmale (z. B. Strebendicke, Stentlänge, Stentdurchmesser) und dem zu prüfenden Parameter (z. B. Radialkraft) gibt, sollten mehrere Ansätze der Probenauswahl in Betracht gezogen werden. Beispielsweise kann zur Prüfung der Ermüdungsbeständigkeit des Ballons eine Probenahme im Viereck sinnvoll sein, wenn es hinsichtlich der Ballondicke keine Unterschiede gibt. Im Fall der Ballonentspannungszeit ist eine Probenahme im Viereck möglicherweise nicht erforderlich, da der größte Ballon als ungünstigster Fall angenommen werden kann. Für die Auswahl der Proben muss eine Begründung geliefert werden.

Wenn der Zweck der Prüfung in der Bewertung der Wechselwirkung zwischen überlappenden Stents oder zwischen einem endovaskulären Transplantat und einem Stent (z. B. Trennkraft) besteht, oder wenn das zu prüfende Merkmal (z. B. Dauerhaftigkeit) durch die Überlappung oder die Wechselwirkung mit dem endovaskulären Transplantat wesentlich beeinflusst sein könnte, sollten die Prüfgegenstände überlappende Stents oder das endovaskuläre Transplantat und den Stent umfassen.

Abschnitte oder Teile vollständiger Stents oder Einführsysteme dürfen als Prüfgegenstände verwendet werden, wenn dies ausreichend begründet wird.

Bei der Erstellung der Stichprobenanweisung sollte die Notwendigkeit, mehr als einen Teil des Stents oder mehr als einen entfalteten Durchmesser zu prüfen, bedacht werden, um bei bestimmten Parametern (z. B. proximaler und distaler Durchmesser bei einem konischen Stent, Radialkraft im ausgebauchten und nicht ausgebauchten Bereich eines Stents mit Ausbauchung) eine ausreichende Charakterisierung sicherzustellen.

Für alle Prüfungen sollte die Anzahl der Proben begründet werden.

8.3 Konditionierung der Prüfmuster

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

Die Proben müssen den üblicherweise anzutreffenden Bedingungen ausgesetzt werden, die die Leistung des Implantats und die Prüfergebnisse beeinflussen können. Beispiele für eine Konditionierung sind die Vorbereitung des Stentsystems, Laden des Stents auf oder in einen Einführkatheter, Passage durch simulierte gewundene Gefäßsysteme, Erwärmen des Systems auf Körpertemperatur und Entfaltung des Stents.

8.4 Berichterstattung

Für die Anwendung dieser Norm bezieht sich die Berichterstattung auf die Einreichung bei einer nationalen Aufsichtsbehörde.

Der Bericht über die Konstruktionsbewertung sollte ein geeignetes Inhaltsverzeichnis und vier Hauptabschnitte umfassen: (1) Hintergrund, (2) eine Kurzfassung, (3) Zusammenfassungen der einzelnen Prüfungen und (4) Anhänge, die das Implantatbewertungskonzept und die detaillierten Berichte enthalten. Die Seiten sollten im gesamten Dokument fortlaufend nummeriert sein (einschließlich der Anhänge).

- a) Im Abschnitt Hintergrund sollte das Konstruktionskonzept des Implantats beschrieben sein.
- b) Die Kurzfassung sollte Folgendes umfassen:
 - eine Beschreibung der durchgeführten Laborprüfungen und Analysen;
 - eine Zusammenfassung des Implantatbewertungskonzepts, einschließlich einer Begründung für die Auslassung von in dieser Norm angegebenen Prüfungen;
 - eine Tabelle zur Zusammenfassung der durchgeführten Prüfung mit den folgenden Spalten: Bezeichnung der Prüfung, Zweck der Prüfung, Beschreibung der Prüfmuster, Anzahl der Proben, Annahmekriterien, Zusammenfassung der Ergebnisse und Schlussfolgerungen sowie Querverweise zur Zusammenfassung der Prüfung und zum vollständigen Prüfbericht;
 - eine zusammenfassende Schlussfolgerung.
- c) Die Zusammenfassung einzelner Prüfungen sollte Folgendes umfassen:
 - eine kurze Zusammenfassung des Zwecks, der Verfahren und der Ergebnisse;
 - die Bedeutung der Prüfergebnisse:
 - bei Prüfungen mit Annahmekriterien die Begründung für die Kriterien; oder
 - bei Prüfungen zur Bestimmung von Eigenschaften die Relevanz der Ergebnisse.
- d) Die einzelnen Prüfberichte sollten folgende Angaben enthalten:
 - Zweck: es ist der Zweck der Prüfung mit Bezug auf diese Norm anzugeben;
 - Werkstoffe/Materialien: unter Anwendung von entsprechenden Bildern und Diagrammen sind alle wichtigen Werkstoffe/Materialien (z. B. Prüfgegenstände mit Los-/Seriennummer oder anderen geeigneten Angaben für die Rückverfolgbarkeit, kritische Ausrüstung) aufzulisten, die bei der Prüfung zum Einsatz gekommen sind;
 - Probenahme: es ist die Stichprobenanweisung, einschließlich der Grundlage der Prüfungen und der Anzahl der untersuchten Proben, anzugeben; die Auswahl der Prüfgegenstände muss begründet werden (z. B. Größen, Konditionierung);
 - Annahmekriterien: es sind die Annahmekriterien für die Prüfergebnisse anzugeben, einschließlich einer Begründung und/oder der klinischen Relevanz. Hinsichtlich der klinischen Anwendbarkeit der Annahmekriterien müssen die anatomischen und physiologischen Bedingungen des vorgesehenen Einsatzes berücksichtigt werden;

- Prüfverfahren: das zur Durchführung der Prüfung angewendete Verfahren, einschließlich prospektiv definierter Inspektionsverfahren, ist ausführlich zu beschreiben, und es ist eine Begründung für die relevanten Prüfparameter zu liefern;
- Abweichungen vom Protokoll: es sind jegliche Abweichungen sowie deren potentielle Signifikanz bei der Auslegung der Ergebnisse zu beschreiben;
- Angabe der Ergebnisse: die Prüfergebnisse sind in den im Prüfverfahren genannten Einheiten anzugeben;
- Diskussion, falls erforderlich: es ist eine Diskussion der möglichen klinischen Signifikanz der Ergebnisse einzuschließen;
- Schlussfolgerungen: es sind die Schlussfolgerungen auf der Grundlage des Vergleichs der Ergebnisse mit den Annahmekriterien anzuführen oder es ist eine Erläuterung der Relevanz der Ergebnisse für Prüfungen zur Bestimmung von Merkmalen zu geben.

8.5 Labor- und analytische Prüfungen

Zur Bewertung der in Abschnitt 6 beschriebenen Konstruktionsmerkmale muss ggf. eine Prüfung des Stentsystems, des Einführsystems und des Stents durchgeführt werden. Die zur Bewertung der einzelnen Konstruktionsmerkmale geeigneten Prüfungen richten sich nach den entsprechenden potentiellen Versagensarten, den Auswirkungen eines Versagens auf das Implantat und den klinischen Auswirkungen des Versagens. Die Begründung für die in dieser Norm festgelegten Anforderungen an Labor- und analytische Prüfungen zur Bewertung der Implantatleistung ist in Anhang A angegeben.

8.5.1 Stentsystem und Einführsystem

Die Fähigkeit des Stentsystems, eine sichere und einheitliche Einführung, Entfaltung und Rücknahme sowie eine ausreichende Hämostase zu ermöglichen, muss beurteilt werden. Sterilität, Biokompatibilität und Sichtbarkeit müssen ebenfalls bewertet werden.

Die zu berücksichtigenden implantat- bzw. verfahrensbezogenen Funktionen, potentiellen Versagensarten, potentiellen Auswirkungen eines Versagens auf das Implantat und klinischen Auswirkung des Versagens sind in Tabelle A.1.2 aufgelistet.

Die Prüfung muss, je nach der Konstruktion des jeweiligen Stentsystems, die unter 8.5.1.1 bis 8.5.1.13 aufgelisteten Punkte umfassen.

8.5.1.1 Prüfung des Ballons

Die folgenden Anforderungen gelten für in das Stentsystem integrierte Ballons.

Dieser Abschnitt gilt nicht für im Handel erhältliche Ballons, die verwendet werden, um eine geeignete Apposition oder Postdilatation des Stents zu erreichen.

8.5.1.1.1 Ballonentspannungszeit

Es ist die Zeit zu bestimmen, die erforderlich ist, um den Ballon zu entspannen, wenn er sich im Innern des Stents befindet.

8.5.1.1.2 Auslegungs-Berstdruck des Ballons

Es ist der Auslegungs-Berstdruck (RBP) des Ballons im Innern des Stents zu bestimmen.

8.5.1.1.3 Auslegungs-Ermüdungsbeständigkeit des Ballons

Es ist die Fähigkeit des Ballons zu bestimmen, wiederholten Zyklen des Aufblasens auf den empfohlenen maximalen Druck (z. B. den Auslegungs-Berstdruck) oder das empfohlene maximale Volumen standzuhalten, wenn er sich im Innern des Stents befindet, unter Berücksichtigung der klinisch zu erwartenden Anzahl an Aufblaszyklen.

8.5.1.1.4 Überdehnung der Ballonenden

Es sind die Durchmesser des sich über die Enden des Stents ausdehnenden Ballons zu bestimmen, die größer sind als der Außendurchmesser des Stents beim höchsten empfohlenen Aufblasdruck (z. B. dem Auslegungs-Berstdruck).

ANMERKUNG Diese Prüfung liefert Informationen zu potentiellen Schäden am Gefäß außerhalb des Stents.

8.5.1.2 Verifizierung der Maße des Stentsystems

Die Maße des Stentsystems sind zu bestimmen, einschließlich der nutzbaren oder Arbeitslänge, des Profils und aller anderen relevanten Maße, um die Übereinstimmung mit den Konstruktionsvorschriften zu bestätigen.

8.5.1.3 Dislokationskraft (vormontierte Stents mit Ballondehnung)

Es ist die Kraft zu bestimmen, die erforderlich ist, um den vormontierten Stent aus seiner Position auf dem nicht expandierten Ballon zu entfernen.

8.5.1.4 Entfaltungskraft (selbstexpandierende Stents)

Es ist die Kraft zu bestimmen, die zur Entfaltung des Stents durch den Operateur unter simulierten anatomischen Bedingungen erforderlich ist. Es sollten alle relevanten Schritte des in der Gebrauchsanweisung festgelegten Entfaltungsprozesses bewertet werden (z. B. Seilzugfreigabe, Drehung des Rändelrades, Zurückziehen der Hülse).

ANMERKUNG Anhand der Entfaltungskraft können Annahmekriterien für die relative Zugfestigkeit festgelegt werden.

8.5.1.5 Freisetzung von Teilchen

Durch eine Risikobeurteilung sind das Potenzial für die Freisetzung von Teilchen sowie die wahrscheinliche klinische Bedeutung, die mit der klinischen Verwendung des Stentsystems verbunden sein könnte, zu bestimmen. Bei der Risikobeurteilung sollte das mögliche Auftreten von bedeutsamen unerwünschten klinischen Ereignissen im Zusammenhang mit der Freisetzung von Teilchen (z. B. Schlaganfall, Myokardinfarkt, Niereninfarkt, Lungenembolie, Nekrose der unteren Extremitäten) auf der Grundlage verschiedener Faktoren wie der Ischämietoleranz des Endorgans beurteilt werden. Im Fall von vorgesehenen Implantatpositionen in toleranteren Endorganen sollte bei der Risikobeurteilung berücksichtigt werden, ob das Implantat Konstruktionsmerkmale aufweist, die zur Freisetzung von Teilchen neigen (z. B. Vorhandensein einer absorbierbaren Beschichtung, hydrophile Beschichtung), oder ob eine bei der Prüfung gemachte Beobachtung darauf hinweist, dass u. U. ein höheres Risiko für eine im Hinblick auf Größe oder Menge signifikante Freisetzung von Teilchen besteht (z. B. Freisetzung sichtbarer Teilchen beim simulierten Einsatz, Beobachtung von Teilchen oder Auswirkungen von Teilchen in nachgelagerten Gewebebetten bei *In-vivo*-Untersuchungen).

Die Risikobewertung ist zu dokumentieren. Lässt die Risikobeurteilung vermuten, dass die akute und/oder chronische Freisetzung von Teilchen keine weitere Bewertung auf der Grundlage des Risikogrades erfordert, reicht die Dokumentation der Risikobeurteilung in Bezug auf die Freisetzung von Teilchen aus. Weist die Risikobeurteilung daraufhin, dass ein Potenzial für akute und/oder chronische Freisetzung von Teilchen mit klinischer Bedeutung vorliegt, muss ggf. eine akute und/oder chronische Prüfung durchgeführt werden. Es ist nicht zu erwarten, dass in jedem Fall Teilcheneigenschaften zu bewerten sind, die über Größe und Menge hinausgehen. Je nach dem Ergebnis der Quantifizierung der Teilchen und dem entsprechenden klinischen Risiko können eine weitere Charakterisierung der Teilchen (z. B. chemische Identifizierung, Kristallinität, Morphologie) und die Identifizierung der Teilchenquelle erforderlich sein.

8.5.1.5.1 Akute Freisetzung von Teilchen

Teilchen, die sich akut aus dem Stentsystem bilden und auf dessen Vorschieben, Entfalten und Rücknahme zurückzuführen sein könnten, sind zu charakterisieren.

8.5.1.5.2 Chronische Freisetzung von Teilchen

Teilchen, die sich im Lauf der Zeit aus dem Stent bilden und auf eine Konstruktion zurückzuführen sein könnten, die zur Freisetzung von Teilchen neigt (z. B. medikamentenbeschichtet, absorbierbar, beschichtet) sind zu charakterisieren.

8.5.1.6 Profilwirkung/Ausbauchung (Stents mit Ballondehnung)

Die Differenz zwischen den Außendurchmessern des Stents und den Außendurchmessern des Ballons wie hergestellt und nach dem Hindurchführen durch einen gewundenen Pfad ist zu bestimmen.

8.5.1.7 Simulierter Einsatz

Die Funktion des Stentsystems zusammen mit den in der Gebrauchsanweisung spezifizierten Zusatzgeräten und die Entfaltungsgenauigkeit sind unter Anwendung eines Modells/von Modellen zur Simulation der vorgesehenen Einsatzbedingungen zu bewerten.

Die Fähigkeit zum Zugang sowie zur Entfaltung und Rücknahme des Stentsystems, einschließlich Schiebbarkeit, Flexibilität, Torsionsfestigkeit, Führbarkeit und Entfaltungsgenauigkeit, ist unter Verwendung eines anatomischen Modells/von anatomischen Modellen zu bewerten, das/die für die Anatomie der vorgesehenen Patientenpopulation repräsentativ ist/sind. Die Kompatibilität des Stentsystems mit Zusatzgeräten ist zu bestimmen. Der Einführkatheter ist im Hinblick auf ein Versagen des Einführsystems zu bewerten. Die Fähigkeit des entfalteten Stents zur Anpassung an die Gefäßwand, die Positionierung (ggf. einschließlich Orientierung) und die Abwesenheit von Anomalien (z. B. Knicke, Verdrehungen, ungleichmäßige Ausdehnung, Beschädigung des Stents) sind zu bewerten. Anschließend an die Entfaltung des Implantats ist die Wirkung einer Postdilatation, falls diese während der klinischen Verwendung vorhersehbar ist, zu bewerten.

8.5.1.8 Haftzugfestigkeit

Die Haftzugfestigkeit der beweglichen und/oder starren Verbindungen des Einführsystems ist zu bestimmen. Die Haftzugfestigkeit der den Verbindungen des Einführsystems benachbarten Segmente (z. B. Hülse, Schläuche) ist separat oder gleichzeitig mit der Bestimmung der Haftzugfestigkeit zu bewerten.

Bei den Annahmekriterien für die Haftzugfestigkeit(en) sollten die Kräfte berücksichtigt werden, deren Einwirkung auf das Einführsystem während der klinischen Verwendung zu erwarten ist [z. B. Führbarkeit (Zugang und Rücknahme) und Entfaltung].

ANMERKUNG Anhand der Entfaltungskraft können Annahmekriterien für die relative Haftzugfestigkeit festgelegt werden.

8.5.1.9 Festigkeit der Verbindungen gegen Verdrehen

Die Festigkeit der beweglichen und/oder starren Verbindungen gegen Verdrehen in den Segmenten des Einführsystems, die während der klinischen Verwendung Torsionskräften ausgesetzt sind, ist zu bestimmen. Die Festigkeit der den Verbindungen des Einführsystems benachbarten Segmente (z. B. Hülse, Schläuche) gegen Verdrehen ist separat oder gleichzeitig mit der Bestimmung der Festigkeit gegen Verdrehen zu bewerten. Die Ergebnisse müssen in Bezug auf das Drehmoment bewertet werden, das für den Zugang sowie die Entfaltung und Rücknahme des Systems erforderlich ist.

8.5.1.10 Hämostase

Die Fähigkeit hämostatischer Dichtungen oder Ventile des Einführsystems, den Austritt von Blut auf ein Mindestmaß zu beschränken, ist zu bewerten. Diese Anforderung gilt nicht für Systeme, die keine hämostatischen Dichtungen oder Ventile enthalten.

8.5.1.11 Biokompatibilität

Die Biokompatibilität des Einführsystems und des Gefäßstents muss nach ISO 10993-1 und geeigneten weiteren Teilen der Internationalen Normenreihe ISO 10993 bewertet werden. Dabei sollte der Stent getrennt vom Einführsystem geprüft werden.

8.5.1.12 Sterilitätssicherung

Die Sterilität muss in Übereinstimmung mit den entsprechenden Internationalen Normen sichergestellt werden.

8.5.1.13 Sichtbarkeit

Die Fähigkeit zur Visualisierung des Stentsystems und des Stents unter Anwendung der in der Gebrauchsanweisung festgelegten Bildgebungsverfahren ist zu bewerten.

8.5.2 Stent

Es muss die Fähigkeit des Gefäßstents, seine vorgesehene Funktion zu erfüllen, beurteilt werden.

Die zu berücksichtigenden implantat- bzw. verfahrensbezogenen Funktionen, potentiellen Versagensarten, möglichen Auswirkungen eines Versagens auf das Implantat und möglichen klinischen Auswirkung des Versagens sind in Tabelle A.1.3 aufgelistet.

Die Prüfung muss, je nach der Konstruktion des jeweiligen Gefäßstents, die unter 8.5.2.1 bis 8.5.2.6 aufgelisteten Punkte umfassen. Die Prüfungen werden auf der Grundlage ähnlicher Prüfziele gruppiert, jedoch werden Prüfungen, die in mehreren Kategorien vorkommen, nicht wiederholt. Eine vollständige Auflistung der auf die einzelnen Konstruktionsmerkmale anzuwendenden Prüfungen ist Anhang A zu entnehmen.

8.5.2.1 Korrosion

Die Anfälligkeit eines Stents mit Metallbestandteilen gegen Korrosion ist zu bewerten.

Diese Korrosionsmechanismen können Loch-, Reib-, Spalt- und galvanische Korrosion umfassen. Jeder Korrosionsmechanismus sollte je nach Fall für die spezifischen Stentkonstruktionen ausgewertet werden. Zum Beispiel sollte die Reibungskorrosion bei Stents, die bei überlappender Bedingung verwendet werden können, bewertet werden.

Das Vorliegen einer Beschichtung, Beschichtungsartefakte sowie Prozesse der Herstellung der Beschichtung können die Anfälligkeit des Endprodukts gegenüber Korrosion beeinflussen und sollten berücksichtigt werden.

8.5.2.2 Ermüdungsbeständigkeit und Dauerhaftigkeit — Rechneranalysen

Je nach dem vorgesehenen klinischen Einsatz und den Konstruktionsmerkmalen sind das Ausmaß und der Ort der maximalen Spannungen und/oder Dehnungen für die jeweilige Belastungssituation zu berechnen. Für die Berechnung der Spannungen und/oder Dehnungen können geeignete Rechneranalyse-Werkzeuge wie Finite-Elemente-Analyse (FEA) verwendet werden. Die zyklischen Spannungen und/oder Dehnungen können mit Materialeigenschaften verglichen werden, um den Ermüdungssicherheitsfaktor zu berechnen.

Bei absorbierbaren Stents ist die Berechnung eines auf Spannung und/oder Dehnung basierenden Ermüdungssicherheitsfaktors u. U. nicht sinnvoll.

Rechneranalysen dürfen auch zur Formulierung geeigneter Prüfbedingungen und zur Auswahl von Prüfgegenständen für Ermüdungs- und Dauerhaftigkeitsprüfungen herangezogen werden.

8.5.2.3 Ermüdungsbeständigkeit und Dauerhaftigkeit — *In-vitro*-Prüfung

Es ist die strukturelle Langzeit-Unversehrtheit des Stents unter Bedingungen zyklischer Belastung zu bewerten, die die Einsatzbedingungen *in vivo* repräsentieren. Hierzu können mehrere unterschiedliche Prüfkfigurationen erforderlich sein.

Mögliche Beeinträchtigungen der Unversehrtheit, die beurteilt werden müssen, sind u. a. Bruch, Abrieb, Bindungsfehler und Ablösung der Beschichtung.

Um eine geplante Lebensdauer des Stents von mindestens 10 Jahren nachzuweisen, müssen *In-vitro*-Ermüdungsprüfungen des Stents oder eines Prüfgegenstands, dessen Auswahl entsprechend zu begründen ist, durchgeführt werden. Bei pulsilitätsbezogenen Prüfkfigurationen (z. B. Belastung im Rahmen des Herzzyklus) sind in der Regel mindestens 380 Millionen Zyklen erforderlich. Bei nicht pulsilitätsbezogenen Prüfkfigurationen muss die zum Nachweis einer geplanten Lebensdauer von 10 Jahren erforderliche Mindestanzahl von Zyklen begründet werden. Beträgt die vorgesehene Lebensdauer des Stents weniger als 10 Jahre, ist möglicherweise eine kürzere Dauer der Ermüdungsprüfung angemessen; dies muss begründet werden.

Wird eine Ermüdungsprüfung vorgenommen, um die Dauerhaftigkeit eines Gefäßstents mit der eines Stents mit nachgewiesener klinischer Dauerhaftigkeit oder bekannten Problemen hinsichtlich der Dauerhaftigkeit zu vergleichen, muss die Dauer der Prüfung begründet werden.

8.5.2.3.1 Allgemeine Überlegungen

Bei der Ermittlung geeigneter Dauerhaftigkeitsprüfungen, der Entwicklung von Prüfverfahren und der Formulierung von Annahmekriterien ist es erforderlich, die Implantatkonstruktion (z. B. Geometrie, Materialauswahl) und den vorgesehenen klinischen Einsatz (z. B. Ort der Implantation, Krankheitsstadium, Läsionstyp) zu berücksichtigen.

Pulsatilitätsbezogene und nicht pulsatilitätsbezogene Belastungen sind mit unterschiedlichen Verformungsarten verbunden. Pulsatile Belastung resultiert in radialer Dilatation [d. h. gleichmäßig oder ungleichmäßig (z. B. senkrechte Kompression)] und kann daher zu nicht radialer (d. h. Biege-, Torsions-, axialer) Verformung führen. Nicht pulsatile Belastung (z. B. Belastung durch Atmung, Gehen, Kompression im Zusammenhang mit der natürlichen Anatomie) kann zu nicht radialer Verformung führen. Beispiele für klinische Verwendungen zusammen mit den entsprechenden Belastungsmodi (z. B. Biege-, axiale, Torsions-, radiale Belastung) sind u. a.:

- arterielle Stents unterliegen in der Regel radialer Belastung;
- nicht aortale arterielle Stents könnten auch der Kompression, axialer Belastung, Biegung und Torsion unterliegen;
- Stents in der aufsteigenden Aorta könnten auch der Torsion unterliegen;
- Stents in der absteigenden Aorta könnten auch der Biegung unterliegen;
- venöse Stents unterliegen in der Regel keiner radialen Belastung;
- venöse Stents könnten der axialen Belastung, Biegung, Torsion und Kompression unterliegen (z. B. in Zusammenhang mit Atmung, indirekter pulsativer Verformung bei Kompression zwischen einer Arterie und einem Knochen/Band bei May-Thurner-Syndrom).

8.5.2.3.2 Radiale Ermüdungsbeständigkeit und Dauerhaftigkeit

Gegebenenfalls ist die strukturelle Langzeit-Unversehrtheit des Stents unter zyklischer radialer Belastung zu bewerten.

8.5.2.3.3 Axiale Ermüdungsbeständigkeit und Dauerhaftigkeit

Gegebenenfalls ist die strukturelle Langzeit-Unversehrtheit des Stents unter zyklischer axialer Belastung zu bewerten.

8.5.2.3.4 Biegeermüdungsbeständigkeit und Dauerhaftigkeit

Gegebenenfalls ist die strukturelle Langzeit-Unversehrtheit des Stents unter zyklischer Biegebelastung zu bewerten.

8.5.2.3.5 Torsionsermüdungsbeständigkeit und Dauerhaftigkeit

Gegebenenfalls ist die strukturelle Langzeit-Unversehrtheit des Stents unter zyklischer Torsionsbelastung zu bewerten.

8.5.2.3.6 Kompressionsermüdungsbeständigkeit und Dauerhaftigkeit

Gegebenenfalls ist die strukturelle Langzeit-Unversehrtheit des Stents unter zyklischer Kompressionsbelastung senkrecht zur Stentachse (z. B. Kompression über die gesamte Länge, lokale Kompression) zu bewerten.

8.5.2.4 Durchlässigkeitsbezogene Prüfungen

Deformationsbeständigkeit, Kompressionsbeständigkeit und Radialkraft bilden die verschiedenen durchlässigkeitsbezogenen Merkmale des Gefäßstents und sind für spezielle Implantattypen und Implantatpositionen relevant. Die Knickbeständigkeit (Flexibilität) ist für alle Gefäßstents relevant. Die stentfreie Oberfläche ist nur für vorgesehene klinische Einsatzbedingungen relevant, bei denen dieser Parameter für die Aufrechterhaltung der Zirkulation in Ästen oder die Einheilung des Stents in Gefäßsysteme maßgeblich ist.

Tabelle 1 enthält die Begründung für die Anforderungen der Deformations- und Kompressionsbeständigkeit und der Beständigkeit gegen Radialkräfte bei Gefäßstents. Die Belastungsbedingungen bei der Verwendung von Stents mit endovaskulären Prothesen werden in der Tabelle nicht behandelt. Beispielsweise unterliegen Stents in Nierenarterien, die mit fenestrierten endovaskulären Prothesen verwendet werden, einer senkrechten Belastung durch die Bewegung des endovaskulären Transplantats infolge der Atmung.

Tabelle 1 — Begründung für die Anforderungen einer Prüfung der Deformations- und Kompressionsbeständigkeit und der Radialkräfte

Prüfung	Zweck	Begründung für Anwendbarkeit			
		Venöse und nicht aortale, nicht koronare und nicht renale arterielle Implantatpositionen		Aortale, koronare und renale arterielle Implantatpositionen	
		Stents mit Ballondehnung	Selbstexpandierende Stents	Stents mit Ballondehnung	Selbstexpandierende Stents
Kompressionsbeständigkeit bei senkrecht aufgebracht Last (selbstexpandierende Stents)	Der Zweck dieser Prüfung besteht darin, die Kraft zu bestimmen, bei der unter senkrecht zur Längsachse des Stents einwirkender Belastung eine vorgegebene Verschiebung auftritt.	Nicht anwendbar, da mit dieser Prüfung keine für einen Stent mit Ballondehnung relevante dauerhafte Deformation bewertet wird.	Anwendbar , da ein selbstexpandierender Stent an diesen Implantatpositionen Druckkräften unterliegen könnte, die die Durchlässigkeit beeinflussen können.	Nicht anwendbar, da an diesen Implantatpositionen in der Regel keine senkrechten Belastungen auftreten.	Nicht anwendbar, da an diesen Implantatpositionen in der Regel keine senkrechten Belastungen auftreten.
Deformationsbeständigkeit bei senkrecht aufgebracht Last (Stents mit Ballondehnung)	Der Zweck dieser Prüfung besteht darin, die Kraft zu bestimmen, bei der unter senkrecht zur Längsachse des Stents einwirkender Belastung ein vorgegebenes Ausmaß an dauerhafter Deformation auftritt.	Anwendbar , da ein Stent mit Ballondehnung an diesen Implantatpositionen durch externe Belastung dauerhaft deformiert werden kann.	Nicht anwendbar, da bei einem selbstexpandierenden Stent in der Regel keine dauerhafte Deformation auftritt.	Nicht anwendbar, da an diesen Implantatpositionen in der Regel keine senkrechten Belastungen auftreten.	Nicht anwendbar, da an diesen Implantatpositionen in der Regel keine senkrechten Belastungen auftreten.
Deformationsbeständigkeit bei radial aufgebracht Last (Stents mit Ballondehnung)	Der Zweck dieser Prüfung besteht darin, die radial aufgetragene Last zu bestimmen, bei der ein vorgegebenes Ausmaß an dauerhafter Deformation auftritt.	Anwendbar , da ein Stent mit Ballondehnung durch radiale Belastung dauerhaft deformiert werden kann.	Nicht anwendbar, da bei einem selbstexpandierenden Stent in der Regel keine dauerhafte Deformation auftritt.	Anwendbar , da ein Stent mit Ballondehnung durch radiale Belastung dauerhaft deformiert werden kann.	Nicht anwendbar, da bei einem selbstexpandierenden Stent in der Regel keine dauerhafte Deformation auftritt.

Prüfung	Zweck	Begründung für Anwendbarkeit			
		Venöse und nicht aortale, nicht koronare und nicht renale arterielle Implantatpositionen		Aortale, koronare und renale arterielle Implantatpositionen	
		Stents mit Ballondehnung	Selbstexpandierende Stents	Stents mit Ballondehnung	Selbstexpandierende Stents
Radialkraft (selbstexpandierende Stents)	Der Zweck dieser Prüfung besteht darin, die Auswärtskraft als Funktion des Stentdurchmessers zu bestimmen.	Nicht anwendbar, da ein Stent mit Ballondehnung einer dauerhaften Deformation unterliegen kann, die mit dieser Prüfung nicht bewertet wird.	Anwendbar , da ein selbstexpandierender Stent eine radiale Auswärtskraft auf die Gefäßwand ausübt.	Nicht anwendbar, da ein Stent mit Ballondehnung einer dauerhaften Deformation unterliegen kann, die mit dieser Prüfung nicht bewertet wird.	Anwendbar , da ein selbstexpandierender Stent eine radiale Auswärtskraft auf die Gefäßwand ausübt.

8.5.2.4.1 Kompressionsbeständigkeit bei senkrecht aufgebrachter Last (selbstexpandierender Stent für eine venöse oder nicht aortale, nicht koronare und nicht renale arterielle Implantatposition)

Es ist die Kraft zu bestimmen, bei der unter senkrecht zur Längsachse des Stents aufgebrachter Last eine vorgegebene Verschiebung auftritt. Die Geometrie der Befestigungsvorrichtung für die Last (z. B. Kompression durch zwei flache Platten, zylindrischer Stab) muss für die erwartete klinische Umgebung repräsentativ sein (z. B. Kompression über die gesamte Länge). Es ist zu bewerten, ob der Stent nach Entfernen der Belastung seine ursprüngliche Geometrie wiedererlangt.

8.5.2.4.2 Deformationsbeständigkeit bei senkrecht aufgebrachter Last (Stent mit Ballondehnung für eine venöse oder nicht aortale, nicht koronare und nicht renale arterielle Implantatposition)

Es ist die Kraft zu bestimmen, bei der unter senkrecht zur Längsachse des Stents einwirkender Belastung ein vorgegebenes Ausmaß an dauerhafter Deformation auftritt. Die Geometrie der Befestigungsvorrichtung für die Last (z. B. Kompression durch zwei flache Platten, zylindrischer Stab) muss für die erwartete klinische Umgebung repräsentativ sein (z. B. Kompression über die gesamte Länge).

8.5.2.4.3 Deformationsbeständigkeit bei radial aufgebrachter Last (Stent mit Ballondehnung für eine beliebige Implantatposition)

Es ist die radial aufgebrachte Last zu bestimmen, bei der ein vorgegebenes Ausmaß an dauerhafter Deformation auftritt.

8.5.2.4.4 Radiale Kraft (selbstexpandierender Stent für eine beliebige Implantatposition)

Es ist die Auswärtskraft als Funktion des Stentdurchmessers zu bestimmen.

8.5.2.4.5 Knickbeständigkeit (Flexibilität)

Es ist der kleinste Radius zu bestimmen, dem sich der Stent anpassen kann, ohne zu knicken.

8.5.2.4.6 Stentfreie Oberfläche und äußere Stentoberfläche

Es ist die freie oder offene Oberfläche des Stents beim angegebenen minimalen und maximalen entfalteten Stentdurchmesser und die maximale Kontaktfläche zwischen dem Stent und dem Gefäß zu bestimmen.

ANMERKUNG Auch wenn, abhängig von der Übereinstimmung mit der Gefäßwand und dem vorgesehenen klinischen Einsatz (z. B. Behandlung von Aneurysmen), u. U. nicht der gesamte Stent mit der Gefäßwand in Kontakt kommt, umfasst die äußere Stentoberfläche die maximal mögliche Kontaktfläche entlang der gesamten Stentlänge.

8.5.2.5 Größenbezogene Prüfung

Aus der nachstehenden Liste sind geeignete Prüfungen auszuwählen, die mit denen die Einhaltung der Größenempfehlungen für den Stent bestätigt werden kann.

8.5.2.5.1 Verifizierung der Maße des Stents

Die Maße des entfalteten Stents sind zu bestimmen, einschließlich des Außendurchmessers, der Wanddicke und aller anderen relevanten Maße, um die Übereinstimmung mit den Konstruktionsvorschriften zu bestätigen. Die Anforderungen an die Längenmessung sind in 8.5.2.5.3 angegeben.

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

Für Stents mit Ballondehnung ist der Zusammenhang zwischen dem Stentdurchmesser und dem Ballon-aufblasdruck zu bestimmen.

8.5.2.5.3 Stentlänge

Es sind die relevanten Längen des auf dem Einführsystem befindlichen und des entfalteten Stents zu bestimmen.

8.5.2.5.4 Rückfederung (Stents mit Ballondehnung)

Nach der Entfaltung eines Stents mit Ballondehnung ist das Ausmaß der elastischen Rückfederung (prozentuale Verringerung des Durchmessers) zu bestimmen. Bei Größenempfehlungen muss die Rückfederung berücksichtigt werden.

8.5.2.6 Sicherheit bei bildgebender Kernspintomographie (MRT)

In einer klinisch relevanten MRT-Umgebung (d. h. ein geeignetes Magnetfeld sowie ein entsprechendes räumliches magnetisches Gradientenfeld) sind das Potenzial für 1) eine magnetisch induzierte Verschiebungskraft sowie ein magnetisch induziertes Drehmoment und 2) eine HF-induzierte Erwärmung des Stents zu bewerten. Es ist die geeignete Bezeichnung für die MRT-Sicherheit, wie in ASTM F2503 angegeben, zu ermitteln.

Das vom Stent erzeugte MRT-Artefakt ist zu charakterisieren. Zu beschreiben sind der Ort und der Umfang des Bildartefakts und dessen Auswirkung auf die Fähigkeit, das Implantat und die umgebende Anatomie darzustellen.

ANMERKUNG Ein Annahmekriterium für das Bildartefakt ist nicht erforderlich, da die Auswirkung des MRT-Artefakts auf die Nützlichkeit des Bildes in Bezug auf die Position des Stents von der MRT-Umgebung und der dargestellten anatomischen Region abhängig ist. So kann zwar beispielsweise das mit einem abdominalen Stent verbundene Bildartefakt die Fähigkeit zur Darstellung der Lendenwirbelsäule beeinflussen, die Fähigkeit zur Darstellung der Kopf- und Halsregion wäre jedoch nicht beeinträchtigt.

Prüfverfahren zur Bewertung von Verschiebung, Drehmoment, HF-bedingter Erwärmung und Bildartefakten, die magnetisch induziert sind, können folgenden Dokumenten entnommen werden:

- ASTM F2052;
- ASTM F2213;
- ASTM F2182; und
- ASTM F2119.

8.5.2.7 Stent und endovaskuläre Prothese in Kombination

Die Fähigkeit des Gefäßstents, seine Funktion in Kombination mit einer endovaskulären Prothese zu erfüllen, muss beurteilt werden.

Die geeigneten Prüfungen, die bei einer Bewertung der Konstruktionsmerkmale eines Stents zu berücksichtigen sind, der in Kombination mit einer endovaskulären Prothese verwendet wird, sind u. a. die in diesem Unterabschnitt aufgeführten, es können jedoch noch weitere Prüfungen sinnvoll sein. Die Auswahl der Prüfungen muss sich nach den entsprechenden potentiellen Versagensarten, den Auswirkungen des Versagens auf das Implantat und den klinischen Auswirkungen des Versagens richten, wobei der Zweck der Kombination des Stents mit der endovaskulären Prothese berücksichtigt werden muss. Mögliche Verwendungszwecke sind u. a. die Überbrückung zwischen der endovaskulären Prothese und einem Arterienast, die Glättung des Übergangs zwischen der endovaskulären Prothese und einem Blutgefäß, die Verbesserung der Anpassung eines endovaskulären Transplantats an die Gefäßwand und die Verhinderung der Migration einer endovaskulären Prothese.

In Situationen, wo das Verhalten des Stents durch die Interaktion zwischen den beiden Implantaten (z. B. Schiebbarkeit/Führbarkeit eines Stentsystems in den fenestrierten Abschnitt der endovaskulären Prothese) beeinflusst wird, muss eine Prüfung in Bezug auf die Interaktion der beiden Implantate durchgeführt werden.

Wurde der Stent zuvor für eine andere vorgesehene Verwendung geprüft, dürfen ggf. die Ergebnisse der separaten Prüfung des Stents genutzt werden. Es können Situationen auftreten, in denen sich die Annahmekriterien für einen Stent, der in Kombination mit einer endovaskulären Prothese verwendet wird, von den Annahmekriterien für die andere vorgesehene Verwendung des Stents unterscheiden (z. B. kann die erforderliche Radialkraft für einen in Kombination mit einer endovaskulären Prothese verwendeten Stent größer sein, um Migration zu verhindern). Bei der Modifikation der Annahmekriterien müssen Unterschiede hinsichtlich der *In-vivo*-Umgebung der neuen vorgesehenen Verwendung berücksichtigt werden.

ANMERKUNG Die Anforderungen an endovaskuläre Prothesen sind in ISO 25539-1 festgelegt.

8.5.2.7.1 Korrosion der Kombination aus einem Stent und einer endovaskulären Prothese

Bei der Bewertung der Korrosionsbeständigkeit (Reibkorrosion, galvanische Korrosion) ist die Kombination aus Stent und endovaskulärer Prothese zu behandeln.

Eine zusätzliche Anleitung für die Beurteilung der Korrosion ist 8.5.2.1 zu entnehmen.

8.5.2.7.2 Ermüdungsbeständigkeit und Dauerhaftigkeit der Kombination aus einem Stent und einer endovaskulären Prothese

Es ist die strukturelle Langzeit-Unversehrtheit der Kombination aus Stent und der endovaskulärer Prothese unter Bedingungen zyklischer Belastung zu bewerten, die die *In-vivo*-Umgebung repräsentieren.

Mögliche Beeinträchtigungen der Unversehrtheit, die beurteilt werden müssen, sind u. a. Bruch, Abrieb, Bindungsfehler und Ablösung der Beschichtung.

Bei der Ermittlung geeigneter Dauerhaftigkeitsprüfungen, der Entwicklung von Prüfverfahren und der Formulierung von Annahmekriterien ist es erforderlich, die Grenzfläche zwischen dem Stent und der endovaskulären Prothese sowie den vorgesehenen klinischen Einsatz (z. B. Ort der Implantation, Krankheitsstadium, Läsionstyp) zu berücksichtigen. Beispielsweise können sich eine aortale endovaskuläre Prothese und die zur Behandlung eines juxtarenalen Aneurysmas verwendeten verzweigten Stents relativ zueinander bewegen.

Eine zusätzliche Anleitung für die Beurteilung der Ermüdungsbeständigkeit und der Dauerhaftigkeit ist 8.5.2.3 zu entnehmen.

8.5.2.7.3 Durchlässigkeitsbezogene Prüfungen der Kombination aus einem Stent und einer endovaskulären Prothese

Die Widerstandsfähigkeit des Stents gegenüber einer Verformung, die die Durchlässigkeit der Grenzfläche zwischen Stent und endovaskulärer Prothese beeinträchtigen kann, ist zu bewerten. Dabei ist ein geeignetes Prüfverfahren für die vorgesehenen klinischen Einsatzbedingungen zu verwenden und die Daten sind in diesem Kontext zu interpretieren. Um diese Anforderung zu erfüllen, kann es sinnvoll sein, die Ergebnisse von früheren durchlässigkeitsbezogenen Prüfungen auszuwerten.

Eine zusätzliche Anleitung für durchlässigkeitsbezogene Prüfungen ist 8.5.2.4 zu entnehmen. Tabelle 8.5.2.4 enthält zwar keine Anleitung zur Auswahl von Prüfungen für Stents, die in Kombination mit einer endovaskulären Prothese verwendet werden, jedoch können die in der Tabelle aufgeführten Überlegungen bei der Ermittlung anzuwendender Prüfungen nützlich sein.

8.5.2.7.4 Trennkraft zwischen einem Stent und einer endovaskulären Prothese

Die zur Trennung eines Stents von einer endovaskulären Prothese (z. B. eines Nierenstents von einer fenestrierten aortalen endovaskulären Prothese) erforderliche Kraft ist zu bestimmen. Die Bewertung der Trennkraft ist nicht erforderlich bei Kombinationen von Stents und endovaskulären Prothesen, die für klinische Einsätze vorgesehen sind, bei denen eine Trennung unwahrscheinlich ist oder wahrscheinlich nicht mit unerwünschten klinischen Folgen verbunden wäre (z. B. die Verwendung eines Gefäßstents zur Verbesserung der Anpassung eines endovaskulären Transplantats an die Gefäßwand).

ANMERKUNG Weitere Informationen zur Trennkraft können ISO 25539-1:2017, Abschnitt 8.5.2.4.3 und D.5.2.4.3 entnommen werden.

8.5.2.7.5 Simulierter Einsatz einer Kombination aus einem Stent und einer endovaskulären Prothese

Die Funktion von Kombinationen eines Stentsystems und einer endovaskulären Prothese ist unter Anwendung eines Modells/von Modellen, mit dem/denen die vorgesehenen Einsatzbedingungen simuliert werden, zu bewerten.

Eine zusätzliche Anleitung für die Beurteilung im Rahmen eines simulierten Einsatzes ist 8.5.1.7 zu entnehmen.

8.5.2.7.6 MR bei einer Kombination aus einem Stent und einer endovaskulären Prothese

Die in Abschnitt 8.5.2.6 aufgeführten Anforderungen an die MRT-Sicherheit der Kombination aus einem Stent und einer endovaskulären Prothese sind zu erfüllen.

8.5.2.7.7 Sichtbarkeit

Der Stent und die endovaskuläre Prothese sind in die Bewertung der Sichtbarkeit einzubeziehen.

Eine zusätzliche Anleitung für die Beurteilung der Sichtbarkeit ist 8.5.1.13 zu entnehmen.

8.5.3 Absorbierbare Stents und Stents mit absorbierbarer Beschichtung

Auf der Grundlage der entsprechenden potentiellen Versagensarten, der Auswirkungen eines Versagens auf das Implantat und der klinischen Auswirkungen eines Versagens sind die geeigneten Prüfungen zur Bewertung der spezifischen Konstruktionsmerkmale, die mit einem absorbierbaren Stent oder einem Stent mit absorbierbarer Beschichtung verbunden sind, zu identifizieren und die Prüfung zur Bewertung der bei der Beurteilung identifizierten Risiken durchzuführen. Alle Prüfungen müssen als Teil des Implantatbewertungskonzepts gekennzeichnet sein und eine Beurteilung der Lebensdauer einschließen.

Auf absorbierbare Stents sind nicht alle in dieser Norm beschriebenen Prüfparameter anwendbar. Bei der Auswahl geeigneter Prüfungen sollten diese Norm sowie ISO/TS 17137 berücksichtigt werden, die auf absorbierbare Implantate anwendbare Anforderungen und Prüfungen umfasst.

8.5.4 Beschichtung eines Einführsystems

Auf der Grundlage der entsprechenden potentiellen Versagensarten, der Auswirkungen eines Versagens auf das Implantat und der klinischen Auswirkungen eines Versagens sind die geeigneten Prüfungen zur Bewertung der spezifischen Konstruktionsmerkmale, die mit einer Beschichtung auf einem Einführsystem verbunden sind, zu identifizieren und die Prüfung zur Bewertung der bei der Beurteilung identifizierten Risiken durchzuführen. Alle Prüfungen müssen als Teil des Implantatbewertungskonzepts gekennzeichnet sein und eine Beurteilung der Lebensdauer einschließen.

8.5.5 Beschichtung eines Stents

Auf der Grundlage der entsprechenden potentiellen Versagensarten, der Auswirkungen eines Versagens auf das Implantat und der klinischen Auswirkungen eines Versagens sind die geeigneten Prüfungen zur Bewertung der spezifischen Konstruktionsmerkmale, die mit einer Beschichtung auf einem Stent verbunden sind, zu identifizieren und die Prüfung zur Bewertung der bei der Beurteilung identifizierten Risiken durchzuführen. Alle Prüfungen müssen als Teil des Implantatbewertungskonzepts gekennzeichnet sein und eine Beurteilung der Lebensdauer einschließen.

Bei der Auswahl geeigneter Prüfungen für eine Stentbeschichtung sollten die hierin beschriebenen allgemeinen Anforderungen sowie die möglicherweise relevanten, in ISO 17327-1 aufgeführten Beurteilungen berücksichtigt werden, worin zahlreiche Beschichtungsvarianten und Charakterisierungsverfahren beschrieben sind, die auf der Basis ihrer Relevanz sowohl für den verwendeten Beschichtungsprozess als auch den vorgesehenen Einsatz des Gefäßstents ausgewählt werden sollten.

8.5.6 Medikament enthaltender Stent

Auf der Grundlage der entsprechenden potentiellen Versagensarten, der Auswirkungen eines Versagens auf das Implantat und der klinischen Auswirkungen eines Versagens sind die geeigneten Prüfungen zur Bewertung der spezifischen Konstruktionsmerkmale, die mit einem Medikament enthaltenden Stent verbunden sind, zu identifizieren und die Prüfung zur Bewertung der bei der Beurteilung identifizierten Risiken durchzuführen. Alle Prüfungen müssen als Teil des Implantatbewertungskonzepts gekennzeichnet sein und eine Beurteilung der Lebensdauer einschließen.

Bei der Auswahl geeigneter Prüfungen sollte ISO 12417-1 berücksichtigt werden, die auf ein vaskuläres Medizinprodukt/Arzneimittel-Kombinationsprodukt anwendbare Anforderungen und Prüfungen umfasst.

8.6 Vorklinische *In-vivo*-Bewertung

8.6.1 Zweck

Der Zweck der vorklinischen *In-vivo*-Prüfung ist die Bewertung der Entfaltung des Stents, des biologischen Ansprechens des Empfängers auf den Stent und der Auswirkungen der Implantatumgebung auf den Stent. Die vorklinische *In-vivo*-Prüfung sollte insbesondere Daten zur Sicherheit erbringen. Wenn der Zweck eines Tierversuchs durch alternative Mittel erfüllt werden kann (z. B. durch Verweisung auf früher durchgeführte Tierversuche und/oder klinische Studien), muss die Verwendung bereits früher erhaltener Daten oder anderer unterstützender Informationen begründet werden. Die Begründung sollte einen Kommentar zur Relevanz von etwaigen Unterschieden zwischen dem zu prüfenden Implantat und dem in der früheren Studie verwendeten Implantat sowie zur Relevanz etwaiger Unterschiede hinsichtlich des vorgesehenen Einsatzes einschließen. Es dürfen mehrere Untersuchungen durchgeführt werden, um alle speziellen relevanten Zielstellungen für das jeweilige Stentsystem abzudecken.

ANMERKUNG Die in Abschnitt 8.6 dargelegten Grundsätze dürfen bei der vorklinischen *In-vivo*-Bewertung bestimmter Stentkonfigurationen (z. B. mit Bifurkation), Konstruktionswerkstoffe (z. B. absorbierbare Materialien, Kombinationsprodukte) und Einsatzbereiche in Gefäßen, die über die Behandlung arterieller Stenosen hinausgehen, angewendet werden. Zur Festlegung einer zweckentsprechenden Untersuchung könnten u. U. noch weitere spezifische Ziele, Endpunkte und Berichtsanforderungen erforderlich sein.

Spezifische Anforderungen und Hinweise zu *In-vivo*-Bewertungen, die auf absorbierbare Stents anwendbar sind, sind ISO/TS 17137 zu entnehmen. Spezifische Anforderungen und Hinweise zu *In-vivo*-Bewertungen, die auf vaskuläre Medizinprodukt/Arzneimittel-Kombinationsprodukte anwendbar sind, sind ISO 12417-1 zu entnehmen.

8.6.2 Spezifische Zielstellungen

Die spezifischen Zielstellungen der Untersuchung müssen im Protokoll angegeben werden. Um diese Zielstellungen abzudecken, darf mehr als eine Untersuchung durchgeführt werden, wie beispielsweise:

- a) Bewertung der Fähigkeit, mit dem Einführsystem an die Zielposition zu gelangen;
- b) Bewertung der Handhabung, Anwenderfreundlichkeit und Visualisierung des Einführsystems sowie der Visualisierung des Stents;
- c) Bewertung der Genauigkeit der Entfaltung;
- d) Bewertung der Kompatibilität von Zusatzgeräten mit dem Stentsystem, einschließlich nach der Entfaltung verwendete Ballons;
- e) Bewertung der Fähigkeit zur Rücknahme des Einführsystems;
- f) Bewertung der funktionellen Hämostase des Einführsystems und ggf. der Einführhilfe;
- g) Bewertung der Position, strukturellen Unversehrtheit und Durchlässigkeit des Stents akut und bei der Explantation;
- h) Durchführung einer allgemeinen und histopathologischen Bewertung von Explantaten und relevanter Gewebe/Organe, einschließlich einer Bewertung des lokalen biologischen Ansprechens (z. B. Thrombusablagerung, Entzündung, Endothelialisierung, Nekrose, Aneurysmabildung) und nachgelagerter und systemischer Auswirkungen (z. B. Embolie, Infarkt);
- i) Bewertung lokaler Auswirkungen nach der Implantation, von Thrombogenität oder von Endpunkten systemischer Toxizität, um die Anforderungen von ISO 10993 zu erfüllen;
- j) Aufzeichnung von Versagensmodi, Auswirkungen des Versagens auf das Implantat und klinischen Auswirkung des Versagens (siehe Anhänge A, Anhang B und Anhang C hinsichtlich potentieller Versagensarten und der Auswirkungen eines Versagens) sowie unerwünschter Ereignisse.

Die Beurteilung von Versagensmodi wie z.B. Strukturversagen des Stents oder übermäßige Überdimensionierung mögen keine spezifischen Ziele von Tierversuchen sein, die Aufzeichnung und Untersuchung damit assoziierter Beobachtungen ist jedoch sinnvoll.

8.6.3 Überlegungen zum Protokoll

Jedes Stentsystem muss durch Implantation des Stents an der vorgesehenen oder einer dazu analogen Gefäßstelle bei einer begründeten Anzahl von Tieren über einen geeigneten Zeitraum geprüft werden, um die jeweiligen Zielstellungen der Untersuchung abzudecken. Zu Vergleichszwecken könnte eine Kontrolle sinnvoll sein. Die Art und Intervalle der Zwischenbeurteilungen müssen festgelegt und begründet werden. Bei neuen Technologien können zwischenzeitliche Tötungen und längere Implantationsdauern angezeigt sein. Soweit dies durch die Beschränkungen des Tiermodells möglich ist, sollten alle verwendeten Implantate von klinischer Qualität und Größe sein sowie die für den klinischen Einsatz vorgesehene Konstruktion aufweisen.

Die Auslegung der Ergebnisse von Tierversuchen kann durch die Anwendung mindestens einer kleinen Anzahl von Kontrolltieren oder Kontrollimplantaten zu Vergleichszwecken verbessert werden. Wird keine Kontrolle bei der Studie eingesetzt, sollte eine Begründung dafür geliefert werden.

Alle Tiere in der Studie müssen regelmäßig untersucht werden. Es muss eine histologische und pathologische Beurteilung der Explantate und geeigneter Gewebe/Organe durchgeführt werden. Wenn ein Tier vor dem geplanten Ende entweder stirbt oder getötet werden muss, muss es sofort einer Obduktion unterzogen werden. Der Grund des Todes oder der Erkrankung sowie der Grad, zu dem das Implantat hieran beteiligt war, müssen dokumentiert werden. Informationen über alle Tiere, denen entweder eine Prüf- oder eine Kontrollprothese implantiert wurde, einschließlich der von der abschließenden Analyse ausgenommenen, müssen aufgezeichnet und in den Prüfbericht aufgenommen werden.

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

ANMERKUNG Bei der Durchführung eines Tierversuchs sollten geeignete Qualitätsmanagementpraktiken und Tier-schutzmaßnahmen befolgt werden.

8.6.4 Datenerfassung

Wenn es sich bei dem Kontrollgegenstand nicht um einen Stent handelt, müssen ggf. für jedes Kontrolltier ähnliche Daten erfasst werden wie für die Tiere, die einen Stent erhalten.

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

a) Identitätsdaten:

- 1) Herkunft des Tiers;
- 2) Identifikation des Tiers;
- 3) Geschlecht;
- 4) ungefähres Alter;
- 5) Masse.

b) präoperative Daten:

- 1) Verifizierung eines zufriedenstellenden Gesundheitsstatus;
- 2) Medikamentengaben (z. B. prophylaktische Antibiotika).

c) operative Daten:

- 1) Datum des Eingriffs;
- 2) Name des Operators bzw. der Operateure;
- 3) Informationen zum Implantat und zum Verfahren, darunter:
 - i) Bezeichnung des Stents;
 - ii) Länge und Durchmesser des am Ort befindlichen Stents;
 - iii) Durchmesser des/der Empfängergefäße(s);
 - iv) Position und Länge der Überlappung bei überlappenden Implantaten;
 - v) Anwendung einer Therapie mit Antithrombotika/Antikoagulanzen.
- 4) Beurteilung der im Protokoll festgelegten Parameter, wie z. B.:
 - i) die Fähigkeit, an die Zielposition im Gefäß zu gelangen (z. B. Schiebbarkeit, Flexibilität, Torsionsfestigkeit, Führbarkeit);
 - ii) die Fähigkeit, den Stent leicht und genau zu entfalten;
 - iii) die Fähigkeit, das Einführsystem und den Stent zu visualisieren;
 - iv) Fähigkeit, das Einführsystem rückzunehmen;
 - v) die Kompatibilität mit Zusatzgeräten (z. B. während oder nach der Entfaltung verwendete Ballons);
 - vi) Blutverlust (z. B. Menge und Ort);
 - vii) Position, Anpassung an die Gefäßwand und Durchlässigkeit des Stents;
 - viii) beobachtete Anomalien (z. B. Knicke, Trennung einer Überlappung, ungleichmäßige Ausdehnung, Beschädigung) des Stents;
 - ix) beobachtete Auswirkungen eines Versagens auf den Stent und klinische Auswirkungen eines Versagens sowie unerwünschte perioperative Ereignisse, einschließlich Schweregrad, Behandlung und Ergebnis;
 - x) wesentliche Abweichungen von den empfohlenen Entfaltungsanweisungen oder vom Protokoll.

d) postoperative Daten und Folgedaten:

- 1) postoperative Implantationsdauer zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung;
- 2) Medikamentengaben, einschließlich der die Koagulation beeinflussende Medikamente;
- 3) Beurteilung der strukturellen Unversehrtheit, Durchlässigkeit und Position des Stents, einschließlich des Verfahrens und des Datums der Visualisierung;
- 4) beobachtete Auswirkungen eines Versagens auf den Stent und klinische Auswirkungen eines Versagens sowie unerwünschte Ereignisse, einschließlich Datum des Auftretens, Schweregrad, Behandlung und Ergebnis;
- 5) Beurteilung anderer im Protokoll festgelegter Parameter;
- 6) wesentliche Abweichungen vom Protokoll.

e) Abschlussdaten:

- 1) Datum der Tötung;
- 2) Grund für vorzeitigen Abbruch oder Tod, sofern zutreffend;
- 3) Name der Person/en, die die Eingriffe und die Beurteilungen durchgeführt hat/haben;
- 4) Beurteilung der strukturellen Unversehrtheit, Durchlässigkeit und Position des Stents, einschließlich des Verfahrens der Visualisierung;
- 5) Beurteilung anderer im Protokoll festgelegter Parameter;
- 6) größere Veränderungen der Größeneigenschaften des Stents;
- 7) allgemeine und histopathologische Beurteilung der Explantate und entsprechender umgebender und distaler Gewebe/Organe.

8.6.5 Prüfbericht und zusätzliche Angaben

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

Der Prüfbericht muss Folgendes enthalten:

- a) das Protokoll der Studie;
- b) die Begründung für die Auswahl im Hinblick auf Folgendes:
 - 1) Tiermodell;
 - 2) Implantationsort;
 - 3) Kontrolle für den Vergleich oder Begründung dafür, dass keine Kontrollgruppe verwendet wurde, sofern zutreffend;
 - 4) Implantationsphasen;
 - 5) Beurteilungsverfahren;
 - 6) Intervalle der Beobachtung;
 - 7) Probenumfang (d. h. Anzahl der Tiere und Implantate).

c) Ergebnisse:

- 1) Verantwortlichkeit für die Tiere, einschließlich der Begründung für den Ausschluss von Daten aus der Primäranalyse;
- 2) Anzahl der erfolgreich und erfolglos implantierten Stents;
- 3) Beurteilung der einfachen Entfaltung, Visualisierung und Handhabung durch den Operateur;
- 4) Diskussion der Größe und ihres möglichen Einflusses auf die Studienergebnisse;
- 5) Zusammenfassung von Änderungen der Position, der Unversehrtheit von Struktur und Material und der Durchlässigkeit des Stents;
- 6) Zusammenfassung der Auswirkungen eines Versagens auf das Implantat und der klinischen Auswirkungen eines Versagens sowie der unerwünschten Ereignisse;
- 7) Zusammenfassung unerwünschter Todesfälle oder vorzeitiger Abbrüche, mit einer Diskussion der pathologischen Bewertung post mortem, der vermutlichen Ätiologie und der Möglichkeit, dass ein Todesfall mit dem Implantat in Zusammenhang steht;
- 8) Zusammenfassung zur Tiergesundheit, einschließlich geplanter Untersuchungen, klinischer Beobachtungen, Werte zur klinischen Pathologie und zur Gewichtszunahme oder -abnahme;
- 9) Zusammenfassung der allgemeinen pathologischen Bewertung und der Histopathologie der Explantate und geeigneter Gewebe/Organe, einschließlich Übersichtsphotographien, Röntgenaufnahmen der Explantate und repräsentativer mikrophotographischer Aufnahmen;
- 10) Zusammenfassung anderer laut Protokoll erforderlicher Parameter;
- 11) signifikante und/oder relevante Abweichungen vom Protokoll;
- 12) ggf. Vergleich der Ergebnisse bei der Prüfgruppe und der Kontrollgruppe;
- 13) Schlussfolgerungen aus der Studie;
- 14) Zusammenfassung der Qualitätssicherungs- und Datenauditverfahren.

8.7 Klinische Bewertung

8.7.1 Zweck

Der Zweck der klinischen Bewertung besteht darin, die Sicherheit und Wirksamkeit des Stentsystems zu beurteilen. Diese Bewertung ist nicht dazu vorgesehen, die langfristige Funktion des Stents zu zeigen. Für jeden neuen Stent bzw. jeden neuen klinischen Einsatz eines Stents sollte unter Anwendung der in ISO 14155 „Klinische Prüfung von Medizinprodukten an Menschen“ oder einer gleichwertigen Publikation dargelegten Grundsätze eine Untersuchung durchgeführt werden. Wesentliche Änderungen der Konstruktion, die die Sicherheit und Funktion beeinflussen können, müssen klinisch bewertet werden, wenn dies auf Grundlage einer geeigneten Risikobeurteilung als nötig erachtet wird. Diese Bewertung darf sich an den in dieser Norm beschriebenen Anforderungen oder an verkürzten Anforderungen orientieren, je nachdem, wie es für den Umgang mit den ermittelten Risiken sinnvoll ist. Unter Umständen erfordern zusätzliche, über den bisher bewerteten Bereich hinausreichende Stentgrößen eine klinische Bewertung, jedoch nicht unbedingt eine Beurteilung im Hinblick auf sämtliche Anforderungen (z. B. multizentrische Studie, statistisch aussagefähige Stichprobengröße).

Wenn der Zweck einer klinischen Studie durch alternative Mittel erfüllt werden kann (z. B. durch Verweisung auf früher durchgeführte klinische Studien), muss die Verwendung bereits früher erhaltener Daten oder anderer unterstützender Informationen begründet werden. Die Begründung sollte einen Kommentar zur Relevanz von etwaigen Unterschieden zwischen dem zu prüfenden Implantat und dem in der früheren Studie verwendeten Implantat sowie zur Relevanz etwaiger Unterschiede hinsichtlich des vorgesehenen Einsatzes einschließen.

Bei Stents, die in Kombination mit einem endovaskulären Transplantat verwendet werden, sollte sich die klinische Bewertung an den in Teil 1 dieser Normenreihe spezifizierten Anforderungen orientieren.

Die in Abschnitt 8.7 dargelegten Grundsätze dürfen bei der klinischen Bewertung von Stents mit speziellen Konfigurationen (z. B. mit Bifurkation) und Einsatzbereichen in Gefäßen angewendet werden, die über die Behandlung arterieller Stenosen hinausgehen. Zur Festlegung einer zweckentsprechenden Untersuchung könnten u. U. noch weitere spezifische Ziele, Endpunkte und Berichtsanforderungen erforderlich sein.

Spezifische Anforderungen und Hinweise zu *In-vivo*-Bewertungen, die auf absorbierbare Stents anwendbar sind, sind ISO/TS 17137 zu entnehmen.

Spezifische Anforderungen und Hinweise zu *In-vivo*-Bewertungen, die auf vaskuläre Medizinprodukt/Arzneimittel-Kombinationsprodukte anwendbar sind, sind ISO 12417-1 zu entnehmen.

8.7.2 Spezifische Zielstellungen

Die spezifischen Zielstellungen der Studie müssen sich auf eine sachgerechte Risikobeurteilung stützen und im Protokoll angegeben werden. Die spezifischen Zielstellungen können Folgendes umfassen:

- a) Beurteilung der Wirksamkeit des Stentsystems im Hinblick auf:
 - 1) die Fähigkeit, mit dem Einführsystem an die Zielposition zu gelangen;
 - 2) die Handhabung und Visualisierung des Einführsystems und die Visualisierung des Stents;
 - 3) die Genauigkeit der Entfaltung;
 - 4) die Fähigkeit, das Einführsystem rückzunehmen;
 - 5) die Position, strukturelle Unversehrtheit und Funktionsfähigkeit (z. B. Durchlässigkeit, keine Revaskularisierung der Zielläsion) des Stents, akut und im Zeitverlauf;
 - 6) Merkmale der Läsion im Zeitverlauf (z. B. Restenose, aortale Falschlumenperfusion) im Zeitverlauf;
 - 7) Auswirkungen eines Versagens auf das Implantat (siehe Anhang C hinsichtlich potentieller Auswirkungen eines Versagens auf das Implantat).
- b) Beurteilung der Sicherheit des Stentsystems im Hinblick auf:
 - 1) klinische Auswirkungen eines Versagens (siehe Anhang B hinsichtlich potentieller klinischer Auswirkungen eines Versagens);
 - 2) unerwünschte Ereignisse.

8.7.3 Überlegungen zum Protokoll

Es muss eine multizentrische Studie an mindestens drei Untersuchungsstellen durchgeführt werden. Es muss eine Begründung für die Anzahl der Untersuchungsstellen geliefert werden.

Eine bestimmte Fragestellung oder ein bestimmter Satz von Fragestellungen (d. h. Hypothesen) muss prospektiv definiert werden. Diese Fragestellungen müssen geeignete Endpunkte wie Sicherheit (z. B. keine wesentlichen unerwünschten Ereignisse), Wirksamkeit (z. B. primäre Durchlässigkeit) oder kombinierte Sicherheits- und Wirksamkeitsendpunkte umreißen, die zu messen sind. Für jeden Endpunkt müssen Definitionen für Erfolg und Versagen formuliert und der zur Beurteilung der einzelnen Endpunkte erforderliche Zeitraum der Nachuntersuchungen muss festgelegt werden. Darüber hinaus muss eine Definition für den Studienerfolg festgelegt werden (z. B. Erreichen sowohl des Sicherheits- als auch des Wirksamkeitsendpunktes).

Auf der Grundlage der primären Hypothesen muss auch eine statistische Begründung für die Anzahl der untersuchten Patienten geliefert werden. Eine einzelne Untersuchungsstelle sollte möglichst nicht mehr als 35 % der Gesamtzahl der Versuchspersonen aufnehmen.

Die Dauer, über die Nachuntersuchungen der Patienten erfolgen, muss entsprechend den Zielen der klinischen Prüfung bestimmt werden. Die Intervalle für die Nachuntersuchungen der Patienten müssen mindestens eine Beurteilung bei der stationären Entlassung sowie eine am Ende der angegebenen Studiendauer vorsehen. Für die Intervalle der Nachuntersuchungen ist eine Begründung erforderlich. Für alle in die Studie aufgenommenen Patienten, einschließlich derer, die von der Analyse des primären Endpunkts ausgeschlossen sind, müssen Aufzeichnungen und Berichte erstellt werden. Der Abschlussbericht darf erstellt werden, wenn die zur Prüfung der Hypothesen erforderliche Anzahl Patienten die festgelegte Teilnahmedauer erreicht hat. Der Bericht muss die aktuellen Nachuntersuchungsdaten von allen Patienten enthalten. Längerfristige Nachuntersuchungen der Patienten (z. B. 2 bis 5 Jahre nach Implantation des letzten Stents) können für die klinische Beurteilung nach dem Inverkehrbringen von Implantatkonstruktionen, die nur in begrenztem Maße klinisch eingesetzt werden, sinnvoll sein.

Bei der Studie sollte eine Kontrolle eingeschlossen werden, die auf die Fragestellungen der Studie abgestimmt ist. Ist keine geeignete Kontrolle identifiziert oder kann sie nicht identifiziert werden oder ist eine gleichzeitige Kontrolle nicht erforderlich, muss prospektiv ein Verfahren zur Bewertung der klinischen Ergebnisse definiert und begründet werden (z. B. Leistungsziele).

Das Studiendesign muss mit den korrekten Begriffen [z. B. Anzahl der Studienarme, Art der Kontrolle (randomisiert, Literatur, Leistungsziel), Verblindung, prospektiv vs. retrospektiv] bezeichnet werden.

Das Protokoll darf sich zwischen der Kontrollgruppe und der Behandlungsgruppe unterscheiden. In diesem Fall muss ein eigenes Protokoll für die Beurteilung der Kontrollpersonen beigefügt werden.

Die Einschluss- und Ausschlusskriterien für die Patienten müssen eindeutig festgelegt werden. In den Kriterien müssen die Zielpopulation (d. h. die Personen, für die der Stent vorgesehen ist) sowie die untersuchbare Population (d. h. die Personen, die sich einverstanden erklären und in der Lage sind, an der gesamten Studie teilzunehmen) festgelegt werden. Bei der Rekrutierung der Versuchspersonen muss eine geeignete epidemiologische Herangehensweise (z. B. sequenzielle Aufnahme) gewählt werden, um den systematischen Fehler auf ein Mindestmaß zu verringern.

Definitionen für die primären Wirksamkeits- (z. B. primäre Durchlässigkeit), primären Sicherheits- (z. B. keine wesentlichen unerwünschten Ereignisse) und sekundären klinischen Endpunkte, Messverfahren und Datenanalyseverfahren müssen im klinischen Protokoll festgelegt werden. Beispielsweise könnten folgende sekundäre Endpunkte formuliert werden:

- einzelne Komponenten, die zusammen kombinierte primäre Endpunkte bilden;
- Veränderung der Lebensqualität oder andere relevante, von Patienten berichtete Ergebnisse;
- Maß für den Therapieerfolg (z. B. Knöchel-Arm-Index);
- technischer Erfolg (z. B. erfolgreiche Platzierung aller Stents an der/den vorgesehenen Implantationsposition/en, wobei alle Stents durchlässig sind);

- Verfahrenserfolg (z. B. technischer Erfolg ohne implantatbezogene schwerwiegende unerwünschte Ereignisse an Tag 30);
- Auswirkungen eines Versagens auf das Implantat und klinische Auswirkung eines Versagens;
- wiederholte Eingriffe (z. B. Revaskularisierung des Zielgefäßes);
- längerfristige Ergebnisse (z. B. 12-Monats-Sicherheitsdaten, wenn der primäre Sicherheitsendpunkt bei Tag 30 liegt).

Gegebenenfalls sollte eine Zusammenarbeit mit unabhängigen Kernlaboren und Ereignisbewertungsausschüssen in Betracht gezogen werden. Die Herkunft der in den Bericht aufzunehmenden Daten (z. B. Untersuchungsstelle, Kernlabor, Bewertungsausschuss) sollte im Protokoll festgelegt werden.

8.7.4 Datenerfassung

Für jeden Patienten im Kontrollarm müssen ggf. ähnliche Daten wie für die Patienten im Studienarm aufgezeichnet werden.

Für jeden Patienten im Studienarm müssen mindestens die folgenden Daten aufgezeichnet werden:

a) Personalien und demographische Daten:

- 1) Personalien des Patienten;
- 2) Indikation für die Behandlung (z. B. kritische Gliedmaßenischämie, Claudicatio, post-thrombotisches Syndrom, akutes Koronarsyndrom, stabile Angina) und die zugehörige medizinische Diagnose (z. B. Okklusion, Stenose, Veneninsuffizienz);
- 3) demografische Daten:
 - i) Geburtsdatum;
 - ii) Geschlecht;
 - iii) Gewicht oder Body-Mass-Index;
 - iv) Körpergröße.
- 4) gegebenenfalls die Rasse (d. h., wenn diese Information legal erhalten werden kann);
- 5) Name des Untersuchenden;
- 6) Bezeichnung der Einrichtung.

b) präoperative Daten:

- 1) Risikofaktoren, wie z. B. Hypertonie, Diabetes mellitus, Niereninsuffizienz, frühere tiefe Venenthrombose, Lungenembolie, Hyperlipidämie, Tabakkonsum, Adipositas, Anästhesierisiko und alle anderen kardiovaskulären Risikofaktoren;
- 2) Zusammenfassung früherer Gefäßinterventionen an derselben oder anderen relevanten Gefäßstellen und ergänzender vaskulärer Interventionen (z. B. Atherektomie, Thrombolyse, Ballonierung distaler Gefäße), einschließlich nicht chirurgischer Eingriffe und früher eingesetzter Gefäßimplantate (z. B. Stents, endovaskuläre Prothesen, chirurgisch platzierte Gefäßprothesen);

- 3) relevante Medikamentengaben;
 - 4) diagnostische Kriterien:
 - i) klinische Beurteilung;
 - ii) objektive Beurteilung der Läsion und der Merkmale des Zugangsgefäßes und sonstiger wesentlicher Faktoren (z. B. Größe, Grad der Kalzifikation und Gewundenheit, Vorliegen von Kollateralgefäßen, Länge der Läsion).
- b) operative Daten:
- 1) Name des implantierenden Arztes;
 - 2) Datum des Eingriffs;
 - 3) Identifikationsdaten für den/die Stent(s), [z. B. eindeutiger Identifikator eines Medizinprodukts, Modellnummer, Rückverfolgbarkeitsdaten des Stents (z. B. Losnummer), Größe und Konfiguration];
 - 4) Dringlichkeit des Eingriffs (z. B. geplant, Notfall, abrupt und drohender Verschluss);
 - 5) Informationen zum Eingriff (z. B. durchgeführte unterstützende Gefäßeingriffe);
 - 6) relevante Medikamentengaben (z. B. Antithrombotika, Antikoagulanzen);
 - 7) Position des Stents (z. B. Entfernung von anatomischen Referenzpunkten);
 - 8) Länge des behandelten Gefäßsegments;
 - 9) luminaler Durchmesser des Stents;
 - 10) Beurteilung des Erfolgs des Eingriffs (z. B. technischer Erfolg, Reststenose, Durchlässigkeit, Unversehrtheit des Stents);
 - 11) Aufzeichnung eines Versagens auf das Implantat und der klinischen Auswirkungen eines Versagens sowie unerwünschter Ereignisse (siehe Unterabschnitt „e“ dieses Abschnitts);
 - 12) ggf. Datum der Klinikentlassung.
- c) Nachuntersuchungsdaten:
- 1) Intervall der Nachuntersuchungen (z. B. bei der Entlassung, an Tag 30, nach 12 Monaten);
 - 2) Datum der Nachuntersuchung;
 - 3) relevante Eingriffe oder Operationen seit der letzten Nachuntersuchung;
 - 4) klinische und bildgebende Bewertung:
 - i) klinische Beurteilung (z. B. Revaskularisierung des Zielgefäßes);
 - ii) Planung oder Verzicht auf Überwachung durch bildgebende Verfahren und ggf. die Art des Verfahrens;
 - iii) objektive Beurteilung der Merkmale der Zielläsion (z. B. Durchlässigkeit, Prozentsatz der Durchmesserstenose) und Beurteilungsverfahren (z. B. Duplex-Sonographie, Angiographie);
 - iv) objektive Beurteilung der Positionierung des Stents (d. h. bei venösen Stents), Unversehrtheit des Stents und Beurteilungsverfahren.

- 5) relevante Medikamentengaben, wie z. B. Antikoagulanzen und Antithrombotika;
- 6) Aufzeichnung eines Versagens auf das Implantat und der klinischen Auswirkungen eines Versagens sowie unerwünschter Ereignisse (siehe Unterabschnitt „e“ dieses Abschnitts).
- e) Auswirkungen eines Versagens auf das Implantat und klinische Auswirkungen eines Versagens sowie unerwünschte Ereignisse:
 - 1) Art der Auswirkung oder des Ereignisses, Datum des Auftretens, Schweregrad, Behandlung (z. B. keine, medikamentöse Behandlung, sekundärer endovaskulärer Eingriff, offener chirurgischer Eingriff), Ergebnis (z. B. anhaltend, abgeklungen, unbekannt, Tod);
 - 2) Dokumentation der Beteiligung des Stents;
 - 3) Dokumentation der wahrscheinlich ursächlichen Faktoren (z. B. durch den Stent, patientenbezogene Faktoren oder technische Faktoren verursacht).
- f) sekundäre Eingriffe in Verbindung mit dem behandelten Segment:
 - 1) Datum;
 - 2) Gründe für eine Reintervention;
 - 3) Art der Reintervention;
 - 4) Ergebnis der Reintervention.
- g) Tod:
 - 1) Datum;
 - 2) ob eine Autopsie durchgeführt wurde, und wenn ja, deren Ergebnis;
 - 3) Todesursache;
 - i) ob der Tod mit dem Stent oder dem Verfahren in Zusammenhang stand oder nicht;
 - ii) gegebenenfalls die Zusammenfassung der Explantatanalysen.
- h) Ausscheiden des Patienten:
 - 1) Datum;
 - 2) abgeschlossene Monate der Untersuchung;
 - 3) Grund für das Ausscheiden (z. B. für Nachuntersuchungen nicht mehr verfügbar, Rücknahme der Einwilligung, auf Empfehlung des Arztes aus der Studie ausgeschlossen).

8.7.5 Abschlussbericht

Der Abschlussbericht muss Folgendes enthalten:

- a) Protokoll der Studie, das mindestens Folgendes umfasst:
 - 1) Beschreibung der Studie (z. B. Bezeichnung des Studiendesigns, Kontrollarm, Anzahl der Untersuchungsstellen, Anzahl der Patienten);
 - 2) primäre und sekundäre Endpunkte, Hypothesen und Definitionen für Erfolg;
 - 3) Herkunft der Daten (z. B. Untersuchungsstelle, Kernlabor);
 - 4) Definition für Studienerfolg;
 - 5) Versuchspersonenpopulation (d. h. Auswahlkriterien);
 - 6) Intervalle der Nachuntersuchungen;
 - 7) Beurteilungsverfahren [z. B. klinisch, Computertomographie-Angiographie (CTA), Magnetresonanztomographie (MRA), Duplex-Sonographie];
 - 8) Datenauswertungsplan, einschließlich Vorgehensweise zum Umgang mit fehlenden Daten;
 - 9) Definitionen für technischen und Verfahrenserfolg, für Auswirkungen eines Versagens auf das Implantat und klinische Auswirkungen eines Versagens sowie für unerwünschte Ereignisse.
- b) auf die Risikobeurteilung und die zu beantwortenden Fragen gestützte Begründung für die Auswahl des Folgenden:
 - 1) Größenumfang der Studie;
 - 2) Auswahl der Kontrolle;
 - 3) Messverfahren;
 - 4) angewendete statistische Analysen;
 - 5) Intervalle der Nachuntersuchungen bei den Patienten.
- c) Anzahl der an den einzelnen Untersuchungsstellen behandelten Patienten;
- d) zusammenfassende Übersicht zu den Nachuntersuchungen (z. B. Anzahl der für die einzelnen Nachuntersuchungsintervalle infrage kommenden Patienten und Anzahl der Patienten mit spezifizierten Nachuntersuchungsdaten), einschließlich einer Begründung für den Ausschluss von Daten aus der primären Endpunktanalyse;
- e) demographische Daten, Risikofaktoren und relevante Merkmale der Gefäßläsion (z. B. Länge der stenotischen Läsion);
- f) Anzahl der Implantate je Patient und Größen der verwendeten Implantate;
- g) wesentliche und/oder relevante Abweichungen vom klinischen Protokoll und Art der Darstellung dieser Abweichungen bei der Präsentation der Daten;

h) Ergebnisse:

- 1) technischer Erfolg;
- 2) Verfahrenserfolg;
- 3) Sicherheit:
 - i) Ergebnisse für den primären und sekundäre Endpunkte;
 - ii) Zusammenfassung periprozeduraler (nach höchstens 30 Tagen oder vor der Entlassung aus dem Krankenhaus) und später Umstellungen auf eine offene Operation;
 - iii) Zusammenfassung periprozeduraler und später Todesfälle.
- 4) Wirksamkeit:
 - i) Ergebnisse für den primären und sekundäre Endpunkte;
 - ii) Zusammenfassung sekundärer Eingriffe.
- 5) Schlussfolgerungen aus der Studie, einschließlich Ergebnisse der Hypothesenprüfung und hinsichtlich der Erfolgserzielung nach Protokoll.

9 Überwachung nach der Einführung auf dem Markt

Es ist ein systematisches Verfahren zur Überprüfung der Erfahrungen anzuwenden, die nach der Einführung der Implantate auf dem Markt mit diesen gemacht werden, wobei die Grundsätze von ISO 14630:2012, 7.4, und von ISO 14971 sowie gleichwertiger Publikationen angewendet werden müssen.

10 Herstellung

Stentsysteme müssen so hergestellt werden, dass die Konstruktionsmerkmale erreicht werden. Die Anforderungen sind in weiteren, zugehörigen Internationalen Normen festgelegt.

Es gelten die Anforderungen nach ISO 13485 und ISO 14630:2012, Abschnitt 8.

11 Sterilisation

11.1 Steril angelieferte Produkte

11.1.1 Stents und/oder Stentsysteme, die mit „steril“ gekennzeichnet sind, müssen internationalen, nationalen oder regionalen Normen entsprechen und ein Sterilitätssicherheitsniveau (SAL, en: sterility assurance level) von 10^{-6} aufweisen. Sterilisationsprozesse müssen validiert und routinemäßig überwacht werden.

- a) Für Stents und/oder Stentsysteme, die mit Ethylenoxid zu sterilisieren sind, gilt ISO 11135.
- b) Für Stents und/oder Stentsysteme, die durch feuchte Hitze zu sterilisieren sind, muss ISO 17665-1 gelten.
- c) Für Stents und/oder Stentsysteme, die durch Bestrahlung zu sterilisieren sind, gilt ISO 11137 (alle Teile).