DIN EN ISO 5840-1

ICS 11.040.40

Einsprüche bis 2019-05-01
Vorgesehen als Ersatz für
DIN EN ISO 5840-1:2015-12

Entwurf

Herz- und Gefäßimplantate – Herzklappenprothesen – Teil 1: Allgemeine Anforderungen (ISO/DIS 5840-1:2019); Deutsche und Englische Fassung prEN ISO 5840-1:2019

Cardiovascular implants –
Cardiac valve prostheses –
Part 1: General requirements (ISO/DIS 5840-1:2019);
German and English version prEN ISO 5840-1:2019

Implants cardiovasculaires –
Prothèses valvulaires –
Partie 1: Exigences générales (ISO/DIS 5840-1:2019);
Version allemande et anglaise prEN ISO 5840-1:2019

Anwendungswarnvermerk

Dieser Norm-Entwurf mit Erscheinungsdatum 2019-03-01 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 162 Seiten

DIN-Normenausschuss Feinmechanik und Optik (NAFuO)

AVA Documents Document Sharing Hub

Full document details: E DIN EN ISO 5840-1:2019-04

Nationales Vorwort

Dieses Dokument (prEN ISO 5840-1:2019) 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 Unterausschuss NA 027-02-17-01 UA „Herz- und Gefäßimplantate“ des Arbeitsausschusses NA 027-02-17 AA „Chirurgische Implantate“ im DIN-Normenausschuss Feinmechanik und Optik (NAFuO).

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

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

— *Teil 1: Allgemeine Anforderungen*

— *Teil 2: Chirurgisch implantierter Herzklappenersatz*

— *Teil 3: Durch minimal-invasive Methoden implantierter Herzklappenersatz*

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

Umrechnung:

Nicht zugelassene Einheit	Zugelassene Einheit	Umrechnung
mmHg (Torr)	Pa	$1\ \text{mmHg} = \frac{101\,325}{760}\ \text{Pa} \approx 133{,}322\ \text{Pa}$
P (Poise)	Pa·s	$1\ \text{P} = 0{,}1\ \text{Pa·s}$
St (Stokes)	m^2/s	$1\ \text{St} = 10^{-4}\ \text{m}^2/\text{s}$

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

ISO 5840-2	siehe	DIN EN ISO 5840-2
ISO 5840-3	siehe	DIN EN ISO 5840-3
ISO 10993-1	siehe	DIN EN ISO 10993-1
ISO 10993-4	siehe	DIN EN ISO 10993-4
ISO 11135	siehe	DIN EN ISO 11135
ISO 11137 (all parts)	siehe	DIN EN ISO 11137 (alle Teile)
ISO 11607 (all parts)	siehe	DIN EN ISO 11607 (alle Teile)
ISO 13485	siehe	DIN EN ISO 13485

AVA Documents Document Sharing Hub

Full document details: E DIN EN ISO 5840-1:2019-04

ISO 14155	siehe	DIN EN ISO 14155
ISO 14160	siehe	DIN EN ISO 14160
ISO 14630	siehe	DIN EN ISO 14630
ISO 14937	siehe	DIN EN ISO 14937
ISO 14971	siehe	DIN EN ISO 14971
ISO 17665-1	siehe	DIN EN ISO 17665-1
ISO 22442-1	siehe	DIN EN ISO 22442-1
ISO 22442-2	siehe	DIN EN ISO 22442-2
ISO 22442-3	siehe	DIN EN ISO 22442-3
IEC 62366-1	siehe	DIN EN 62366-1 (VDE 0750-241-1)
ISO 25539-1	siehe	DIN EN ISO 25539-1
ISO/IEC 17025	siehe	DIN EN ISO/IEC 17025

Änderungen

Gegenüber DIN EN ISO 5840-1:2015-12 wurden folgende Änderungen vorgenommen:

a) Dokument grundlegend überarbeitet, sodass alle Anforderungen, die sowohl chirurgisch implantierten als auch durch minimal-invasive Methoden implantierten Herzklappenersatz betreffen, beinhaltet sind;

b) normative Verweisungen aktualisiert;

c) in Abschnitt 3 zusätzliche Definitionen hinzugefügt;

d) in 7.2.5 eine detailliertere Bewertung der strukturellen Leistung, inklusive der Bewertung von Bauteilermüdung (siehe 7.2.5.2), aufgenommen;

e) 7.2.10 „Anforderungen zur thrombogenen und hämolytischen Bewertung“ hinzugefügt;

f) Literaturhinweise aktualisiert;

g) Dokument redaktionell überarbeitet.

AVA Documents
Document Sharing Hub

Full document details: E DIN EN ISO 5840-1:2019-04

Nationaler Anhang NA
(informativ)

Literaturhinweise

DIN EN 62366-1 (VDE 0750-241-1), *Medizinprodukte — Teil 1: Anwendung der Gebrauchstauglichkeit auf Medizinprodukte*

DIN EN ISO 5840-2, *Herz- und Gefäßimplantate — Herzklappenprothesen — Teil 2: Chirurgisch implantierter Herzklappenersatz*

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

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

DIN EN ISO 10993-4, *Biologische Beurteilung von Medizinprodukten — Teil 4: Auswahl von Prüfungen zur Wechselwirkung mit Blut*

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 (alle Teile), *Verpackungen für in der Endverpackung zu sterilisierende Medizinprodukte*

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

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

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

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

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

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

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

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*

Documents
Document Sharing Hub

Full document details: E DIN EN ISO 5840-1:2019-04

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

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

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

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

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

Documents
Document Sharing Hub

Full document details: E DIN EN ISO 5840-1:2019-04

— Leerseite —

Documents
Document Sharing Hub

Full document details: E DIN EN ISO 5840-1:2019-04

– Entwurf –

CEN/TC 285

Datum: 2019-01

prEN ISO 5840-1:2019

CEN/TC 285

Sekretariat: DIN

Herz- und Gefäßimplantate — Herzklappenprothesen — Teil 1: Allgemeine Anforderungen (ISO/DIS 5840-1:2019)

Implants cardiovasculaires — Prothèses valvulaires — Partie 1 : Exigences générales (ISO/DIS 5840-1:2019)

Cardiovascular implants — Cardiac valve prostheses — Part 1: General requirements (ISO/DIS 5840-1:2019)

ICS:

Deskriptoren:

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

STD Version 2.9p

Documents
Document Sharing Hub

Full document details: E DIN EN ISO 5840-1:2019-04

Inhalt

Seite

Europäisches Vorwort ... 4

Vorwort ... 5

Einleitung ... 6

1 Anwendungsbereich ... 7

2 Normative Verweisungen ... 7

3 Begriffe ... 8

4 Abkürzungen ... 21

5 Grundlegende Anforderungen ... 22

6 Beschreibung des Implantats ... 22
6.1 Allgemeines ... 22
6.2 Vorgesehene Verwendung ... 22
6.3 Eingaben in Bezug auf das Design ... 22
6.3.1 Funktionsbezogene Spezifikationen ... 22
6.3.2 Leistungsspezifikationen ... 24
6.3.3 Implantationsverfahren ... 24
6.3.4 Verpackung, Kennzeichnung und Sterilisation ... 25
6.4 Ergebnisdaten des Designs ... 25
6.5 Übertragung des Designs (Prüfung/Validierung der Herstellung) ... 25
6.6 Risikomanagement ... 25

7 Designprüfung und -validierung ... 25
7.1 Allgemeine Anforderungen ... 25
7.2 *In-vitro*-Beurteilung ... 26
7.2.1 Allgemeines ... 26
7.2.2 Prüfbedingungen, Auswahl der Proben und Anforderungen an die Berichterstattung ... 26
7.2.3 Beurteilung der Werkstoffeigenschaften ... 28
7.2.4 Beurteilung der hydrodynamischen Leistung des Implantats ... 29
7.2.5 Beurteilung der strukturellen Leistung ... 29
7.2.6 Design- oder verfahrensspezifische Prüfung ... 31
7.2.7 MRI-Verträglichkeit des Implantats ... 31
7.2.8 Simulierter Einsatz ... 31
7.2.9 Menschliche Faktoren/Beurteilung der Gebrauchstauglichkeit ... 31
7.2.10 Beurteilung des thrombogenen und hämolytischen Potentials des Implantats ... 31
7.3 Vorklinische *In-vivo*-Bewertung ... 32
7.4 Klinische Prüfung ... 32

Anhang A (informativ) Begründung für die Festlegungen von ISO 5480 ... 33

Anhang B (normativ) Verpackung ... 36

Anhang C (normativ) Produktkennzeichnung, Gebrauchsanweisung und Schulung ... 37

Anhang D (normativ) Sterilisation ... 41

Anhang E (informativ) Leitlinien für die *In vitro*-Prüfung an pädiatrischen Implantaten ... 42

Anhang F (informativ) Beurteilung der Korrosion ... 46

Documents
Document Sharing Hub

Full document details: E DIN EN ISO 5840-1:2019-04

Anhang G (informativ) Arbeitsvorschrift für die Echokardiographie **49**

Anhang H (informativ) Beurteilung des thrombogenen und hämolytischen Potentials von Implantaten **51**

Anhang I (informativ) Leitlinien zur Charakterisierung des hydrodynamischen Verhaltens durch Prüfung bei stationärem Durchfluss **62**

Anhang J (informativ) Prüfung der Dauerhaftigkeit **68**

Anhang K (informativ) Beurteilung der Ermüdungseigenschaften **71**

Anhang L (normativ) Endpunkte klinischer Prüfungen für Herzklappenersatz-Produkte **76**

Literaturhinweise **79**

AVA Documents
Document Sharing Hub

Full document details: E DIN EN ISO 5840-1:2019-04

Europäisches Vorwort

Dieses Dokument (prEN ISO 5840-1:2019) 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 5840-1:2015 ersetzen.

Anerkennungsnotiz

Der Text von ISO/DIS 5840-1:2019 wurde von CEN als prEN ISO 5840-1:2019 ohne irgendeine Abänderung genehmigt.

Documents
Document Sharing Hub

Full document details: E DIN EN ISO 5840-1:2019-04

Vorwort

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

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

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

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

Eine Erläuterung der Bedeutung ISO-spezifischer Benennungen und Ausdrücke, die sich auf Konformitätsbewertung beziehen, sowie Informationen über die Beachtung der WTO-Grundsätze zu technischen Handelshemmnissen (TBT, en: Technical Barriers to Trade) durch ISO enthält der folgende Link: Foreword - Supplementary information

Das für dieses Dokument verantwortliche Komitee ist ISO/TC 150, *Implants for surgery*, Unterkomitee SC 2, *Cardiovascular implants and extracorporeal systems*.

Diese zweite Ausgabe von ISO 5840-1 ersetzt die erste Ausgabe (ISO 5840-1:2015), die technisch überarbeitet wurde.

ISO 5840 besteht unter dem allgemeinen Titel *Cardiovascular implants — Cardiac valve prostheses* aus den folgenden Teilen:

— *Part 1: General requirements*

— *Part 2: Surgically implanted heart valve substitutes*

— *Part 3: Heart valve substitutes implanted by transcatheter techniques*

AVA Documents
Document Sharing Hub

Full document details: E DIN EN ISO 5840-1:2019-04

Einleitung

Es gibt bis jetzt keinen Herzklappenersatz, der als ideal angesehen werden kann.

Die ISO 5840-Reihe wurde durch eine Arbeitsgruppe erarbeitet, die sich der mit dem Herzklappenersatz und dessen Entwicklung im Zusammenhang stehenden Probleme wohl bewusst sind. In verschiedenen Bereichen wurden die Vorgaben in der Normenreihe ISO 5840 absichtlich offen gelassen, um zu weiterer Entwicklung und zu weiteren Innovationen anzuregen. In dieser Norm werden Arten von Prüfungen festgelegt, Anleitungen für Prüfverfahren und Prüfeinrichtungen bereitgestellt sowie Anforderungen an die Dokumentation von Prüfverfahren und Ergebnissen gestellt. Die von der Normenreihe ISO 5840 behandelten Bereiche sind diejenigen, die sicherstellen, dass die für den Patienten und andere Anwender der Prothese mit dem Produkt verbundenen Risiken angemessen verringert worden sind, die die Qualitätssicherung erleichtern, die dem Mediziner bei der Auswahl eines Herzklappenersatzes helfen und die sicherstellen, dass das Produkt in einer zweckentsprechenden Form vorliegt. Besondere Beachtung wurde der Festlegung der Arten der *In-vitro*-Prüfung, den vorklinischen *In-vivo*-Bewertungen und den klinischen Bewertungen, der Berichterstattung über alle *In-vitro*-Prüfungen, vorklinischen *In-vivo*-Bewertungen und klinischen Bewertungen sowie der Kennzeichnung und Verpackung des Produkts gewidmet. Ziel eines solchen Prozesses, der *In-vitro*-Bewertungen, vorklinische *In-vivo*-Bewertungen und klinische Bewertungen einschließt, sind die Erläuterung der erforderlichen Verfahren vor der Freigabe für den Markt sowie die Ermöglichung der raschen Identifikation und Beherrschung jeglicher Folgeprobleme.

Hinsichtlich der *In-vitro*-Prüfung und der entsprechenden Berichterstattung behandelt die Normenreihe ISO 5840 neben der grundlegenden Werkstoffprüfung auf die mechanischen, physikalischen, chemischen und Biokompatibilitätsmerkmale auch wichtige Merkmale bezüglich der Hydrodynamik und Dauerhaftigkeit von Herzklappenersatz und Systemen, die für dessen Implantation erforderlich sich. Die Normenreihe ISO 5840 legt nicht die genauen Verfahren für die Prüfung der Hydrodynamik und der Dauerhaftigkeit fest, enthält jedoch Leitlinien für die Prüfeinrichtung.

Es ist vorgesehen, die Normenreihe ISO 5840 in dem Maße zu überarbeiten, zu aktualisieren und/oder zu ändern, wie sich das Wissen und die Praktiken auf dem Gebiet der Technologie des Herzklappenersatzes verbessern.

Dieser Teil von ISO 5840 ist in Verbindung mit ISO 5840-2 und ISO 5840-3 anzuwenden.

Documents
Document Sharing Hub

Full document details: E DIN EN ISO 5840-1:2019-04

1 Anwendungsbereich

Dieser Teil von ISO 5840 ist auf Herzklappenersatz anwendbar, der für die Implantation in den Körper vorgesehen ist, und enthält allgemeine Anforderungen. Spezielle Anforderungen werden in den anderen Teilen der Normenreihe ISO 5840 festgelegt.

ISO 5840 gilt für: neu entwickelten und veränderten Herzklappenersatz; die Zubehörteile, Verpackung und Kennzeichnung, die für die Implantation erforderlich sind; und die Bestimmung der geeigneten Größe des zu implantierenden Herzklappenersatzes.

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

ISO 5840 legt Betriebsbedingungen für Herzklappenersatz fest.

ISO 5840 stellt keine Anforderungen, die für Homografte, gewebetechnologisch hergestellte Herzklappen (z. B. Herzklappen, die *in vivo* regenerieren sollen) und Herzklappenersatz, der für die Implantation in Kreislaufunterstützungsystemen ausgelegt ist, spezifisch sind.

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

2 Normative Verweisungen

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

ISO 5840-2, *Cardiovascular implants — Cardiac valve prostheses —Part 2: Surgically implanted heart valve substitutes*

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

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

ISO 10993-4, *Biological evaluation of medical devices — Part 4: Selection of tests for interactions with blood*

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 (all parts), *Packaging for terminally sterilized medical devices*

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

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

AVA Documents
Document Sharing Hub

Full document details: E DIN EN ISO 5840-1:2019-04

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

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

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

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

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

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

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

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

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

ISO/TR 22442-4, *Medical devices utilizing animal tissues and their derivatives — Part 4: Principles for elimination and/or inactivation of transmissible spongiform encephalopathy (TSE) agents and validation assays for those processes*

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

ASTM F1830 – 97, *Standard practice for selection of blood for in vitro evaluation of blood pumps*

ASTM F2052, *Standard Test Method for Measurement of Magnetically Induced Displacement Force on Medical Devices in the Magnetic Resonance Environment*

ASTM F2119, *Standard Test Method for Evaluation of MR Image Artifacts from Passive Implants*

ASTM F2182, *Standard Test Method for Measurement of Radio Frequency Induced Heating On or Near Passive Implants During Magnetic Resonance Imaging*

ASTM F2213, *Standard Test Method for Measurement of Magnetically Induced Torque on Medical Devices in the Magnetic Resonance Environment*

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

3 Begriffe

Für die Anwendung dieses Dokuments gelten die folgenden Begriffe.

3.1
Zubehörteile
produktspezifische Werkzeuge, die unterstützend für die Implantation des *Herzklappenersatzes* (3.33) erforderlich sind

Documents
Document Sharing Hub

Full document details: E DIN EN ISO 5840-1:2019-04

3.2
unerwünschtes Ereignis
AE
(en: adverse event)
Auftreten eines ungünstigen medizinischen Phänomens bei einem Studienteilnehmer, das nicht notwendigerweise einen kausalen Zusammenhang mit der in der Studie untersuchten Behandlung haben muss

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

3.3
Aktuarsmethode
statistische Technik zur Berechnung der Anzahl von Ereignissen über der Zeit

Anmerkung 1 zum Begriff: Mit den Standard-Aktuarsmethoden lässt sich die Wahrscheinlichkeit des Nichteintretens von Ereignissen innerhalb zuvor festgelegter zeitlicher Intervalle berechnen. Falls die Dauer dieser Intervalle gegen Null geht, werden diese Verfahren als „Kaplan-Meier"-Methoden bezeichnet.

3.4
diastolischer arterieller Enddruck
Mindestwert des arteriellen Drucks während der Diastole

3.5
systolischer arterieller Spitzendruck
Höchstwert des arteriellen Drucks während der *Systole* (3.73)

3.6
rückwärts wirkender Druck
Differenzdruck über die Klappe im geschlossenen Zustand

3.7
Körperfläche
BSA
(en: body surface area)
Gesamtoberflächeninhalt (m^2) des menschlichen Körpers

Anmerkung 1 zum Begriff: Diese Fläche kann als Quadratwurzel des Produkts aus dem Gewicht, in kg, und der Höhe, in cm, geteilt durch 3 600, berechnet werden (Mosteller-Formel) (siehe Literaturhinweis [7]).

3.8
Herzindex
Herzminutenvolumen (3.9) (l/min), geteilt durch die *Körperoberfläche* (3.7) (m^2), mit der Einheit l/min/m^2

3.9
Herzminutenvolumen
CO
(en: cardiac output)
Herzschlagvolumen (3.69) multipliziert mit der Herzfrequenz

3.10
Schließvolumen
Anteil des *Regurgitationsvolumens* (3.53) im Zusammenhang mit der Dynamik des Schließvorgangs der Klappe während eines einzigen *Zyklus* (3.15)

Anmerkung 1 zum Begriff: Siehe Bild 1.

AVA Documents
Document Sharing Hub

Full document details: E DIN EN ISO 5840-1:2019-04

3.11
Beschichtung
dünnschichtiges Material, das auf ein Element des *Herzklappensystems* (3.34) aufgebracht wird, um dessen physikalische oder chemische Eigenschaften zu verändern

3.12
Nachgiebigkeit
Zusammenhang zwischen der Änderung im Durchmesser und der Änderung des Drucks bei einer verformbaren röhrenförmigen Struktur (z. B. Aorta, Conduit), in ISO 5840 wie folgt definiert:

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

Dabei ist

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

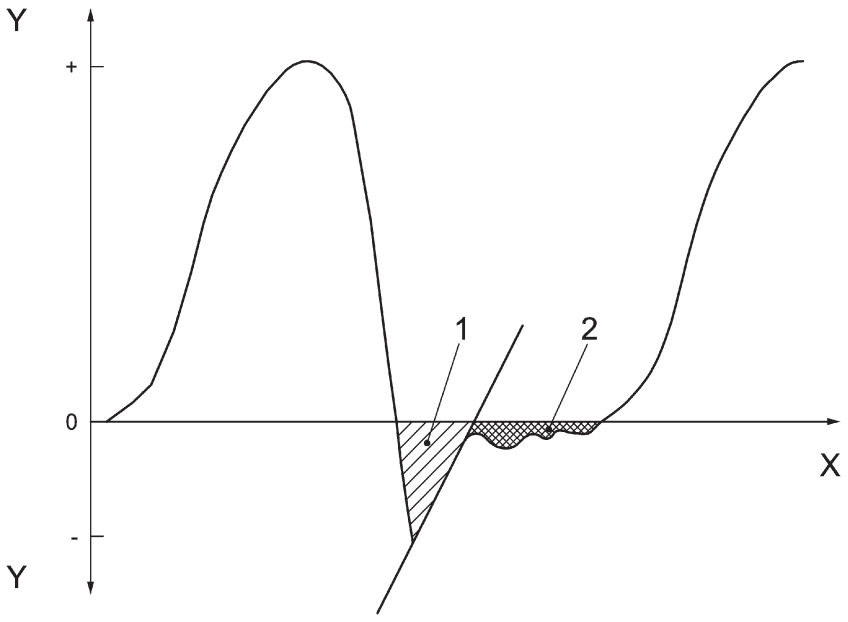
p_1 der diastolische Druck, in mmHg;

p_2 der systolische Druck, in mmHg;

r_1 der Innenradius bei p_1, in Millimeter;

r_2 der Innenradius bei p_2, in Millimeter.

Anmerkung 1 zum Begriff: Siehe ISO 25539-1 [3].



Legende

X Zeit
Y Durchfluss
1 Schließvolumen
2 Leckvolumen

Bild 1 — Schematische Darstellung für die Wellenform des Volumenstromes und das Regurgitationsvolumen für einen Zyklus

Documents
Document Sharing Hub
Full document details: E DIN EN ISO 5840-1:2019-04

3.13
Verbindungsmaterialien
Materialien wie eine Naht-, Klebe- oder Schweißverbindung, die für das Zusammenfügen der Bauteile eines *Herzklappensystems* (3.34) verwendet werden

3.14
kumulatives Fallauftreten
statistische Technik, bei der Ereignisse außer dem Tod durch das Auftreten des Ereignisses über die Zeit beschrieben werden können, ohne dass der Tod der Beteiligten einbezogen wird

Anmerkung 1 zum Begriff: Das Verfahren des kumulativen Fallauftretens ist auch als „Aktual"-Analyse bekannt.

3.15
Zyklus
ein vollständiger Durchlauf der Aktion des *Herzklappenersatzes* (3.33) unter pulsierenden Durchflussbedingungen

3.16
Pumpfrequenz
Anzahl vollständiger *Zyklen* (3.15) je Zeiteinheit, üblicherweise als Zyklen je Minute ausgedrückt (Zyklen/min)

3.17
Verifizierung des Designs
Feststellung durch objektive Nachweise, dass die Ergebnisdaten des Designs den Anforderungen der Eingabedaten des Designs entsprechen

3.18
Validierung der des Designs
Feststellung durch objektive Nachweise, dass die Spezifikationen des Geräts mit den Bedürfnissen der Anwender und der (den) *vorgesehenen Verwendung(en)* (3.36) übereinstimmen

3.19
Implantatembolisierung
Verlagerung aus der vorgesehenen und dokumentierten ursprünglichen Position an eine nicht vorgesehene und therapeutisch nicht wirksame Stelle

3.20
Implantatversagen
Unfähigkeit eines Implantats, seine vorgesehene Funktion auszuführen

3.21
Implantatmigration
feststellbare Bewegung oder Verschiebung des *Herzklappenersatzes* (3.33) gegenüber der ursprünglichen Position an der *Implantationsstelle* (3.35) und ohne *Embolisierung des Geräts* (3.19)

AVA Documents
Document Sharing Hub

Full document details: E DIN EN ISO 5840-1:2019-04

3.22
effektive Klappenöffnungsfläche
EOA
(en: effective orifice area)
aus Daten über Durchfluss und Druck oder Geschwindigkeit abgeleitete Öffnungsfläche

Für *In-vitro*-Prüfungen ist die EOA definiert als:

$$\mathrm{EOA} = \frac{q_{\mathrm{v_{RMS}}}}{51{,}6 \times \sqrt{\frac{\Delta p}{\rho}}}$$

Dabei ist

EOA die effektive Klappenöffnungsfläche (cm^2);

$q_{\mathrm{v_{RMS}}}$ der Effektivwert des *Vorwärtsflusses* (3.58) (ml/s) während des positiven Differenzdrucks;

Δp die mittlere Druckdifferenz (gemessen während des positiven Differenzdrucks) (mmHg);

ρ die Dichte der Prüfflüssigkeit ($\mathrm{g/cm}^3$).

3.23
Ende der Diastole
ED
Ende des Vorwärtsflusses (Nulldurchgang des Durchflusses in den negativen Bereich) bei mitralen und trikuspidalen Positionen

3.24
Ende der Leckage
EL
Beginn der Systole (SS) bei aortalen und pulmonalen Positionen; Beginn der Diastole (SD) bei mitralen und trikuspidalen Positionen

3.25
Ende des positiven Differenzdrucks
EPDP
(en: end of positive differential pressure)
erster (Null-)Durchgang der aortalen und den linken Ventrikel betreffenden Wellenformen bei der aortalen Position; erster Durchgang der pulmonalen und den rechten Ventrikel betreffenden Wellenformen bei der pulmonalen Position; erster Durchgang der atrialen und ventrikulären Wellenformen bei der mitralen und trikuspidalen Position

3.26
Ende der Systole
ES
Ende des Vorwärtsflusses (Nulldurchgang des Durchflusses in den negativen Bereich) bei aortalen und pulmonalen Positionen

3.27
Ende des Schließvorgangs
EC
(en: end of closure)
ohne Nulldurchgang des Durchflusses wird eine lineare Extrapolation der größten Steigung des Durchflusses verwendet; bei vorhandenem Nulldurchgang wird der erste Nulldurchgang verwendet

Documents
Document Sharing Hub
Full document details: E DIN EN ISO 5840-1:2019-04

3.28
Versagensmodus
Mechanismus des *Implantatversagens* (3.20)

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

3.29
flexibler chirurgisch implantierter Herzklappenersatz
chirurgisch implantierter Herzklappenersatz (3.72), bei dem der *Schließkörper* (3.45) unter physiologischen Bedingungen flexibel ist (z. B. Bioprothesen)

Anmerkung 1 zum Begriff: Der Ring der Klappenöffnung kann flexibel sein, dies braucht aber nicht notwendigerweise der Fall zu sein.

3.30
Nachuntersuchung
fortgesetzte Beurteilung von Patienten, denen ein *Herzklappenersatz* (3.33) implantiert wurde

3.31
Volumen des Vorwärtsflusses
während eines *Zyklus* (3.15) in Vorwärtsrichtung durch den *Herzklappenersatz* (3.33) ausgestoßener Volumenfluss

3.32
Bruch
vollständige Ablösung eines strukturellen Bauteils des *Herzklappenersatzes* (3.33), das zuvor intakt war

3.33
Herzklappenersatz
Implantat zum Ersatz der Funktion einer natürlichen Herzklappe

3.34
Herzklappensystem
implantierbares Produkt, *Zubehörteile* (3.1), Verpackung, Kennzeichnung und Gebrauchsanweisung

3.35
Implantationsstelle
vorgesehene Position für die Implantation oder Entfaltung des *Herzklappenersatzes* (3.33)

3.36
vorgesehene Verwendung
Nutzung eines Produkts oder Prozesses entsprechend den vom Hersteller bereitgestellten Spezifikationen, Anweisungen und Informationen

3.37
Kaplan-Meier-Verfahren
statistische Ansätze zur Berechnung der Anzahl der Ereignisse über der Zeit, wenn die tatsächlichen Zeitpunkte der Ereignisse für jede Person in der Population bekannt sind

3.38
Leckvolumen
Anteil des *Regurgitationsvolumens* (3.53) im Zusammenhang mit der Leckage während der geschlossenen Phase einer Klappe während eines einzigen *Zyklus* (3.15) und Summe des *Leckvolumens über die Klappe* (3.76) und des *paravalvulären Leckvolumens* (3.48)

AVA Documents
Document Sharing Hub

Full document details: E DIN EN ISO 5840-1:2019-04

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

3.39
linearisierte Rate
Gesamtanzahl an Ereignissen geteilt durch den Gesamtzeitraum der Bewertung

Anmerkung 1 zum Begriff: Im Allgemeinen wird die Rate als Prozente je Patientenjahr angegeben.

3.40
starke Blutung
jedes Vorkommnis einer starken internen oder externen Blutung, das zu Tod, Krankenhausaufenthalt oder bleibendem Schaden (z. B. Verlust der Sehkraft) führt oder eine Transfusion erforderlich macht

3.41
erhebliche paravalvuläre Leckage
paravalvuläre Leckage, die zu einem von Folgendem führt oder eines davon hervorruft: Tod oder erneuter Eingriff; Herzversagen, das zusätzliche Medikation erfordert; gemäßigter oder schwerer Rückfluss; „schaukelnde“ Bewegung („Rocking“) der Prothese bei Untersuchung, selbst bei offenkundiger Abwesenheit von Symptomen; oder hämolytische Anämie

3.42
mittlerer arterieller Druck
zeitlich arithmetischer Mittelwert des arteriellen Drucks während eines *Zyklus* (3.15)

3.43
mittlere Druckdifferenz/mittlerer Druckgradient
zeitlich arithmetischer Mittelwert der Druckdifferenz über den *Herzklappenersatz* (3.33) während des Intervalls des *Zyklus* (3.15) mit positivem Differenzdruck

3.44
nichtstrukturelle Fehlfunktion der Klappe
nicht auf inneren Eigenschaften des *Herzklappenersatzes* (3.33) beruhende Anomalie, die zu Stenose, Regurgitation und/oder hämolytischer Anämie führt

3.45
Schließkörper/Flügel
Bauteil, das einen Blutrückfluss verhindert

3.46
Profilhöhe in der Ausflussbahn
maximales Maß, um das der *Herzklappenersatz* (3.33) im offenen oder geschlossenen Zustand in die Ausflussbahn axial hineinragt, je nachdem, welches von beiden größer ist

3.47
Pannus
Einwachsen von Gewebe in den *Herzklappenersatz* (3.33), das die normale Funktion beeinträchtigen kann

3.48
paravalvuläres Leckvolumen
Anteil des *Leckvolumens* (3.38) im Zusammenhang mit der Leckage um den geschlossenen Herzklappenersatz während eines einzelnen *Zyklus* (3.15)

Documents
Document Sharing Hub
Full document details: E DIN EN ISO 5840-1:2019-04

3.49
Profilhöhe
maximales axiales Maß eines *Herzklappenersatzes* (3.33) in offenem oder geschlossenem Zustand, je nachdem, welches von beiden größer ist

3.50
Herzklappenprothesen-Endokarditis
jede Infektion, bei der eine Herzklappenprothese beteiligt ist, festgestellt durch Nachoperation, Autopsie oder anhand der Duke-Kriterien für Endokarditis

Anmerkung 1 zum Begriff Siehe Literaturhinweis [15].

3.51
Bezugsklappe
Vergleichsklappe
Herzklappenersatz (3.33) mit bekannter klinischer Geschichte, der für vorklinische und klinische Vergleichsbewertungen herangezogen wird

3.52
Regurgitationsfraktion
Regurgitationsvolumen (3.53), ausgedrückt als Prozentsatz des *Volumens des Vorwärtsflusses* (3.31)

3.53
Regurgitationsvolumen
während eines *Zyklus* (3.15) in umgekehrter Richtung durch den *Herzklappenersatz* (3.33) fließendes Flüssigkeitsvolumen; Summe aus *Schließvolumen* (3.10) und *Leckvolumen* (3.38)

Anmerkung 1 zum Begriff Klinisch kann möglicherweise nur das Leckvolumen gemessen werden und das *Schließvolumen* dadurch unberücksichtigt bleiben.

Anmerkung 2 zum Begriff: Siehe Bild 1.

3.54
starrer chirurgisch implantierter Herzklappenersatz
chirurgisch implantierter Herzklappenersatz (3.72), bei dem der/die *Schließkörper* (3.45) und der Öffnungsring unter physiologischen Bedingungen nicht flexibel sind (z. B. mechanische Herzklappen)

3.55
Risiko
Kombination der Wahrscheinlichkeit des Auftretens eines Schadens und des *Schweregrades* (3.60) dieses Schadens

[QUELLE: ISO 14971:2012, 2.16]

3.56
Risikoanalyse
systematische Verwendung verfügbarer Informationen zur Identifizierung von Gefährdungen und zur Abschätzung der damit verbundenen *Risiken* (3.55)

[QUELLE: ISO 14971:2012, 2.17]

3.57
Risikobeurteilung
Gesamtprozess, der eine *Risikoanalyse* (3.56) und eine Risikobewertung umfasst

[QUELLE: ISO 14971:2012, 2.18]

AVA Documents
Document Sharing Hub

Full document details: E DIN EN ISO 5840-1:2019-04

3.58
Effektivwert des Vorwärtsflusses
RMS des Vorwärtsflusses
(en: root mean square)
Quadratwurzel des Integrals der Wellenform des Volumenstroms zum Quadrat während des Intervalls der Vorwärtsflussphase mit positivem Differenzdruck zur Berechnung der EOA

Anmerkung 1 zum Begriff Die Definition des Zeitintervalls für die Durchfluss- und Druckmessung als die Phase der positiven Druckdifferenz des Vorwärtsflussintervalls für die EOA-Berechnung führt zu wiederholbaren und gleichbleibenden Ergebnissen, die den Vergleich mit den Mindestleistungsanforderungen des Produkts ermöglichen.

Anmerkung 2 zum Begriff Dieser Wert wird nach folgender Gleichung berechnet:

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

Dabei ist

$q_{v_{RMS}}$ der Effektivwert des Vorwärtsflusses während der Phase des positiven Differenzdrucks;

$q_v(t)$ der momentane Durchfluss zum Zeitpunkt (t);

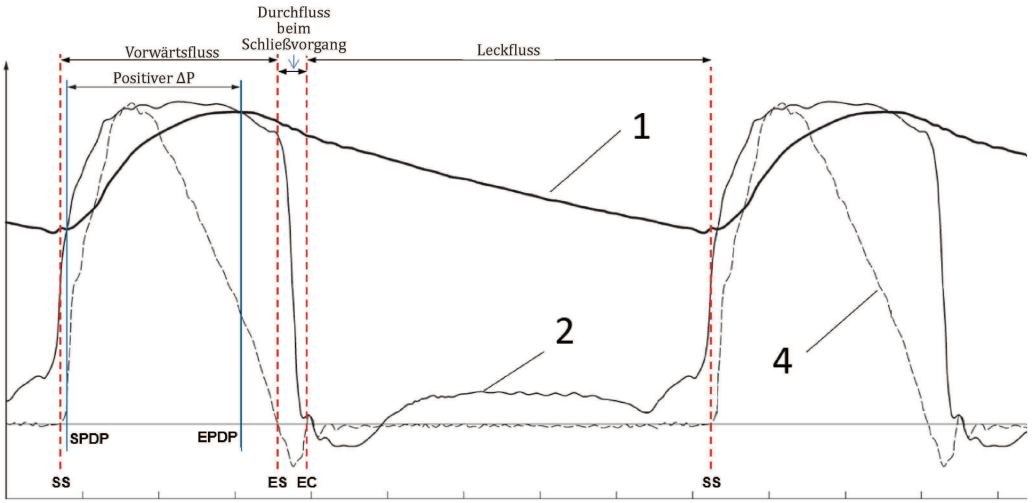
t_1 die Zeit bei Beginn der Phase des positiven Differenzdrucks (3.64);

t_2 die Zeit am Ende der Phase des positiven Differenzdrucks (3.25).

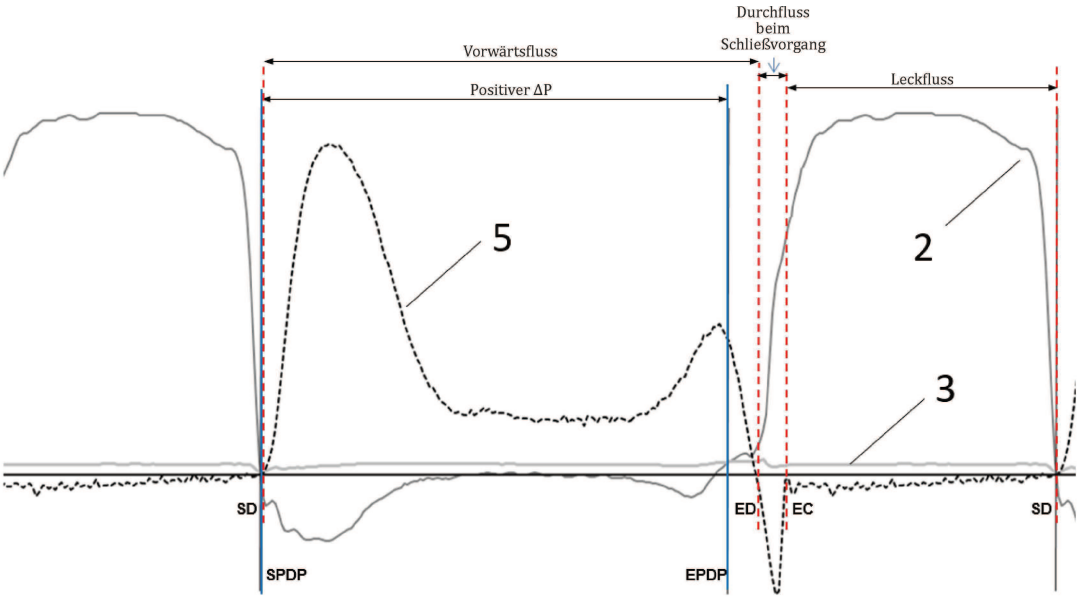
Anmerkung 3 zum Begriff Die Begründung für die Verwendung des $q_{v_{RMS}}$ besteht darin, dass die momentane Druckdifferenz dem Quadrat des momentanen Volumenstroms proportional ist und dass es sich beim erforderlichen Wert um die mittlere *Druckdifferenz* (3.43) handelt.

Anmerkung 4 zum Begriff Bezüglich repräsentativer Wellenformen des Aorten- und Mitralflusses sowie des Drucks aus *In-vitro*-Prüfungen siehe Bild 2. Bezüglich repräsentativer Wellenformen des Pulmonal- und Trikuspidalflusses sowie des Drucks aus *In-vitro*-Prüfungen siehe Bild 3.

AVA Documents
Document Sharing Hub
Full document details: E DIN EN ISO 5840-1:2019-04



a) Aortenklappe



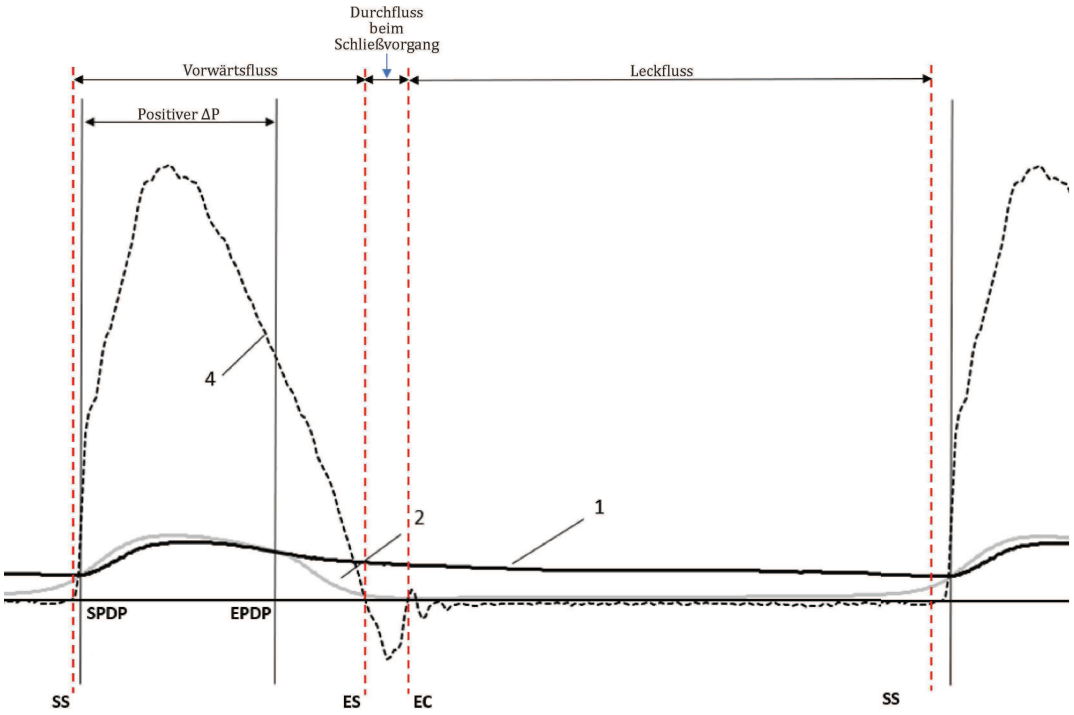
b) Mitralklappe

1 Aortendruck
2 Druck in der linken Herzkammer
3 Druck im linken Vorhof
4 Aortenfluss
5 Mitralfluss

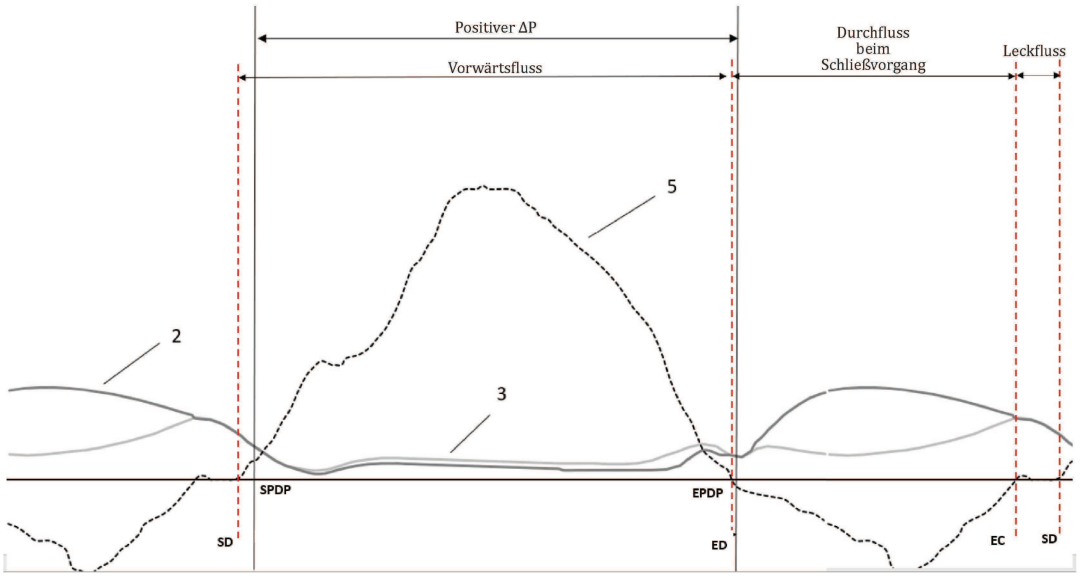
ANMERKUNG Die senkrechten Strichlinien betreffen den Flussverlauf. Die senkrechten durchgezogenen Linien betreffen die Druckverläufe.

Bild 2 — Schematische Darstellung der gegen die Zeit aufgetragenen Aorten- und Mitralfluss- und Druck-Wellenformen aus *In-vitro*-Prüfungen

Documents
Document Sharing Hub
Full document details: E DIN EN ISO 5840-1:2019-04



a) Pulmonalklappe



b) Trikuspidalklappe

1 pulmonaler Druck
2 Druck in der rechten Herzkammer
3 Druck im rechten Vorhof
4 Pulmonalfluss
5 Trikuspidalfluss

ANMERKUNG Die senkrechten Strichlinien betreffen den Flussverlauf. Die senkrechten durchgezogenen Linien betreffen die Druckverläufe.

Bild 3 — Schematische Darstellung der gegen die Zeit aufgetragenen Pulmonal- und Trikuspidalfluss- und Druck-Wellenformen aus *In-vitro*-Prüfungen

Documents
Document Sharing Hub
Full document details: E DIN EN ISO 5840-1:2019-04

3.59
Sicherheit
Freiheit von nicht annehmbaren Risiken

[QUELLE: ISO 14971:2012, 2.24]

3.60
Schweregrad
Maß der möglichen Auswirkungen einer Gefährdung

[QUELLE: ISO 14971:2012, 2.25]

3.61
simuliertes Herzminutenvolumen
für *In-vitro*-Prüfungen wird eher das simulierte Herzminutenvolumen als das Herzminutenvolumen verwendet, wobei

simuliertes Herzminutenvolumen = Volumen des Vorwärtsflusses × Herzfrequenz (Toleranz ±0,1 l)

3.62
Beginn der Diastole
SD
(en: start of diastole)
Beginn des Vorwärtsflusses (Nulldurchgang des Durchflusses in den positiven Bereich) bei mitralen und trikuspidalen Positionen

3.63
Beginn der Leckage
SL
(en: start of leakage)
Ende des Schließvorgangs

3.64
Beginn des positiven Differenzdrucks
SPDP
(en: start of positive differential pressure)
erster (Null-)Durchgang der aortalen und den linken Ventrikel betreffenden Wellenformen bei der aortalen Position; erster Durchgang der pulmonalen und den rechten Ventrikel betreffenden Wellenformen bei der pulmonalen Position; erster Durchgang der atrialen und ventrikulären Wellenformen bei der mitralen und trikuspidalen Position

3.65
Beginn der Systole
SS
(en: start of systole)
Beginn des Vorwärtsflusses (Nulldurchgang des Durchflusses in den positiven Bereich) bei aortalen und pulmonalen Positionen

3.66
Beginn des Schließvorgangs der Klappe
SC
(en: start of valve closure)
Ende der Systole (ES) bei aortalen und pulmonalen Positionen; Ende der Diastole (ED) bei mitralen und trikuspidalen Positionen

Documents
Document Sharing Hub

Full document details: E DIN EN ISO 5840-1:2019-04

3.67
Sterilitätssicherheitsniveau
SAL
(en: sterility assurance level)
Wahrscheinlichkeit dafür, dass ein einzelner lebensfähiger Mikroorganismus nach der *Sterilisation* (3.68) auf einem Gegenstand vorhanden ist

Anmerkung 1 zum Begriff: Der Begriff SAL weist einen quantitativen Wert auf, im Allgemeinen 10^{-6} oder 10^{-3}. Wird dieser quantitative Wert auf die Sterilitätssicherung angewendet, so weist ein SAL von 10^{-6} einen geringeren Wert auf, bietet jedoch eine höhere Sterilitätssicherung als ein SAL von 10^{-3}.

[QUELLE: ISO/TS 11139:2006, 2.46] [4]

3.68
Sterilisation
validierter Prozess zur Befreiung eines Produkts von lebensfähigen Mikroorganismen

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

Anmerkung 2 zum Begriff Siehe 3.67.

[QUELLE: ISO/TS 11139:2006] [4]

3.69
Herzschlagvolumen
SV
(en: stroke volume)
Blutvolumen, das von einem Ventrikel in einer Kontraktion gepumpt wird

3.70
strukturelle Minderung der Herzklappenqualität
Veränderung in der Funktion eines *Herzklappenersatzes* (3.33) aufgrund einer intrinsischen Anomalie, die zu Stenose oder Regurgitation führt

Anmerkung 1 zum Begriff: Diese Definition schließt eine Infektion oder Thrombose des Herzklappenersatzes aus. Sie schließt intrinsische Veränderungen, wie z. B. Verschleiß, Ermüdungsversagen, Spannungsrisse, Austritt des Schließkörpers, Narbenleitungsbruch von Komponenten der Herzklappenprothese, Verkalkung, Erosion durch Kavitation, Einriss der Flügel (Segel bzw. Taschen) und Verformung des Unterstützungsringes (Stentkriechen), ein.

3.71
Stützstruktur
Komponente (z. B. Stent, Gerüst, Gehäuse) eines *Herzklappenersatzes* (3.33), die den/die *Schließkörper* (3.45) umgibt und die Belastung der Klappe trägt

Anmerkung 1 zum Begriff: Bei einer Transkatheter-Herzklappe oder nahtlosen, chirurgisch implantierten Herzklappe darf die Stützstruktur auch die Klappe an der Implantationsstelle verankern.

3.72
chirurgisch implantierter Herzklappenersatz
Herzklappenersatz (3.33), der allgemein zur Implantierung direkte Sichtbarkeit und einen kardiopulmonären Bypass erfordert

Documents
Document Sharing Hub
Full document details: E DIN EN ISO 5840-1:2019-04

3.73
systolische Dauer
Systole
Teil des Herzzyklus, der der ventrikulären Kontraktion entspricht

Anmerkung 1 zum Begriff: Siehe Bild 2 und Bild 3.

3.74
Thromboembolie
Embolieereignis einschließlich eines oder mehrerer Blutgerinnsel, das ohne Infektion eintritt

Anmerkung 1 zum Begriff: Thromboembolien können sich durch ein neurologisches Ereignis oder ein Embolieereignis an einem anderen Organ oder einer Extremität manifestieren (z. B. Augen, Herzkranzgefäß, Gekröse, Oberschenkel).

3.75
Transkatheter-Herzklappenersatz
Herzklappenersatz (3.33), der durch einen Katheder eingesetzt wird und auf eine Weise implantiert wird, die im Allgemeinen keine direkte Visualisierung umfasst, bei der das Herz jedoch im Allgemeinen schlägt

3.76
Leckvolumen über die Klappe
Komponente des *Leckvolumens* (3.38) im Zusammenhang mit der Leckage durch die geschlossene Herzklappe während eines einzelnen *Zyklus* (3.15)

3.77
Gebrauchstauglichkeit
Eigenschaft des User Interface, die den Gebrauch unterstützt und damit Effektivität, Effizienz sowie Zufriedenheit des Users in der festgelegten Nutzungsumgebung erzielt

[QUELLE: IEC 62366-1:2015, 3.16]

3.78
Herzklappenthrombose
jeder nicht mit einer Infektion an oder nahe der implantierten Herzklappe zusammenhängender Thrombus

4 Abkürzungen

Für die Anwendung dieses Dokuments gelten die folgenden Abkürzungen.

AWT beschleunigte Verschleißprüfung (en: accelerated wear testing)

BSA Körperfläche (en: body surface area)

ECG Elektrokardiogramm (en: electrocardiogram)

EOA effektive Klappenöffnungsfläche (en: effective orifice area)

FEA Finite-Elemente-Analyse

IEC Internationale Elektrotechnische Kommission (en: International Electrotechnical Commission)

IFU Gebrauchsanweisung (en: instructions for use)

LV linker Ventrikel, den linken Ventrikel betreffend

AVA Documents Document Sharing Hub
Full document details: E DIN EN ISO 5840-1:2019-04

MAP	mittlerer arterieller Druck (en: mean arterial pressure)
MRI	Magnetresonanzbildgebung (en: magnetic resonance imaging)
RV	rechter Ventrikel, den rechten Ventrikel betreffend
TAVI	Transkatheter-Aortenklappenimplantation (en: transcatheter aortic valve implantation), auch bekannt als TAVR (en: transcatheter aortic valve replacement) für Transkatheter-Aortenklappenersatz
TMVI	Transkatheter-Mitralklappenimplantation (en: transcatheter mitral valve implantation), auch bekannt als TMVR (en: transcatheter mitral valve replacement) für Transkatheter-Mitralklappenersatz
ViV	Klappe-in-Klappe (en: valve-in-valve)
ViR	Klappe-in-Ring (en: valve-in-ring)

5 Grundlegende Anforderungen

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

6 Beschreibung des Implantats

6.1 Allgemeines

Es gelten die Anforderungen nach ISO 14630.

6.2 Vorgesehene Verwendung

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

6.3 Eingaben in Bezug auf das Design

6.3.1 Funktionsbezogene Spezifikationen

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

Leitlinien für die *In-vitro*-Prüfung von pädiatrischen Implantaten siehe Anhang E.

Documents
Document Sharing Hub

Full document details: E DIN EN ISO 5840-1:2019-04

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

Parameter	Allgemeiner Zustand			
Umgebenes Medium	Menschliches Herz/menschliches Blut			
Temperatur	34 °C bis 42 °C			
Herzfrequenz	30 Schläge/min bis 200 Schläge/min			
Herzminutenvolumen	3 l/min bis 15 l/min			
Volumen des Vorwärtsflusses	25 ml bis 100 ml			
Blutdrücke und sich ergebende Druckbelastungen entsprechend dem Zustand des Patienten	**Systolischer arterieller Spitzendruck** mmHg	**Diastolischer arterieller Enddruck** mmHg	**Spitzen-Differenzdruck über die geschlossene Klappe**[a]	
			Aortaler ΔP_A mmHg	**Mitraler ΔP_M** mmHg
Normotension	90 bis 140	60 bis 90	80 bis 115	90 bis 140
Hypotension	< 90	< 60	< 80	< 90
Hypertension				
gering	140 bis 159	90 bis 99	115 bis 129	140 bis 159
mäßig	160 bis 179	100 bis 109	130 bis 144	160 bis 179
schwer	180 bis 209	110 bis 119	145 bis 164	180 bis 209
sehr schwer	≥ 210	≥ 120	≥ 165	≥ 210

[a] Spitzen-Druckdifferenz über der geschlossenen Aortenklappe, klinisch abgeschätzt auf Grundlage des folgenden Verhältnisses:

— ΔP_A entspricht näherungsweise dem mit der dikroten Pulswelle zusammenhängenden Druck unter der Annahme eines linksventrikulären Drucks von Null, was näherungsweise dem folgenden Term entspricht: diastolischer arterieller Enddruck + 1/2 (systolischer arterieller Spitzendruck − diastolischer arterieller Enddruck);

— Spitzen-Druckdifferenz über die geschlossene Mitralklappe, für die abgeschätzt wird, dass sie dem arteriellen systolischen Spitzendruck entspricht.

Documents
Document Sharing Hub
Full document details: E DIN EN ISO 5840-1:2019-04

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

Parameter	Allgemeiner Zustand			
Umgebenes Medium	Menschliches Herz/menschliches Blut			
Temperatur	34 °C bis 42 °C			
Herzfrequenz	30 Schläge/min bis 200 Schläge/min			
Herzminutenvolumen	3 l/min bis 15 l/min			
Volumen des Vorwärtsflusses	25 ml bis 100 ml			
Blutdrücke und sich ergebende Druckbelastungen entsprechend dem Zustand des Patienten	**Systolischer Spitzendruck im rechten Ventrikel** mmHg	**Pulmonaler arterieller diastolischer Enddruck** mmHg	**Spitzen-Differenzdruck über die geschlossene Klappe**[a]	
			Pulmonaler ΔP_P mmHg	**Trikuspidaler ΔP_T** mmHg
Normotension	18 bis 35	8 bis 15	13 bis 28	18 bis 35
Hypotension	< 18	< 8	< 13	< 18
Hypertension				
gering	35 bis 49	15 bis 19	28 bis 34	35 bis 49
mäßig	50 bis 59	20 bis 24	35 bis 42	50 bis 59
schwer	60 bis 84	25 bis 34	43 bis 59	60 bis 84
sehr schwer	≥ 85	≥ 35	≥ 60	≥ 85

[a] Spitzen-Druckdifferenz über der geschlossenen Aortenklappe, klinisch abgeschätzt auf Grundlage des folgenden Verhältnisses:

— ΔP_p entspricht näherungsweise dem mit der dikroten Pulswelle zusammenhängenden Druck unter der Annahme eines rechtsventrikulären Drucks von Null, was näherungsweise dem folgenden Term entspricht: pulmonaler diastolischer arterieller Enddruck + 1/2 (rechtsventrikulärer systolischer Spitzendruck – pulmonaler diastolischer arterieller Enddruck);

— Spitzen-Druckdifferenz über die geschlossene Trikuspidalklappe, für die abgeschätzt wird, dass sie dem systolischen Spitzendruck im rechten Ventrikel entspricht.

6.3.2 Leistungsspezifikationen

Der Hersteller muss die klinischen Leistungsanforderungen an die Klappe und die entsprechenden Spezifikationen für das Verhalten der Klappen in Bezug auf die vorgesehene Verwendung und die für das Implantat zu erhebenden Ansprüche erarbeiten (d. h. definieren, dokumentieren und umsetzen). Die speziellen Leistungsspezifikationen sind in ISO 5840-2 und ISO 5840-3 festgelegt.

6.3.3 Implantationsverfahren

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

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

Documents
Document Sharing Hub

Full document details: E DIN EN ISO 5840-1:2019-04

6.3.4 Verpackung, Kennzeichnung und Sterilisation

Das Herzklappensystem muss die Anforderungen an Verpackung, Kennzeichnung und Sterilisation nach Anhang B, Anhang C bzw. Anhang D erfüllen.

Der Hersteller muss ausreichend Informationen und Anleitungen in den Etiketten bereitstellen, um die angemessene Vorbereitung der Implantationsstelle, die genaue Auswahl der geeigneten Implantatgröße und die zuverlässige Implantation des Herzklappenersatzes zu ermöglichen.

6.4 Ergebnisdaten des Designs

Der Hersteller muss eine vollständige Spezifikation für das Herzklappensystem erarbeiten (d. h. definieren, dokumentieren und durchsetzen), einschließlich Spezifikationen für die Bauteile und das Ergebnis der Endmontage, des Einführsystems (sofern anwendbar), der Zubehörteile, der Verpackung und der Kennzeichnung. Zusätzlich zu den physikalischen Bestandteilen des Herzklappensystems sollte das Implantationsverfahren selbst als wichtiges Element der sicheren und effektiven Herzklappentherapie angesehen werden.

6.5 Übertragung des Designs (Prüfung/Validierung der Herstellung)

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

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

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

6.6 Risikomanagement

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

7 Designprüfung und -validierung

7.1 Allgemeine Anforderungen

Der Hersteller muss eine Designprüfung durchführen, um nachzuweisen, dass das Ergebnis des Designs eines Herzklappensystems den Eingaben für das Design entspricht. Der Hersteller muss Prüfungen in Bezug auf die Gefährdungen erarbeiten, die durch die Risikoanalyse identifiziert wurden. In den Arbeitsvorschriften muss Folgendes festgelegt sein: der Prüfzweck, der Prüfaufbau, die Prüfgeräte (Spezifikationen, Kalibrierung usw.), die Prüfbedingungen (mit einer Begründung für deren Eignung für die vorhergesagten *In-vivo*-Betriebsbedingungen des Implantats), die Annahmekriterien und die Anzahl der untersuchten Proben. Die Verfahren für die Verifizierungsprüfung müssen angemessen validiert werden. Es wird auf die anwendbaren Abschnitte der ISO/IEC 17025 verwiesen.

Der Hersteller muss außerdem das Design des Herzklappensystems nach ISO 13485 validieren, um sicherzustellen, dass das Produkt den Anwenderbedürfnissen und der vorgesehenen Verwendung entspricht.

AVA Documents
Document Sharing Hub

Full document details: E DIN EN ISO 5840-1:2019-04

Zusätzliche Anforderungen an die Designprüfung sind in ISO 5840-2 für chirurgisch implantierten Herzklappenersatz und in ISO 5840-3 für Transkatheter-Herzklappenersatz angegeben. Für neuartigen chirurgisch implantierten Herzklappenersatz (z. B. nahtlos) können sowohl die Anforderungen von ISO 5840-2 als auch die von ISO 5840-3 von Bedeutung sein und müssen beachtet werden, wenn sie für das spezifische Implantatdesign anwendbar sind und auf den Ergebnissen der Risikoanalyse beruhen.

7.2 *In-vitro*-Beurteilung

7.2.1 Allgemeines

Zum Vermindern der bei der Risikoanalyse ermittelten Risiken muss eine *In-vitro*-Beurteilung angewendet werden.

7.2.2 Prüfbedingungen, Auswahl der Proben und Anforderungen an die Berichterstattung

7.2.2.1 Prüflinge und Auswahl der Proben

Die Probekörper müssen das fertige Herzklappensystem, das für die klinische Verwendung bereitgestellt werden soll, so genau wie möglich repräsentieren, einschließlich der Behandlung mit der Höchstanzahl der zulässigen Sterilisationszyklen, der Exposition gegenüber den Prozesschemikalien, der Alterungswirkungen, Lieferung/Handhabung und jeglicher Schritte der Beladung und Entfaltung (einschließlich der Neuplatzierung und des Wiederergreifens, sofern zutreffend), entsprechend jeglicher Herstellungsverfahren und der Gebrauchsanweisung, sofern anwendbar. Die Probenahme muss außerdem eine angemessene Repräsentation der Herstellungstoleranzen sicherstellen. Jegliche Abweichungen der Prüflinge gegenüber dem fertigen Produkt sind zu begründen.

Die für die Prüfung ausgewählten Prüflinge müssen sämtliche Produktkonfigurationen (z. B. Größen, Entfaltungsformen, Einsatzbereiche und Implantationsstellen) vollständig repräsentieren. In Abhängigkeit von der jeweiligen Prüfung ist es möglicherweise nicht notwendig, die Prüfung für jede Produktkonfiguration durchzuführen. Es ist eine Begründung für die Auswahl der Produktkonfiguration zu liefern.

Für alle Prüfungen muss die Probengröße auf der Grundlage des jeweiligen Prüfungsziels und der Risikobeurteilung begründet werden. Gegebenenfalls müssen zusätzliche relevante Angaben hinsichtlich der Probenahme und Konditionierung der Prüflinge bei den einzelnen hier definierten Prüfverfahren bereitgestellt werden.

7.2.2.2 Prüfbedingungen

Wenn eine Simulation der hämodynamischen *In-vivo*-Bedingungen auf das Prüfverfahren anwendbar ist, müssen die in Tabelle 1 und Tabelle 2 für die Erwachsenenpopulation und in Anhang E für die pädiatrische Population aufgeführten Funktionsumgebungen berücksichtigt werden. Für die *In-vitro*-Prüfung müssen insbesondere die in Tabelle 3 und Tabelle 4 empfohlenen Druckwerte angewendet werden. Sofern anwendbar, müssen die Prüfungen unter Verwendung von physiologischer Kochsalzlösung, Blut oder einer dem Blut gleichwertigen Flüssigkeit als Prüfflüssigkeit durchgeführt werden, deren physikalische Eigenschaften (z. B. relative Dichte, Viskosität bei der Betriebstemperatur) für die durchzuführende Prüfung geeignet sind. Die Auswahl der Prüfflüssigkeit ist zu begründen. Wenn tierisches oder menschliches Blut verwendet wird, müssen die Empfehlungen in ISO 10993-4 und ASTM F1830 berücksichtigt werden. Die Prüfungen sind bei der entsprechenden vorgesehenen Betriebstemperatur auszuführen. Die Messparameter müssen vom Hersteller auf Grundlage der Eingaben für das Design festgelegt werden.

Documents
Document Sharing Hub

Full document details: E DIN EN ISO 5840-1:2019-04

Tabelle 3 — Empfohlene Druckwerte für die *In-vitro*-Prüfung für die linke Herzseite – Erwachsenenpopulation

	Systolischer Aortenspitzen-druck mmHg	Diastolischer Aortenend-druck mmHg	Spitzen-Differenzdruck über die geschlossene Klappe	
			Aortaler ΔP_A mmHg	Mitraler ΔP_M mmHg
Normotension	120	80	100	120
Hypotension	60	40	50	60
Geringe Hypertension	150	95	125	150
Mäßige Hypertension	170	105	140	170
Schwere Hypertension	195	115	155	195
Sehr schwere Hypertension	210	120	165	210

Tabelle 4 — Empfohlene Druckwerte für die *In-vitro*-Prüfung für die rechte Herzseite – Erwachsenenpopulation

	Pulmonaler arterieller systolischer Spitzendruck mmHg	Pulmonaler arterieller diastolischer Enddruck mmHg	Spitzen-Differenzdruck über die geschlossene Klappe	
			Pulmonaler ΔP_P mmHg	Trikuspidaler ΔP_T mmHg
Normotension	25	10	20	25
Hypotension	15	5	10	15
Geringe Hypertension	45	17	30	45
Mäßige Hypertension	55	22	40	55
Schwere Hypertension	75	30	50	75
Sehr schwere Hypertension	85	35	60	85

7.2.2.3 Anforderungen an die Berichterstattung

Jeder Prüfbericht muss Folgendes enthalten:

a) Zweck, Anwendungsbereich und Begründung für die Prüfung;

b) die Identifizierung und Beschreibung der geprüften Elemente des Herzklappensystems (z. B. Chargen-nummer, Größe, Konfiguration);

c) Identifizierung, Beschreibung und Begründung für die Auswahl der Bezugsklappe(n), sofern zutreffend;

d) Anzahl der untersuchten Proben und Begründung für den Stichprobenumfang;

e) ausführliche Beschreibung des Prüfverfahrens, einschließlich der Vorkonditionierung zur Simulation der klinischen Verwendung;

f) im Vorfeld festgelegte Annahmekriterien, sofern zutreffend;

AVA Documents
Document Sharing Hub

Full document details: E DIN EN ISO 5840-1:2019-04

g) die Verifizierung daraufhin, dass geeignete qualitätssicherungsbezogene Standards befolgt wurden (z. B. Gute Laborpraxis, ISO 17025);

h) Abweichungen, sofern vorhanden, und Diskussion der Auswirkung der Abweichungen auf die wissenschaftliche Gültigkeit der Prüfergebnisse;

i) Prüfergebnisse und Schlussfolgerungen (d. h. Auswertung der Ergebnisse).

Zur Datenanalyse angewendete statistische Verfahren und die Begründung für deren Anwendung müssen beschriebenen werden. Die Prüfergebnisse und Schlussfolgerungen müssen als Eingabedaten für die Dokumentation des Risikomanagements zur Beurteilung des mit einer bewerteten Gefährdung bzw. eines bewerteten Versagensmodus verbundenen Risikos verwendet werden.

7.2.3 Beurteilung der Werkstoffeigenschaften

7.2.3.1.1 Allgemeines

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

7.2.3.2 Biologische Sicherheit

Die Biokompatibilität der in einem Herzklappensystem verwendeten Werkstoffe und Bauteile muss nach ISO 10993-1 ermittelt werden. Der in der Risikomanagementakte enthaltene Prüfplan muss ein Programm für die Bewertung der biologischen Sicherheit enthalten, mit einer Begründung für die Eignung und Angemessenheit der gewonnenen Angaben. Die Dokumentation muss eine Begründung für das In-Auftrag-Stellen jeglicher biologischer Sicherheitsprüfungen enthalten, die zur Vervollständigung der aus weiteren Quellen erhaltenen Angaben durchgeführt werden, sowie für die Auslassung jeglicher Prüfungen, die durch ISO 10993-1 festgelegt sind, jedoch nicht durchgeführt wurden. Auf der Stufe der Gefährdungsidentifizierung einer Bewertung der biologischen Sicherheit müssen Informationen gewonnen werden, um die Identifizierung toxikologischer Gefährdungen und des Potentials für Auswirkungen auf signifikante hämatologische Merkmale zu ermöglichen. Wenn eine identifizierte Gefährdung das Potential für signifikante klinische Auswirkungen aufweist, muss das toxikologische Risiko durch bewährte Verfahren (z. B. Wirkungsweise, Dosis-Reaktions-Wirkung, Grad der Exposition, biochemische Wechselwirkungen, Toxikokinetik) charakterisiert werden.

Falls bei einem Herzklappenersatz tierische Gewebe oder deren Derivate verwendet werden, muss das mit der Verwendung dieser Materialien zusammenhängende Risiko nach der Normenreihe ISO 22442 beurteilt werden.

7.2.3.2.1 Prüfung der Werkstoff- und mechanischen Eigenschaften

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

Die mechanischen Eigenschaften sind je nach Zutreffen auf verschiedenen Stufen der Herstellung zu charakterisieren: a) für die Rohstoffe der tragenden Bauteile; b) für die tragenden Bauteile in deren fertiggestelltem Zustand und c) für das fertige Produkt nach der jeweils anwendbaren Katheterbeladung und Entfaltung. Umgebungsbedingungen, die die Leistung oder Dauerhaltbarkeit des Implantats oder Bauteils beeinträchtigen könnten, sind zu bewerten und in die Untersuchungsvorschriften aufzunehmen (z. B. Prüfung auf Lagerungsdauer).

Documents
Document Sharing Hub

Full document details: E DIN EN ISO 5840-1:2019-04

7.2.4 Beurteilung der hydrodynamischen Leistung des Implantats

Die hydrodynamische Prüfung ist durchzuführen, um Angaben zum strömungsmechanischen Verhalten des Herzklappenersatzes zu gewinnen. Anhang I enthält Leitlinien zur Durchführung und Berichterstattung hydrodynamischer Prüfungen mit stationärem Durchfluss. Leitlinien zur Durchführung und Berichterstattung hydrodynamischer Prüfungen mit pulsierendem Durchfluss sind in ISO 5840-2 für chirurgisch implantierten Herzklappenersatz und in ISO 5840-3 für Transkatheter-Herzklappenersatz angegeben.

7.2.5 Beurteilung der strukturellen Leistung

7.2.5.1.1 Allgemeines

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

7.2.5.1.2 Beurteilung der Dauerhaftigkeit des Implantats

Eine Beurteilung der Dauerhaftigkeit des Implantats muss durchgeführt werden. Beurteilungen der Dauerhaftigkeit des Implantats werden üblicherweise durch beschleunigte Verschleißprüfung (AWT). Die Prüfung muss durchgeführt werden, um nachzuweisen, dass starrer Herzklappenersatz über mindestens 400 Millionen Zyklen und flexibler Herzklappenersatz über mindestens 200 Millionen Zyklen funktionsfähig bleibt. Bei Werkstoffarten ohne bekannte klinische Vorgeschichte, wie z. B. Flügel/Schließkörper der Klappe, sind längere Prüfdauern als die erforderlichen Mindestanzahlen an Zyklen in Betracht zu ziehen, um zusätzliche Erkenntnisse bezüglich der zu erwartenden Dauerhaftigkeitseigenschaften zu erhalten.

Die Prüfungen sind mindestens an jeweils drei Prüflingen von Herzklappenersatz der kleinsten, einer mittleren und der größten Größe durchzuführen. Für jede Klappengröße darf jeweils eine Vergleichsklappe mit äquivalenter Größe unter identischen hydrodynamischen Belastungsbedingungen geprüft werden. Die Prüfungen müssen bei einer definierten Druckdifferenz durchgeführt werden, die den in Tabelle 3 oder Tabelle 4 festgelegten normotonen Bedingungen entspricht. Siehe Anhang E für Leitlinien zu empfohlenen Prüfbedingungen für die pädiatrische Population. Während der Dauerhaltbarkeitsprüfung muss die als Ziel festgelegte Spitzen-Druckdifferenz über die geschlossene Klappe über mindestens 95 % aller Prüfzyklen aufrechterhalten werden. Jede Klappe muss über mindestens 5 % der Dauer jedes Zyklus einer Druckdifferenz ausgesetzt sein, die mindestens der festgelegten Druckdifferenz entspricht. Die für die Dauerhaftigkeitsprüfung angewendeten Zyklusraten müssen auf der Grundlage der Klappenauslegung, der vorhergesehenen Versagensmodi und des Verhaltens von ratenabhängigen Werkstoffen begründet sein. Bei den Prüfklappen muss während der Prüfung der volle Bereich der Bewegungen des Flügels/Schließkörpers ablaufen, der mit den normotonen Bedingungen im Zusammenhang steht.

Klappen, die Prüfzyklen in Dauerhaftigkeitsprüfgeräten unterzogen werden, müssen regelmäßig und häufig einer Sichtprüfung unterzogen werden (z. B. täglich oder wöchentlich). Über die Dauer der Prüfung müssen die Klappen darüber hinaus in Abständen von höchstens 50 Millionen Zyklen funktionell bewertet werden. Eine ausführliche Beschreibung des Erscheinungsbildes der Herzklappe und der hydrodynamischen Leistung ist vor der Prüfung, mit festgelegten Überwachungsintervallen über die gesamte Prüfung sowie bei Abschluss der Prüfung zu dokumentieren. Die Beurteilung der Dauerhaftigkeit muss durch Charakterisierung der Prüfklappe hinsichtlich der beobachteten Schäden und des Ausmaßes dieser Schäden erfolgen. Die zu berücksichtigenden Versagensmodi und die Bestanden-/Nicht-bestanden-Prüfkriterien sind auf der Grundlage der Risikobeurteilung zu bestimmen. Prüfungen zum dynamischen Versagensmodus müssen durchgeführt werden. Leitlinien für die Dauerhaftigkeitsprüfung, einschließlich der Bewertung der dynamischen Versagensmodi, finden sich in Anhang I.

AVA Documents
Document Sharing Hub

Full document details: E DIN EN ISO 5840-1:2019-04

7.2.5.2 Beurteilung der Ermüdung von tragenden Bauteilen des Implantats

Es ist eine Beurteilung des Ermüdungsverhaltens der tragenden Bauteile des Herzklappenersatzes durchzuführen; alle Bauteile der Stützstruktur, einschließlich der Verankerungsvorkehrungen, sind angemessen zu berücksichtigen. Die Prüfung muss durchgeführt werden, um nachzuweisen, dass die Stützstruktur über mindestens 400 Millionen Zyklen funktionsfähig bleibt. Die Versagenskriterien für die Ermüdungsprüfung sind durch den Hersteller auf der Grundlage der Ergebnisse der Risikobeurteilung zu begründen.

Der Hersteller muss die geeigneten eingesetzten *In-vivo*-Belastungs- und Umgebungsbedingungen identifizieren und begründen. Bei der Ermüdungsprüfung und -analyse müssen mindestens Drücke zum Einsatz kommen, die mit den in Tabelle 3 und Tabelle 4 angegebenen mäßigen Hypertensionsbedingungen sowie mit anderen relevanten *In-vivo*-Belastungsbedingungen im Zusammenhang stehen. Siehe Anhang K bezüglich der zu berücksichtigenden Belastungsarten. Siehe Anhang E für Leitlinien zu empfohlenen Prüfbedingungen für die pädiatrische Population.

Eine validierte Spannungs-/Dehnungsanalyse der tragenden Bauteile des Implantats unter simulierten *In-vivo*-Bedingungen muss an allen tragenden Bauteilen erfolgen. Die kritischen Aspekte der Ziel-Implantationsstelle (z. B. Nachgiebigkeit, Geometrie, natürliche Klappe oder bereits vorhandene Prothese) müssen bei der Bestimmung der Belastungs- und Randbedingungen berücksichtigt werden. Dabei sind die von allen Klappenbauteilen ausgehenden Belastungen zu berücksichtigen. Die Klappenbewegung und die Geometrie des Klappenschlusses sind nicht immer symmetrisch; daher müssen Spannungs-/Dehnungsanalysen unter Anwendung der vollständigen Geometrie der Klappe/des Bauteils durchgeführt werden, außer wenn nachgewiesen ist, dass die Verwendung eines vereinfachten Modells mit symmetrischen Bedingungen für die vollständige Analyse repräsentativ ist. Bei jeder Spannungs-/Dehnungsanalyse ist ein geeignetes validiertes konstitutives Modell für jedes Material zu verwenden, einschließlich ratenabhängiger, temperaturabhängiger und/oder nichtlinearer Modelle.

Es sind eine Charakterisierung des Ermüdungsverhaltens und eine Beurteilung der Lebensdauer der tragenden Bauteile unter simulierten In-vivo-Bedingungen durchzuführen, um die mit ermüdungsbedingten Versagensmodi zusammenhängenden Risiken bewerten zu können. Der Hersteller muss das Herangehen an die Beurteilung des Ermüdungsverhaltens und die zugehörige Charakterisierungsweise bestimmen und begründen, die angewendet wurde, um die Ermüdungsbeständigkeit für den spezifischen Werkstoff und die Auslegung der Klappe/des Bauteils bestmöglich bestimmen zu können. Die Verwendung von Charakterisierungsdaten zur Materialermüdung aus der Literatur ohne Rechtfertigung ist nicht akzeptabel. Restspannungen/-dehnungen als Folge von Fertigungsvorgängen, die nicht in die Probekörper für die Ermüdungsprüfung eingegangen sind (z. B. Materialmuster), müssen in die Spannungs-/Dehnungsanalyse aufgenommen werden. Je nach Produktdesign muss die auf dem Aufsetzen des Implantats in/auf das Einführsystem und der Entfaltung beruhende Restspannung/-dehnung Teil der Spannungs-/Dehnungsanalyse sein. In Anhang K werden Leitlinien zur Ermüdungsbeurteilung vorgeschlagen.

7.2.5.2.1 Beurteilung der Bauteile auf Korrosion

Für alle metallischen Werkstoffe, die Bestandteil des Herzklappensystems sind, muss eine Beurteilung der Korrosionsbeständigkeit durchgeführt werden. Es ist hinreichend nachgewiesen, dass das Potential für Metallkorrosion von den Schwankungen im Herstellungsprozess (z. B. Wärmebehandlung, chemisches Ätzen, Elektropolieren) und der Beladung mit dem Produkt und der Entfaltung mit dem Einführsystem abhängen kann. Daher ist die Korrosionsbeständigkeit am fertiggestellten konditionierten Bauteil zu charakterisieren.

Der Hersteller muss eine Begründung für die gewählten Prüfverfahren liefern und nachweisen, dass alle Korrosionsmechanismen und -bedingungen auf der Grundlage von Prüfungen oder theoretischen Beurteilungen berücksichtigt wurden. Zum Beispiel sollte das Potential für Reibverschleiß (Abrieb) und Reibkorrosion nach der Dauerhaftigkeitsprüfung in Konstruktionen bewertet werden, die eine Mikrobewegung zwischen den Bestandteilen zulassen (z. B. ViV, ViR, Drahtgewebe), was zu einer Unterbrechung einer zugehörigen Beschichtung oder eines passiven Films führen könnte. Vorgeschlagene Leitlinien finden sich in Anhang F.

Documents
Document Sharing Hub

Full document details: E DIN EN ISO 5840-1:2019-04

7.2.6 Design- oder verfahrensspezifische Prüfung

Um durch die Risikobeurteilung identifizierte Versagensmodi zu beurteilen, die möglicherweise nicht mit der Dauerhaftigkeit oder Ermüdung von Bauteilen zusammenhängen, kann eine designspezifische Prüfung erforderlich sein. In einigen Fällen kann die designspezifische Prüfung direkte Auswirkungen auf die strukturbedingte Gesamtlebensdauer eines Bauteils oder einer Klappe ergeben, und es können zusätzliche Prüfungen erforderlich sein. Bezüglich Beispielen für designspezifische Prüfungen siehe ISO 5840-2, Anhang G, und ISO 5840-3, Anhang F.

7.2.7 MRI-Verträglichkeit des Implantats

Der Hersteller muss die Sicherheit und Verträglichkeit des Implantats im Zusammenhang mit der MRI-Anwendung bewerten. Anleitungen sind in den ASTM-Normen F2052, F2213, F2182, F2119 und F2503 zu finden. Bei Transkatheter-Klappen muss das Vorhandensein jeglicher bereits vorhandenen Prothese, in die das Implantat eingesetzt wird, berücksichtigt werden.

7.2.8 Simulierter Einsatz

Die Fähigkeit, die sichere, einheitliche und genaue Implantation des Herzklappenersatzes an der vorgesehenen Implantationsstelle zu ermöglichen, ist unter Anwendung eines Modells zu bewerten, das die vorgesehenen Einsatzbedingungen simuliert. Diese Beurteilung umfasst alle Elemente des Herzklappenersatzes. Leitlinien zur Durchführung von Bewertungen unter simulierten Einsatzbedingungen sind in ISO 5840-2 für chirurgisch implantierten Herzklappenersatz und in ISO 5840-3 für Transkatheter-Herzklappenersatz angegeben.

7.2.9 Menschliche Faktoren/Beurteilung der Gebrauchstauglichkeit

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

7.2.10 Beurteilung des thrombogenen und hämolytischen Potentials des Implantats

Es muss eine Beurteilung des thrombogenen und hämolytischen Potentials des Herzklappenersatzes durchgeführt werden. Verfahren wie die digitale Partikel-Bildgeschwindigkeitsmessung (DPIV, en: digital particle image velocimetry), numerische Strömungsmechanik (CFD, en: computational fluid dynamics) und *Ex-vivo*-Verfahren (z. B. Blutschleifen) erlauben möglicherweise die Bestimmung der potenziellen Thrombusbildung; andere Verfahren (z. B. vorklinische Bewertungen, wie in 7.3 beschrieben) dürfen im Rahmen dieser Beurteilung ebenfalls angewendet werden. Bei der Durchführung einer derartigen Beurteilung sollte beachtet werden, dass die Ergebnisse eines einzigen Verfahrens möglicherweise nicht definitiv sind; ein integrierter Ansatz unter Anwendung einer Kombination sich ergänzender Verfahren liefert möglicherweise das aussagekräftigste Ergebnis. Der Hersteller muss den integrierten Ansatz und damit verbundene Charakterisierungstechniken, die zur Beurteilung des thrombogenen und hämolytischen Potentials angewendet werden, auf Grundlage der Ergebnisse der Risikoanalyse bestimmen und rechtfertigen. Siehe Anhang H für Anleitungen bezüglich der vorgeschlagenen Verfahren zur Beurteilung des thrombogenen und hämolytischen Potentials des Produkts.

AVA Documents
Document Sharing Hub

Full document details: E DIN EN ISO 5840-1:2019-04

Der Hersteller muss die geeigneten angewendeten *In-vivo*-Belastungs- und Umgebungsbedingungen identifizieren und begründen, einschließlich der Entfaltung des Implantats in eine bereits vorhandene Prothese, sofern zutreffend. Die Beurteilung muss die unmittelbare Umgebung (Zufluss und Ausfluss) des Herzklappenersatzes berücksichtigten, was das Innere der Klappe (z. B. Segelkommissuren und Klappensegel) einschließt. Bei der Analyse müssen mindestens die Bedingungen angewendet werden, die einem geringen und erhöhten Herzminutenvolumen (z. B. 3,5 l/min und 7 l/min) entsprechen, mit normotonen Druckbedingungen bei 70 Schlägen/min, wie in Tabelle 3 und Tabelle 4 angeführt. Siehe Anhang E für Leitlinien zu empfohlenen Prüfbedingungen für die pädiatrische Population.

Die Ergebnisse des integrierten Ansatzes müssen auf Grundlage eines Vergleichs mit Maßen aus der Literatur und/oder einer Prüfung an einem Bezugsimplantat (z. B. Transkatheter-Klappe im entfalteten Sollzustand oder chirurgisches Implantat mit klinischer Vorgeschichte) ausgewertet werden. Auf Grundlage der Risikobeurteilung muss eine Schlussfolgerung bezüglich des thrombogenen und hämolytischen Potentials getroffen werden.

Vorgeschlagene Anleitungen finden sich in Anhang H.

7.3 Vorklinische *In-vivo*-Bewertung

Um Einführung und Abbildungsmerkmale sowie die Sicherheit und Leistung des Herzklappensystems angemessen behandeln zu können, muss ein Programm für die vorklinische *In-vivo*-Prüfung ausgeführt werden. Die Auslegung des Programms für die vorklinische Prüfung sollte auf der Beurteilung des Risikomanagements beruhen. Die spezifischen vorklinischen Anforderungen sind in ISO 5840-2 für chirurgisch implantierten Herzklappenersatz und in ISO 5840-3 für Transkatheter-Herzklappenersatz angegeben.

7.4 Klinische Prüfung

Es gelten die Anforderungen von ISO 14630 und ISO 14155. Bei neuen chirurgisch implantierten Herzklappensystemen und erweiterten Anwendungsgebieten müssen klinische Prüfungen durchgeführt werden. Bei Veränderungen eines bestehenden Herzklappensystems muss eine wissenschaftliche Begründung hinsichtlich Sicherheit und Wirksamkeit gegeben werden, wenn auf der Grundlage einer Risikoanalyse bestimmt wurde, dass klinische Prüfungen nicht erforderlich sind. Klinische Prüfungen werden bei Designänderungen an einem auf dem Markt befindlichen Implantat empfohlen, die die Sicherheit und Wirksamkeit beeinflussen können (z. B. neue Materialien, die mit Blut in Kontakt kommen, Änderungen, die die Strömungseigenschaften oder die Hämodynamik verändern, und Änderungen mit Einfluss auf die mechanische Belastung der Herzklappe).

Im Falle von klinischen Prüfungen ist auf den folgenden Text Bezug zu nehmen:

— Anhang G: Arbeitsvorschrift für die Echokardiographie;

— Anhang L: Endpunkte klinischer Prüfungen für Herzklappenersatz-Produkte;

— ISO 5840-2 für die speziellen Anforderungen an die klinische Prüfung von chirurgisch implantiertem Herzklappenersatz;

— ISO 5840-3 für die speziellen Anforderungen an die klinische Prüfung von Transkatheter-Herzklappenersatz.

Documents
Document Sharing Hub

Full document details: E DIN EN ISO 5840-1:2019-04

Anhang A
(informativ)

Begründung für die Festlegungen von ISO 5480

A.1 Begründung für eine risikobasierte Herangehensweise

Die Begründung dafür, dass ISO 5840 auf dem Risikomanagement beruht, ist die, dass das traditionelle auf den Anforderungen beruhende Modell nicht mit der Geschwindigkeit der technischen Innovationen mithalten kann. Das auf den Anforderungen beruhende Modell verlangt von den Herstellern, ihre Zeit dafür zu opfern, nach Wegen zu suchen, die Anforderungen dieser Norm zu erfüllen, anstatt neue Technologien zu entwickeln, die zu inhärent sichereren Produkten führen könnten. Das auf dem Risiko beruhende Modell regt den Hersteller an, die bekannten und theoretischen implantatbezogenen Risiken kontinuierlich zu bewerten, die geeignetsten Verfahren für eine Verringerung dieser Risiken zu entwickeln und die geeigneten Prüf- und Analyseverfahren umzusetzen um nachzuweisen, dass die Risiken ausreichend verringert wurden.

ISO 5840 kombiniert die Forderung nach einer Umsetzung des auf den Risiken beruhenden Modells mit bewährten Verfahren für eine zur Bewertung des Herzklappensystems geeignete Verifizierungsprüfung. Ziel der Risikobeurteilung ist es, die Gefährdungen zusammen mit den entsprechenden Versagensmodi und Versagensursachen zu identifizieren, um die erforderlichen Prüfungen und Analysen zu bestimmen, die für die Bewertung des mit jeder spezifischen Gefährdung verbundenen Risikos notwendig sind. Der Prozess des Risikomanagements ermöglicht es dem Hersteller, die für ihn am besten geeigneten bewährten Verfahren in der ISO 5840 zu bewerten. Der Hersteller darf die Wahl treffen, das in ISO 5840 festgelegte bewährte Verfahren zu befolgen, oder von diesem Verfahren abweichen und eine wissenschaftliche Begründung dafür geben. Diese Entscheidungen, zusammen mit ihrer Begründung, sollten in der durch ISO 14971 geforderten Risikomanagementakte dokumentiert sein.

Das auf dem Risiko beruhende Modell erfordert eine Atmosphäre der Zusammenarbeit zwischen dem Entwickler des Implantats (dem Hersteller) und der Körperschaft, die für die Verifizierung der Übereinstimmung mit den anzuwendenden rechtlichen Bestimmungen bezüglich der Sicherheit und Leistung des Implantats verantwortlich ist. Der Hersteller sollte sich um die ständige Verbesserung sowohl des Produktdesigns als auch der Prüfverfahren bemühen, die die Sicherheit und Leistung eines Implantats sicherstellen können, bei dem der Nachweis der Wirksamkeit weniger auf jahrelangen Erfahrungen am Patienten beruht.

A.2 Begründung für die vorklinische *In-vivo*-Bewertung

Das Gesamtziel der vorklinischen *In-vivo*-Bewertung ist die Prüfung der Sicherheit und der Funktion des Herzklappensystems in einer biologischen Umgebung unter Bedingungen, die den beim Menschen vorliegenden so nahe wie praktisch möglich kommen.

Die vorklinische *In-vivo*-Bewertung ist die letzte Untersuchungsstufe vor der Implantation beim Menschen. Deshalb sollte sie der zuständigen Genehmigungsbehörde ein angemessenes Niveau der Sicherheit dafür liefern, dass das Herzklappensystem eine sichere Leistung aufweist.

Es wurde noch kein einzelnes allgemein annehmbares Tiermodell bestimmt. Daher sollten die gewählten Tiermodelle ausreichend begründet sein, um den höchsten Grad an für den menschlichen Körper verträglichen Bedingungen für das Herzklappensystem in Bezug auf die untersuchten Gesichtspunkte sicherzustellen. Da chronische Studien dazu durchgeführt werden, die hämodynamische Leistung des Herzklappenersatzes, biologische Reaktionen, strukturelle Unversehrtheit sowie die Pathologie des Einführsystems und der Klappe in einer bestimmten anatomischen Position zu erläutern, ist es vorzuziehen, diese längerfristige Untersuchung der Klappen in den anatomischen Positionen vorzunehmen, für die sie vorgesehen sind.

AVA Documents
Document Sharing Hub

Full document details: E DIN EN ISO 5840-1:2019-04

Die gleichzeitige Implantation eines Bezugs-Herzklappenersatzes verbessert die vergleichende Beurteilung, indem sie eine Brücke zur bekannten klinischen Leistung liefert. Außerdem wird die Unterscheidung zwischen den mit dem Bezugs-Herzklappenersatz verbundenen Komplikationen und den durch das Herzklappensystem verursachten erleichtert.

A.3 Begründung für die Prüfung zur Verifizierung und Validierung der Designs

Zu den Verifizierungs- und Validierungsprüfungen gehören die Werkstoffprüfungen, die vorklinischen Prüfstandsversuche, die vorklinische *In-vivo*-Bewertung und die klinische Prüfung. Obgleich klinische Prüfungen üblicherweise als Teil der Designvalidierung angesehen werden, sind einige der bei den Eingaben für das Design festgelegten Anforderungen möglicherweise nur unter klinischen Bedingungen verifizierbar. Die hier festgelegten Prüfungen erheben nicht den Anspruch, ein vollständiges Prüfprogramm darzustellen. Ein umfassendes Prüfprogramm für das Herzklappensystem sollte als Teil der Tätigkeiten bei der Risikobeurteilung festgelegt werden. Sofern bei der Risikobeurteilung durch den Hersteller der Schluss gezogen wird, dass die Sicherheit und Leistung durch andere Prüfungen oder durch Veränderung der in dieser Norm festgelegten Prüfverfahren besser nachzuweisen sind, sollte der Hersteller in die Risikobeurteilung eine Begründung für die Gleichwertigkeit oder Überlegenheit der alternativen Prüfung bzw. des alternativen Prüfverfahrens einbeziehen.

Der Hersteller sollte das Design des Herzklappensystems, dessen Verpackung, Kennzeichnung und Zubehörteile validieren. Bei einem neuen Herzklappensystem erfolgt die Validierung des Designs typischerweise in zwei Phasen. In der ersten Phase überprüft der Hersteller vor der ersten Implantation beim Menschen die Ergebnisse aller Verifizierungsprüfungen und der Validierung des Herstellungsverfahrens. Zur Überprüfung könnten auch die Analyse der wissenschaftlichen Literatur, die Einholung der Meinungen von klinischen Ärzten und anderen Sachverständigen, die das Implantat anwenden werden, sowie Vergleiche mit früheren Nachweisen zu vergleichbaren Designs gehören. Ergebnis der Überprüfung sollte sein, dass das Implantat sicher und für die klinische Prüfung beim Menschen geeignet ist. Die zweite Phase der Validierung des Designs erfolgt im Zusammenhang mit den Ergebnissen der Genehmigung der klinischen Prüfung vor der Markteinführung. Die Daten aus der Genehmigungsphase der klinischen Prüfung sollten überprüft werden um sicherzustellen, dass Implantat, Verpackung, Kennzeichnung und Zubehörteile sicher, für ihre vorgesehene Verwendung geeignet und bereit für die Zulassung zur Markteinführung sind. Diese Tätigkeiten zur Validierung sollten dokumentiert werden.

Bei Veränderungen eines bestehenden Herzklappensystemdesigns oder eines bestehenden Herstellungsverfahrens bleiben die Konzepte für Verifizierung und Validierung weiter gültig, könnten jedoch in ihrem Geltungsbereich eingeschränkt sein. Die Risikoanalyse sollte den Geltungsbereich von Verifizierung und Validierung definieren.

Die Verwendung von Werkstoffen und Bauteilen klinischer Qualität im Gegensatz zu allgemeinen Probekörpern ist wichtig, da Füllstoffe, Zusatzstoffe und Verfahrenshilfsmittel tiefgreifende Auswirkungen auf die Werkstoffeigenschaften haben können. Die Prüfungen sollten so ausgelegt sein, dass Bereiche bewertet werden, in denen Werkstoffe miteinander verbunden (z. B. geschweißt, vernäht oder verklebt) sind, da dies mögliche Bereiche für ein Versagen sind.

A.4 Begründung für die Beurteilung mittels Echokardiographie

Echokardiographie ist gegenwärtig als praktisches und verfügbares Verfahren zur Bewertung der menschlichen Herzfunktion und der Funktion von Herzklappenersatz anerkannt. Die Genauigkeit dieser diagnostischen Verfahren hängt von den Fertigkeiten des Untersuchenden ab. Alle an der klinischen Bewertung eines speziellen Herzklappenersatzes beteiligten Institutionen sollten die gleiche echokardiographische Arbeitsvorschrift anwenden.

Documents
Document Sharing Hub
Full document details: E DIN EN ISO 5840-1:2019-04

A.5 Begründung für die Berichterstattung über die klinische Bewertung

Ein in die klinische Bewertung aufgenommenes Herzklappenersatzsystem sollte wie vorgesehen funktionieren, wobei die klappenbedingten Komplikationsraten innerhalb allgemein anerkannter Grenzwerte für die Leistungskriterien liegen sollten. Um eine angemessene Risikobeurteilung zu ermöglichen, sollten die prä- und perioperativen sowie die katamnestischen Daten zusammengetragen, analysiert und im Bericht angegeben werden.

Die klinische Bewertung eines Herzklappensystems nach der Implantation erfordert die Dokumentation festgelegter Komplikationen. Ein neues oder modifiziertes Herzklappensystem sollte eine mindestens ebenso gute Leistung erbringen wie der bestehende Herzklappenersatz. Sofern dies angemessen ist, sollten randomisierte klinische Studien durchgeführt werden, bei denen das neue Herzklappensystem mit bestehenden Herzklappensystemen und/oder medizinischer Therapie verglichen wird. Die klinische Bewertung erfordert ebenso eine formelle statistische Auswertung der klinischen Daten. Unvorhergesehene klappenbedingte Komplikationen werden in den Bericht aufgenommen und ausgewertet, bevor die formellen Verfahren der Gesamtbewertung der Leistung abgeschlossen werden. Statistische Bewertungsverfahren und Beurteilungskriterien für klinische Daten können sich zwischen pädiatrischen und erwachsenen Studienpopulationen unterscheiden. Aufgrund der wahrgenommenen signifikanten Risiken im Zusammenhang mit Herzklappensystemen sollten Überwachungsprotokolle für die Zeit nach der Markteinführung erstellt werden.

A.6 Begründung für die Größenbestimmung des Geräts bei der Kennzeichnung und Gebrauchsanweisung

In der Vergangenheit wurden Probleme mit den Kennzeichnungen und der Gebrauchsanweisung im Zusammenhang mit Größenbezeichnungen und Größenbestimmungen für Ersatzherzklappen berichtet. Dies hat zur Verwirrung unter den Anwendern dahingehend geführt, welche Klappengröße bei einem bestimmten Patienten zu implantieren ist. Es hat auch zur Verwirrung dahingehend geführt, wie die Ergebnisse (veröffentlicht oder anderweitig bekannt) eines Klappenmodells mit denen eines anderen zu vergleichen sind. Eine Lösung für dieses Problem kann erreicht werden, indem vollständigere und genauere Informationen zur Größenbestimmung in Bezug auf die anatomische Position des Implantats (z. B. intraanulär oder supraanulär für chirurgisch implantierte Herzklappen) bereitgestellt werden, die schließlich dem Mediziner und dem Patienten zugutekommen.

A.7 Begründung für das Human Factors Engineering

Die Hersteller sollten ein Human Factors Engineering nach IEC 62366 in ihren Gesamtprozess der Produktentwicklung einbeziehen, um das Design und die Entwicklung sicherer, wirksamer und leicht anwendbarer Herzklappensysteme sicherzustellen.

AVA Documents
Document Sharing Hub

Full document details: E DIN EN ISO 5840-1:2019-04

Anhang B
(normativ)

Verpackung

B.1 Anforderungen

Es gelten die Anforderungen nach ISO 14630:2012, Abschnitt 10 und die Anforderungen nach ISO 11607.

B.2 Kurzbeschreibung

Die Verpackung muss so gestaltet sein, dass sichergestellt ist, dass dem Anwender ein Herzklappensystem geliefert wird, dessen Eigenschaften und Leistung bei Normalbedingungen von Transport und Lagerung unverändert bleiben. Die Verpackung muss dafür sorgen, dass Eigenschaften und Leistung des Verpackungsinhalts unter Normalbedingungen von Handhabung, Transport und Lagerung aufrechterhalten bleiben, und muss ermöglichen, dass der Inhalt in aseptischem Zustand für den Gebrauch vorliegt. Falls basierend auf einer Risikobewertung notwendig, müssen Vorkehrungen vorhanden sein, die anzeigen, ob die Verpackung beim Transport oder bei der Lagerung anomalen Bedingungen (z. B. Gefrieren, übermäßige Hitze, Beschädigung des Behälters) ausgesetzt war, durch die das Herzklappensystem geschädigt wurde.

B.3 Behälter

B.3.1 Einzelbehälter

Das Herzklappensystem muss in (einem) Einzelbehälter(n) verpackt sein, der/die so gestaltet ist/sind, dass jede Beschädigung des dichten Abschlusses des/der Einzelbehälter(s) sofort ersichtlich ist. Der/die Einzelbehälter muss/müssen die Anforderungen von ISO 11607 erfüllen.

B.3.2 Umverpackung

Der/die Einzelbehälter muss/müssen in einer Umverpackung (Verkaufs-/Lagerverpackung) verpackt sein, die den/die Einzelbehälter schützt.

Documents
Document Sharing Hub

Full document details: E DIN EN ISO 5840-1:2019-04

Anhang C
(normativ)

Produktkennzeichnung, Gebrauchsanweisung und Schulung

C.1 Allgemeines

Es gelten die Anforderungen nach ISO 14630:2012, Abschnitt 11.

Kennzeichnung, Gebrauchsanweisung und Schulungsprogramme müssen so ausgelegt sein, dass sichergestellt ist, dass dem Anwender Informationen zur Handhabung und Implantation des Herzklappenersatzes zur Verfügung stehen und müssen als Teil des Risiko- und Qualitätsmanagementsystems zugelassen und durchgearbeitet werden. Kennzeichnung und Gebrauchsanweisung müssen die landesspezifischen sprachbezogenen Anforderungen erfüllen. Die Kennzeichnung der Herzklappenprothesen, die vor der aktuellen Fassung dieser Internationalen Norm auf dem Markt waren, müssen angepasst werden, um den aktuellen Normen zu entsprechen.

C.1.1 Kennzeichnung des Einzelbehälters

Jeder Einzelbehälter muss mindestens mit den folgenden Angaben gekennzeichnet sein:

— Name oder Handelsbezeichnung;

— Modellnummer;

— Serien-/Losnummer;

— Größe und Typ des Implantats, sofern zutreffend (z. B. 21 mm, aortal);

— das Wort „Steril“, sofern zutreffend, und das Verfahren der Sterilisation;

— für sterile Implantate das Verfallsdatum;

— Angabe hinsichtlich der Einmalverwendung (sofern zutreffend);

— Verweisung auf die Nutzerinformationen in der Gebrauchsanweisung.

C.1.2 Kennzeichnung der Umverpackung

Zusätzlich zu den anzuwendenden Anweisungen für die Lagerung muss jede Umverpackung mindestens in Worten, Sätzen und/oder Symbolen wie folgt gekennzeichnet sein:

— Name oder Handelsbezeichnung des Implantats;

— Name, Anschrift und Telefonnummer des Herstellers und/oder Auslieferers sowie weitere Möglichkeiten des Kontakts mit dem Hersteller (z. B. Faxnummer, Emailadresse). Es könnte auch erforderlich sein, den Namen und die Anschrift des im importierenden Land ansässigen Importeurs oder eines im importierenden Land ansässigen befugten Vertreters des Herstellers zur Verfügung zu haben;

— Modellnummer;

— Serien-/Losnummer;

AVA Documents
Document Sharing Hub

Full document details: E DIN EN ISO 5840-1:2019-04

— Größe und Typ des Implantats;

— Nettoinhalt;

— das Wort „Steril“ und das Verfahren der Sterilisation, sofern zutreffend;

— für sterile Implantate das Verfallsdatum;

— Angabe hinsichtlich der Einmalverwendung (sofern zutreffend);

— Implantate, die für die klinische Prüfung vorgesehen sind, müssen eine Kennzeichnung dahingehend tragen, dass sie ausschließlich für die Anwendung bei klinischen Prüfungen vorgesehen sind;

— jegliche speziellen Lagerungs- oder Handhabungsbedingungen, wie sie in der Implantatspezifikation angegeben sind;

— Warnhinweis dahingehend, dass das Produkt nicht angewendet werden darf, falls der Einzelbehälter geöffnet oder beschädigt wurde;

— Verweisung auf die Nutzerinformationen in der Gebrauchsanweisung.

C.1.3 Gebrauchsanweisung

Jedem Herzklappensystem muss eine Gebrauchsanweisung beigefügt sein, die mindestens Folgendes enthalten muss:

— Name oder Handelsbezeichnung des Implantats;

— Name, Anschrift und Telefonnummer des Herstellers und/oder Auslieferers sowie weitere Möglichkeiten des Kontakts mit dem Hersteller (z. B. Faxnummer, Emailadresse). Es könnte auch erforderlich sein, den Namen und die Anschrift des im importierenden Land ansässigen Importeurs oder eines im importierenden Land ansässigen befugten Vertreters des Herstellers zur Verfügung zu haben;

— Überarbeitungsstufe der Gebrauchsanweisung und Datum der Einführung;

— Nettoinhalt;

— Indikationen zur Anwendung und alle bekannten Kontraindikationen (alle bestätigten Indikationen zur Anwendung müssen den an den untersuchten Patienten gewonnenen Befunden vollständig entsprechen;

— Produktbeschreibung einschließlich verfügbarer Modelle und nutzerabhängiger Maße (bei chirurgisch implantiertem Herzklappenersatz siehe ISO 5840-2, 6.3.4, für zusätzliche Anforderungen);

— Beschreibung jeglicher erforderlicher Zubehörteile und Verweisung auf deren Gebrauchsanweisung;

— Angabe dazu, wie das Implantat verpackt/geliefert wurde;

— das Wort „Steril“ und das Verfahren der Sterilisation, sofern zutreffend;

— Angabe dazu, ob das Implantat erneut sterilisiert werden kann oder nicht;

— Angabe hinsichtlich der Einmalverwendung (sofern zutreffend);

— Implantate, die für die klinische Prüfung vorgesehen sind, müssen eine Kennzeichnung dahingehend tragen, dass sie ausschließlich für die Anwendung bei klinischen Prüfungen vorgesehen sind;

Documents
Document Sharing Hub
Full document details: E DIN EN ISO 5840-1:2019-04

— jegliche speziellen Lagerungs- oder Handhabungsbedingungen;

— Warnhinweis dahingehend, dass das Produkt nicht angewendet werden darf, falls der Einzelbehälter geöffnet oder beschädigt wurde;

— jegliche Warnhinweise im Zusammenhang mit der Handhabung oder Implantation des Produkts;

— jegliche weiteren speziell für das Implantat geltenden Warnungen oder Vorkehrungen, u. a. Begleitverfahren oder Einsatz mit weiteren Geräten;

— Anweisungen hinsichtlich der erneuten Sterilisation (sofern anwendbar), einschließlich der Höchstanzahl der Zyklen einer erneuten Sterilisation, Parametern, für die nachgewiesen ist, dass mit ihnen die Sterilität des Produkts erreicht werden kann, und angemessener Informationen im Zusammenhang mit weiteren Verfahren, Geräten, Behältern und Verpackungen;

— besondere Anweisungen für die Vorbereitung des Implantats (d. h. Anforderungen an das Spülen von Gewebeklappen);

— besondere Anweisungen für das Implantieren oder die Anwendung des Implantats;

— besondere Anweisungen für die Größenbestimmung der Ziel-Implantationsstelle und die Auswahl der geeigneten Implantatgröße;

— Auflistung der potentiellen Komplikationen;

— Zusammenfassung der klinischen Erfahrungen, sofern erforderlich;

— die entsprechende MR-Sicherheitsangabe (bedingt MR-sicher, MR-sicher oder MR-unsicher) und Angabe hinsichtlich der MRI-Verträglichkeit;

— jegliche Informationen oder Anweisungen, die vom Arzt an den Patienten zu kommunizieren sind.

C.1.4 Etiketten für Patientenunterlagen

Der Hersteller muss mit jedem Herzklappensystem abziehbare, selbstklebende Etiketten oder etwas Gleichwertiges liefern, um die Übertragung der Produktinformationen in die entsprechenden Patientenunterlagen zu ermöglichen. Jedes Etikett muss Folgendes enthalten: die Bezeichnung der Klappe oder deren Modellbezeichnung, die Größe und Seriennummer des Herzklappenersatzes und die Identifizierung des Herstellers.

Die Größe der Etiketten muss ausreichen, um die geforderten Angaben in einem lesbaren Format aufzunehmen. Die Anzahl der erforderlichen Etiketten kann aufgrund der Bestimmungen in den einzelnen Ländern unterschiedlich sein.

C.2 Schulungen für Ärzte und unterstützendes Personal

Falls es durch die Risikobewertung erforderlich ist, muss der Hersteller ein strukturiertes Schulungsprogramm für die Ärzte und das Personal entwickeln, die in die periprozedurale Fürsorge für die Patienten einbezogen sind. Das Schulungsprogramm muss so ausgelegt sein, dass Ärzte und Personal die Informationen und Erfahrungswerte erhalten, die sie benötigen, um mit dem Benutzer im Zusammenhang stehende Risiken kontrollieren zu können, wenn das Implantat entsprechend der Gebrauchsanweisung angewendet wird. Aufzeichnungen zur Schulung sind als Nachweis dafür zu führen, dass die Ärzte die angemessene Schulung durchlaufen haben.

Documents
Document Sharing Hub

Full document details: E DIN EN ISO 5840-1:2019-04

Das Schulungsprogramm muss die folgenden Elemente umfassen, sofern angemessen:

a) Beschreibung aller Systembestandteile sowie eine Zusammenfassung des Grundprinzips der Operation;

b) vollständiges Durcharbeiten der Gebrauchsanweisung, einschließlich der Indikationen für die Anwendung, Auswahl der Patienten, Kontraindikationen, Vorkehrungen, Warnhinweise und potentiellen unerwünschten Ereignisse, des Voraufbaus des Verfahrens, der Größenbestimmung der Klappe, des Implantationsverfahrens und der Patientenfürsorge im Anschluss an das Verfahren;

c) Übersicht über die bei der Implantierung des Produkts möglichen Bildgebungsverfahren;

d) praktischer Test des Herzklappensystems im Prüfstandversuch in einem simulierten Modell;

e) Einsatz des Implantats in einem Tiermodell oder sonstigen geeigneten Modellen wie z. B. einem Robotersimulationssystem;

f) klinisches Schulungsprogramm, einschließlich beaufsichtigter Fälle;

g) Anwenderverifizierung/-validierung, bestimmt auf der Grundlage vordefinierter Kriterien.

Documents
Document Sharing Hub

Full document details: E DIN EN ISO 5840-1:2019-04

Anhang D
(normativ)

Sterilisation

Es gelten die Anforderungen nach ISO 14630:2012, Abschnitt 9, und die folgenden Anforderungen.

Bei Implantaten oder Zubehörteilen, die steril angeliefert werden, muss die Sterilisation mit Hilfe eines geeigneten Verfahrens erfolgen und ist in Übereinstimmung mit international anerkannten Kriterien zu validieren, wie sie in ISO 17665, ISO 11135, ISO 11137, ISO 14160 und ISO 14937 festgelegt sind. Sofern der Hersteller angibt, dass das Herzklappensystem vor der Implantation erneut sterilisiert werden kann, muss der Hersteller angemessene Anweisungen bereitstellen, einschließlich der Parameter, für die nachgewiesen ist, dass mit ihnen die Sterilität des Produkts erreicht werden kann.

Für alle wiederverwendbaren Implantate oder Zubehörteile muss die Gebrauchsanweisung Informationen zu den Prozessen enthalten, die geeignet sind, um eine Wiederverwendung zu ermöglichen, einschließlich Reinigung, Desinfektion, Verpackung und, sofern angemessen, das Sterilisationsverfahren sowie jegliche Beschränkungen hinsichtlich der Anzahl der Wiederverwendungen.

AVA Documents
Document Sharing Hub

Full document details: E DIN EN ISO 5840-1:2019-04

Anhang E
(informativ)

Leitlinien für die *In vitro*-Prüfung an pädiatrischen Implantaten

E.1 Grundlegende und pädiatrische Definitionen

Traditionell wurden Herzklappensysteme für die erwachsene Population ausgelegt, geprüft und gekennzeichnet. Die Entwicklung von pädiatrischem Herzklappenersatz wurde durch viele tatsächlich bestehende und als real wahrgenommene wissenschaftliche, marktbezogene und behördliche Beschränkungen begrenzt. Diese Beschränkungen umfassen die Notwendigkeit kleiner Implantatgrößen; die Tatsache, dass die Patienten sich im Wachstum befinden, was zahlreiche Reoperationen erforderlich macht; Probleme mit einer erhöhten Verkalkung des bioprothetischen Gewebes; ein als klein wahrgenommener Markt und eine unzureichende Anzahl von Patienten für einen typischen klinischen Versuch. Diese Fragen wurden beim Pediatric Heart Valve Workshop (Workshop für pädiatrische Herzklappen) in Washington, D.C., am 12. Januar 2010 behandelt, an dem Mediziner, Vertreter der Implantateindustrie, Akademiemitglieder sowie die FDA teilnahmen. Die nachstehenden Leitlinien für die *In-vitro*-Prüfung an pädiatrischen Implantaten sind einer auf diesem Workshop basierenden Publikation entnommen.

ANMERKUNG Siehe Literaturhinweis [8].

Einige pädiatrische Definitionen umfassen nur vier Gruppen (Neugeborene, Säuglinge, Kinder, Jugendliche); durch klinische Pädiater beigebrachte Informationen führten jedoch dazu, dass auch die Subpopulation der Kleinkinder aufgenommen wurde.

Tabelle E.1 — Pädiatrische Definitionen

Pädiatrische Subpopulation	Definition
Neugeborene	0 < Alter < 30 Tage
Säuglinge	30 Tage ≤ Alter < 1 Jahr
Kleinkinder	1 Jahr ≤ Alter < 5 Jahre
Kinder	5 Jahre ≤ Alter < 13 Jahre
Jugendliche	13 Jahre ≤ Alter < 22 Jahre

E.2 Prüfbedingungen mit pulsierendem Durchfluss: linke Seite

Tabelle E.2 — Prüfbedingungen mit pulsierendem Durchfluss: linke Seite

Pädiatrische Subpopulation	Systolische Dauer %	MAP mmHg	Herzschlagfrequenz[a] Schläge/min	Herzminutenvolumen[a] l/min
Neugeborene	50	45	60, 150, 200	0,3; 0,5; 1; 1,5
Säuglinge	50	55	60, 120, 200	0,5; 1; 2; 3
Kleinkinder	45	65	60, 100, 160	1,5; 3; 4,5
Kinder	40	80	60, 80, 140	2; 3,5; 5
Jugendliche	35	100	45, 70, 120	2, 5, 7

[a] Literaturhinweis [8].

Documents
Document Sharing Hub
Full document details: E DIN EN ISO 5840-1:2019-04

E.3 Prüfbedingungen mit pulsierendem Durchfluss: rechte Seite

Tabelle E.3 — Prüfbedingungen mit pulsierendem Durchfluss: rechte Seite

Pädiatrische Subpopulation	Systolische Dauer %	MAP mmHg	Herzschlagfrequenz[a] Schläge/min	Herzminutenvolumen[a] l/min
Neugeborene	50	20	60, 150, 200	0,3; 0,5; 1; 1,5
Säuglinge	50	20	60, 120, 200	0,5; 1; 2; 3
Kleinkinder	45	20	60, 100, 160	1,5; 3; 4,5
Kinder	40	20	60, 80, 140	2; 3,5; 5
Jugendliche	35	20	45, 70, 120	2, 5, 7

[a] Literaturhinweis [8].

E.4 Bedingungen mit stationärem rückwärts wirkendem Druck und stationärem Vorwärtsfluss: linke Seite

Tabelle E.4 — Bedingungen mit stationärem rückwärts wirkendem Druck und stationärem Vorwärtsfluss: linke Seite

Pädiatrische Subpopulation	Stationärer rückwärts wirkender Druck[a] mmHg	Stationärer Vorwärtsfluss[a] l/min
Neugeborene	40, 80	1,5; 3; 5; 10
Säuglinge	40, 80, 120	3; 5; 10; 15
Kleinkinder	40, 80, 120	5, 10, 15, 20
Kinder	40, 80, 120, 160	5, 10, 15, 20, 25
Jugendliche	40, 80, 120, 160, 200	5, 10, 15, 20, 25, 30

[a] Literaturhinweis [8].

E.5 Bedingungen mit stationärem rückwärts wirkendem Druck und stationärem Vorwärtsfluss: rechte Seite

Tabelle E.5 — Bedingungen mit stationärem rückwärts wirkendem Druck und stationärem Vorwärtsfluss: rechte Seite

Pädiatrische Subpopulation	Stationärer rückwärts wirkender Druck[a] mmHg	Stationärer Vorwärtsfluss[a] l/min
Neugeborene	5, 10, 20	1,5; 3; 5; 10
Säuglinge	5, 10, 20	3; 5; 10; 15
Kleinkinder	5, 10, 20	5, 10, 15, 20
Kinder	5, 10, 20, 30	5, 10, 15, 20, 25
Jugendliche	5, 10, 20, 30, 40	5, 10, 15, 20, 25, 30

[a] Literaturhinweis [8].

AVA Documents
Document Sharing Hub

Full document details: E DIN EN ISO 5840-1:2019-04