

DIN EN ISO 5840-2

ICS 11.040.40

Entwurf

Einsprüche bis 2014-07-30
Vorgesehen mit
E DIN EN ISO 5840-1:2014-06
als Ersatz für
DIN EN ISO 5840:2009-08

**Herz- und Gefäßimplantate –
Herzklappenprothesen –
Teil 2: Chirurgisch implantierter Herzklappenersatz
(ISO/DIS 5840-2:2014);
Deutsche Fassung prEN ISO 5840-2:2014**

Cardiovascular implants –
Cardiac valve prostheses –
Part 2: Surgically implanted heart valve substitutes (ISO/DIS 5840-2:2014);
German version prEN ISO 5840-2:2014

Implants cardiovasculaires –
Prothèses valvulaires –
Partie 2: Valves cardiaques de substitution implantées chirurgicalement
(ISO/DIS 5840-2:2014);
Version allemande prEN ISO 5840-2:2014

Anwendungswarnvermerk

Dieser Norm-Entwurf mit Erscheinungsdatum 2014-05-30 wird der Öffentlichkeit zur Prüfung und Stellungnahme vorgelegt.

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

Stellungnahmen werden erbeten

- vorzugsweise online im Norm-Entwurfs-Portal des DIN unter www.entwuerfe.din.de 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/stellungnahme oder für Stellungnahmen zu Norm-Entwürfen der DKE unter www.dke.de/stellungnahme abgerufen werden;
- oder in Papierform an den Normenausschuss Feinmechanik und Optik (NAFuO) im DIN (Hausanschrift: 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 67 Seiten

Normenausschuss Feinmechanik und Optik (NAFuO) im DIN

Nationales Vorwort

Dieses Dokument (prEN ISO 5840-2:2014) wurde vom Technischen Komitee ISO/TC 150/SC 2 „Cardiovascular implants and extracorporeal systems“ (Sekretariat ANSI, USA) in Zusammenarbeit mit dem Technischen Komitee CEN/TC 285 „Nichtaktive chirurgische Implantate“ (Sekretariat DIN) erarbeitet.

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

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

ISO 5840-1:201x	siehe E DIN EN ISO 5840-1:2014
ISO 10993-1	siehe DIN EN ISO 10993-1
ISO 10993-2	siehe DIN EN ISO 10993-2
ISO 14155:2011	siehe DIN EN ISO 14155
ISO 14630:2012	siehe DIN EN ISO 14630
ISO 14971	siehe DIN EN ISO 14971
ISO 16061	siehe DIN EN ISO 16061
ISO 17025	siehe DIN EN ISO/IEC 17025
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	siehe DIN EN 62366

Änderungen

Gegenüber DIN EN ISO 5840:2009-08 wurden folgende Änderungen vorgenommen:

- a) Aufteilung der Norm in drei Teile für „Allgemeine Anforderungen“, „chirurgisch implantierbarer Herzklappenersatz“ und „Durch minimal-invasive Methoden implantierter Herzklappenersatz“;
- b) Inhaltliche Aktualisierung und Anpassung an den bereits veröffentlichten Teil 3 der Norm;
- c) redaktionelle Überarbeitung.

Nationaler Anhang NA (informativ)

Literaturhinweise

E DIN EN ISO 5840-1:2014, *Herz- und Gefäßimplantate — Herzklappenprothesen — Teil 1: Grundlegende Anforderungen*

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

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

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

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

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

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

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

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*

DIN EN 62366, *Medizinprodukte — Anwendung der Gebrauchstauglichkeit auf Medizinprodukte*

— Leerseite —

Herz- und Gefäßimplantate — Herzklappenprothesen — Teil 2: Chirurgisch implantierter Herzklappenersatz (ISO/DIS 5840-2:2014)

Implants cardiovasculaires — Prothèses valvulaires — Partie 2 : Valves cardiaques de substitution implantées chirurgicalement (ISO/DIS 5840-2:2014)

Cardiovascular implants — Cardiac valve prostheses — Part 2: Surgically implanted heart valve substitutes (ISO/DIS 5840-2:2014)

ICS: 11.040.40

Deskriptoren:

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

Inhalt

	Seite
Vorwort	5
Einleitung.....	6
1 Anwendungsbereich	7
2 Normative Verweisungen	7
3 Begriffe	8
4 Abkürzungen	10
5 Grundlegende Anforderungen	10
6 Beschreibung des Implantats.....	11
6.1 Vorgesehene Verwendung.....	11
6.2 Eingaben in Bezug auf das Design	11
6.2.1 Funktionsbezogene Spezifikationen.....	11
6.2.2 Leistungsspezifikationen	11
6.2.3 Verpackung, Kennzeichnung und Sterilisation	12
6.3 Ergebnisdaten des Designs.....	12
6.3.1 Allgemeines	12
6.4 Übertragung des Designs (Prüfung/Validierung der Herstellung)	12
6.5 Risikomanagement	12
7 Designprüfung und Analyse/Validierung des Designs.....	12
7.1 Allgemeine Anforderungen.....	12
7.2 <i>In-vitro</i> -Beurteilung.....	13
7.2.1 Prüfbedingungen, Auswahl der Proben und Anforderungen an die Berichterstattung.....	13
7.2.2 Beurteilung der Werkstoffeigenschaften	14
7.2.3 Beurteilung der hydrodynamischen Leistung des Implantats.....	14
7.2.4 Beurteilung der strukturellen Leistung	16
7.2.5 MRT-Sicherheit des Implantats	18
7.2.6 Zusätzliche Anforderungen an die Bewertung des Implantatdesigns	18
7.2.7 Designspezifische Prüfung.....	18
7.2.8 Simulierter Einsatz.....	18
7.2.9 Menschliche Faktoren/Beurteilung der Gebrauchstauglichkeit	18
7.3 Vorklinische <i>In-vivo</i> -Bewertung	19
7.3.1 Gesamtanforderungen	19
7.3.2 Verfahren	20
7.3.3 Prüfbericht.....	21
7.4 Klinische Prüfung	21
7.4.1 Allgemeines	21
7.4.2 Statistische Überlegungen	22
7.4.3 Verteilung der Probanden und Untersuchenden.....	22
7.4.4 Stichprobenumfang	22
7.4.5 Eingangskriterien.....	23
7.4.6 Dauer der Studie	23
7.4.7 Anforderungen an die klinischen Daten.....	23
7.4.8 Bericht über die klinische Prüfung	25
Anhang A (informativ) Gefährdungen bei Herzklappenersatz, damit zusammenhängende Versagensmodi und Bewertungsverfahren	27
A.1 Gefährdungen, Versagensmodi und Bewertungsverfahren	27

A.1.1	Allgemeines	27
A.2	Zusätzliche allgemeine Versagensmodi und -ursachen	29
Anhang B (informativ) <i>In-vitro</i>-Verfahren zur Prüfung von stentlosen oder ähnlichen Klappen in elastischen Kammern		
B.1	Allgemeines	30
B.2	Spezifikationen für elastische Kammern	30
B.3	Prüfverfahren unter Anwendung von elastischen Kammern	30
B.3.1	Druckdifferenz unter pulsierenden Durchflussbedingungen	30
B.3.2	Rückstrom unter pulsierenden Strömungsbedingungen	31
B.3.3	Vergleichsklappen für die hydrodynamische Prüfung	31
B.3.4	Verschleiß/Dauerhaftigkeit	31
Anhang C (informativ) Vorklinische <i>In-vivo</i>-Bewertung.....		
C.1	Allgemeines	32
C.2	Anlage der Bewertungen	32
C.2.1	Hämodynamische Leistung	33
C.2.2	Leichtigkeit der chirurgischen Handhabung (Anwenderfreundlichkeit)	33
C.2.3	Akustische Merkmale	33
C.2.4	Störung von benachbarten anatomischen Strukturen	33
C.2.5	Hämolyse	33
C.2.6	Thromboembolische Ereignisse	33
C.2.7	Verkalkung	33
C.2.8	Pannusbildung/Gewebseinwachsen	34
C.2.9	Strukturelle Qualitätsminderung der Herzklappe und nichtstrukturelle Fehlfunktion	34
C.2.10	Beurteilung klappenbedingter und nicht klappenbedingter pathologischer Zustände	34
C.2.11	Kavitation	34
Anhang D (informativ) Beschreibung des chirurgisch implantierten Herzklappenersatzes		
D.1	Allgemeines	35
D.2	Chemische Behandlungen, Oberflächenveränderungen oder Beschichtungen	35
D.3	Beschreibung der Bauteile	35
D.3.1	Beispiele für Bauteile einiger chirurgisch implantierter Herzklappenersatzsysteme	36
D.4	Position des Implantats	36
D.5	Zubehörteile	36
Anhang E (informativ) Beispiele von Komponenten einiger chirurgisch implantierter Herzklappenersatzsysteme		
Anhang F (informativ) Leitlinien zur Überprüfung der hydrodynamischen Leistung		
F.1	Allgemeines	42
F.2	Prüfung bei stationärem Vorwärtsstrom.....	42
F.2.1	Genauigkeit der Messgeräte	42
F.2.2	Anforderungen an die Prüfgeräte	42
F.2.3	Prüfverfahren	43
F.2.4	Prüfbericht	44
F.3	Prüfung des stationären Leckstroms	44
F.3.1	Genauigkeit der Messgeräte	44
F.3.2	Anforderungen an die Prüfgeräte	44
F.3.3	Prüfverfahren	45
F.3.4	Prüfbericht	46
F.4	Prüfung des pulsierenden Durchflusses	46
F.4.1	Genauigkeit der Messgeräte	46
F.4.2	Anforderungen an die Prüfgeräte	46
F.4.3	Prüfverfahren	46
F.4.4	Prüfbericht	48
Anhang G (informativ) Prüfung der Dauerhaftigkeit.....		
G.1	Allgemeines	49
G.2	Genauigkeit der Messgeräte	49
G.3	Echtzeitprüfung	49
G.4	Dynamischer Versagensmodus	49

G.5	Bewertung der Ergebnisse	49
G.6	Anforderungen an den Bericht.....	50
Anhang H (informativ) Beispiele designspezifischer Prüfungen		51
H.1	Unversehrtheit des Nahtrings	51
H.2	Stentkriechen	51
H.3	Klemmkraft für die Schließkörper (bei starren Klappen).....	51
H.4	Formschlusskraft für die Schließkörper (bei starren Klappen)	51
H.5	Abbauvorgänge durch Umgebungseinflüsse	51
H.6	Statischer Druck; „Berst“-Prüfung	51
H.7	Ablösen des Nahtrings.....	52
H.8	Drehmoment für den Nahtring (bei starren Klappen)	52
H.9	Verkalkung (bei flexiblen Klappen)	52
H.10	Bewegungsabläufe der Schließkörper	52
H.11	Migrationsbeständigkeit des Implantats	52
Anhang I (informativ) Beurteilung der Ermüdungseigenschaften		53
I.1	Allgemeines	53
I.2	Belastungsanalyse unter simulierten <i>In-vivo</i> -Bedingungen	53
I.3	Ermüdungsbezogene Charakterisierung	55
I.3.1	Allgemeines	55
I.3.2	Charakterisierung in Bezug auf Spannung/Lebensdauer (<i>S/N</i>)	56
I.3.3	Charakterisierung in Bezug auf Dehnung/Lebensdauer (<i>d/N</i>).....	56
I.3.4	Charakterisierung in Bezug auf das Ermüdungsrisswachstum (<i>daldN</i>).....	56
I.3.5	Prüfung von Bauteilen	57
I.4	Beurteilung der Ermüdungslebensdauer	57
I.4.1	Allgemeines	57
I.4.2	Beurteilung der Lebensdauer unter Spannung (<i>S/N</i>)	58
I.4.3	Beurteilung der Lebensdauer unter Dehnung (<i>d/N</i>)	58
I.4.4	Schadenstoleranzanalyse (DTA)	58
I.4.5	Nachweisbeurteilung für Bauteile	59
I.4.6	Prüfung bis zum Versagen	59
I.4.7	Bewertung der Korrosion nach der Prüfung der Ermüdungsbeständigkeit	59
Anhang J (normativ) Verfahren der Auswertung klinischer Daten		60
J.1	Allgemeines	60
J.2	Methodik der objektiven Leistungskriterien	60
Anhang ZA (informativ) Zusammenhang zwischen dieser Europäischen Norm und den grundlegenden Anforderungen der EU-Richtlinie 93/42/EWG		62
Literaturhinweise		63

Vorwort

Dieses Dokument (prEN ISO 5840-2:2014) wurde vom Technischen Komitee ISO/TC 150 „Implants for surgery“ in Zusammenarbeit mit dem Technischen Komitee CEN/TC 285 „Nichtaktive chirurgische Implantate“ erarbeitet, dessen Sekretariat vom DIN gehalten wird.

Dieses Dokument ist derzeit zur parallelen Umfrage vorgelegt.

Dieses Dokument wird EN ISO 5840:2005 ersetzen.

Dieses Dokument wurde unter einem Mandat erarbeitet, das die Europäische Kommission und die Europäische Freihandelszone dem CEN erteilt haben, und unterstützt grundlegende Anforderungen der EU-Richtlinien.

Zum Zusammenhang mit EU-Richtlinien siehe informativen Anhang ZA, der Bestandteil dieses Dokuments ist.

Anerkennungsnotiz

Der Text von ISO/DIS 5840-2:2014 wurde vom CEN als prEN ISO 5840-2:2014 ohne irgendeine Abänderung genehmigt.

Einleitung

Diese Internationale Norm wurde für chirurgisch implantierten Herzklappenersatz ausgearbeitet, wobei 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 Implantats besondere Beachtung gewidmet wurde. Ziel eines solchen Prozesses sind die Erläuterung der erforderlichen Verfahren vor der Freigabe für den Markt sowie die Ermöglichung der raschen Identifikation und Beherrschung jeglicher Folgeprobleme.

Dieser Teil von ISO 5840 ist in Verbindung mit ISO 5840-1 anzuwenden.

1 Anwendungsbereich

1.1 Diese Internationale Norm ist auf Herzklappenersatz anwendbar, der für die Implantation im menschlichen Herzen vorgesehen ist, für die in der Regel ein kardiopulmonaler Bypass und direkte Sichtbarkeit erforderlich sind.

1.2 Diese Internationale Norm ist sowohl auf neu entwickelten als auch auf veränderten chirurgisch implantierten Herzklappenersatz und seine Zubehörteile anwendbar, sie gilt weiter für die Verpackung und die für die Implantation und die Ermittlung der geeigneten Größe des chirurgisch zu implantierenden Herzklappenersatzes erforderliche Kennzeichnung.

1.3 Diese Internationale Norm umreißt einen Ansatz für die Qualifikation des Designs und der Herstellung eines chirurgisch zu implantierenden 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 chirurgisch zu implantierenden Herzklappenersatzes und von dessen Werkstoffen und Bauteilen gehören. Diese Prüfungen können auch die vorklinische *In-vivo*-Bewertung und die klinische Bewertung des fertigen chirurgisch implantierten Herzklappenersatzes einschließen.

1.4 Diese Internationale Norm legt Betriebsbedingungen für und Leistungsanforderungen an chirurgisch implantierten Herzklappenersatz fest, sofern angemessene wissenschaftliche und/oder klinische Nachweise für deren Begründung vorliegen.

1.5 Für neuartigen chirurgisch implantierten Herzklappenersatz (z. B. nahtlos) könnten die Anforderungen sowohl dieser Internationalen Norm als auch von ISO 5840-3 von Bedeutung sein und müssen als für das spezifische Implantatdesign anwendbar angesehen werden und sind auf den Ergebnissen der Risikoanalyse zu basieren.

1.6 Diese Internationale Norm schließt Herzklappenersatz aus, der für die Implantation in künstlichen Herzen oder herzunterstützenden Geräten ausgelegt ist.

1.7 Diese Internationale Norm schließt Homografte aus.

2 Normative Verweisungen

Die folgenden zitierten Dokumente sind für die Anwendung dieses Dokuments erforderlich. Bei datierten Verweisungen gilt nur die in Bezug genommene Ausgabe. Bei undatierten Verweisungen gilt die letzte Ausgabe des in Bezug genommenen Dokuments (einschließlich aller Änderungen).

ISO 5840-1:201x (wird derzeit erarbeitet), *Cardiovascular implants and extracorporeal systems — Cardiac valve prostheses — Part 1: General requirements*

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

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

ISO 14155:2011, *Clinical investigation of medical devices for human subjects — Good clinical practice*

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

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

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

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

ISO 22442-1, *Animal tissues and their derivatives utilized in the manufacture of medical devices — Part 1: Analysis and management of risk*

ISO 22442-2, *Animal tissues and their derivatives utilized in the manufacture of medical devices — Part 2: Controls on sourcing, collection and handling*

ISO 22442-3, *Animal tissues and their derivatives utilized in the manufacture of medical devices — Part 3: Validation of the elimination and/or inactivation of viruses and transmissible agents*

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

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

ASTM 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 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.

3.2 Pumpfrequenz
Anzahl vollständiger Zyklen je Zeiteinheit, üblicherweise als Zyklen je Minute ausgedrückt (Zyklen/min)

3.3 Herzklappenöffnungs-Innendurchmesser
numerische Anzeige des kleinsten Durchmessers innerhalb eines chirurgisch implantierten Herzklappenersatzes, durch den das Blut fließt

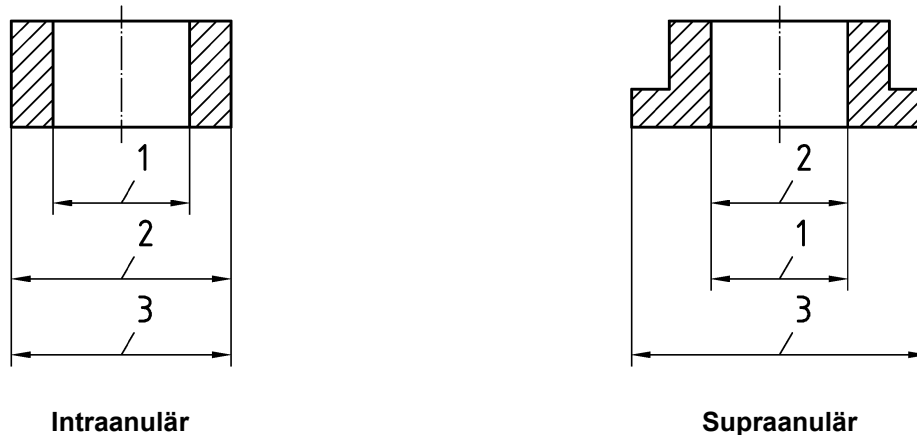
Siehe Bild 1.

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

Siehe Bild 1. Siehe auch 3.3, 3.13 und 3.15.

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

Siehe Bild 1. Siehe auch 3.3, 3.13 und 3.15.



Legende

- 1 Herzklappenöffnungs-Innendurchmesser
- 2 Geweberingdurchmesser
- 3 Äußerer Nahringdurchmesser

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

3.6

Kaplan-Meier-Verfahren

statistische Ansätze für die Berechnung der Ereignishäufigkeiten über der Zeit, wenn die tatsächlichen Daten von Ereignissen für jede Person der Population bekannt sind

3.7

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

3.8

erhebliche paravalvuläre Leckage

paravalvuläre Leckage, die zum Tod oder einem erneuten Eingriff führt oder ein Herzversagen verursacht, das weitere Medikation erfordert, oder die bei der Untersuchung – auch wenn scheinbar keine Symptome vorliegen – eine mäßige oder schwerwiegende Regurgitation oder ein Hin- und Herbewegen der Herzklappenprothese oder eine hämolytische Anämie zur Folge hat

3.9

nichtstrukturelle Fehlfunktion der Klappe

nicht auf inneren Eigenschaften des Herzklappenersatzes beruhende Anomalie, die zu Stenose, Regurgitation und/oder hämolytischer Anämie führt

3.10

Herzklappenprothesen-Endokarditis

jede Infektion, bei der eine Herzklappenprothese beteiligt ist, an der eine Operation durchgeführt wurde, festgestellt durch Nachoperation, Autopsie oder anhand der Duke-Kriterien für Endokarditis

ANMERKUNG Siehe Literaturhinweis Li et al (2000).

3.11

strukturelle Minderung der Herzklappenqualität

Veränderung in der Funktion eines Herzklappenersatzes aufgrund einer intrinsischen Anomalie, die zu Stenose oder Regurgitation führt

ANMERKUNG 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.

3.12

Stützstruktur

Komponente des Herzklappenersatzes, die den oder die Schließkörper (z. B. Stent, Gerüst, Gehäuse) umgibt

3.13

supraanulärer Nahtring

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

Siehe Bild 1.

3.14

Thromboembolie

jedes Embolieereignis, das ohne Infektion nach der unmittelbaren perioperativen Periode eintritt. Thromboembolien können sich durch neurologische Ereignisse oder nicht-zerebrale Embolieereignisse manifestieren

3.15

Durchmesser des Geweberings

TAD (en: tissue annulus diameter)

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

3.16

Herzklappengröße

Bezeichnung eines chirurgisch zu implantierenden Herzklappenersatzes durch den Hersteller, die den Durchmesser des Geweberings (TAD, in Millimeter) des Patienten angibt, dem der Herzklappenersatz chirurgisch implantiert werden soll (d. h. TAD = bezeichnete Herzklappengröße)

ANMERKUNG Hierbei wird die Empfehlung des Herstellers zur Position des Implantats relativ zum Ring und zur Nahttechnik beachtet.

3.17

Herzklappenthrombose

jeder nicht mit einer Infektion an oder nahe der implantierten Herzklappe zusammenhängender Thrombus, der einen Teil des Blutstroms behindert, die Klappenfunktion behindert oder von einer Größe ist, die eine Behandlung erfordert

ANMERKUNG Siehe Akins et al (2008).

4 Abkürzungen

Für die Anwendung dieses Dokuments gelten die folgenden Abkürzungen.

EOA	Effektive Klappenöffnungsfläche (en: Effective Orifice Area)
CFD	Numerische Strömungssimulation (en: Computational Fluid Dynamics)
FEA	Finite-Elemente-Analyse (en: Finite Element Analysis)
IFU	Gebrauchsanweisung (en: Instructions For Use)
OPC	Objektive Leistungskriterien (en: Objective Performance Criteria)

5 Grundlegende Anforderungen

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

6 Beschreibung des Implantats

6.1 Vorgesehene Verwendung

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

6.2 Eingaben in Bezug auf das Design

6.2.1 Funktionsbezogene Spezifikationen

Der Hersteller muss die funktionsbezogenen Spezifikationen für das Implantat festlegen, einschließlich der Funktionsprinzipien, 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 festlegen, die erforderlich sind, um die korrekte Größe des zu implantierenden Produkts auszuwählen. Tabelle 1 und Tabelle 2 von ISO 5840-1 legen die erwarteten physiologischen Parameter der für den chirurgisch zu implantierenden Herzklappenersatz vorgesehenen erwachsenen Patientenpopulation sowohl für normale als auch für pathologische Zustände beim Patienten fest.

Siehe den pädiatrischen Anhang von ISO 5840-1, Anhang E.

6.2.2 Leistungsspezifikationen

6.2.2.1 Der Hersteller muss die klinischen Leistungsanforderungen an das Implantat und die entsprechenden Leistungsspezifikationen in Bezug auf die vorgesehene Verwendung und die für das Implantat zu erhebenden Ansprüche erarbeiten (z. B. definieren, dokumentieren und durchsetzen). Die nachstehende Liste der erwünschten klinischen und implantatbasierten Leistungseigenschaften beschreibt einen sicheren und wirksamen chirurgisch implantierten Herzklappenersatz.

ANMERKUNG Für neuartige Implantatanteile kann Teil ISO 5840-3 anwendbar sein.

6.2.2.2 Die Spezifikationen sind mindestens hinsichtlich der folgenden Leistungsmerkmale festzulegen. Der chirurgisch implantierte Herzklappenersatz:

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

6.2.3 Verpackung, Kennzeichnung und Sterilisation

Der chirurgisch implantierte Herzklappenersatz und seine Zubehörteile müssen die Anforderungen an Verpackung, Kennzeichnung und Sterilisation nach Anhang B, Anhang C bzw. Anhang D von ISO 5840-1 erfüllen.

6.3 Ergebnisdaten des Designs

6.3.1 Allgemeines

Der Hersteller muss eine vollständige Spezifikation für das chirurgisch implantierte Herzklappenersatzsystem erarbeiten (d. h. definieren, dokumentieren und durchsetzen), einschließlich Spezifikationen für die Bauteile und das Ergebnis der Endmontage, der Zubehörteile, der Verpackung und der Kennzeichnung.

Anhang B von ISO 5840-1 enthält eine Auflistung der Bauteile und Begriffe, die zur Beschreibung der verschiedenen Herzklappentypen verwendet werden können.

6.4 Übertragung des Designs (Prüfung/Validierung der Herstellung)

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

6.4.2 Als Teil eines Risikomanagementprozesses muss der Hersteller Kontrollmaßnahmen und Verfahrensbedingungen festlegen, um sicherzustellen, dass das Implantat sicher und für die vorgesehene Verwendung geeignet ist. In der Akte des Risikomanagements müssen die erforderlichen Tätigkeiten zur Verifizierung identifiziert und begründet werden, die die Annehmbarkeit der gewählten Verfahrensbereiche nachweisen.

6.4.3 Der Hersteller muss die Angemessenheit der gesamten Herstellung durch Validierung des Herstellungsprozesses feststellen. Der Hersteller muss sämtliche Ergebnisse der Validierung aller speziellen Prozesse und der Validierung der gesamten Prozesssoftware dokumentieren.

ANMERKUNG Siehe ISO 13485.

6.5 Risikomanagement

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

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

7 Designprüfung und Analyse/Validierung des Designs

7.1 Allgemeine Anforderungen

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

ANMERKUNG Siehe ISO 16061.

Für neuartigen chirurgisch implantierten Herzklappenersatz (z. B. nahtlos) könnten die Anforderungen sowohl dieser Norm als auch von ISO 5840-3 von Bedeutung sein und müssen beachtet werden, wenn sie für das spezifische Implantatdesign anwendbar sind und basierend auf den Ergebnissen der Risikoanalyse.

Der Hersteller muss das Design des chirurgisch zu implantierenden Herzklappenersatzes sowie die Auslegung seiner Verpackung/Kennzeichnung und Zubehörteile validieren.

7.2 *In-vitro*-Beurteilung

7.2.1 Prüfbedingungen, Auswahl der Proben und Anforderungen an die Berichterstattung

7.2.1.1 Prüfbedingungen und Auswahl der Proben

Die Probekörper müssen das fertige Produkt, das für die klinische Verwendung angeliefert werden soll, so genau wie möglich repräsentieren, einschließlich der Behandlung mit der Höchstanzahl der empfohlenen Sterilisationszyklen, der Exposition gegenüber den Prozesschemikalien und Alterungswirkungen entsprechend jeglicher Herstellungsverfahren und der Gebrauchsanweisung, sofern anwendbar. Alle Abweichungen der Probekörper gegenüber dem fertigen Produkt sind zu begründen.

Die für die Prüfung ausgewählten Probekörper müssen den gesamten Bereich von Implantatgrößen vollständig repräsentieren. In Abhängigkeit von der jeweiligen Prüfung braucht diese nicht notwendigerweise für jede einzelne Klappengröße abgeschlossen zu werden, sie muss jedoch mindestens für die kleinste, die größte und eine mittlere Größe abgeschlossen werden. Es ist eine Begründung für die Auswahl der Produktgröße zu liefern.

Für alle Prüfungen muss die Anzahl der Proben auf der Grundlage des jeweiligen Prüfungsziels begründet werden (siehe ISO 5840-1, Anhang F). Bei der Probenahme ist sicherzustellen, dass die für die Herstellung der Implantate erwartete Schwankungsbreite angemessen repräsentiert wird. Zusätzliche Empfehlungen hinsichtlich der Probenahme und Probenkonditionierung sind, je nach Zutreffen, bei den einzelnen hier definierten Prüfverfahren mit angegeben.

Wenn eine Simulation der *In-vivo*-Bedingungen auf das Prüfverfahren anwendbar ist, müssen die in Tabelle 1 und Tabelle 2 von ISO 5840-1 aufgeführten Funktionsumgebungen für die Erwachsenenpopulation berücksichtigt werden. Siehe ISO 5840-1, Anhang H für Leitlinien zu empfohlenen Prüfbedingungen für die pädiatrische Population. Sofern anwendbar, müssen die Prüfungen unter Verwendung von physiologischer Kochsalzlösung, Blut oder einer dem Blut gleichwertigen Flüssigkeit als Prüfflüssigkeit durchgeführt werden, deren physikalische Eigenschaften (z. B. spezifische Dichte, Viskosität bei der Betriebstemperatur) für die durchzuführende Prüfung geeignet sind. Die Auswahl der Prüfflüssigkeit ist zu begründen. Die Prüfungen sind bei der entsprechenden vorgesehenen Betriebstemperatur auszuführen.

Die Verfahren für die Verifizierungsprüfung müssen angemessen validiert werden. Es ist auf die anwendbaren Abschnitte von ISO 17025 Bezug zu nehmen.

7.2.1.2 Anforderungen an die Berichterstattung

Jeder Prüfbericht muss mindestens Folgendes enthalten:

- a) die Begründung für die Prüfung;
- b) Identifizierung und Beschreibung der geprüften Proben (z. B. Chargennummer);
- c) Identifizierung und Beschreibung der Vergleichsklappe(n), sofern zutreffend;
- d) Anzahl der untersuchten Probekörper und Begründung für den Stichprobenumfang;
- e) ausführliche Beschreibung des Prüfverfahrens, einschließlich der Messgenauigkeit und Wiederholpräzision des Prüfsystems;
- f) Verifizierung daraufhin, dass geeignete qualitätssicherungsbezogene Standards befolgt wurden (z. B. Gute Laborpraxis);
- g) Prüfergebnisse und Schlussfolgerungen.

Zur Unterstützung der Datenanalyse dürfen statistische Verfahren wie die in ISO 5840-1, Anhang F beschriebenen angewendet werden.

7.2.2 Beurteilung der Werkstoffeigenschaften

7.2.2.1 Allgemeines

Die Eigenschaften des chirurgisch implantierten Herzklappenersatzsystems sind entsprechend dem durch die Risikobeurteilung festgestellten Zutreffen auf die spezifische Auslegung des Systems zu bewerten. Es gelten werkstoffbezogenen Anforderungen von ISO 14630 und ISO 16061. Zusätzliche Prüfungen, die speziell auf bestimmte Werkstoffe anwendbar sind, sind vorzunehmen, um die Angemessenheit des Werkstoffs für die Auslegung zu bestimmen.

7.2.2.2 Biologische Sicherheit

Die Biokompatibilität der in einem chirurgisch zu implantierenden Herzklappenersatzsystem verwendeten Werkstoffe und Bauteile muss nach ISO 10993-1 ermittelt werden. Der in der Risikomanagementakte enthaltene Prüfplan muss ein Programm für die Bewertung der biologischen Sicherheit sowie eine Begründung für die Eignung und Angemessenheit der gewonnenen Informationen enthalten. Die Dokumentation muss eine Begründung für die Inauftraggabe jeglicher biologischer Sicherheitsprüfungen enthalten, die zur Vervollständigung der aus weiteren Quellen erhaltenen Informationen 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 ausreichend Informationen gewonnen werden, um die Identifizierung toxikologischer Gefährdungen und des Potentials für Auswirkungen auf maßgebliche hämatologische Merkmale zu ermöglichen. Wenn eine identifizierte Gefährdung das Potential für signifikante klinische Auswirkungen aufweist, muss das toxikologische Risiko durch Bewertung von Daten zu z. B. Folgendem charakterisiert werden: Wirkungsweise, Dosis-Reaktions-Wirkung, Grad der Exposition, biochemische Wechselwirkungen und Toxikokinetik.

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

7.2.2.3 Prüfung der Werkstoff- und mechanischen Eigenschaften

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

Die mechanischen Eigenschaften sind je nach Zutreffen auf verschiedenen Stufen der Herstellung zu charakterisieren. Umgebungsbedingungen, die die Leistung oder Dauerhaftigkeit des Implantats oder Bauteils beeinträchtigen könnten, sind zu bewerten und in die Untersuchungsvorschriften aufzunehmen (z. B. Prüfung auf Lagerungsdauer). ISO 5840-1, Anhang G enthält die potentiell relevanten physikalischen, mechanischen und chemischen Eigenschaften für die einzelnen Werkstoffklassen und Bauteile. Anhang H von ISO 5840-1 enthält eine Auflistung von Normen, die auf die Prüfung der Werkstoffe und Bauteile anwendbar sein können. Anhang I von ISO 5840-1 enthält Leitlinien zur Charakterisierung der mechanischen Eigenschaften von Rohstoffen und konditionierten Werkstoffen angegeben. Anhang J von ISO 5840-1 enthält Leitlinien zur Korrosionsprüfung.

7.2.3 Beurteilung der hydrodynamischen Leistung des Implantats

Die hydrodynamische Prüfung ist durchzuführen, um Angaben zur flüssigkeitsmechanischen Leistung des chirurgisch implantierten Herzklappenersatzes sowie Indikatoren zur Klappenleistung in Bezug auf die Belastung für das Herz und das Potential für eine Stockung des Blutdurchflusses und eine Schädigung des Blutes zu gewinnen.

Leitlinien zur Durchführung und Berichterstattung hydrodynamischer Prüfungen finden sich in Anhang F.

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

Die Ergebnisse der *In-vitro*-Prüfungen müssen die in Tabelle 2 als Funktion der Klappengröße angegebenen Mindestanforderungen an die Leistung mindestens einhalten. Die Mindestanforderungen an die Leistung entsprechen den folgenden Bedingungen eines pulsierenden Durchflusses: Herzfrequenz = 70 Schläge/min; simuliertes Herzminutenvolumen = 5,0 l/min; Spitzendruckdifferenz über die geschlossene Klappe = 100 mmHg und Dauer der Systole = 35 %. Grundlage der Mindestanforderungen an die Leistung sind die Werte in der veröffentlichten wissenschaftlichen Literatur. Die in Tabelle 1 und Tabelle 2 der vorliegenden 2014er-Ausgabe dieser Norm gelten für neuen oder modifizierten Herzklappenersatz, der unter keiner älteren Version dieser Norm als für den klinischen Einsatz geeignet befunden oder bewertet wurde. Die durch den Pulssimulator erzeugten hämodynamischen Wellenformen müssen die physiologischen Bedingungen nach den Angaben in Bild 3 von ISO 5840-1 in vertretbarem Maße genau simulieren.

Tabelle 1 — Mindestanforderungen an die Implantatleistung, aortal

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

Tabelle 2 — Mindestanforderungen an die Implantatleistung, mitral

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

Die Gesamt-Regurgitationsanteil muss das Schließvolumen, das (transvalvuläre) Leckagevolumen über die Klappe und das paravalvuläre Leckvolumen umfassen.

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

Dabei ist

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

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

ANMERKUNG 2 Die Definition des Zeitintervalls für die Durchfluss- und Druckmessung als positive Druckdifferenz des Vorwärtsflusses zur Berechnung der EOA ergibt wiederholbare und durchgängige Ergebnisse zum Vergleich der Referenzwerte aus Tabelle 1 und Tabelle 2. Es wird anerkannt, dass dieser Ansatz möglicherweise nicht mit den EOA-Berechnungsansätzen gleichzustellen ist, die klinisch eingesetzt werden. Siehe ISO 5840-1, Bild 2

ANMERKUNG 3 Die Begründung für die Verwendung des $q_{V_{RMS}}$ besteht darin, dass die momentane Druckdifferenz dem Quadrat des momentanen Volumenstroms proportional ist und dass sich beim erforderlichen Wert um die mittlere Druckdifferenz handelt.

ANMERKUNG 4 Siehe Yoganathan und Travis (2002).

ANMERKUNG 5 Siehe Marquez et al. (2001).

7.2.4 Beurteilung der strukturellen Leistung

7.2.4.1 Allgemeines

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

7.2.4.2 Beurteilung der Dauerhaftigkeit des Implantats

Eine Beurteilung der Dauerhaftigkeit des chirurgisch implantierten Herzklappenersatzes muss durchgeführt werden, um die kontinuierliche Funktion über eine angemessene Lebensdauer zu beurteilen. Sofern nicht die Kennzeichnung für ein bestimmtes Implantat eine ausdrückliche Angabe über die vorhersehbare Lebensdauer des Implantats *in vivo* enthält, ist die Prüfung durchzuführen, um mit angemessener Sicherheit nachzuweisen, dass starrer chirurgisch implantierter Herzklappenersatz über mindestens 400 Millionen Zyklen und flexibler chirurgisch implantierter Herzklappenersatz über mindestens 200 Millionen Zyklen funktionsfähig bleibt. Bei Werkstoffen für flexiblen chirurgisch implantierten Herzklappenersatz ohne bekannte klinische Vorgeschichte, wie z. B. für Flügel der Klappe, sind Prüfdauern von mehr als 200 Millionen Zyklen in Betracht zu ziehen und für den Fall ihrer Nichtdurchführung eine wissenschaftliche Begründung anzuführen. Wenn die Kennzeichnung eines bestimmten Implantats eine ausdrückliche Angabe zur vorhergesehenen *In-vivo*-Lebensdauer des Implantats enthält, ist eine Prüfung durchzuführen, um die in der Kennzeichnung erhobenen Ansprüche zu untermauern. Im Rahmen der Risikobewertung kann sich aufgrund von Faktoren wie z. B. der Verwendung neuartiger/neuer Werkstoffe oder unkonventioneller Designs herausstellen, dass eine größere Stichprobe erforderlich ist. Für jede zu prüfende Klappengröße muss eine Vergleichsklappe entsprechender Größe unter denselben Bedingungen geprüft werden.

Die Prüfungen müssen bei einer definierten Druckdifferenz durchgeführt werden, die den in Tabelle 1 oder Tabelle 2 festgelegten normotonen Bedingungen entspricht. Siehe ISO 5840-1, Anhang E für Leitlinien zu empfohlenen Prüfbedingungen für die pädiatrische Population. Jede Prüfklappe muss für mindestens 5 % jedes Zyklus während mindestens 95 % aller Testzyklen der festgelegten Druckdifferenz über die geschlossene Klappe ausgesetzt sein. Ist ein Herzklappenersatz identischen Designs für die chirurgische Implantation an verschiedenen Klappenpositionen vorgesehen, so muss die Prüfung die Druckdifferenzbedingungen umfassen, die für die nachteiligste Klappenposition definiert sind.

Die bei der beschleunigten Prüfung angewendeten Zyklusraten müssen begründet werden. Bei der Auswahl und Begründung angemessener Zyklusraten ist das Verhalten von ratenabhängigen Werkstoffen zu berücksichtigen.

Bei den Prüfklappen muss während der Prüfung der volle Bereich der Bewegungen des Schließkörpers ablaufen, der mit den normotonen Bedingungen (siehe ISO 5840-1, Tabelle 1) im Zusammenhang steht. Klappen, die Prüfzyklen in Dauerhaftigkeitsprüfgeräten unterzogen werden, müssen regelmäßig und häufig beobachtet werden (z. B. täglich oder wöchentlich). Darüber hinaus müssen die Klappen im Falle flexibler Klappen alle 50 Millionen Zyklen und im Falle starrer Klappen alle 100 Millionen Zyklen überprüft 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 sowie durch Anwendung von Bestanden-/Nicht-bestanden-Kriterien auf die festgestellten Schäden erfolgen. Zur weiteren Beurteilung der bei der Bewertung des chirurgisch implantierten Herzklappenersatzes angewendeten Dauerhaftigkeitsprüfbedingungen muss eine geeignete Vergleichsklappe verwendet werden. Die zu berücksichtigenden Versagensmodi und die Bestanden-/Nicht-bestanden-Prüfkriterien sind anhand der Risikobeurteilung zu bestimmen.

Die im Zusammenhang mit der strukturellen Qualitätsminderung der Herzklappen möglichen Versagensmodi sind zu identifizieren. Weitere Leitlinien für die Dauerhaftigkeitsprüfung, einschließlich der Bewertung der dynamischen Versagensmodi, finden sich in Anhang G.

7.2.4.3 Beurteilung der Bauteilermüdung

Es ist eine Beurteilung des Ermüdungsverhaltens der Stützstruktur des chirurgisch implantierten Herzklappenersatzes durchzuführen. Sofern nicht die Kennzeichnung für ein bestimmtes Implantat eine ausdrückliche Angabe über die vorhersehbare Lebensdauer des Implantats *in vivo* enthält, ist die Prüfung durchzuführen, um mit angemessener Sicherheit nachzuweisen, dass die Stützstruktur über mindestens 400 Millionen Zyklen funktionsfähig bleibt. Wenn die Kennzeichnung eines bestimmten Implantats eine ausdrückliche Angabe zur erwarteten *In-vivo*-Lebensdauer des Implantats enthält, ist eine Prüfung durchzuführen, um die in der Kennzeichnung erhobenen Ansprüche zu untermauern. Die Versagenskriterien für die Ermüdungsprüfung sind durch den Hersteller auf der Grundlage der Ergebnisse der Risikobeurteilung zu begründen.

Der Hersteller muss die beim betreffenden Implantat anzuwendenden *In-vivo*-Belastungs- und Umgebungsbedingungen identifizieren und begründen. Bei der Ermüdungsprüfung und -analyse müssen mindestens Drücke zum Einsatz kommen, die mit den in Tabelle 1 und Tabelle 2 von ISO 5840-1 angegebenen mäßigen Hypertensionsbedingungen sowie mit anderen relevanten *In-vivo*-Belastungsbedingungen im Zusammenhang stehen. Leitlinien zu empfohlenen Prüfbedingungen für die pädiatrische Population finden sich in ISO 5840-1, Anhang E. Darüber hinaus sind die durch die Bewegung von Schließkörper/Flügel verursachten dynamischen Wirkungen auf die Größenordnungen der während des Klappenschließvorgangs auftretenden Spannungen und Dehnungen abzudecken.

Die Probekörper müssen das fertige Implantat, das für die klinische Verwendung angeliefert werden soll, so genau wie möglich repräsentieren, einschließlich der Behandlung mit der Höchstanzahl der empfohlenen Sterilisationszyklen, der Exposition gegenüber den Prozesschemikalien, der Alterungswirkungen und jeglicher Schritte der Implantathandhabung entsprechend dem Herstellungsverfahren und der Gebrauchsanweisung. Die Implantate sind bei den vorgesehenen Betriebstemperaturen und Umgebungsbedingungen zu prüfen.

Es muss eine validierte Spannungs-/Dehnungsanalyse der tragenden Bauteile des Implantats unter simulierten *In-vivo*-Bedingungen durchgeführt werden. Dabei sind die von allen Klappenbauteilen ausgehenden Belastungen zu berücksichtigen. Ist die Analyse z. B. nur für die Stützstruktur gefordert, ist es möglicherweise erforderlich, die mit den dynamischen Auswirkungen des Schließvorgangs des Schließkörpers/Flügels im Zusammenhang stehenden Reaktionslasten in die Analyse mit einzubeziehen, um die *In-vivo*-Belastung realistisch zu simulieren. Bei der Spannungs-/Dehnungs-Analyse ist für jedes Material ein geeignetes validiertes konstitutives Modell zu verwenden, einschließlich zeitabhängiger, temperaturabhängiger und/oder nicht-linearer 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. Vorgeschlagene Leitlinien finden sich in Anhang G und Anhang I.

7.2.4.4 Beurteilung der Bauteile auf Korrosion

Für alle Werkstoffe des chirurgisch implantierten Herzklappenersatzes ist eine Beurteilung der Korrosionsbeständigkeit durchzuführen. Es ist hinreichend nachgewiesen, dass das Potential für Metallkorrosion von den Schwankungen im Herstellungsprozess (z. B. Wärmebehandlung, chemisches Ätzen, Elektropolieren) abhängen kann. Daher ist die Korrosionsbeständigkeit am fertiggestellten Bauteil zu charakterisieren. ISO 5840-1, Anhang J gibt Hinweise zur Charakterisierung der Korrosionsbeständigkeit.