

DIN EN ISO 5840-2

ICS 11.040.40

Entwurf

Einsprüche bis 2019-04-22
Vorgesehen als Ersatz für
DIN EN ISO 5840-2:2016-05

**Herz- und Gefäßimplantate –
Herzklappenprothesen –
Teil 2: Chirurgisch implantierter Herzklappenersatz
(ISO/DIS 5840-2:2019);
Deutsche und Englische Fassung prEN ISO 5840-2:2019**

Cardiovascular implants –
Cardiac valve prostheses –
Part 2: Surgically implanted heart valve substitutes (ISO/DIS 5840-2:2019);
German and English version prEN ISO 5840-2:2019

Implants cardiovasculaires –
Prothèses valvulaires –
Partie 2: Prothèse valvulaires implantées chirurgicalement (ISO/DIS 5840-2:2019);
Version allemande et anglaise prEN ISO 5840-2:2019

Anwendungswarnvermerk

Dieser Norm-Entwurf mit Erscheinungsdatum 2019-02-22 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 119 Seiten

DIN-Normenausschuss Feinmechanik und Optik (NAFuO)

Nationales Vorwort

Dieses Dokument (prEN ISO 5840-2:2019) wurde vom Technischen Komitee ISO/TC 150 „Implants for surgery“ in Zusammenarbeit mit dem Technischen Komitee CEN/TC 285 „Nichtaktive chirurgische Implantate“ erarbeitet, dessen Sekretariat von DIN (Deutschland) gehalten wird.

Das zuständige deutsche Normungsgremium ist der Arbeitsausschuss NA 027-02-17-01 UA Herz- und Gefäßimplantate“ im DIN-Normenausschuss Feinmechanik und Optik (NAFuO).

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

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

ISO 5840-1	siehe	DIN EN ISO 5840-1
ISO 5840-3	siehe	DIN EN ISO 5840-3
ISO 10993-2	siehe	DIN EN ISO 10993-2
ISO 14155	siehe	DIN EN ISO 14155
ISO 14971	siehe	DIN EN ISO 14971
ISO 12417-1:2015*	siehe	DIN EN ISO 12417-1:2015-12

Änderungen

Gegenüber DIN EN ISO 5840-2:2016-05 wurden folgende Änderungen vorgenommen:

- a) das Dokument wurde grundlegend überarbeitet, sodass nur noch die Anforderungen enthalten sind, die spezifisch für chirurgischen implantierten Herzklappenersatz sind;
- b) es wurde eine Empfehlung aufgenommen, dass Pulsvervielfältiger, die für hydrodynamische Bewertungen verwendet werden, mithilfe von Referenzklappen charakterisiert werden sollen;
- c) Anhang A enthält nun Beispiele für Gefährdungen, die spezifisch für chirurgischen Herzklappenersatz ist;
- d) das Dokument wurde redaktionell überarbeitet.

* In Referenzfassung als ISO/TS 12417-1 aufgeführt. Korrekt ist ISO 12417-1.

Nationaler Anhang NA (informativ)

Literaturhinweise

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

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

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 14971, *Medizinprodukte — Anwendung des Risikomanagements auf Medizinprodukte*

DIN EN ISO 12417-1:2015-12, *Kardiovaskuläre Implantate und extrakorporale Systeme — Vaskuläre Medizinprodukt-Arzneimittel-Kombinationsprodukte — Teil 1: Allgemeine Anforderungen (ISO 12417-1:2015); Deutsche Fassung EN ISO 12417-1:2015*

— Leerseite —

Herz- und Gefäßimplantate — Herzklappenprothesen — Teil 2: Chirurgisch implantierter Herzklappenersatz (ISO/DIS 5840-2:2019)

Implants cardiovasculaires — Prothèses valvulaires — Partie 2 : Prothèse valvulaires implantées chirurgicalement (ISO/DIS 5840-2:2019)

Cardiovascular implants — Cardiac valve prostheses — Part 2: Surgically implanted heart valve substitutes (ISO/DIS 5840-2:2019)

ICS:

Deskriptoren:

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

STD Version 2.9p

Inhalt

	Seite
Europäisches Vorwort	5
Vorwort	6
Einleitung	7
1 Anwendungsbereich	8
2 Normative Verweisungen	8
3 Begriffe	9
4 Abkürzungen	10
5 Grundlegende Anforderungen	11
6 Beschreibung des Implantats	11
6.1 Allgemeines	11
6.2 Vorgesehene Verwendung	11
6.3 Eingaben in Bezug auf das Design	11
6.3.1 Funktionsbezogene Spezifikationen	11
6.3.2 Leistungsspezifikationen	11
6.3.3 Implantationsverfahren	12
6.3.4 Verpackung, Kennzeichnung und Sterilisation	12
6.4 Ergebnisdaten des Designs	12
6.5 Übertragung des Designs (Prüfung/Validierung der Herstellung)	12
6.6 Risikomanagement	12
7 Designprüfung und -validierung	12
7.1 Allgemeine Anforderungen	12
7.2 In-vitro-Beurteilung	13
7.2.1 Allgemeines	13
7.2.2 Prüfbedingungen, Auswahl der Proben und Anforderungen an die Berichterstattung	13
7.2.3 Beurteilung der Werkstoffeigenschaften	13
7.2.4 Beurteilung der hydrodynamischen Leistung des Implantats	13
7.2.5 Beurteilung der strukturellen Leistung	14
7.2.6 Design- oder verfahrensspezifische Prüfung	15
7.2.7 MRI-Verträglichkeit des Implantats	15
7.2.8 Simulierter Einsatz	15
7.2.9 Menschliche Faktoren/Beurteilung der Gebrauchstauglichkeit	15
7.2.10 Beurteilung des thrombogenen und hämolytischen Potentials des Implantats	15
7.3 Vorklinische In-vivo-Bewertung	16
7.3.1 Gesamtanforderungen	16
7.3.2 Verfahren	17
7.3.3 Prüfbericht	18
7.4 Klinische Prüfung	19
7.4.1 Allgemeines	19
7.4.2 Studienbezogene Betrachtungen	20
7.4.3 Studienendpunkte	22
7.4.4 Ethische Erwägungen	22
7.4.5 Zulassungsstudien: Verteilung der Probanden und Untersuchenden	23
7.4.6 Statistische Überlegungen, einschließlich Stichprobenumfang und Studiendauer	24
7.4.7 Patientenauswahlkriterien	26

7.4.8	Verhinderung von Herzklappenthrombose	26
7.4.9	Anforderungen an die klinischen Daten	27
Anhang A (informativ) Beispiel einer Analyse der Gefährdungen bei chirurgisch implantiertem Herzklappenersatz..... 32		
A.1	Gefährdungen, vorhersehbare Folge von Ereignissen, Gefährdungssituationen und zugehörige Schäden	32
Anhang B (informativ) <i>In vitro</i>-Verfahren zur Prüfung von stentlosen oder ähnlichen Klappen in elastischen Kammern 34		
B.1	Allgemeines	34
B.2	Spezifikationen für elastische Kammern.....	34
B.3	Prüfverfahren unter Anwendung von elastischen Kammern	34
B.3.1	Druckdifferenz unter pulsierenden Durchflussbedingungen	34
B.3.2	Rückstrom unter pulsierenden Strömungsbedingungen.....	35
B.3.3	Vergleichsklappen für die hydrodynamische Prüfung.....	35
B.3.4	Verschleiß/Dauerhaftigkeit.....	35
Anhang C (informativ) Vorklinische <i>In vivo</i>-Bewertung..... 36		
C.1	Allgemeines	36
C.2	Begriffe	37
C.3	Disposition der Bewertungen	37
C.3.1	Allgemeines	37
C.3.2	Hämodynamische Leistung.....	37
C.3.3	Leichtigkeit der chirurgischen Handhabung (Anwenderfreundlichkeit)	37
C.3.4	Akustische Merkmale	37
C.3.5	Störungen an benachbarten anatomischen Gefügen.....	38
C.3.6	Hämolyse	38
C.3.7	Thromboembolische Ereignisse	38
C.3.8	Verkalkung/Mineralisierung.....	38
C.3.9	Pannusbildung/Gewebseinwachsen	38
C.3.10	Strukturelle Qualitätsminderung der Herzklappe und nichtstrukturelle Fehlfunktion.....	38
C.3.11	Beurteilung klappenbedingter und nicht klappenbedingter pathologischer Zustände.....	38
C.3.12	Kavitation	38
Anhang D (informativ) Beschreibung des chirurgisch implantierten Herzklappenersatzes und -systems..... 39		
D.1	Allgemeines	39
D.2	Chemische Behandlungen, Oberflächenveränderungen oder Beschichtungen.....	39
D.3	Beschreibung der Bauteile.....	40
D.3.1	Allgemeines	40
D.3.2	Beispiele für Bauteile einiger chirurgisch implantierter Herzklappenersatzsysteme	40
D.4	Position des Implantats.....	40
D.5	Zubehörteile	41
Anhang E (informativ) Beispiele für Bauteile einiger chirurgisch implantierter Herzklappenersatz-Typen und Herzklappensysteme 42		
Anhang F (informativ) Leitlinien zur Verifizierung der hydrodynamischen Leistung — Prüfung mit pulsierendem Durchfluss 46		
F.1	Allgemeines	46
F.2	Prüfung mit pulsierendem Durchfluss.....	46
F.2.1	Genauigkeit (Fehlergrenzen) der Messgeräte	46
F.2.2	Anforderungen an die Prüfgeräte	46
F.2.3	Prüfverfahren	47
F.2.4	Prüfbericht.....	48
Anhang G (informativ) Beispiele designspezifischer Prüfungen..... 50		
G.1	Unversehrtheit des Nahtrings.....	50

G.2	Stentkriechen.....	50
G.3	Abbauvorgänge durch Umgebungseinflüsse	50
G.4	Statischer Druck; „Berst“-Prüfung	50
G.5	Verkalkung (bei flexiblen Klappen)	50
G.6	Teilchenbildung	50
G.7	Auswirkungen der Implantat-Nachdilatation.....	50
G.8	Klemmkraft für die Schließkörper (bei starren Klappen)	51
G.9	Formschlusskraft für die Schließkörper (bei starren Klappen)	51
G.10	Ablösen des Nahtrings	51
G.11	Drehmoment für den Nahtring (bei starren Klappen)	51
G.12	Migrationsbeständigkeit des Implantats.....	51
Anhang H (informativ) Beurteilung der Ermüdungseigenschaften.....		52
H.1	Allgemeines	52
H.2	Charakterisierung in Bezug auf das Ermüdungsrisswachstum, da/dN.....	53
H.3	Schadenstoleranzanalyse, DTA	54
Anhang I (normativ) Verfahren der Auswertung klinischer Daten		55
I.1	Allgemeines	55
I.2	Methodik der objektiven Leistungskriterien.....	55
Anhang J (normativ) Klassifizierung der unerwünschten Ereignisse während der klinischen Prüfung.....		57
J.1	Allgemeines	57
J.2	Bewertung.....	57
J.3	Anforderungen an die Datenerfassung	57
J.4	Unerwünschte Ereignisse	57
J.5	Unerwünschte Wirkungen des Produkts (Implantats)	58
J.6	Produktmängel (Implantatmängel)	58
J.7	Klassifizierung der kausalen Zusammenhänge.....	58
J.8	Klassifizierung unerwünschter Ereignisse	59
J.8.1	Allgemeines	59
J.8.2	Beispiele für unerwünschte Ereignisse.....	59
J.9	Nachuntersuchungen von SAE	62
J.10	Implantatbezogene Mortalität.....	62
Literaturhinweise.....		63

Europäisches Vorwort

Dieses Dokument (prEN ISO 5840-2:2019) wurde vom Technischen Komitee ISO/TC 150 „Implants for surgery“ in Zusammenarbeit mit dem Technischen Komitee CEN/TC 285 „Nichtaktive chirurgische Implantate“ erarbeitet, dessen Sekretariat von DIN gehalten wird.

Dieses Dokument ist derzeit zur parallelen Umfrage vorgelegt.

Dieses Dokument wird EN ISO 5840-2:2015 ersetzen.

Anerkennungsnotiz

Der Text von ISO/DIS 5840-2:2019 wurde von CEN als prEN ISO 5840-2:2019 ohne irgendeine Abänderung genehmigt.

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.

Für eine Erläuterung des freiwilligen Charakters von Normen, der Bedeutung ISO-spezifischer Begriffe und Ausdrücke in Bezug auf Konformitätsbewertungen sowie Informationen darüber, wie ISO die Grundsätze der Welthandelsorganisation (WTO, en: World Trade Organization) hinsichtlich technischer Handelshemmnisse (TBT, en: Technical Barriers to Trade) berücksichtigt, siehe www.iso.org/iso/foreword.html.

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

Diese zweite Ausgabe von ISO 5840-2 ersetzt die erste Ausgabe (ISO 5840-2:2015), die technisch überarbeitet wurde.

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

- *Part 1: General requirements*
- *Part 2: Surgically implanted heart valve substitutes*
- *Part 3: Heart valve substitutes implanted by transcatheter techniques*

Einleitung

Dieser Teil von ISO 5840 wurde für chirurgisch implantierten Herzklappenersatz ausgearbeitet, wobei der Bereitstellung von Leitlinien für die *In-vitro*-Prüfung, die vorklinische *In-vivo*-Bewertung und die klinischen Bewertung, 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 und ISO 5840-3 anzuwenden.

1 Anwendungsbereich

Dieser Teil von ISO 5840 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. Bezüglich Beispielen für chirurgisch implantierten Herzklappenersatz und dessen Bestandteilen siehe Anhang E.

Dieser Teil von ISO 5840 ist sowohl auf neu entwickelten als auch auf veränderten chirurgisch implantierten Herzklappenersatz und seine Zubehörteile anwendbar und gilt für die Verpackung und die für die Implantation und die Ermittlung der geeigneten Größe des chirurgisch zu implantierenden Herzklappenersatzes erforderliche Kennzeichnung.

Dieser Teil von ISO 5840 umreißt eine Herangehensweise zur Verifizierung/Validierung 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.

Dieser Teil von ISO 5840 legt Betriebsbedingungen für und Leistungsanforderungen an chirurgisch implantierten Herzklappenersatz fest, sofern angemessene wissenschaftliche und/oder klinische Nachweise für deren Begründung vorliegen.

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 müssen auf den Ergebnissen der Risikoanalyse basieren.

2 Normative Verweisungen

Die folgenden Dokumente werden im Text in solcher Weise in Bezug genommen, dass einige Teile davon oder ihr gesamter Inhalt Anforderungen des vorliegenden Dokuments darstellen. 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, *Cardiovascular implants — Cardiac valve prostheses — Part 1: General requirements*

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

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

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

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

3 Begriffe

Für die Anwendung dieses Dokuments gelten die Begriffe nach ISO 5840-1 und die folgenden Begriffe.

3.1

äußerer Nahtringdurchmesser

ESRD

(en: external sewing ring diameter)

Außendurchmesser des Nahtrings am größten Punkt, in Millimeter

3.2

Herzklappenöffnungs-Innendurchmesser

IOD

(en: internal orifice diameter)

numerische Anzeige des kleinsten Durchmessers (in Millimeter) innerhalb eines chirurgisch implantierten Herzklappenersatzes, durch den das Blut fließt; davon ausgenommen ist der Drehpunktbereich bei starrem zweiflügeligem Herzklappenersatz

Anmerkung 1 zum Begriff: Siehe Bild 1.

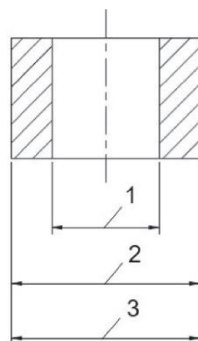
3.3

intraanulärer Nahtring

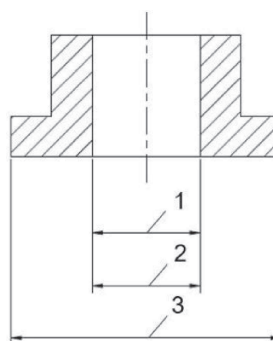
Nahtring, der dazu gestaltet ist, die Herzklappe vollständig oder zum größten Teil innerhalb des Geweberings des Patienten sicher zu befestigen

Anmerkung 1 zum Begriff: Siehe Bild 1.

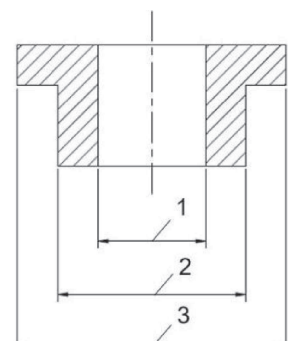
Anmerkung 2 zum Begriff: Siehe auch 3.1, 3.3 und 3.4.



aortal/pulmonal
intraanulär



aortal/pulmonal
supraanulär



mitral/trikuspidal
intraanulär

Legende

- 1 Herzklappenöffnungs-Innendurchmesser
- 2 Durchmesser des Geweberings
- 3 Äußerer Nahtringdurchmesser

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

3.4

Prothesenhöhe (oder Klappenprojektion)

- bei einer Aortenklappe die größte Höhe, die von der Klappenbasis bis zum höchsten Punkt der geöffneten Klappe gemessen wird
- bei einer Mitralklappe die Ventrikelpjektion, die von der Ventrikelseite des Nahtrings bis zum höchsten Punkt der geöffneten Klappe gemessen wird

3.5

supraanulärer Nahtring

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

Anmerkung 1 zum Begriff: Siehe Bild 1.

3.6

Durchmesser des Geweberings

TAD

(en: tissue annulus diameter)

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

3.7

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

4 Abkürzungen

Für die Anwendung dieses Dokuments gelten die folgenden Abkürzungen.

CT	Computertomographie
EOA	effektive Klappenöffnungsfläche (en: Effective Orifice Area)
FEA	Finite-Elemente-Analyse
LVOT	linksventrikulärer Ausflusstrakt (en: Left Ventricular Outflow Tract)
MRI	Magnetresonanzbildgebung (en: Magnetic Resonance Imaging)
OPC	objektive Leistungskriterien (en: Objective Performance Criteria)
RMS	Effektiv(-wert) (en: Root Mean Square)
TAD	Durchmesser des Geweberings (en: tissue annulus diameter)
TEE	transösophageale(s) Echo(kardiographie)
TTE	transthorakale(s) Echo(kardiographie)

5 Grundlegende Anforderungen

Siehe ISO 5840-1.

6 Beschreibung des Implantats

6.1 Allgemeines

Siehe ISO 5840-1.

6.2 Vorgesehene Verwendung

Siehe ISO 5840-1.

6.3 Eingaben in Bezug auf das Design

6.3.1 Funktionsbezogene Spezifikationen

Siehe ISO 5840-1.

6.3.2 Leistungsspezifikationen

6.3.2.1 Allgemeines

Bezüglich allgemeiner Anforderungen siehe ISO 5840-1. Die spezifischen Anforderungen sind in 6.3.2.2 angeführt.

6.3.2.2 Chirurgisch implantierter Herzklappenersatz

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 Form- und 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.

6.3.3 Implantationsverfahren

Siehe ISO 5840-1.

6.3.4 Verpackung, Kennzeichnung und Sterilisation

Siehe ISO 5840-1.

Zusätzlich zu den in ISO 5840-1, Anhang C, C.1.2 festgelegten Listeneinträgen muss die Kennzeichnung der Umverpackung des Herzklappenimplantats eine Grafik mit folgendem Inhalt enthalten:

- Durchmesser des Geweberings (TAD);
- Herzklappenöffnungs-Innendurchmesser (IOD);
- äußerer Nahtringdurchmesser (ESRD);
- Prothesenhöhe.

Anhang D des vorliegenden Dokuments enthält eine Auflistung der Begriffe, die für die Beschreibung der verschiedenen Klappenmodelle genutzt werden dürfen.

6.4 Ergebnisdaten des Designs

Siehe ISO 5840-1.

6.5 Übertragung des Designs (Prüfung/Validierung der Herstellung)

Siehe ISO 5840-1.

6.6 Risikomanagement

Siehe ISO 5840-1.

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 -validierung

7.1 Allgemeine Anforderungen

Zum Vermindern der bei der Risikoanalyse ermittelten Risiken muss eine *In-vitro*-Beurteilung angewendet werden. Allgemeine Anforderungen, die für alle Herzklappensysteme gelten, sind in ISO 5840-1 angegeben. Spezifische Betrachtungen für chirurgisch implantierten Herzklappenersatz sind im vorliegenden Teil von ISO 5840 angegeben.

7.2 *In-vitro*-Beurteilung

7.2.1 Allgemeines

Siehe ISO 5840-1.

7.2.2 Prüfbedingungen, Auswahl der Proben und Anforderungen an die Berichterstattung

Siehe ISO 5840-1.

7.2.3 Beurteilung der Werkstoffeigenschaften

Siehe ISO 5840-1.

7.2.4 Beurteilung der hydrodynamischen Leistung des Implantats

Die hydrodynamische Prüfung ist durchzuführen, um Angaben zum strömungsmechanischen Verhalten des chirurgisch implantierten Herzklappenersatzes zu gewinnen. ISO 5840-1, 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 Anhang F angegeben. Bei Prüfungen mit pulsierendem Durchfluss muss die Leistung des Pulssimulators durch Prüfungen einer oder mehrerer handelsüblicher Bezugsklappen an der bzw. den zu bewertenden Klappenposition(en) (z. B. aortal und/oder mitral) charakterisiert werden. Die Messgenauigkeit und die Wiederholpräzision des Prüfsystems bzw. der Prüfsysteme sind zu bewerten und zu dokumentieren. Die vom Pulssimulator erzeugten hydrodynamischen Wellenformen müssen die physiologischen Bedingungen in vernünftiger Weise nachbilden. Die zum Erzeugen der hydrodynamischen Prüfergebnisse angewendeten repräsentativen Wellenformen müssen im Prüfbericht dokumentiert werden. In Literaturhinweis [11] sind Eigenschaften angemessener aortaler und mitraler Wellenformen beschrieben.

Die Prüfungen sind an mindestens drei chirurgisch implantierten Herzklappenersatzsystemen jeder Größe und an mindestens einer Vergleichsklappe der kleinen, mittleren und großen Größe durchzuführen. Eine größere Stichprobengröße kann notwendig sein, um eine genaue Aussage über die zu erwartende Variabilität in der Herstellung der Implantate zu erhalten.

Die Ergebnisse der *In-vitro*-Prüfungen müssen die in Tabelle 1 und Tabelle 2 als Funktion der Klappengröße angegebenen Mindestanforderungen an die Leistung einhalten oder übersteigen. Die Mindestanforderungen an die Leistung entsprechen den folgenden Bedingungen eines pulsierenden Durchflusses: Herzfrequenz = 70 Schläge/min; simuliertes Herzminutenvolumen = 5,0 l/min und systolische Dauer = 35 %, unter normotonen Druckbedingungen. Die Bedingungen des pulsierenden Durchflusses beruhen auf den Werten eines durchschnittlichen gesunden Erwachsenen und sind möglicherweise nicht auf die Bewertung von Implantaten für den pädiatrischen Einsatz anwendbar (siehe ISO 5840-1, Anhang E für pädiatrische Parameter). Grundlage der Mindestanforderungen an die Leistung sind die Werte in der veröffentlichten wissenschaftlichen Literatur. Die in Tabelle 1 und Tabelle 2 angegebenen Werte gelten für neue oder modifizierte Typen Herzklappenersatz, für die es bei den Vorgängerversionen von ISO 5840 keinen klinischen Nachweis bzw. keine klinische Bewertung gab.

Für pulmonalen und trikuspidalen Herzklappenersatz sind keine Mindestanforderungen angegeben; der Hersteller muss jedoch die Angemessenheit der hydrodynamischen Leistungen der Implantate begründen.

Es müssen zusätzliche hydrodynamische Charakterisierungsprüfungen über einen Bereich von Prüfbedingungen durchgeführt werden, wie in Anhang F, F.2.3.2 und F.2.3.3, beschrieben. Diese Prüfungen dienen nur Charakterisierungszwecken, ohne entsprechende Mindestanforderungen an die Leistung.

Tabelle 1 — Mindestanforderungen an die Implantatleistung, aortal

Parameter	Klappengröße 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-Regurgitationsfraktion (% des Vorwärtsflussvolumens) höchstens	10	10	10	10	15	15	20	20

Tabelle 2 — Mindestanforderungen an die Implantatleistung, mitral

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

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

7.2.5 Beurteilung der strukturellen Leistung

7.2.5.1 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.

7.2.5.1.1 Beurteilung der Dauerhaftigkeit des Implantats

Siehe ISO 5840-1.

7.2.5.2 Beurteilung der Ermüdung von tragenden Bauteilen des Implantats

Siehe ISO 5840-1 und Anhang H.

7.2.5.3 Beurteilung der Bauteile auf Korrosion

Siehe ISO 5840-1.

7.2.5.4 Kavitation (starre Klappen)

Bei starren Klappen ist eine Beurteilung des Kavitationspotentials zu erwägen, das durch die Bildung von Gasblasen während des Schließens der Klappe angezeigt wird. Kavitationsschäden sind durch eine gründliche Untersuchung der in der vorklinischen *In-vivo*-Studie und der simulierten *In-vitro*-Langzeitstudie (d. h. Dauerhaftigkeitsprüfung) verwendeten Prüfkappen zu beurteilen. Die *In-vitro*-Kavitationsbeurteilung

ist durch Charakterisierung der kleinsten und größten Klappengrößen hinsichtlich aller beobachteten Schäden und des Schadensausmaßes im Vergleich zu den entsprechenden Vergleichsklappen vorzunehmen.

7.2.6 Design- oder verfahrensspezifische Prüfung

7.2.6.1 Allgemeines

Bezüglich Beispielen der zu berücksichtigenden design- oder verfahrensspezifischen Prüfung siehe Anhang G. Der Hersteller muss auf der Grundlage der Ergebnisse der Risikobeurteilung für das betreffende Implantatdesign alle anwendbaren Anforderungen festlegen. Zum Beispiel kann neuartiger chirurgisch implantierter Herzklappenersatz (z. B. nahtlos) eine zusätzliche Prüfung im Vergleich zu herkömmlichem chirurgisch implantiertem Herzklappenersatz erfordern, und es können sowohl die Anforderungen der vorliegenden Internationalen Norm als auch die von ISO 5840-3 maßgeblich sein und müssen daher berücksichtigt werden. Zu Beispielen von neuartigem chirurgisch implantiertem Herzklappenersatz, der eine zusätzliche Bewertung erfordern kann, siehe Anhang E.

7.2.6.2 Sichtbarkeit

Die Fähigkeit zur Visualisierung des implantierten Produkts unter Anwendung des durch den Hersteller empfohlenen Bildgebungsverfahrens [z. B. Röntgen-Durchleuchtung, MRI, Computertomographie (CT), Echokardiographie] ist zu bewerten.

7.2.7 MRI-Verträglichkeit des Implantats

Siehe ISO 5840-1.

7.2.8 Simulierter Einsatz

Siehe ISO 5840-1.

Die Fähigkeit, die sichere, einheitliche und genaue Implantation des chirurgisch implantierten 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 chirurgisch implantierten Herzklappenersatzes.

Das Modell muss die anatomischen Schwankungen bei der vorgesehenen Patientenpopulation in Hinblick auf die vorgesehene Implantationsstelle sowie physiologische Faktoren (z. B. Temperaturwirkungen, pulsierender Durchfluss) berücksichtigen. In Fällen, bei denen die Verankerung auf spezifischen Wechselwirkungen mit der natürlichen Anatomie beruht (z. B. Ring, Aortenwurzel), muss eine entsprechende Prüfung in die Bewertung für den simulierten Einsatz einbezogen werden. Die kritischen Parameters des Modells für den simulierten Einsatz müssen begründet werden. Die potentiellen Gefährdungen im Zusammenhang mit einer ungenauen Klappenimplantation und die sich ergebenden Auswirkungen auf die Klappenleistung sowie unbeabsichtigte anatomische Wechselwirkungen (z. B. Koronarverschluss, Einklemmung der vorderen Mitralklappe, LVOT-Obstruktion, systolische Vorwärtsbewegung des vorderen Mitralsegels) sind im Rahmen der Risikobeurteilung zu dokumentieren.

7.2.9 Menschliche Faktoren/Beurteilung der Gebrauchstauglichkeit

Siehe ISO 5840-1.

7.2.10 Beurteilung des thrombogenen und hämolytischen Potentials des Implantats

Siehe ISO 5840-1.

7.3 Vorklinische In-vivo-Bewertung

7.3.1 Gesamtanforderungen

Um die Sicherheit und Leistung des chirurgisch implantierten Herzklappenersatzes angemessen behandeln zu können, muss ein Programm für die vorklinische *In-vivo*-Prüfung ausgeführt werden. Die Auslegung des Programms für die vorklinische Prüfung muss auf der Beurteilung des Risikomanagements beruhen. Dieses Programm kann die Anwendung verschiedener Tierarten und Implantationsdauern umfassen, um die bei der Risikobeurteilung identifizierten Schlüsselaspekte zu behandeln.

Im Falle geringfügiger Designmodifikationen an klinisch gut dokumentiertem chirurgisch implantierten Herzklappenersatz muss der Hersteller die Auslassung der Bewertung im Tierversuch begründen. Vorklinische Studien 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).

Die vorklinische *In-vivo*-Bewertung muss:

- a) die hämodynamische Leistung des chirurgisch implantierten Herzklappenersatzes im Zustand der *In-vitro*-Beurteilung widerspiegeln;
- b) die chirurgischen Handhabungsmerkmale des zu prüfenden chirurgisch implantierten Herzklappenersatzes und seiner Zubehörteile (sofern vorhanden) beurteilen;
- c) die biologische Reaktion auf den chirurgisch implantierten Herzklappenersatz bewerten. Dabei sollten je nach dem zu bewertenden chirurgischen Herzklappenersatz u. a. die folgenden Aspekte berücksichtigt werden:
 - 1) Einheilungsmerkmale (Pannusbildung, Gewebseinwachsung),
 - 2) Hämolyse,
 - 3) Thrombusbildung,
 - 4) Embolisierung durch Material des Herzklappenersatzes,
 - 5) biologische Reaktion (z. B. Entzündung, Abstoßung usw.),
 - 6) Verkalkungen (bei flexiblen Klappen),
 - 7) akustische Merkmale (bei starren Klappen), falls der Hersteller den Anspruch erhebt bestimmte akustische Eigenschaften zu bieten,
 - 8) strukturelle und/oder nicht strukturelle Fehlfunktion,
 - 9) Kavitation (bei starren Klappen);
- d) möglichst genaue Darstellung des Endproduktes im für den klinischen Einsatz vorgesehenen Zustand, einschließlich der Behandlung mit der Höchstanzahl der empfohlenen Sterilisationszyklen;
- e) den zu prüfenden chirurgisch implantierten Herzklappenersatz in allen vorgesehenen Positionen (aortal, mitral usw.) bewerten;
- f) chirurgisch implantierten Vergleichs-Herzklappenersatz von vergleichbarer Größe identischen Prüfbedingungen unterwerfen wie den geprüften Herzklappenersatz;

- g) für die Implantation sowohl des zu prüfenden als auch des Vergleichs-Herzklappenersatzes möglichst die gleichen chirurgischen Techniken anwenden (z. B. Nahttechnik und Orientierung);
- h) durch geeignete Prüflaboratorien mit entsprechendem Erfahrungs- und Wissensstand durchgeführt werden;
- i) die in ISO 10993-2 angegebenen Grundsätze des Tierschutzes einhalten.

7.3.2 Verfahren

Eine Anweisung zur Durchführung der vorklinischen *In-vivo*-Bewertung und einer Reihe von Prüfungen, die zur Berücksichtigung der relevanten Gesichtspunkte eingesetzt werden können, ist in Anhang C enthalten. Das Ziel dieser Studien besteht darin, die klinische Anwendung und hämodynamische Leistung des chirurgisch implantierten Herzklappenersatzes so genau wie möglich abzubilden. Es wird anerkannt, dass nach der Implantation einer Klappe auftretende Komplikationen der implantierten Klappe sowie der Umgebung, in die sie implantiert wurde, oder den Wechselwirkungen zwischen beiden zugeschrieben werden können. Deshalb müssen während oder nach einer Klappenimplantation auftretende unerwünschte klinische Ereignisse sorgfältig analysiert und interpretiert werden, um so weit als möglich die Ursache des unerwünschten Ereignisses zu ermitteln.

Der Untersuchende sollte versuchen, für jeden Zweig der Studie so viele Variable wie möglich zu kontrollieren (z. B. Art, Geschlecht und Alter). Der zu prüfende chirurgisch implantierte Herzklappenersatz muss in einer auf langfristigen Einsatz angelegten Situation in den für den klinischen Einsatz vorgesehenen anatomischen Positionen beurteilt werden. Tiere, die unter nicht mit dem Herzklappenersatz zusammenhängenden perioperativen Komplikationen leiden, dürfen aus der Gruppe der Versuchstiere ausgeschlossen werden, die Informationen zu ihnen müssen jedoch im Prüfbericht angegeben werden.

Die Anzahl der für die chirurgische Implantation des zu prüfenden Herzklappenersatzes sowie des Vergleichs-Herzklappenersatzes eingesetzten Tiere und die Endpunkte der Studie müssen für jede Prüfung auf der Grundlage der Risikobeurteilung begründet werden.

Bei allen Studien muss die festgelegte Dauer des Beobachtungszeitraums der Tiere entsprechend dem/den zu untersuchenden Parameter(n) begründet sein. Jede vorklinische Untersuchung mit einem festgelegten Endpunkt von weniger als 140 Tagen erfordert eine umfassende Rechtfertigung mit einer Begründung, warum keine längere Überlebensdauer probiert wurde. Eine Mindestdauer von 90 Tagen ist bei geringfügigen Änderungen an bestehenden Implantaten geeignet, z. B. bei Untersuchungen der Heilung. Neue Implantate (z. B. neues Design, neuartige Materialien, die mit Blut in Kontakt kommen) erfordern eine längere Dauer des Beobachtungszeitraums (mindestens 140 Tage).

Post mortem ist eine makroskopische, radiologische und histologische Untersuchung durchzuführen, wobei der Schwerpunkt auf der Unversehrtheit des Implantats und der mit dem Implantat im Zusammenhang stehenden Pathologie liegt. Die Daten müssen Informationen zu allen Tieren umfassen, die in die Studie aufgenommen wurden.

Die Beurteilung muss mindestens folgende Angaben liefern:

- a) alle nachweisbaren pathologischen Folgen, die den chirurgisch implantierten Herzklappenersatz und/oder die wesentlichen Organe betreffen, einschließlich, aber nicht begrenzt auf: Änderungen an Form oder tragenden Bauteilen nach der Implantation, thromboembolische Ereignisse, Pannusbildung, entzündliche Reaktionen;
- b) alle makroskopisch, mikroskopisch oder radiologisch nachweisbaren strukturellen Veränderungen am chirurgisch implantierten Herzklappenersatz (z. B. Schäden, Bruch der Stützstruktur, Werkstoffdegeneration, Form- oder Maßänderungen);

- c) präoperativ, in geeigneten begründeten Abständen während des Beobachtungszeitraums und bei Abschluss der Studie durchgeführte Reihen-Blutanalysen, um die Hämolyse, Anomalien in der Hämatologie sowie Parameter der klinischen Chemie zu beurteilen;
- d) die Implantation betreffende Eigenschaften, einschließlich, aber nicht begrenzt auf: Leichtigkeit der Handhabung, Merkmale der Handhabung, Verfahren zur Größenbestimmung;
- e) hämodynamische Leistung über einen Bereich von Herzindizes (z. B. 2,5 l/min/m² bis 6,0 l/min/m²);
- f) jegliche paravalvuläre Leckage (PVL);
- g) unerwünschte klinische Ereignisse (z. B. Myokardinfarkt, signifikante Herzarrhythmien, Infektionen);
- h) sonstige system- oder verfahrensbezogene Komplikationen oder Ereignisse.

7.3.3 Prüfbericht

Das Prüflaboratorium muss den Untersuchungsbericht erarbeiten, der eine zusammenfassende Bewertung der während der Untersuchung gewonnenen Daten enthalten muss. Darüber hinaus muss der Prüfbericht das vollständige Studienprotokoll enthalten. Alle in den vorklinischen *In-vivo*-Bewertungen gewonnenen Daten müssen in einen umfassenden Prüfbericht aufgenommen werden. Der Prüfbericht sollte die durch die in Anhang C beschriebenen Prüfungen gewonnenen Ergebnisse enthalten.

Der Prüfbericht muss Folgendes enthalten:

- a) die Identifizierung jeder verwendeten Herzklappe (Produktbeschreibung, Seriennummer und sonstige geeignete Klappenidentifizierungsmerkmale);
- b) eine ausführliche Beschreibung des verwendeten Tiermodells und die Begründung und Rechtfertigung für dessen Verwendung. Die Beurteilung jedes Tiers vor dem Eingriff muss eine Dokumentation des Gesundheitszustands sowie das Geschlecht, das Gewicht und das Alter des Tieres umfassen;
- c) die Beschreibung des Operationsverfahrens, einschließlich Implantationstechnik, Ausrichtung des zu prüfenden chirurgisch implantierten Herzklappenersatzes, Klappenlage und aller operativen Komplikationen;
- d) die Beschreibung des präprozeduralen und postprozeduralen klinischen Verlaufs bei jedem Tier, einschließlich klinischer Beobachtungen sowie der Medikamentengabe und Eingriffe im Falle unerwünschter klinischer Ereignisse. Beschreibung der Gabe von Antikoagulantien oder Thrombozytenaggregationshemmern sowie der Verfahren zur Überwachung auf therapeutischer Ebene;
- e) alle signifikanten Abweichungen von der Untersuchungsvorschrift und Änderungen gegenüber dieser sowie deren Bedeutung;
- f) die Namen der Untersuchenden und von deren Einrichtungen, zusammen mit Angaben zum implantierenden Personal und den Erfahrungen des Laborpersonals mit der Implantation von chirurgisch implantiertem Herzklappenersatz und dem Umgang mit Tieren;
- g) eine Auswertung der Daten, einschließlich Vergleich der Ergebnisse zwischen den Tieren der Prüf- und der Kontrollgruppe und eine Empfehlung hinsichtlich der klinischen Sicherheit und der Leistung des untersuchten chirurgisch implantierten Herzklappenersatzes;
- h) Bericht des für die Studie verantwortlichen Pathologen, einschließlich einer Übersichts- und radiologischen Untersuchung sowie der histopathologischen Befunde für jeden explantierten chirurgischen Herzklappenersatz sowie makroskopische Aufnahmen des Implantats und des umgebenden Gewebes jedes explantierten Herzklappenersatzes;

- i) ausführliche vollständige Nekropsieberichte für jedes in die Studie aufgenommene Tier. Die Berichte sollten eine Beurteilung des gesamten Körpers und des chirurgisch implantierten Herzklappenersatzes sowie Befunde (wie z. B. Thromboembolien), die vermutlich von diesem verursacht wurden, enthalten.

Weitere Einzelheiten des Prüfberichts hängen von der festgelegten Untersuchungsvorschrift ab.

Hinweise zur Zusammenstellung des Prüfberichts finden sich in Anhang C.

7.4 Klinische Prüfung

7.4.1 Allgemeines

Es gelten die Anforderungen von ISO 14630 und ISO 14155. Bei neuen chirurgisch implantierten Herzklappensystemen und Ausweitung der Indikationen für die Verwendung 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).

Klinische Prüfungen sind so auszulegen, dass das chirurgisch implantierte Herzklappensystem für dessen vorgesehene Verwendung bewertet wird. Die Studien müssen eine Beurteilung der unerwünschten Ereignisse umfassen, die mit den Risiken im Zusammenhang stehen, die sich aus der Anwendung des chirurgisch implantierten Herzklappensystems und dem Verfahren ergeben. Die klinische Prüfung muss präprozedurale, periprozedurale und katamnestische Daten von einer festgelegten Anzahl von Probanden umfassen, wobei für jeden der Probanden eine Nachuntersuchung durchzuführen ist, die für das Implantat und dessen vorgesehene Verwendung angemessen ist. Das Programm der klinischen Prüfung muss so ausgelegt sein, dass ein substantieller Nachweis der annehmbaren Leistung und Sicherheit bereitgestellt wird, um die vorgesehene Kennzeichnung des Implantats zu stützen.

Die Phasen eines klinischen Prüfprogramms umfassen üblicherweise einer Pilotphase (z. B. erste Machbarkeitsstudien am Menschen oder Durchführbarkeitsstudien), eine Zulassungsphase (Studien zur Unterstützung der Marktzulassung) und eine Phase nach dem Inverkehrbringen. Die humanitäre Ver- bzw. Anwendung (z. B. Anwendung in Härtefällen (Compassionate Use), Notfallanwendung, besonderer Zugang) ist ein getrennter Prozess und wird nicht als Teil des klinischen Prüfprogramms betrachtet. Eine Reihe von Patienten, die ein neuartiges Implantat im Rahmen der humanitären Anwendung erhalten, darf nicht als Ersatz für eine klinische Prüfstudie genutzt werden. Vor Beginn einer klinischen Zulassungsprüfung müssen Pilotphasenstudien erwogen werden, um erste Informationen bezüglich der klinischen Sicherheit und Implantatleistung zu erhalten. Wenn keine Pilotphasenstudien durchgeführt werden sollen, muss eine wissenschaftliche Begründung gegeben werden. Die aus der Pilotphase abgeleiteten Informationen dürfen zum Optimieren der Auswahl des chirurgisch implantierten Herzklappensystems und der Patientenauswahl herangezogen werden, bevor eine umfangreichere klinische Prüfung im Anschluss weiterer vorklinischer Prüfungen begonnen wird.

Eine klinische Zulassungsprüfung muss so ausgelegt sein, dass Folgendes sichergestellt ist:

- a) das Vorliegen einer klar definierten, klinisch relevanten Fragestellung;
- b) ein vertretbares Niveau der Risiko-Nutzen-Analyse für den Patienten unter Berücksichtigung der verfügbaren Alternativen und Behandlungsstandards;
- c) eine angemessene Studienauslegung, um die klinische Fragestellung zu beantworten, einschließlich einer genau definierten Patientenpopulation sowie Studienendpunkten und Studiendauer.

Eine randomisierte Studienauslegung sollte aus folgenden Gründen erwogen werden:

- a) ethische Erwägungen können einen direkten Vergleich (Head-to-Head) mit alternativen Behandlungen oder Behandlungsstandards erfordern;
- b) randomisierte Studien liefern wissenschaftliche Beweise mit der höchsten Qualität und minimieren den systematischen Fehler;
- c) randomisierte Studien können die Einführung wirksamer Therapien fördern.

Bei klinischen Prüfungen, die als Grundlage für die Marktzulassung dienen, sollten ausreichend Daten zum Stützen der Sicherheit und Wirksamkeit vorliegen. Diese Studien sollten ein statistisches Verfahren, spezifische Aufnahme-/Ausschlusskriterien, die Anwendung anerkannter Endpunktdefinitionen, ein gründliches Verfahren für die Erfassung von Daten in festgelegten Prüfbögen, ein striktes System zum Überwachen der Datenerfassung, festgelegte Nachuntersuchungsabstände und die vollständige Nachuntersuchung der Studienpopulationen umfassen.

7.4.2 Studienbezogene Betrachtungen

Die Entscheidung für die Verwendung eines Medizinprodukts im Rahmen eines bestimmten klinischen Verfahrens erfordert die Abwägung der Restrisiken gegenüber dem erwarteten Nutzen des Verfahrens oder den Risiken und dem erwarteten Nutzen alternativer Verfahren (siehe ISO 14971).

Bei chirurgisch implantierten Herzklappensystemen sollte das hämodynamische Leistungsverhalten und die mit dem Implantat oder Verfahren direkt verbundenen unerwünschten Ereignisse bestimmt werden, um das Risiko (z. B. Koronarverschluss, LVOT-Obstruktion) zu beurteilen. Die hämodynamische und klinische Leistung, einschließlich unerwünschter Ereignisse, kann auch von anderen Faktoren als dem Implantat selbst abhängen, z. B.:

- a) Begleitkrankheiten des Patienten;
- b) zugrunde liegender pathologischer Prozess und ob dieser fortschreitet;
- c) ob der erreichte Grad an funktioneller Verbesserung dafür ausreicht, eine fortschreitende Verschlechterung der Herzfunktion zu verhindern;
- d) mit der Implantation verbundene technische Faktoren;
- e) richtige Auswahl der verfügbaren Größen und/oder Formkonfigurationen;
- f) Potential für nachteilige hämodynamische Auswirkungen.

Bezüglich weiterer Informationen zu unerwünschten Ereignissen siehe Anhang J.

Die Beurteilung mittels Bildgebung ist ein wesentlicher Aspekt der klinischen Prüfung bei der Patientenauswahl, Implantatpositionierung, Vermeidung prozeduraler Komplikationen und Patientennachuntersuchung (siehe Anhang G in ISO 5840-1). Um eine optimale anatomische Bewertung, Implantatposition und Funktionsbeurteilung sicherzustellen, können mehrere Bildgebungsverfahren [z. B. TEE, TTE, CT, MRI, Röntgen-Durchleuchtung, Positronen-Emissions-Tomographie (PET)] die Beurteilung verbessern und müssen, soweit anwendbar, angewendet werden. Bei der Durchführung dieser Bildgebungsverfahren sollten die jüngsten Bildgebungsrichtlinien beachtet werden, um die Qualität der Bilder sicherzustellen. Vor der Anmeldung müssen eine Klinikschulung und eine Zertifizierung in Zusammenarbeit mit dem unabhängigen Hauptlaboratorium durchgeführt werden (siehe Literaturhinweis [13]). Die Zeitpunkte für die im Rahmen der Nachuntersuchung erfolgende Bildgebung müssen festgelegt und begründet werden, und die Nachuntersuchung sollte lückenlos sein, wie im klinischen Prüfplan (en: clinical investigation plan, CIP) festgelegt.

Der CIP muss die Zielsetzungen der Studie eindeutig definieren und die Sicherheits- und Wirksamkeitsendpunkte festlegen (siehe Anhang J des vorliegenden Dokuments und Anhang L von ISO 5840-1). Der CIP muss die studienbezogenen unerwünschten Ereignisse, einschließlich der implantat- und/oder verfahrensbedingten unerwünschten Ereignisse, in Übereinstimmung mit Anhang J und den veröffentlichten Definitionen festlegen. Die Definitionen der Ergebnismaße sollten den in dieser Norm beschriebenen entsprechen, um die Vergleichbarkeit von Herzklappensystemen zu erlauben. Die Studiauslegung muss einen vorgegebenen Plan für die statistische Analyse und Erfolgskriterien (z.B. neue Implantate sollten Behandlungsstandards nicht unterlegen sein) umfassen.

Die Studien sollten Maßnahmen zur Verringerung des systematischen Fehlers auf ein Mindestmaß umfassen. Die Studien dürfen je nach Zweck der Beurteilung und/oder Technologie (neue Technologie im Vergleich zu Änderung an einem bewährten Implantat) unterschiedlich ausgelegt werden. Studienpopulationen müssen für die vorgesehenen Patientengruppen, die das Implantat nach dessen Markteinführung erhalten sollen, repräsentativ sein, einschließlich Ätiologie und Pathologie. Darüber hinaus müssen die Studien so ausgelegt sein, dass eine Erfassung sämtlicher im CIP festgelegten Informationen aus den Nachuntersuchungen für alle in die Studien aufgenommenen Probanden sichergestellt wird, sofern die Probanden nicht ihre Einwilligung für die Nachuntersuchung explizit zurückziehen. Bei Patienten, die ihre Einwilligung zurückziehen, enden die Nachuntersuchungen mit der Rücknahme der Einwilligung. In Abhängigkeit von den örtlichen gesetzlichen Anforderungen, dürfen jedoch weitere Nachuntersuchungen erfolgen.

Der Hersteller ist dafür verantwortlich, sicherzustellen, dass die angemessenen Informationen zusammengetragen werden. Die Studiauslegung muss den Zielen des CIP entsprechen. Für eine bestimmte Studie sollten der CIP und die Formulare zur Datenerhebung für alle (teilnehmenden) Einrichtungen und Untersuchenden einheitlich festgelegt werden.

Das studienbezogene Monitoring ist nach ISO 14155 durchzuführen. Um die Sicherheit der Patienten sicherzustellen, ist ein Monitoringplan für die Sicherheit aufzustellen. Die Aufsicht über die Studie muss durch einen unabhängigen Überwachungsausschuss für Datensicherheit (en: data safety monitoring board, DSMB) zur Bewertung der Patientensicherheit und CIP-Einhaltung erfolgen. Der Überwachungsausschuss hat das Recht, Empfehlungen für oder gegen die Fortsetzung einer Studie auszusprechen. Ein unabhängiger Ausschuss zur Adjudikation von klinischen Ereignissen muss zur Klassifizierung von Ereignissen gegen zuvor festgelegte Kriterien herangezogen werden. Bei Ergebnissen, bei denen eine Tendenz zu Schwankungen zwischen den Beobachtern bestehen kann, werden für (an mehreren Orten durchgeführte) Pilotphasenstudien Hauptlaboratorien empfohlen und für Zulassungsstudien gefordert.

Die Explantatanalyse ist ein wichtiger Teil der Implantatbewertung. Explantierte oder bei einer Autopsie erhaltene Implantate sollten von einem unabhängigen Herz-Kreislauf-Pathologen beurteilt werden. Die Ergebnisse der Analysen müssen entsprechend dem CIP berichtet werden, einschließlich Operations- oder Autopsieaufnahmen des Implantats in situ und nach dem Explantieren. Der CIP muss ein Pathologieprotokoll für das Explantat mit genauen Anweisungen für die Bewertung durch einen unabhängigen Herz(-Kreislauf)-Pathologen (einschließlich Operations- oder Autopsieaufnahmen) und Anweisungen für eine gegebenenfalls zweckmäßige Rückgabe des explantierten Implantats an den Hersteller enthalten. Wann immer dies möglich ist, muss das explantierte Produkt den angemessenen funktionsbezogenen, bildgebenden und histopathologischen Untersuchungen unterzogen werden. Bei Tod eines Probanden können wertvolle Informationen über implantierte Implantate durch eine Autopsie gewonnen werden; eine Autopsie sollte daher angestrebt werden, sofern die Möglichkeit dafür besteht.

Die folgenden Überlegungen betreffen Pilotphasenstudien:

- a) Pilotphasenstudien sind von Natur aus explorativ und erfordern möglicherweise keine vorgegebenen statistischen Hypothesen. Die belastbare Auswertung der Ergebnisse und deren Verallgemeinerbarkeit sind aufgrund der geringen Anzahl an Probanden und teilnehmenden klinischen Untersuchenden meistens beschränkt;

- b) das Verfahren zum Einholen der Einverständniserklärung muss die Probanden über den Pilotphasencharakter der Studie und andere Wahlmöglichkeiten, einschließlich zugelassener Implantate, informieren;
- c) Begrenzung der Aufnahmezeit (z. B. Bewertung der akuten Ergebnisse nach jedem Patienten und vor Behandlung des nächsten Patienten);
- d) für die Adjudikation von unerwünschten Ereignissen sollte ein Ausschuss für klinische Ereignisse (en: Clinical Events Committee, CEC) herangezogen werden;
- e) Die Aufsicht über die Studie muss durch einen Überwachungsausschuss für Datensicherheit (DSMB) oder einen unabhängigen medizinischen Gutachter erfolgen;
- f) erneute Bewertung des Risiko-Nutzen-Profiles auf Grundlage der Studienergebnisse.

7.4.3 Studienendpunkte

Die Wahl und die zeitliche Abstimmung der primären und sekundären Endpunkte müssen sich an den Studienzielvorgaben, der Krankheit, der Patientenpopulation, der Technologie, der medizinischen Behandlung nach der Operation (z. B. Behandlung von Herzinsuffizienz, antithrombotische Medikation) und den erwarteten Risiken orientieren. Die Endpunkte müssen die Sicherheit und Wirksamkeit, z. B. zeitbezogene Klappensicherheit, die Lebensqualität sowie den symptomatischen Zustand und Funktionszustand berücksichtigen. Bezüglich der jeweiligen Technologie sollten weitere tertiäre und beschreibende Endpunkte erwogen werden. In Anhang L von ISO 5840-1 sind für chirurgisch implantierte Herzklappensysteme weitere Empfehlungen für die Auswahl und die zeitliche Abstimmung der klinischen Prüfpunkte angeführt.

7.4.4 Ethische Erwägungen

Obwohl neuartige chirurgisch implantierte Herzklappensysteme vielleicht einer umfangreichen *In-vitro*-Prüfung durch Computersimulation und Implantation in Versuchstiere unterzogen wurden, sind Studien an Menschen unerlässlich, tragen jedoch ein beträchtliches Risiko für Patienten, insbesondere bei ersten Studien am Menschen. Kranke menschliche Herzen unterscheiden sich strukturell und funktionell von gesunden oder erkrankten Tierherzen. Des Weiteren unterliegen Untersuchende, die das Implantat implantieren, Lernprozessen. Selbst bei bereits erfolgreicher Implantation ähnlicher Implantate könnten Unterschiede bezüglich Zugangsweg, Entfaltung und/oder Verankerungstechniken unvorhersehbare Gefährdungen mit sich bringen.

Die Wahl der Patienten, die die ersten Implantate einer neuartigen Technologie erhalten, nimmt sowohl Hersteller als auch Untersuchende in die Verantwortung und wirft wichtige ethische Fragen auf. Die Wahl objektiver und qualifizierter Untersuchender, die das neue Implantat implantieren werden, ist genauso wichtig. Relevante Leitlinien bezüglich Interessenkonflikten wurden von Aufsichtsbehörden oder anderen Organisationen bereitgestellt (siehe Literaturhinweis [12]). Die Hersteller dürfen der Einrichtung oder den Untersuchenden keine finanziellen Anreize für das Implantieren des Produkts bieten. Eine Entschädigung der Patienten für die Kosten der Teilnahme an der klinischen Prüfung muss auf eine angemessene Summe beschränkt werden, die auf nationalen Bestimmungen beruht und ISO 14155 entspricht, und darf nicht so hoch sein, dass Patienten dazu ermutigt werden, teilzunehmen.

Bezüglich weiterer Einzelheiten zu Überlegungen hinsichtlich der Auswahl der Prüforte und Untersuchenden siehe auch 7.4.5. Sowohl für Pilotphasenstudien als auch Zulassungsstudien muss eine Genehmigung von der Ethikkommission bzw. institutionellen Prüfungskommission (en: Institutional Review Board, IRB) eingeholt werden.

7.4.5 Zulassungsstudien: Verteilung der Probanden und Untersuchenden

Klinische Prüfungen müssen in Einrichtungen mit angemessener Ausstattung, Fallzahl und Fallzusammensetzung (Case-Mix) und von Untersuchenden mit angemessener Erfahrung, Qualifikation und Schulung durchgeführt werden. Klinische Prüfungen müssen so ausgelegt sein, dass sie ausreichend Probanden, Untersuchende und Einrichtungen umfassen, um repräsentativ für die vorgesehenen Patienten- und Anwenderpopulationen zu sein. Die Auslegung sollte die Berücksichtigung von und die Begründung für Aspekte(n) wie Ätiologie der Krankheit, Schweregrad der Krankheit, Geschlecht, Alter (z. B. Erwachsene, Kinder) und gegebenenfalls andere spezielle Patientenpopulationen einschließen. Die Prüforten sollten so ausgewählt werden, dass eine ausreichende Patientenaufnahme sichergestellt ist, um der Verteilung der klinischen Erfahrung und des Umgangs mit dem Implantat Rechnung zu tragen und gleichzeitig einen vernünftigen Lernprozess zuzulassen. In die Berücksichtigung und Begründung sollten auch jegliche erwarteten Unterschiede in den Behandlungsstandards und Patientenergebnissen einfließen, die auf der geographischen Verteilung der Patienten- oder Anwenderpopulationen beruhen. Der CIP muss die geplante Anzahl an Einrichtungen (einschließlich geographischer Verteilung), die Mindest- und Höchstanzahl der in jedem Prüfzentrum einzubeziehenden Probanden, die Höchstanzahl an Untersuchenden je Einrichtung sowie die Ziel-Patientenpopulation festlegen und begründen.

Zu den für die Auswahl der Prüforten und Untersuchenden relevanten Kriterien sollten gehören:

Prüforten:

- a) geeignete Verteilung der Prüforten;
- b) Zugang zur definierten Patientenpopulation;
- c) Vorhandensein einer lokalen oder zentralen institutionellen Prüfungskommission (IRB)/Ethikkommission (EC);
- d) qualifizierte Prüfzentren, die den Leitlinien für die Anforderungen an Prüfer und Einrichtungen entsprechen;
- e) fachgerechte Bildgebung mit anerkannten Prüfern und Einrichtungen (siehe auch Anhang G in ISO 5840-1);
- f) zuständiger Studienkoordinator und anderes administratives Personal, das mit der Datenerhebung und Koordination der Studie befasst ist;
- g) angemessene Ressourcen (z. B. Ausstattung und Geräte, Sicherheit und Lagerung, Arbeitsraum für Überwachungs- und weitere Geräte);
- h) Übereinstimmung mit der guten klinischen Praxis (en: Good Clinical Practice, GCP), einschließlich, aber nicht beschränkt auf: Genehmigung von der Aufsichtsbehörde und IRB/EC vor Studienbeginn; ordnungsgemäße Einwilligung aller Forschungsprobanden; CIP-Einhaltung mit ordnungsgemäßer Genehmigung oder Dokumentation jeglicher Abweichung; sachgemäße Berichterstattung unerwünschter Ereignisse; und adäquater Verwendungsnachweis für das Implantat;
- i) Erfahrung mit klinischen Prüfungen;
- j) akzeptable Ergebnisse vorausgegangener regulärer Inspektionen.

Klinische Prüfer:

- a) Qualifikationen durch Ausbildung, Schulung (durch Hersteller oder medizinische Experten), einschlägige Erfahrung und Einhaltung aller geltenden gesetzlichen Anforderungen;
- b) Motivation für die fortlaufende Patientenrekrutierung und für die Ausführung sorgfältiger Langzeit-Nachuntersuchungen;
- c) bisherige Sachkenntnisse über die klinische Forschung;
- d) Vermeidung von konkurrierenden Studien (z. B. Vermeidung von Auswahlverzerrungen (Selection Bias) und Channeling Bias);
- e) Minimierung potenzieller Interessenkonflikte. Bei Bestehen erheblicher Interessenkonflikte mit dem Hersteller müssen derartige Konflikte bewältigt werden, was die Erwägung des Heranziehens eines Arztes ohne Interessenkonflikte für die Patientenrekrutierung, Einverständniserklärung und Berichterstattung (siehe Literaturhinweise [10] und [12]) einschließen sollte (aber nicht darauf beschränkt sein muss).

7.4.6 Statistische Überlegungen, einschließlich Stichprobenumfang und Studiendauer

7.4.6.1 Allgemeines

Der Hersteller ist dafür verantwortlich, die jeweils angewendeten spezifischen statistischen Verfahren auszuwählen und zu begründen. Der Umfang, der Geltungsbereich und die Auslegung der klinischen Prüfung müssen auf Folgendem beruhen:

1. der vorgesehenen Verwendung des Implantats;
2. den Ergebnissen der Risikoanalyse;
3. den zu bewertenden Maßen; und
4. den erwarteten klinischen Ergebnissen.

Bei Zulassungsstudien (einarmlig oder gleichzeitige Kontrolle) muss der Stichprobenumfang begründet werden und ausreichend sein, um eine Beurteilung der sicherheits- und leistungs- oder wirksamkeitsbezogenen Studienendpunkte des chirurgisch implantierten Herzklappensystems in den vorgesehenen Populationen zu erlauben. Zum Berechnen des minimalen Stichprobenumfangs mit vorheriger Festlegung einer angemessenen Fehlerquote vom Typ 1 und statistischen Aussagekraft müssen genormte statistische Verfahren angewendet werden. Der Stichprobenumfang muss auch die Behandlungsstandards und die verfügbaren Sicherheits- und Leistungs- oder Wirksamkeitsdaten (einschließlich Daten, die nach der Markteinführung erhalten wurden, und veröffentlichter Daten) zu relevanten Therapien mit ähnlicher vorgesehener Verwendung berücksichtigen.

Neben den vorstehend festgelegten Anforderungen muss der CIP die Gesamtdauer der Studie festlegen, einschließlich der Langzeitnachuntersuchung, die möglicherweise nach der Markteinführung fortgesetzt wird (siehe auch 7.4.9.6). Die Studiendauer muss auf Grundlage der spezifischen, durch die Risikobeurteilung bestimmten Zwecke der Studie, der vorgesehenen Anwendung, der gemessenen Ergebnisse und, sofern zutreffend, der Art der Implantatmodifizierung festgelegt werden. Die vorgesehene Anwendung schließt die Erkrankung und Population, für die das Implantat bestimmt ist, ein, wobei die erwartete Überlebensdauer in einer derartigen Population ohne das betreffende Implantat und das Überleben bei Patienten, die mit einem verfügbaren Vergleichsprodukt behandelt wurden, zu berücksichtigen sind.

7.4.6.2 Objektive Leistungskriterien für bewährte Implantatdesigns

Die Anwendung von objektiven Leistungskriterien (OPC) ist das empfohlene Verfahren für die statistische Auswertung der für die unerwünschten Ereignisse vorliegenden Daten bei neuen Implantaten, die auf bewährten Implantatdesigns beruhen (siehe Anhang I).

Der Stichprobenumfang sollte ausreichen, um die Beurteilung der klinischen Leistung des chirurgisch implantierten Herzklappenersatzes zu ermöglichen sowie auch das damit zusammenhängende Risiko zu quantifizieren. Für jede Klappenposition sind mindestens 150 Patienten erforderlich, von denen jeder mindestens 1 Jahr untersucht werden soll (dabei wird jeder vor Ablauf eines Jahres auftretende Todesfall erfasst und in die einjährige Nachuntersuchungsanalyse einbezogen). Sofern dies für die Studienziele angemessen ist, sollten genormte statistische Verfahren angewendet werden, um den Mindest-Stichprobenumfang mit vorheriger Festlegung der Fehlerquote vom Typ 1, die statistische Aussagekraft und die festzustellenden Ausmaße der Auswirkungen zu berechnen (siehe Anhang I).

In der Arbeitsvorschrift muss die Dauer der Studie festgelegt sein. Es müssen mindestens 400 Patienten-Nachuntersuchungsjahre für jede Klappenposition (z. B. Aorten- oder Mitralklappe) oder 800 Patienten-Nachuntersuchungsjahre bei einer in nur einer Lage einzusetzenden Herzklappe vorliegen, um später auftretende unerwünschte Ereignisse (z. B. Thromboembolie, Implantatembolie, Blutung und infektiöse Endokarditis) zu beurteilen. Das Kriterium für Patientenjahre kann durch weitere, vor der Markteinführung erfolgende Nachuntersuchung der 150 Patienten über das eine Jahr hinaus oder durch Aufnahme zusätzlicher Patienten in die Studie erfüllt werden. Alle Implantate sind zu analysieren, einschließlich der Patienten, die innerhalb des ersten Jahres sterben, und einschließlich der Untersuchungszentren mit einer Beteiligung unterhalb des vorgesehenen Minimums.

Bei Verwendung bewährter Implantate in unüblicheren Patientenpopulationen (z. B. pädiatrisch, Erwachsene mit angeborener Herzfehlern) können andere statistische Überlegungen zutreffen und müssen definiert und begründet werden.

7.4.6.3 Studienauslegungen für neuartige Implantate

Neuartige Implantate umfassen Implantate mit Eigenschaften (z. B. Werkstoffe, Strömungsverläufe), die noch nicht klinisch bewertet wurden. Zur Minimierung des systematischen Fehlers darf eine prospektive randomisierte kontrollierte Studie in Betracht gezogen werden, bei der je nach Zweckmäßigkeit Überlegenheit oder Nicht-Unterlegenheit beurteilt wird. In Abhängigkeit vom Geltungsbereich und von den Zielsetzungen der klinischen Prüfung können andere Auslegungen angemessen sein.

In der Arbeitsvorschrift muss die Dauer der Studie festgelegt sein, einschließlich der anschließenden Nachuntersuchungsabstände und der Gesamtanzahl an Patientenjahren unter Berücksichtigung von Anhang I. Die Dauer hängt von der Risikobewertung, der vorgesehenen Anwendung und, sofern maßgeblich, der Art der am Implantat vorgenommenen Änderung ab.

Die Entscheidung für die Verwendung eines Medizinprodukts im Rahmen eines bestimmten klinischen Verfahrens erfordert die Abwägung der Restrisiken gegenüber dem erwarteten Nutzen des Verfahrens im Vergleich zu den Risiken und dem erwarteten Nutzen alternativer Verfahren (siehe ISO 14971). Wenn ein vergleichbares Implantat auf dem Markt ist, darf die Kontrolle der Studie das vergleichbare Implantat oder ein anderes aktives Vergleichsprodukt, z. B. nicht-chirurgische Therapie, sein. Ist kein vergleichbares Implantat auf dem Markt, sollte eine Randomisierung gegen ein angemessenes aktives Vergleichsprodukt angewendet werden. Kommt bei der Studie eine Auslegung der Nicht-Unterlegenheit zum Einsatz, sollte die Nicht-Unterlegenheitsgrenze begründet werden und, soweit möglich, auf früheren Daten zu vergleichbaren Implantaten beruhen.

7.4.7 Patientenauswahlkriterien

Die Aufnahme- und Ausschlusskriterien für die Patientenauswahl müssen eindeutig definiert werden. Die vorgesehene Patientenpopulation muss festgelegt werden, und jegliche hervorstechenden Unterschiede zwischen der vorgesehenen Population und der untersuchten Population müssen gerechtfertigt werden. Die Studie sollte nur Patienten umfassen, die bereit und in der Lage sind, die Nachuntersuchungsanforderungen zu erfüllen.

Die folgenden Aspekte sollten bei der Erarbeitung der Aufnahme- und Ausschlusskriterien berücksichtigt werden, um sicherzustellen, dass der erwartete Nutzen der Behandlung die Risiken für die Probanden überwiegt:

- a) patienten-demographische Daten (z. B. Alter, Geschlecht);
- b) Ätiologie der Krankheit (z. B. Stenose, primäre oder sekundäre Regurgitation);
- c) Schweregrad der Herzklappenerkrankung;
- d) symptomatische versus asymptomatische Patienten;
- e) vorhergesagtes Risiko für operative Morbidität oder Mortalität (z. B. STS Score, EuroSCORE II);
- f) komorbide Bedingungen (z. B. MI, andere Herzklappenerkrankungen, Koronarerkrankung oder periphere Gefäßkrankheit, Vorhofseptumdefekt, offenes Foramen ovale, frühere infektiöse Endokarditis, rheumatische Herzerkrankung, degenerative neurologische Erkrankungen, Gebrechlichkeit, frühere Eingriffe am Herzen, früherer Schlaganfall oder systemische Embolien, chronische Nierenkrankheit, hämatologische Erkrankungen, chronische Lungenkrankheit);
- g) Ventrikelfunktion und Herzkammergröße (z. B. Auswurffraktion, systolische/diastolische Dimension oder Volumina);
- h) hämodynamische Stabilität (z. B. mechanische Kreislaufunterstützungssysteme, inotrope Unterstützung);
- i) chirurgischer Status (z. B. elektiv, dringend, Notfall, Rettung (Salvage));
- j) Toleranz bezüglich prozeduralen/postprozeduralen Antikoagulations- oder Antithrombozyten-Behandlungsvorgaben;
- k) Lebenserwartung;
- l) implantat-/verfahrensspezifische anatomische Betrachtungen (z. B. Klappengröße, Verkalkung, angeborene Anomalien, Bedingungen an der Zugangsstelle, Stelle für die Implantatpositionierung, Toleranzvermögen hinsichtlich TEE);
- m) potenzielle Nichtübereinstimmung mit Prothesen von Patienten;
- n) Zugang zu hinreichender Nachbehandlung (alle Arten von Physiotherapie und medikamentöser Therapie)

7.4.8 Verhinderung von Herzklappenthrombose

Der zum Verhindern von Herzklappenthrombose und thromboembolischen Komplikationen angewendete Ansatz muss im CIP dokumentiert und auf dem Prüfbogen (en: Case Report Form, CRF).

7.4.9 Anforderungen an die klinischen Daten

7.4.9.1 Allgemeines

Klinische Daten, einschließlich unerwünschter Ereignisse, sind für alle an der Studie teilnehmenden Probanden entsprechend den Anforderungen nach ISO 14155 aufzuzeichnen. Hinsichtlich der Erfassung und Analyse von am Prüfort erfassten Daten im Vergleich zu den im Hauptlaboratorium beurteilten Daten sollten Überlegungen angestellt und eine hinreichende Begründung angegeben werden.

7.4.9.2 Basisdaten

Die folgenden Daten müssen erfasst werden:

- a) demographische Daten (z. B. Alter, Geschlecht);
- b) Basisinformationen (z. B. Gewicht, Körpergröße, Blutdruck);
- c) Begleiterkrankungen (z. B. Leber-, Nieren- und Lungenerkrankungen, Substanzmissbrauch, frühere und gegenwärtige Rauchgewohnheiten, Diabetes, Bluthochdruck, Hypercholesterinämie);
- d) kardiovaskuläre Diagnose (z. B. Klappenläsion und deren Ätiologie) und kardiovaskuläre Begleiterkrankheiten (z. B. Herzinsuffizienz, Kardiomyopathie, Aneurysma, Hirngefäßerkrankung, periphere Gefäßkrankheit, Koronarerkrankung, Endokarditis-Anamnese, Thromboembolie-Anamnese, frühere Myokardinfarkte) sowie Herzrhythmus;
- e) funktionelle Klasse nach der Definition der New York Heart Association (NYHA) und der relevante Risikoscore der Gesellschaft für Thoraxchirurgen (Society of Thoracic Surgeons Predicted Risk of Mortality, STS-PROM) bzw. EuroSCORE II (European System for Cardiac Operative Risk Evaluation) oder beide (der STS-Score wird für alle Probanden empfohlen). weiterhin sollten Gebrechlichkeit und Lebensqualitätsindikatoren und/oder Belastungstoleranztests in Betracht gezogen werden;
- f) frühere relevante Eingriffe (z. B. Koronararterien-Bypass, Angioplastie der Koronararterien, perkutane Valvuloplastie [und deren Position], operative Valvuloplastie [und deren Position], Herzklappenreparatur [und deren Position], frühere Herzklappenimplantation [Art, Größe und Position], Aortenwurzelrekonstruktion, Eingriffe an peripheren Gefäßen);
- g) echokardiographische und andere relevante abbildungsbezogene Daten zur Bereitstellung von Informationen zur kardialen Hämodynamik, Geometrie und Funktion (z. B. Ventrikelfunktion), zur Charakterisierung der erkrankten Herzklappe oder eines Prothesenversagens bzw. einer misslungenen Reparatur und zur Beurteilung der Implantationsstelle und der Ringgröße (siehe Anhang G von ISO 5840-1);
- h) abbildungsbezogene Daten für die Beurteilung des Zugangs und des Einführzugangsweges, sofern relevant;
- i) Bluttests zur Beurteilung des Leber-, Herz- und Nierenstatus, einschließlich des hämatologischen/Gerinnungsprofils.

Wenn ein Teil der vorstehend genannten Daten als nicht maßgeblich erachtet wird, muss eine Begründung gegeben werden.

7.4.9.3 Periprozedurale Daten

Die folgenden Daten müssen erfasst werden:

- a) Name des/der Chirurgen;
- b) Anwendungsdauer (z. B. Eingriffsraum-Eintritts-/Austrittszeit, Zugangsstellen-Eintritts-/Austrittszeit, Länge des Krankenhausaufenthalts);
- c) Datum/Zeit der Operation;
- d) medikamentöse Behandlungen, einschließlich Anfangs-/Abbruchdatum, Dosierung, Änderungen, Begründung der Änderung (z. B. antithrombotische Behandlung, inotrope Mittel, Antibiotikaprophylaxe);
- e) Liste der verwendeten Überwachungsgeräte (z. B. arterielle Linie, Pulmonalarterienkatheter, Pulsoximetrie);
- f) mechanische Kreislaufunterstützungssysteme (z. B. vor, während, nach dem Eingriff) und zugehörige Parameter (z. B. ACT, Körperkerntemperatur, Herz-Lungen-Maschinen(HLM)-Zeit, inotrope Unterstützung, Herzstillstandsdauer);
- g) Bildgebungsverfahren (z. B. Röntgen-Durchleuchtung, TEE, TTE, CT);
- h) jegliche Änderungen gegenüber der ursprünglichen Diagnose;
- i) chirurgisch implantiertes Herzklappensystem (z. B. Typ, Modelle, Größen und Seriennummern);
- j) jegliche Begleiteingriffe oder -verfahren (z. B. koronare Revaskularisation);
- k) Elemente des Verfahrens, einschließlich jeglicher vorgenommener begleitender Verfahren;
- l) Zugangsstelle und -methode (z. B. Sternotomie, Thorakotomie);
- m) Beurteilung der Implantationsstelle und der Ringgröße oder sonstige für den Patienten relevante größenbezogene Maße;
- n) Implantposition (z. B. aortal, mitral, pulmonal, trikuspidal) und anatomische Implantposition in Bezug zum Ring (z. B. intraanulär, supraanulär; siehe Bild 1);
- o) Nahttechnik (z. B. fortlaufend, Einzelstichnaht, Verwendung von Tupfern), sofern zutreffen;
- p) Größe, Typ, Implantationsdatum und Versagensmodus einer zuvor implantierten Prothese;
- q) prozedurale Komplikationen, einschließlich akuter Eingriffe;
- r) Bewertung der Funktion der chirurgisch implantierten Herzklappe und Klappen­geometrie durch Echokardiographie und/oder weitere relevante bildgebende und hämodynamische Verfahren entsprechend der Definition im CIP. Dabei sollten mindestens der Druckgradient und der Regurgitationsgrad dokumentiert werden.

Wenn ein Teil der vorstehend genannten Daten als nicht maßgeblich erachtet wird, muss eine Begründung gegeben werden.

7.4.9.4 Katamnestische Daten

Die katamnestischen Daten sind nach 30 Tagen, zu mindestens einem bestimmten Zeitpunkt zwischen 3 und 6 Monaten nach der Implantation, nach einem Jahr und danach mindestens jährlich zu erfassen, bis die Untersuchung abgeschlossen ist, wie im CIP festgelegt. Eine ärztliche Untersuchung der Patienten wird empfohlen. Sofern nicht eine angemessene Risikoanalyse ein längeres Intervall rechtfertigt, sollten die folgenden Bewertungen bei allen katamnestischen Beurteilungen durchgeführt werden. In Abhängigkeit von der Untersuchungsauslegung können zusätzliche Datenerfassungszeiten angebracht sein.

ANMERKUNG Zusätzliche Abstände der Nachuntersuchungen können geeignet sein, um eine frühzeitige oder langfristig auftretende strukturelle Fehlfunktion der Klappe oder nichtstrukturelle Fehlfunktion zu erfassen.

Die folgenden Daten müssen erfasst werden:

- a) Datum, Art (Besuch, Telefonat), Standort und Art der medizinischen Fachkraft, die die Nachuntersuchung durchführt (z. B. Prüfer, Primärarzt, Schwester);
- b) Ergebnisse der ärztlichen Untersuchung, einschließlich spezifischer Parameter, die zu berichten sind;
- c) funktionelle Klasse nach der Definition der New York Heart Association und gesundheitsbezogene(r) Lebensqualitätsindikator(en);
- d) funktionelle Beurteilung (z. B. 6-min-Lauftest, VO_2 -Spitzenwert);
- e) Implantatbeurteilung (z. B. strukturelle Unversehrtheit, jegliche Thrombusablagerung usw.); siehe Anhang J. Bei Pilot- und Zulassungsstudien zu chirurgisch implantierten Mitralklappen muss eine TEE-Untersuchung an allen Patienten innerhalb der ersten 3 Monate durchgeführt werden;
- f) hämodynamische Bewertung mit Doppler-Echokardiographie oder einem anderen relevanten Verfahren (das gewählte Verfahren sollte bei nachfolgenden Studien einheitlich sein, siehe Anhang G von ISO 5840-1);
- g) Abnormitäten von Herzfrequenz, Herzrhythmus und Reizleitung;
- h) Prüfungen auf Hämolyse (z. B. freies Hämoglobin im Plasma). Weitere Bluttests können angezeigt sein.
- i) Status und Dauer der Therapie mit Antikoagulantien und/oder Thrombozytenaggregationshemmern (z. B. INR-Anamnese);
- j) Herz-Kreislauf-Medikamente (z. B. Medikamente für Herzinsuffizienz, antithrombotische Behandlung und Herzrhythmusstörungen), einschließlich Anfangs-/Abbruchdatum, Dosierung, Änderungen, Begründung der Änderung. Es wird empfohlen, diese Informationen auch für andere Medikamente zu erfassen;
- k) unerwünschte Ereignisse nach Anhang J;
- l) Begleittherapien, die Herzunterstützung und die Notwendigkeit der Herzstimulation umfassen können;
- m) Datum und Grund eines erneuten Eingriffs;
- n) Todesdatum und Todesursache;
- o) Explantatanalyse und Autopsiebericht, falls durchgeführt. Der Autopsiebericht muss jedes Anzeichen eines auf Thromboembolie beruhenden Organschadens enthalten.

Wenn ein Teil der vorstehend genannten Daten als nicht maßgeblich erachtet wird, muss eine Begründung gegeben werden.

7.4.9.5 Analyse und Berichterstattung (Dokumentation) zur klinische Prüfung

Der Bericht über die klinische Prüfung muss ISO 14155 entsprechen. Der Bericht zur klinischen Prüfung muss Angaben zu allen Probanden umfassen, bei denen eine Implantation geplant war (d. h. die „Intent-to-Treat“-Population). Bei randomisierten Studien müssen die Gruppen alle randomisierten Probanden umfassen, auch die, die kein Implantat erhalten haben. Bei den Patienten, die das Implantat erhalten haben, müssen zusätzliche Analysen durchgeführt werden (siehe auch Anhang J des vorliegenden Dokuments, Anhang G in ISO 5840-1 und Anhang L in ISO 5840-1). Für diejenigen, die randomisiert wurden, aber kein Implantat erhalten haben, muss eine Begründung gegeben werden.

Klinische Prüfungen müssen zu Beginn auf den einschlägigen Webseiten für klinische Studien registriert werden, auf denen auch die nachfolgenden Ergebnisse anzugeben sind, einschließlich der Offenlegung von positiven und negativen Ergebnissen. Sowohl bei Studien vor dem Inverkehrbringen als auch Studien nach dem Inverkehrbringen müssen folgende Prinzipien eingehalten werden:

- a) Berichte müssen die prozentuale Vollzähligkeit, die Gründe für nicht an den Nachuntersuchungen teilnehmende Patienten und die Gesamtanzahl an Nachuntersuchungs-Patientenjahren angegeben, um Berechnungen der linearisierten Raten für unerwünschte Ereignisse zu erlauben;
- b) wenn während der Nachuntersuchung Untersuchungen durchgeführt wurden (z. B. Echokardiographie), muss die Prozentzahl der dabei untersuchten Patienten angegeben werden und wie sie ausgewählt wurden;
- c) es muss versucht werden, die Todesursache zu ermitteln, was die Kontaktaufnahme zu lokalen Ärzten einschließt, wenn der Patient andernorts verstarb, um Einzelheiten zu jeglichen kurz vor dem Tod durchgeführten Untersuchungen sowie Autopsiedaten und Explantationsdaten, sofern verfügbar, zu erhalten. Auf nationale Gesundheitsfürsorge-Datenbanken zu setzen, um lediglich das Auftreten des Todesfalls einzutragen, ist unzureichend. Ein hoher Prozentsatz an unbekannten Todesursachen kann Verdacht bezüglich implantatbezogener Todesfälle erregen.

7.4.9.6 Klinische Nachuntersuchung nach der Markteinführung

Eine längere Nachuntersuchung nach der Markteinführung ist wesentlich, um Langzeitdaten über seltenere oder unvorhersehbare unerwünschte Ereignisse, zeitbezogene unerwünschte Ereignisse (z. B. strukturelle Verschlechterung, nachteilige Auswirkungen auf die Herzanatomie) und das Langzeit-Leistungsverhalten zu erfassen.

Die in die klinischen Prüfungen vor dem Inverkehrbringen eingebundene ursprüngliche Patientengruppe muss im Rahmen der Prüfung nach dem Inverkehrbringen weiter untersucht werden. Diese Patienten stellen die beste Quelle für gültige Langzeitdaten dar, weil sie in den vor- und postoperativen Zeitspannen umfassend untersucht und vollständig dokumentiert worden sind und weil die Gesamtmortalitätsraten und Raten der unerwünschten Ereignisse berechnet werden können. Die Gründe für das Ausschließen einzelner Patienten von den Langzeit-Nachuntersuchungen müssen dokumentiert werden. Um eine längere Nachuntersuchung zu erleichtern und die Notwendigkeit einer erneuten Einwilligung der Patienten zu vermeiden, sollten zum Zeitpunkt der anfänglichen Einwilligung für die klinischen Prüfung Einverständniserklärungen eingeholt werden, die Einzelheiten zur geplanten Dauer der Nachuntersuchung in der Phase nach dem Inverkehrbringen enthalten.

Es muss eine weiterführende Nachuntersuchung für mindestens 10 Jahre nach der Implantation an der Patientengruppe der Zulassungsphase durchgeführt werden, deren Endpunkte auf Grundlage der Risiko-beurteilung und der für das Implantat erhobenen Ansprüche bestimmt worden sind. Bei der 10-jährigen Postimplantationsstudie sollten Sicherheits-, Leistungs- und Wirksamkeitsdaten zusammengetragen werden (z. B. Todesfall, Todesursache, Schlaganfall, Thromboembolie, Lebensqualität, erneuter Herzklappeneingriff).

In bestimmten Situationen ist eine 10-jährige Nachuntersuchung möglicherweise nicht durchführbar (z. B. Hochrisikopatienten, ältere Menschen), und die Nachuntersuchungsdauer muss in diesen Fällen gerechtfertigt werden.

Über die anfängliche Patientengruppe der Zulassungsphase hinaus kann es angemessen sein, klinische Daten von zusätzlichen Anwendern und Patienten einzuholen, die für die reale klinische Situation repräsentativ sind. Dies muss mit Patienten erfolgen, die prospektiv in eine klinische Nachuntersuchung nach der Markteinführung (en: post-market clinical follow-up, PMCF) aufgenommen wurden, und nach einem Verfahren, bei dem der systematische Fehler der Patientenauswahl auf ein Mindestmaß verringert wird.

Die Nachuntersuchung sollte so lückenlos wie möglich sein und retrospektive Selbsteinschätzungen vermeiden, und die Berichte sollten die Nachuntersuchungsjahre enthalten, damit die Raten der unerwünschten Ereignisse berechnen werden können, um Nachweise zu erbringen, die für die sachkundige klinische und behördliche Entscheidungsfindung benötigt werden. Wenn sich für die klinische Nachuntersuchung nach der Markteinführung auf Daten aus individuellen Registern gestützt werden muss, sollte eine unabhängige Verifizierung erfolgen, dass alle aufeinander folgenden Patienten eingetragen sind und die gleiche Art Nachuntersuchung bekommen. Registerdaten müssen regelmäßig überprüft werden, und es sollte auch ein Warnmechanismus vorhanden sein, um zusätzliche Sicherheitsprüfungen auf Grundlage zuvor festgelegter Kriterien auszulösen.

Die Patientengruppen für die Untersuchungen vor der Markteinführung und nach der Markteinführung müssen getrennt und zusammengefasst ausgewertet und dokumentiert werden.

Die folgenden Prinzipien der Langzeit-Nachuntersuchung nach der Markteinführung gelten für die Patientengruppen der Untersuchungen vor der Markteinführung, alle zusätzlichen, in eine PMCF-Studie aufgenommenen Patienten und die Patienten in Registern:

- a) es muss ein gemeinsamer CIP umgesetzt werden, um eine korrekte und vollständige Nachuntersuchung sicherzustellen, was bei der Identifizierung sämtlicher unerwünschter Ereignisse und der Wirksamkeit des Implantats äußerst wichtig ist;
- b) es muss eine Angabe der prozentualen Vollständigkeit der Nachuntersuchungen bereitgestellt werden;
- c) die Nachuntersuchungen müssen prospektiv in regelmäßigen, zuvor festgelegten Abständen erfolgen, möglichst von Angesicht zu Angesicht und vorzugsweise mit einem unabhängigen Arzt, anstatt telefonisch oder mittels Fragebogen per Post oder E-Mail.
- d) die Nachuntersuchungen müssen eine ärztliche Untersuchung des Patienten, sofern möglich, und jegliche relevanten klinischen Beurteilungen einschließen. Es muss eine strukturierte Arbeitsvorschrift für die Bildgebung ausgeführt werden. Der Prozentsatz (der Patienten) jedes Nachuntersuchungsverfahrens muss im abschließenden Bericht zur Nachuntersuchung nach der Markteinführung dokumentiert werden;
- e) Angaben zu Todesursachen sind besonders wichtig, wie in 7.4.9.5 betont.

Anhang A (informativ)

Beispiel einer Analyse der Gefährdungen bei chirurgisch implantiertem Herzklappenersatz

A.1 Gefährdungen, vorhersehbare Folge von Ereignissen, Gefährdungssituationen und zugehörige Schäden

Es liegt in der Verantwortung des Herstellers, eine umfassende Liste der Gefährdungen und zugehörigen Schäden für das chirurgisch implantierte Herzklappensystem zu erstellen. Der Hersteller sollte sowohl die indizierte Anwendung als auch die erwartete Anwendung seines Implantats (z. B. Einsatz an alternativen Positionen oder in nicht-indizierten Altersgruppen) berücksichtigen. Tabelle A.1 stellt ein Beispiel dar, dass den Zusammenhang zwischen potenziellen Gefährdungen, vorhersehbarer Folge von Ereignissen, Gefährdungssituationen und Schäden bei chirurgisch implantiertem Herzklappenersatz auf Grundlage des in ISO 14971 angegebenen Rahmens veranschaulichen soll. Das angeführte Beispiel soll nicht allumfassend sein.

Bezüglich neuartiger Designs, wird an dieser Stelle auch auf mögliche Versagensmodi und mögliche Bewertungsverfahren in der ISO 5840-3 verwiesen.

Tabelle A.1 — Beispiel bezüglich der Gefährdungen, vorhersehbaren Folge von Ereignissen, Gefährdungssituationen und zugehörigen Schäden bei chirurgisch implantiertem Herzklappenersatz

Gefährdung	Vorhersehbare Folge von Ereignissen	Gefährdungssituation	Schaden
Druckgradient während der Vorwärtsflussphase	Klappe zeigt schlechte Flügel-Kinematik nach der Implantation	Schlechte Flügel-Kinematik führt zu übermäßigem transvalulärem Gradienten	1. Dyspnoe 2. Herzversagen
Flügelüberlappung während der Regurgitationsphase	Klappe zeigt unzureichende Flügelüberlappung nach der Implantation	Unzureichende Flügelüberlappung führt zu übermäßiger transvalulärer Regurgitation	1. Dyspnoe 2. Herzversagen 3. Hämolyse
Implantationsfehler	Unbeabsichtigter Flügelkontakt mit natürlichen anatomischen Strukturen nach der Implantation	Behinderte Flügelbeweglichkeit erzeugt einen Klappenbereich, der nicht wirksam ausgewaschen werden kann, was zu Thrombusbildung führt	1. Thromboembolie-Ereignisse 2. Herzversagen
		Behinderte Flügelbeweglichkeit führt zu übermäßigem transvalulärem Gradienten	1. Dyspnoe 2. Herzversagen
	Klappe von zu geringer Größe implantiert	Patientenprothesen-Fehl-anpassung führt zu übermäßigem transvalulärem Gradienten	1. Dyspnoe 2. Herzversagen
	Unzureichende Anzahl an Nähten über den Nahtringumfang	Nahtring-Dehiszenz vom Ring führt zu paravalvulärer Leckage oder übermäßigem Gradienten	1. Dyspnoe 2. Herzversagen 3. Hämolyse