E DIN EN ISO 10993-4:2026-08 (D/E)

Erscheinungsdatum: 2026-06-26

Biologische Beurteilung von Medizinprodukten - Teil 4: Auswahl von Prüfungen zur Wechselwirkung mit Blut (ISO/DIS 10993-4:2026); Deutsche und Englische Fassung prEN ISO 10993-4:2026

Biological evaluation of medical devices - Part 4: Selection of tests for interactions with blood (ISO/DIS 10993-4:2026); German and English version prEN ISO 10993-4:2026

Inhalt

Seite

Europäisches Vorwort **8**

Anhang ZA (informativ) Zusammenhang zwischen dieser Europäischen Norm und den grundlegenden Sicherheits- und Leistungsanforderungen der abzudeckenden Verordnung (EU) 2017/745 ..... **9**

Vorwort **12**

Einleitung **14**

1 Anwendungsbereich **15**

2 Normative Verweisungen **15**

3 Begriffe **15**

4 Abkürzungen **18**

5 Arten der Medizinprodukte mit Blutkontakt (nach der Kategorisierung in ISO 10993-1) **20**
5.1 Medizinprodukte ohne Blutkontakt **20**
5.2 Produkte, die von außen mit dem Körperinneren in Kontakt kommen **20**
5.2.1 Allgemeines **20**
5.2.2 Produkte, die von außen indirekt mit Blut in Kontakt kommen **20**
5.2.3 Produkte, die von außen mit dem Körperinneren in Kontakt kommen und mit dem zirkulierenden Blut in direktem Kontakt stehen **20**
5.3 Implantierbare Produkte **21**

6 Charakterisierung der Wechselwirkungen mit Blut **21**
6.1 Allgemeine Anforderungen **21**
6.2 Kategorien der Prüfungen und der Wechselwirkungen mit Blut **32**
6.2.1 Empfohlene Prüfungen auf Wechselwirkungen von Produkten mit Blut **32**
6.2.2 Kriterien für bestanden/nicht bestanden **34**
6.2.3 Produkte ohne Blutkontakt **34**
6.2.4 Produkte, die von außen mit dem Körperinneren in Kontakt kommen, und implantierbare Produkte **34**
6.2.5 Einschränkungen **34**
6.3 Prüfungsarten **34**
6.3.1 In-vitro-Prüfungen **34**
6.3.2 *Ex-vivo*-Prüfungen **35**
6.3.3 In-vivo-Prüfungen **35**

Anhang A (informativ) Präklinische Beurteilung von Produkten für das Herz-Kreislauf-System und kardiovaskulären Prothesen **37**
A.1 Allgemeine Überlegungen **37**
A.1.1 Hintergrundinformationen **37**
A.1.2 Einteilung **37**
A.1.3 Vorteile und Grenzen von Tiermodellen **38**

A.1.4 Vorteile und Grenzen von *In-vitro*-Modellen ... 38
A.1.5 Untersuchungsvorschriften für Tierversuche ... 40
A.2 Kanülen für den direkten vaskulären Zugang und für den indirekten Zugang ... 40
A.3 Katheter und Führungsdrähte ... 41
A.4 Extrakorporale Blutoxygenatoren, Hämodialyse-/Hämofiltrationsgeräte, Ausrüstung für Spender- und therapeutische Apherese und Produkte für die Adsorption bestimmter Substanzen aus dem Blut ... 41
A.5 Produkte zur Ventrikelunterstützung und vollständige künstliche Herzen ... 42
A.6 Herzklappenprothesen ... 42
A.7 Gefäßtransplantate ... 42
A.8 Vena-cava-inferior-Filter (IVC-Filter), Stents und mit Stents versehene Transplantate ... 43

Anhang B (informativ) Empfohlene Laboruntersuchungen — Prinzipien, wissenschaftliche Grundlage und Interpretation ... 44
B.1 Allgemeine Überlegungen ... 44
B.1.1 Hintergrundinformationen ... 44
B.1.2 Vergleich von In-vitro-, Ex-vivo- und In-vivo-Prüfungen ... 44
B.2 Thrombose ... 45
B.2.1 Übersichtsuntersuchungen — Entnahme und Untersuchung des Produkts und Autopsie distaler Organe ... 45
B.2.2 Prozentualer Verschlussgrad, von Thromben bedeckte Oberfläche und thrombenfreie Oberfläche ... 46
B.2.3 Lichtmikroskopie ... 46
B.2.4 Rasterelektronenmikroskopie (REM) ... 46
B.3 *In-vitro*-Blutverträglichkeit ... 47
B.3.1 Hämolyse — Prüfverfahren ... 47
B.3.2 Koagulation — Prüfverfahren ... 48
B.3.3 Thrombozyten — Prüfverfahren ... 51
B.3.4 Hämatologie — Prüfverfahren ... 53
B.3.5 Komplementsystem — Verfahren zur Prüfung auf C3a und SC5b-9 ... 54
B.4 Betrachtungen zur Methodik bei der Prüfung von Plasmafaktoren, die spezifisch für Koagulation, Thrombozyten- und Leukozytenaktivierung sowie Komplementaktivierung sind, unter Anwendung von ELISA (oder anderen gleichartigen Techniken) ... 55
B.4.1 Allgemeines ... 55
B.4.2 Allgemeine Testverfahren und Dokumentation ... 56
B.4.3 Anlagen ... 58

Anhang C (informativ) Thrombose — Verfahren zur *In-vivo*-Prüfung ... 59
C.1 Allgemeine Überlegungen ... 59
C.2 In-vivo-Implantationsuntersuchung des Endprodukts in einem präklinischen Tierversuch ... 59
C.3 In-vivo-Prüfungen auf Thrombogenität (NAVI- und AVI-Prüfung) ... 61

Anhang D (informativ) Hämatologie/Hämolyse — Prüfverfahren — Beurteilung der hämolytischen Eigenschaften von Medizinprodukten und Werkstoffen von Medizinprodukten ... 67
D.1 Allgemeine Überlegungen ... 67
D.2 Ursachen einer Hämolyse ... 67
D.2.1 Osmotischer Druck (durch osmotischen Druck bedingte Hämolyse) ... 67
D.2.2 Mechanische Kräfte (mechanisch bedingte Hämolyse) ... 67
D.2.3 Biochemische Faktoren (werkstoffbedingte Hämolyse) ... 69
D.3 Klinische Bedeutung der Hämolyse ... 69
D.3.1 Toxische Auswirkungen ... 69
D.3.2 Thrombose und Anämie ... 70
D.4 Festlegung einer Bewertung von bestanden/nicht bestanden hinsichtlich der Hämolyse ... 70
D.5 Hämolyseuntersuchung — Allgemeine Überlegungen ... 71
D.5.1 Verfahren ... 71
D.5.2 Konservierung von Blut und Blutbestandteilen ... 73
D.5.3 Schutz der Beschäftigten bei der Handhabung von Blut ... 74

D.5.4 Blutentnahme (Venenpunktion) ... 74
D.5.5 Wahl der Spezies ... 75
D.5.6 Beurteilung der Hämolyse — Kontakt mit Blut oder Blutbestandteilen in vitro, ex vivo und in vivo ... 75
D.5.7 Direkter Kontakt im Vergleich zu indirekten Verfahren ... 75

Anhang E (informativ) Komplement — Prüfverfahren ... 76
E.1 Hintergrundinformationen ... 76
E.2 Untersuchungen und Dokumentation der Komplementaktivierung (vorgeschlagen zur Berücksichtigung bei der Berichterstattung von Ergebnissen aus Komplementuntersuchungen für wissenschaftliche oder regulatorische Zwecke) ... 77
E.3 Betrachtungen zu Prüfverfahren der Komplementaktivierung ... 77

Anhang F (informativ) Weniger gebräuchliche Laborprüfungen ... 80
F.1 Allgemeines ... 80
F.2 Thrombose ... 81
F.2.1 Durchflussverringerung ... 81
F.2.2 Gravimetrische Analyse (Thrombusmasse) ... 81
F.2.3 Druckabfall beim Durchlaufen des Produkts ... 81
F.2.4 Analyse von adsorbierten Proteinen (über die Bindung von Antikörpern) ... 81
F.2.5 Bildgebende Techniken — Angiographie, intravaskulärer Ultraschall, Doppler-Ultraschall, CT und MRI ... 81
F.3 Koagulation ... 81
F.3.1 Untersuchung der Thrombinbildung unter Verwendung chromogener Substrate ... 81
F.3.2 Fibrinogen- und Fibrinabbauprodukte (FDP) ... 81
F.3.3 D-Dimer ... 82
F.4 Thrombozyten ... 82
F.4.1 Bewertung der Thrombozytenadhäsion ... 82
F.4.2 Analyse der Thrombozytenaktivierung mittels Durchflusszytometrie ... 82
F.4.3 Bildgebung von radioaktiv markierten Thrombozyten durch Gammastrahlung ... 82
F.4.4 Thrombozytenaggregation ... 83
F.5 Hämatologie ... 83
F.5.1 Leukozytenzustand und -morphologie ... 83
F.5.2 Bewertung der Adhäsion von Blutzellen ... 83
F.5.3 Thrombozyten-Leukozyten-Komplexe (PLC) ... 83
F.6 Komplementsystem ... 83
F.6.1 Bewertung der Komplementaktivierung anhand von Bb, C3bBb und C5a ... 83

Anhang G (informativ) Nicht empfohlene Prüfungen ... 84
G.1 Allgemeines ... 84
G.2 Koagulation ... 84
G.2.1 Aktivierte, partielle Thromboplastinzeit (APTT), Prothrombinzeit (PT) und Thrombinzeit (TT) ... 84
G.3 Thrombozyten ... 85
G.3.1 Standard-Blutungszeit ... 85
G.3.2 Lebensdauer von Thrombozyten (Überleben) ... 85
G.4 Hämatologie ... 85
G.4.1 Retikulozytenzählung ... 85
G.5 Komplementsystem ... 85
G.5.1 Bewertung der Komplementaktivierung anhand von CH-50, C3-Konvertase, C5-Konvertase ... 85

Literaturhinweise ... 87

Bilder

Bild 1 — Entscheidungsbaum zur Unterstützung bei der Festlegung, ob Prüfungen auf die Wechselwirkung mit Blut erforderlich sind ... 25

Bild 2 — 2. Entscheidungsbaum zur Unterstützung bei der Fragestellung, welche bzw. wann und wie eine In-vivo- oder eine In-vitro-Untersuchung zur Thrombogenität durchzuführen ist **32**

Bild B.1 — Die Koagulationskaskade **50**

Bild B.2 — Der alternative Weg der Komplementaktivierung **55**

Bild C.1 — Im NAVI-/AVI-Modell vorwiegend genutzte Implantatpositionen **62**

Bild C.2 — Andere im NAVI-/AVI-Modell weniger häufig genutzte Implantatpositionen **63**

Tabellen

Tabelle ZA.1 — Zusammenhang zwischen dieser Europäischen Norm und Anhang I der Verordnung (EU) 2017/745 [Abl. L 117] und zu System- bzw. Prozessanforderungen, einschließlich derjenigen, die sich auf Qualitätsmanagementsysteme, Risikomanagement, Systeme zur Überwachung nach dem Inverkehrbringen, klinische Prüfungen, die klinische Bewertung oder die klinische Nachbeobachtung nach dem Inverkehrbringen beziehen **9**

Tabelle ZA.2 — Anwendbare Normen, um die Konformitätsvermutung, wie in diesem Anhang ZA beschrieben, zu begründen **11**

Tabelle 1 — Produkte oder Produktbestandteile mit Kontakt zum zirkulierenden Blut und Kategorien geeigneter Prüfungen — Produkte, die von außen mit dem Körperinneren in Kontakt kommen, und implantierbare Produkte **26**

Tabelle 2 — Übliche Prüfungen, die zur Bewertung der Wechselwirkung mit Blut angewendet werden[c] **33**

Tabelle C.1 — Punktbewertungsschema A für NAVI/AVI **63**

Tabelle C.2 — Punktbewertungsschema B für NAVI/AVI **63**

Tabelle C.3 — Wichtigste Vorbehalte bei der Anwendung der NAVI- oder AVI-Modelle [146] **63**

Tabelle C.4 — Vorteile bei der Anwendung der NAVI- oder AVI-Modelle **65**

Tabelle F.1 — Weniger gebräuchliche Prüfungen zur Bewertung der Wechselwirkung mit Blut **80**

Tabelle G.1 — Bei der präklinischen Bewertung der Sicherheit von Medizinprodukten nicht angewendete Prüfungen **84**