

DIN EN ISO 10993-4:2017-12 (D)

Biologische Beurteilung von Medizinprodukten - Teil 4: Auswahl von Prüfungen zur Wechselwirkung mit Blut (ISO 10993-4:2017); Deutsche Fassung EN ISO 10993-4:2017

Inhalt	Seite
Europäisches Vorwort.....	5
Anhang ZA (informativ) Zusammenhang zwischen dieser Europäischen Norm und den grundlegenden Anforderungen der abzudeckenden Richtlinie 93/42/EWG [Amtsblatt L 169].....	7
Anhang ZB (informativ) Zusammenhang zwischen dieser Europäischen Norm und den grundlegenden Anforderungen der abzudeckenden Richtlinie 90/385/EWG [Amtsblatt L 189].....	9
Vorwort.....	11
Einleitung.....	13
1 Anwendungsbereich.....	14
2 Normative Verweisungen.....	14
3 Begriffe.....	14
4 Abkürzungen.....	17
5 Arten der Medizinprodukte mit Blutkontakt (nach der Kategorisierung in ISO 10993-1).....	18
5.1 Medizinprodukte ohne Blutkontakt.....	18
5.2 Produkte, die von außen mit dem Körperinneren in Kontakt kommen.....	19
5.2.1 Allgemeines.....	19
5.2.2 Produkte, die von außen mit dem Körperinneren in Kontakt kommen und als indirekter Blutweg dienen.....	19
5.2.3 Produkte, die von außen mit dem Körperinneren in Kontakt kommen und mit dem zirkulierenden Blut in direktem Kontakt stehen.....	19
5.3 Implantierbare Produkte.....	19
6 Charakterisierung der Wechselwirkungen mit Blut.....	20
6.1 Allgemeine Anforderungen.....	20
6.2 Kategorien der Prüfungen und der Wechselwirkungen mit Blut.....	25
6.2.1 Empfohlene Prüfungen auf Wechselwirkungen von Produkten mit Blut.....	25
6.2.2 Produkte ohne Blutkontakt.....	26
6.2.3 Produkte, die von außen mit dem Körperinneren in Kontakt kommen, und implantierbare Produkte.....	26
6.2.4 Einschränkungen.....	26
6.3 Prüfungsarten.....	27
6.3.1 <i>In-vitro</i> -Prüfungen.....	27
6.3.2 <i>Ex-vivo</i> -Prüfungen.....	27
6.3.3 <i>In-vivo</i> -Prüfungen.....	28
Anhang A (informativ) Präklinische Beurteilung von Produkten für das Herz-Kreislauf-System und kardiovaskulären Prothesen.....	29
A.1 Allgemeine Überlegungen.....	29
A.1.1 Hintergrundinformationen.....	29
A.1.2 Einteilung.....	29
A.1.3 Vorteile und Grenzen von Tiermodellen.....	30
A.1.4 Vorteile und Grenzen von <i>In-vitro</i> -Modellen.....	30

A.1.5	Untersuchungsvorschriften für Tierversuche	31
A.2	Kanülen für den direkten vaskulären Zugang und für den indirekten Zugang	32
A.3	Katheter und Führungsdrähte	32
A.4	Extrakorporale Blutoxygenatoren, Hämodialyse-/Hämofiltrationsgeräte, Ausrüstung für Spender- und therapeutische Apherese und Produkte für die Adsorption bestimmter Substanzen aus dem Blut.....	33
A.5	Produkte zur Ventrikelunterstützung und vollständige künstliche Herzen	33
A.6	Herzklappenprothesen	33
A.7	Gefäßtransplantate.....	34
A.8	Vena-cava-inferior-Filter (IVC-Filter), Stents und mit Stents versehene Transplantate	34
Anhang B (informativ) Empfohlene Laboruntersuchungen — Prinzipien, wissenschaftliche		
	Grundlage und Interpretation	35
B.1	Allgemeine Überlegungen	35
B.1.1	Hintergrundinformationen.....	35
B.1.2	Vergleich von <i>In-vitro</i> -, <i>Ex-vivo</i> - und <i>In-vivo</i> -Prüfungen	35
B.2	Thrombose	36
B.2.1	Übersichtsuntersuchungen — Entnahme und Untersuchung des Produkts und Autopsie distaler Organe	36
B.2.2	Prozentualer Verschlussgrad, von Thromben bedeckte Oberfläche und thrombenfreie Oberfläche	37
B.2.3	Lichtmikroskopie	37
B.2.4	Rasterelektronenmikroskopie (REM).....	37
B.3	<i>In-vitro</i> -Blutverträglichkeit	38
B.3.1	Hämolyse — Prüfverfahren	38
B.3.2	Koagulation — Prüfverfahren.....	38
B.3.3	Thrombozyten — Prüfverfahren.....	41
B.3.4	Hämatologie — Prüfverfahren.....	43
B.3.5	Komplementsystem — Verfahren zur Prüfung auf C3a und SC5b-9.....	43
B.4	Betrachtungen zur Methodik bei der Prüfung von Plasmafaktoren, die spezifisch für Koagulations-, Thrombozyten- und Leukozytenaktivierung sowie Komplementaktivierung sind, unter Anwendung von ELISA- (oder anderen gleichartigen) Techniken	45
B.4.1	Allgemeines.....	45
B.4.2	Allgemeine Testverfahren und Dokumentation	46
B.4.3	Anlagen.....	47
Anhang C (informativ) Thrombose — Verfahren zur <i>In-vivo</i>-Prüfung		
C.1	Allgemeine Überlegungen	48
C.2	<i>In-vivo</i> -Implantationsuntersuchung des Endprodukts in einem präklinischen Tierversuch.....	48
C.3	<i>In-vivo</i> -Prüfungen auf Thrombogenität (NAVI- und AVI-Prüfung).....	49
Anhang D (informativ) Hämatologie/Hämolyse — Prüfverfahren — Beurteilung der hämolytischen Eigenschaften von Medizinprodukten und Werkstoffen von Medizinprodukten		
D.1	Allgemeine Überlegungen	56
D.2	Ursachen einer Hämolyse.....	56
D.2.1	Osmotischer Druck (durch osmotischen Druck bedingte Hämolyse).....	56
D.2.2	Mechanische Kräfte (mechanisch bedingte Hämolyse).....	56
D.2.3	Biochemische Faktoren (werkstoffbedingte Hämolyse).....	57
D.3	Klinische Bedeutung der Hämolyse	57
D.3.1	Toxische Auswirkungen.....	57
D.3.2	Thrombose und Anämie.....	57
D.4	Festlegung einer Bewertung von bestanden/nicht bestanden hinsichtlich der Hämolyse	57
D.5	Hämolyseuntersuchung — Allgemeine Überlegungen	58
D.5.1	Verfahren.....	58
D.5.2	Konservierung von Blut und Blutbestandteilen	61
D.5.3	Schutz der Beschäftigten bei der Handhabung von Blut	61

D.5.4	Blutentnahme (Venenpunktion)	62
D.5.5	Wahl der Spezies.....	62
D.5.6	Beurteilung der Hämolyse — Kontakt mit Blut oder Blutbestandteilen <i>in vitro</i> , <i>ex vivo</i> und <i>in vivo</i>	62
D.5.7	Direkter Kontakt im Vergleich zu indirekten Verfahren	63
Anhang E (informativ) Komplement — Prüfverfahren		64
E.1	Hintergrundinformationen.....	64
E.2	Untersuchungen und Dokumentation der Komplementaktivierung (vorgeschlagen zur Berücksichtigung bei der Berichterstattung von Ergebnissen aus Komplementuntersuchungen für wissenschaftliche oder regulatorische Zwecke).....	65
E.3	Betrachtungen zu Prüfverfahren der Komplementaktivierung	65
Anhang F (informativ) Weniger gebräuchliche Laborprüfungen.....		68
F.1	Allgemeines.....	68
F.2	Thrombose	68
F.2.1	Durchflussverringerng.....	68
F.2.2	Gravimetrische Analyse (Thrombusmasse).....	69
F.2.3	Druckabfall beim Durchlaufen des Produkts.....	69
F.2.4	Analyse von adsorbierten Proteinen (über die Bindung von Antikörpern)	69
F.2.5	Bildgebende Techniken — Angiographie, intravaskulärer Ultraschall, Doppler- Ultraschall, CT und MRI	69
F.3	Koagulation	69
F.3.1	Untersuchung der Thrombinbildung unter Verwendung chromogener Substrate.....	69
F.3.2	Fibrinogen- und Fibrinabbauprodukte (FDP)	69
F.3.3	D-Dimer	70
F.4	Thrombozyten.....	70
F.4.1	Bewertung der Thrombozytenadhäsion.....	70
F.4.2	Analyse der Thrombozytenaktivierung mittels Durchflusszytometrie	70
F.4.3	Bildgebung von radioaktiv markierten Thrombozyten durch Gammastrahlung.....	70
F.4.4	Thrombozytenaggregation.....	70
F.5	Hämatologie	71
F.5.1	Leukozytenzustand und -morphologie	71
F.5.2	Bewertung der Adhäsion von Blutzellen	71
F.5.3	Thrombozyten-Leukozyten-Komplexe (PLC).....	71
F.6	Komplementsystem.....	71
F.6.1	Bewertung der Komplementaktivierung anhand von Bb, C3bBb und C5a.....	71
Anhang G (informativ) Nicht empfohlene Prüfungen		72
G.1	Allgemeines.....	72
G.2	Koagulation	72
G.2.1	Aktivierte, partielle Thromboplastinzeit (APTT), Prothrombinzeit (PT) und Thrombinzeit (TT)	72
G.3	Thrombozyten.....	72
G.3.1	Standard-Blutungszeit.....	72
G.3.2	Lebensdauer von Thrombozyten (Überleben)	73
G.4	Hämatologie	73
G.4.1	Retikulozytenzählung.....	73
G.5	Komplementsystem	73
G.5.1	Bewertung der Komplementaktivierung anhand von CH-50, C3-Konvertase, C5-Konvertase	73
Literaturhinweise		74