

# 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 |
| <b>Anhang B (informativ) Empfohlene Laboruntersuchungen — Prinzipien, wissenschaftliche</b>   |  |    |
|   | 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 |
| <b>Anhang C (informativ) Thrombose — Verfahren zur <i>In-vivo</i>-Prüfung.....</b>  |  |    |
| 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 |
| <b>Anhang D (informativ) Hämatologie/Hämolyse — Prüfverfahren — Beurteilung der hämolytischen Eigenschaften von Medizinprodukten und Werkstoffen von Medizinprodukten .....</b> |  |    |
| 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><br>und <i>in vivo</i> .....  | 62        |
| D.5.7  | Direkter Kontakt im Vergleich zu indirekten Verfahren .....  | 63        |
| <b>Anhang E (informativ) Komplement — Prüfverfahren .....</b>          |  | <b>64</b> |
| E.1  | Hintergrundinformationen.....  | 64        |
| E.2  | Untersuchungen und Dokumentation der Komplementaktivierung (vorgeschlagen zur<br>Berücksichtigung bei der Berichterstattung von Ergebnissen aus<br>Komplementuntersuchungen für wissenschaftliche oder regulatorische Zwecke)..... | 65        |
| E.3  | Betrachtungen zu Prüfverfahren der Komplementaktivierung .....   | 65        |
| <b>Anhang F (informativ) Weniger gebräuchliche Laborprüfungen.....</b> |  | <b>68</b> |
| 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-<br>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        |
| <b>Anhang G (informativ) Nicht empfohlene Prüfungen .....</b>          |  | <b>72</b> |
| G.1  | Allgemeines.....   | 72        |
| G.2  | Koagulation .....  | 72        |
| G.2.1  | Aktivierte, partielle Thromboplastinzeit (APTT), Prothrombinzeit (PT) und<br>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,<br>C5-Konvertase .....  | 73        |
| <b>Literaturhinweise .....</b>   |  | <b>74</b> |