DIN EN ISO 10993-4:2025-09 (D)

Biologische Beurteilung von Medizinprodukten - Teil 4: Auswahl von Prüfungen zur Wechselwirkung mit Blut (ISO 10993-4:2017 + Amd 1:2025, korrigierte Fassung 2025-04); Deutsche Fassung EN ISO 10993-4:2017 + A1:2025

Inhalt

Seite

Europäisches Vorwort 9

A1 Europäisches Vorwort der Änderung 1 A1 11

Anhang ZA (informativ) Zusammenhang zwischen dieser Europäischen Norm und den grundlegenden Sicherheits- und Leistungsanforderungen der abzudeckenden Verordnung (EU) 2017/745 12

Vorwort 15

A1 Vorwort der Änderung 1 A1 17

Einleitung 18

1 Anwendungsbereich 19

2 Normative Verweisungen 19

3 Begriffe 19

4 Abkürzungen 22

5 Arten der Medizinprodukte mit Blutkontakt (nach der Kategorisierung in ISO 10993-1) 24
5.1 Medizinprodukte ohne Blutkontakt 24
5.2 Produkte, die von außen mit dem Körperinneren in Kontakt kommen 24
5.2.1 Allgemeines 24
5.2.2 Produkte, die von außen A1 indirekt mit Blut in Kontakt kommen A1 24
5.2.3 Produkte, die von außen mit dem Körperinneren in Kontakt kommen und mit dem zirkulierenden Blut in direktem Kontakt stehen 24
5.3 Implantierbare Produkte 25

6 Charakterisierung der Wechselwirkungen mit Blut 26
6.1 Allgemeine Anforderungen 26
6.2 Kategorien der Prüfungen und der Wechselwirkungen mit Blut 33
6.2.1 Empfohlene Prüfungen auf Wechselwirkungen von Produkten mit Blut 33
6.2.2 Produkte ohne Blutkontakt 34
6.2.3 Produkte, die von außen mit dem Körperinneren in Kontakt kommen, und implantierbare Produkte 34
6.2.4 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 39

A.2 Kanülen für den direkten vaskulären Zugang und für den indirekten Zugang ... 40
A.3 Katheter und Führungsdrähte ... 40
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 ... 41
A.6 Herzklappenprothesen ... 42
A.7 Gefäßtransplantate ... 42
A.8 Vena-cava-inferior-Filter (IVC-Filter), Stents und mit Stents versehene Transplantate ... 42

Anhang B (informativ) Empfohlene Laboruntersuchungen — Prinzipien, wissenschaftliche Grundlage und Interpretation ... 43
B.1 Allgemeine Überlegungen ... 43
B.1.1 Hintergrundinformationen ... 43
B.1.2 Vergleich von *In-vitro*-, *Ex-vivo*- und *In-vivo*-Prüfungen ... 43
B.2 Thrombose ... 44
B.2.1 Übersichtsuntersuchungen — Entnahme und Untersuchung des Produkts und Autopsie distaler Organe ... 44
B.2.2 Prozentualer Verschlussgrad, von Thromben bedeckte Oberfläche und thrombenfreie Oberfläche ... 45
B.2.3 Lichtmikroskopie ... 45
B.2.4 Rasterelektronenmikroskopie (REM) ... 45
B.3 *In-vitro*-Blutverträglichkeit ... 46
B.3.1 Hämolyse — Prüfverfahren ... 46
B.3.2 Koagulation — Prüfverfahren ... 46
B.3.3 Thrombozyten — Prüfverfahren ... 49
B.3.4 Hämatologie — Prüfverfahren ... 51
B.3.5 Komplementsystem — Verfahren zur Prüfung auf C3a und SC5b-9 ... 52
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 ... 53
B.4.1 Allgemeines ... 53
B.4.2 Allgemeine Testverfahren und Dokumentation ... 54
B.4.3 Anlagen ... 55

Anhang C (informativ) Thrombose — Verfahren zur *In-vivo*-Prüfung ... 56
C.1 Allgemeine Überlegungen ... 56
C.2 *In-vivo*-Implantationsuntersuchung des Endprodukts in einem präklinischen Tierversuch ... 56
C.3 *In-vivo*-Prüfungen auf Thrombogenität (NAVI- und AVI-Prüfung) ... 58

Anhang D (informativ) Hämatologie/Hämolyse — Prüfverfahren — Beurteilung der hämolytischen Eigenschaften von Medizinprodukten und Werkstoffen von Medizinprodukten ... 63
D.1 Allgemeine Überlegungen ... 63
D.2 Ursachen einer Hämolyse ... 63
D.2.1 Osmotischer Druck (durch osmotischen Druck bedingte Hämolyse) ... 63
D.2.2 Mechanische Kräfte (mechanisch bedingte Hämolyse) ... 63
D.2.3 Biochemische Faktoren (werkstoffbedingte Hämolyse) ... 64
D.3 Klinische Bedeutung der Hämolyse ... 64
D.3.1 Toxische Auswirkungen ... 64
D.3.2 Thrombose und Anämie ... 64
D.4 Festlegung einer Bewertung von bestanden/nicht bestanden hinsichtlich der Hämolyse ... 64
D.5 Hämolyseuntersuchung — Allgemeine Überlegungen ... 65
D.5.1 Verfahren ... 65
D.5.2 Konservierung von Blut und Blutbestandteilen ... 68
D.5.3 Schutz der Beschäftigten bei der Handhabung von Blut ... 69
D.5.4 Blutentnahme (Venenpunktion) ... 69

D.5.5 Wahl der Spezies ... **69**
D.5.6 Beurteilung der Hämolyse — Kontakt mit Blut oder Blutbestandteilen *in vitro*, *ex vivo* und *in vivo* ... **69**
D.5.7 Direkter Kontakt im Vergleich zu indirekten Verfahren ... **70**

Anhang E (informativ) Komplement — Prüfverfahren ... **71**
E.1 Hintergrundinformationen ... **71**
E.2 Untersuchungen und Dokumentation der Komplementaktivierung (vorgeschlagen zur Berücksichtigung bei der Berichterstattung von Ergebnissen aus Komplementuntersuchungen für wissenschaftliche oder regulatorische Zwecke) ... **72**
E.3 Betrachtungen zu Prüfverfahren der Komplementaktivierung ... **72**

Anhang F (informativ) Weniger gebräuchliche Laborprüfungen ... **75**
F.1 Allgemeines ... **75**
F.2 Thrombose ... **75**
F.2.1 Durchflussverringerung ... **75**
F.2.2 Gravimetrische Analyse (Thrombusmasse) ... **76**
F.2.3 Druckabfall beim Durchlaufen des Produkts ... **76**
F.2.4 Analyse von adsorbierten Proteinen (über die Bindung von Antikörpern) ... **76**
F.2.5 Bildgebende Techniken — Angiographie, intravaskulärer Ultraschall, Doppler-Ultraschall, CT und MRI ... **76**
F.3 Koagulation ... **76**
F.3.1 Untersuchung der Thrombinbildung unter Verwendung chromogener Substrate ... **76**
F.3.2 Fibrinogen- und Fibrinabbauprodukte (FDP) ... **76**
F.3.3 D-Dimer ... **77**
F.4 Thrombozyten ... **77**
F.4.1 Bewertung der Thrombozytenadhäsion ... **77**
F.4.2 Analyse der Thrombozytenaktivierung mittels Durchflusszytometrie ... **77**
F.4.3 Bildgebung von radioaktiv markierten Thrombozyten durch Gammastrahlung ... **77**
F.4.4 Thrombozytenaggregation ... **77**
F.5 Hämatologie ... **78**
F.5.1 Leukozytenzustand und -morphologie ... **78**
F.5.2 Bewertung der Adhäsion von Blutzellen ... **78**
F.5.3 Thrombozyten-Leukozyten-Komplexe (PLC) ... **78**
F.6 Komplementsystem ... **78**
F.6.1 Bewertung der Komplementaktivierung anhand von Bb, C3bBb und C5a ... **78**

Anhang G (informativ) Nicht empfohlene Prüfungen ... **79**
G.1 Allgemeines ... **79**
G.2 Koagulation ... **79**
G.2.1 Aktivierte, partielle Thromboplastinzeit (APTT), Prothrombinzeit (PT) und Thrombinzeit (TT) ... **79**
G.3 Thrombozyten ... **80**
G.3.1 Standard-Blutungszeit ... **80**
G.3.2 Lebensdauer von Thrombozyten (Überleben) ... **80**
G.4 Hämatologie ... **80**
G.4.1 Retikulozytenzählung ... **80**
G.5 Komplementsystem ... **80**
G.5.1 Bewertung der Komplementaktivierung anhand von CH-50, C3-Konvertase, C5-Konvertase ... **80**

Literaturhinweise ... **82**

Bilder

Bild 1 — Entscheidungsbaum zur Unterstützung bei der Festlegung, ob Prüfungen auf die Wechselwirkung mit Blut erforderlich sind **24**
Bild B.1 — Die Koagulationskaskade **43**
Bild B.2 — Der alternative Weg der Komplementaktivierung **48**
Bild C.1 — Im NAVI-/AVI-Modell vorwiegend genutzte Implantatpositionen **54**
Bild C.2 — Andere im NAVI-/AVI-Modell weniger häufig genutzte Implantatpositionen **55**

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 12

Tabelle ZA.2 — Normative Verweisungen aus Abschnitt 2 dieses Dokuments und ihre entsprechenden europäischen Veröffentlichungen 13

Tabelle 1 — Zu prüfende Produkte oder Produktbestandteile und Kategorien geeigneter Prüfungen 29

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

Tabelle C.1 — Punktbewertungsschema A für NAVI/AVI 60

Tabelle C.2 — Punktbewertungsschema B für NAVI/AVI 60

Tabelle C.3 — Wichtigste Vorbehalte bei der Anwendung der NAVI- oder AVI-Modelle [143] 61

Tabelle C.4 — Vorteile bei der Anwendung der NAVI- oder AVI-Modelle 62

Tabelle F.1 — Weniger gebräuchliche Prüfungen zur Bewertung der Wechselwirkung mit Blut 75

Tabelle G.1 — Bei der präklinischen Bewertung der Sicherheit von Medizinprodukten nicht angewendete Prüfungen 79