

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 ☐	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 ☐	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 ☐ indirekt mit Blut in Kontakt kommen ☐	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 <i>In-vitro</i> -Prüfungen.....	34
6.3.2 <i>Ex-vivo</i> -Prüfungen.....	35
6.3.3 <i>In-vivo</i> -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 <i>In-vitro</i> -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 <i>In-vitro</i> -, <i>Ex-vivo</i> - und <i>In-vivo</i> -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	<i>In-vitro</i> -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 <i>In-vivo</i>-Prüfung.....		
C.1	Allgemeine Überlegungen	56
C.2	<i>In-vivo</i> -Implantationsuntersuchung des Endprodukts in einem präklinischen Tierversuch.....	56
C.3	<i>In-vivo</i> -Prüfungen auf Thrombogenität (NAVI- und AVI-Prüfung).....	58
Anhang D (informativ) Hämatologie/Hämolyse — Prüfverfahren — Beurteilung der hämolytischen Eigenschaften von Medizinprodukten und Werkstoffen von Medizinprodukten		
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 <i>in vitro</i> , <i>ex vivo</i> und <i>in vivo</i>	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	Durchflussverringerng.....	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