

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 <i>In-vitro</i> -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 <i>In-vitro</i> -, <i>Ex-vivo</i> - und <i>In-vivo</i> -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	<i>In-vitro</i> -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 <i>In-vivo</i>-Prüfung.....		
C.1	Allgemeine Überlegungen	59
C.2	<i>In-vivo</i> -Implantationsuntersuchung des Endprodukts in einem präklinischen Tierversuch.....	59
C.3	<i>In-vivo</i> -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	Durchflussverringerng.....	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