

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 |