

# DIN EN ISO 10993-4:2009-10 (D)

## Biologische Beurteilung von Medizinprodukten - Teil 4: Auswahl von Prüfungen zur Wechselwirkung mit Blut (ISO 10993-4:2002, einschließlich Änderung 1:2006); Deutsche Fassung EN ISO 10993-4:2009

---

Inhalt	Seite
Vorwort .....	5
Einleitung .....	6
1 Anwendungsbereich .....	7
2 Normative Verweisungen .....	7
3 Begriffe .....	7
4 Symbole und Abkürzungen .....	9
5 Arten der Medizinprodukte mit Blutkontakt (nach der Kategorisierung in ISO 10993-1) .....	10
5.1 Medizinprodukte ohne Blutkontakt .....	10
5.2 Von außen mit dem Körperinneren in Kontakt stehende Produkte .....	10
5.3 Implantierbare Medizinprodukte .....	11
6 Charakterisierung der Wechselwirkungen mit Blut .....	11
6.1 Allgemeine Anforderungen .....	11
6.2 Kategorien der Prüfungen und der Wechselwirkungen .....	17
6.2.1 Empfohlene Prüfungen auf Wechselwirkungen von Produkten mit dem Blut .....	17
6.2.2 Produkte ohne Blutkontakt .....	19
6.2.3 Von außen mit dem Körperinneren in Kontakt stehende Produkte .....	20
6.2.4 Implantierbare Produkte .....	20
6.2.5 Indikationen und Einschränkungen .....	20
6.3 Prüfungsarten .....	20
6.3.1 <i>In-vitro</i> -Prüfungen .....	20
6.3.2 <i>Ex-vivo</i> -Prüfungen .....	20
6.3.3 <i>In-vivo</i> -Prüfungen .....	21
Anhang A (informativ) Präklinische Beurteilung von Produkten für das Herz-Kreislauf-System und Endoprothesen .....	22
A.1 Allgemeine Überlegungen .....	22
A.1.1 Hintergrundinformationen .....	22
A.1.2 Einteilung .....	22
A.1.3 Vorteile und Grenzen von Tierversuchen und der <i>In-vitro</i> -Prüfung .....	23
A.1.4 Untersuchungsvorschriften für Tierversuche .....	23
A.1.5 Untersuchungsvorschriften für die <i>In-vitro</i> -Untersuchung .....	24
A.2 Kanülen .....	24
A.3 Katheter und Führungsdrähte .....	24
A.4 Extrakorporale Oxygenatoren, Hämodialyseeinheiten, Geräte für die Therapie-Apherese und Produkte für die Absorption bestimmter Substanzen aus dem Blut .....	24
A.5 Produkte zur Ventrikelunterstützung und vollständige künstliche Herzen .....	25
A.6 Herzklappenprothesen .....	25
A.7 Gefäßprothesen .....	25
A.8 Vena-cava-inferior-Filter (IVC-Filter), Stents und mit Stents versehene Prothesen .....	25
Anhang B (informativ) Laboruntersuchungen — Prinzipien, wissenschaftliche Grundlage und Interpretation .....	27
B.1 Allgemeines .....	27
B.1.1 Hintergrundinformationen .....	27
B.1.2 Prinzipien der <i>In-vitro</i> -Prüfung .....	27
B.1.3 Untersuchungsbedingungen .....	27
B.1.4 Einstufung .....	27

B.2	Thrombose .....	27
B.2.1	Allgemeines .....	27
B.2.2	Prozentualer Verschlussgrad .....	28
B.2.3	Durchflussverringerng .....	28
B.2.4	Gravimetrische Analyse (Thrombusmasse) .....	28
B.2.5	Lichtmikroskopie .....	28
B.2.6	Druckabfall beim Durchlaufen des Produkts .....	28
B.2.7	Raster-Elektronenmikroskopie (REM) .....	28
B.2.8	Bindung von Antikörpern .....	28
B.2.9	Wiederentnahme und Untersuchung des Produkts .....	28
B.2.10	Autopsie distaler Organe .....	29
B.2.11	Bildgebende Techniken — Angiographie, intravaskuläre Ultraschallbildgebung, Doppler-Ultraschall, CT und Magnetkernresonanz-Abbildung (MRI).....	29
B.3	Koagulation .....	29
B.3.1	Partielle Thromboplastinzeit (PTT) .....	29
B.3.2	Prothrombinzeit (PT) .....	29
B.3.3	Thrombinzeit (TT).....	30
B.3.4	Thrombinerzeugung .....	30
B.3.5	Fibrinogen .....	30
B.3.6	Fibrinogen und Fibrinogenabbauprodukte (FDP) .....	30
B.3.7	Spezifische Assays auf Koagulationsfaktoren .....	30
B.3.8	FPA, D-Dimer, F <sub>1+2</sub> , TAT .....	30
B.4	Thrombozyten und Thrombozytenfunktionen .....	30
B.4.1	Thrombozytenzählung .....	31
B.4.2	Thrombozytenaggregation .....	31
B.4.3	Adhäsion von Blutzellen .....	31
B.4.4	Thrombozytenaktivierung .....	32
B.4.5	Standard-Blutungszeit .....	32
B.4.6	Analyse der Thrombozytenfunktion .....	32
B.4.7	Gamma-Autoradiographie von radiaktiv markierten Thrombozyten.....	32
B.4.8	Lebensdauer von Thrombozyten (Überleben).....	32
B.5	Weitere hämatologische Untersuchungen (als Kurzbegriff „Hämatologie“) .....	33
B.5.1	Leukozyten .....	33
B.5.2	Hämolyse .....	33
B.5.3	Retikulozytenzählung .....	33
B.6	Komplementsystem — CH-50 und C3a, C5a, TCC, Bb, iC3b, C4d, SC5b-9 .....	33
<b>Anhang C (informativ) Beurteilung der hämolytischen Eigenschaften von Medizinprodukten und deren Bestandteile.....</b>		<b>34</b>
C.1	Allgemeine Überlegungen .....	34
C.2	Begriffe .....	34
C.3	Ursachen einer Hämolyse.....	35
C.3.1	Mechanische Kräfte — Druck .....	35
C.3.2	Mechanische Kräfte — Strömungsfaktoren (Rheologie).....	35
C.3.3	Biochemische Faktoren .....	35
C.4	Klinische Bedeutung der Hämolyse .....	35
C.4.1	Toxische Auswirkungen .....	35
C.4.2	Thrombose .....	36
C.5	Festlegung einer Beurteilung Bestanden/Nicht bestanden hinsichtlich der Hämolyse .....	36
C.6	Untersuchung der Hämolyse — Allgemeine Überlegungen .....	37
C.6.1	Verfahren .....	37
C.6.2	Konservierung von Blut und Blutbestandteilen .....	39
C.6.3	Schutz der Beschäftigten bei der Handhabung von Blut .....	40
C.6.4	Blutentnahme (Venenpunktion) .....	40
C.6.5	Wahl der Spezies .....	40
C.6.6	Beurteilung der Hämolyse — Kontakt mit Blut oder Blutbestandteilen <i>in vitro</i> , <i>ex vivo</i> und <i>in vivo</i> .....	41
C.6.7	Direkter Kontakt im Vergleich zu indirekten Verfahren .....	41
Literaturhinweise .....		42

<b>Anhang ZA (informativ) Zusammenhang zwischen dieser Europäischen Norm und den grundlegenden Anforderungen der EG-Richtlinie 93/42/EWG über Medizinprodukte.....</b>	<b>47</b>
<b>Anhang ZB (informativ) Zusammenhang zwischen dieser Europäischen Norm und den grundlegenden Anforderungen der EG-Richtlinie 90/385/EWG über aktive implantierbare Medizinprodukte .....</b>	<b>48</b>

## **Bilder**

<b>Bild 1 — Entscheidungsbaum zur Festlegung, ob Prüfungen auf die Blutwechselwirkungen erforderlich sind .....</b>	<b>12</b>
---	-----------

## **Tabellen**

<b>Tabelle 1 — Produkte oder Produktbestandteile, die mit dem zirkulierenden Blut in Kontakt kommen, und die Kategorien geeigneter Prüfungen — Von außen mit dem Körperinneren verbundene Produkte.....</b>	<b>14</b>
<b>Tabelle 2 — Produkte oder Produktbestandteile, die mit dem zirkulierenden Blut in Kontakt kommen, und die Kategorien geeigneter Prüfungen — Implantierbare Produkte .....</b>	<b>15</b>
<b>Tabelle 3 — Prüfverfahren für von außen mit dem Körperinneren in Kontakt stehende Produkte.....</b>	<b>18</b>
<b>Tabelle 4 — Prüfverfahren für implantierbare Produkte .....</b>	<b>19</b>
<b>Tabelle ZA.1 — Zusammenhang zwischen dieser Europäischen Norm und den Richtlinie 93/42/EWG über Medizinprodukte .....</b>	<b>47</b>
<b>Tabelle ZB.1 — Zusammenhang zwischen dieser Europäischen Norm und der Richtlinie 90/385/EWG über aktive implantierbare Medizinprodukte.....</b>	<b>48</b>