

VL 1: Gesetzliche Grundlagen

1. *Wie wirken Medizinprodukte überwiegend?*

physikalisch/mechanisch

2. *Was ist Zubehör eines Medizinproduktes? Ist Zubehör auch ein Medizinprodukt?*

Gegenstand, der zwar kein Medizinprodukt ist, aber mit Medizinprodukt zusammen wirkt, bzw. auf den das Medizinprodukt angewiesen ist (z.B. Stromkabel). Gleiches gilt für Zubehör von In-Vitro Diagnostika

3. *Wie werden Kombinationen aus Medizinprodukt mit Arzneimittel zugeordnet?*

Bei Arzneimitteln überwiegt pharmakologische/immunologische Wirkung. Wenn Arzneimittel nur unterstützend wirkt, jedoch nicht die Hauptwirkung ist, handelt es sich um ein Medizinprodukt.

4. *Was sind die Prinzipien von "New Approach"?*

Regulierung auf grundlegende Anforderungen, die die Sicherheit und Funktion gewährleisten beschränkt. Einigung auf harmonisierte Normen, deren Anwendung freiwillig ist. Bei Anwendung dieser wird davon ausgegangen, dass die grundlegenden Anforderungen erfüllt sind. Nur wenn diese erfüllt sind, dürfen die Produkte in den Verkehr/Betrieb. Nachweis erfolgt über ein Konformitätsbewertungsverfahren, das je nach Risikoklasse mit oder ohne benannte Stelle erfolgt

5. *Was ist der Unterschied zwischen einer EU-Richtlinie und einer EU-Verordnung?*

Richtlinie ist eine allgemeine Regelung, die noch in nationales Recht umgesetzt werden muss. Verordnungen wirken unmittelbar und sind direkt gültig und wirksam

6. *Was ist der Unterschied zwischen Inkrafttreten und Geltungsbeginn einer Verordnung?*

Inkrafttreten ist der Beginn der Übergangsfrist. In dieser ist auch noch die alte Regelung gültig. Geltungsbeginn markiert das Ende der Übergangsfrist und dann ist nur noch die neue Verordnung gültig.

7. *Dürfen Produkte nach Geltungsbeginn noch verwendet werden, die nach der alten Richtlinie zugelassen wurden?*

Ja, es gilt eine Abverkaufsfrist von 5 Jahren, d.h. bis einschließlich 26. Mai 2025 dürfen diese Produkte bereitgestellt oder in Betrieb genommen werden.

8. *Gilt die neue MDR auch für den Handel?*

Ja, da explizit die Verordnung auch für die Bereitstellung auf dem Markt gilt, und nicht nur für das Inverkehrbringen (erstmalige Bereitstellung)

9. *Wie grenzt sich der "europäische Teil" des MPG vom "nationalen Teil" ab?*

Europäischer Teil regelt alle Schritte des Herstellers bis zum erstmaligen Inverkehrbringen und bis zur erstmaligen Inbetriebnahme. Der nationale Teil regelt die Marktüberwachung mit nationalen Besonderheiten.

10. *Was sind beispielsweise nationale Regelungen des MPG?*

Regelmäßig zu schulende Medizinprodukteberater eines Herstellers, Importeurs oder Händlers von Medizinprodukten. Pflicht des Herstellers bzw. Verantwortlichen einen Sicherheitsbeauftragten zu beauftragen

11. *Was ist der wesentliche Unterschied zwischen der Zulassung von Medizinprodukten in der EU und in den USA?*

USA rein behördliche Zulassung. EU über benannte Stellen (Privatwirtschaft)

VL 2: Konformitätsbewertungsverfahren

12. *Nenne drei Kriterien zur Klassifizierung von Medizinprodukten (MP) nach MDR*

- Anwendungsort
- Anwendungsdauer
- Produkt zur Durchleitung oder Aufbewahrung von Blut, Körperflüssigkeiten, Gasen
- Energetische Wirkung / Aktives Medizinprodukt
- Software

13. *Nach welchem Prinzip erfolgt die Einteilung eines MP in eine Risikoklasse nach MDR? Welche Klassen gibt es? Nenne je ein Beispiel.*

Einteilung erfolgt nach dem Gefährdungspotential des MP für den Patienten

- Klasse I: nicht invasive Instrumente, aktive Produkte ohne besonderes Gefährdungspotential (Fieberthermometer), Wundversorgung (auch steril), wiederaufbereitbare Instrumente, Hilfsmittel
- Klasse IIa: Ernährungspumpen, OP-Handschuhe, Transfusionsgeräte
- Klasse IIb: Blutbeutel, Hämodialysatoren, Elektromedizinische Geräte und Instrumente mit Gefährdungspotential z.T. Implantate
- Klasse III: Epiduralkatheter, Herzklappen, Produkte mit Arzneimittel / Gewebe, Implantate

14. *Welche zusätzlichen Klassifizierungen gibt es für MP der Risikoklasse 1?*

- "s"/steril: Spikes, Verbandmaterial für oberflächliche Wunden
- "m"/Messfunktion: Fieberthermometer
- "r"/Wiederaufbereitbar: Instrumente zum Fassen, Klemmen, Schneiden, Spreizen, Schrauben

15. *Wie werden in vitro Diagnostika nach IVDR eingestuft?*

Einstufung in die Klassen A, B, C, D. A: unkritisch (Nährböden, Waschlösungen) bis D: Tests zur Bestimmung lebensgefährlicher und hochansteckender Krankheiten

16. *In welche Klasse werden in vitro Diagnostika zur Eigenanwendung pauschal eingestuft? Mit welchen Ausnahmen?*

Klasse „C“. Ausnahme: Schwangerschaftstests, Fertilitätsuntersuchungen, Nachweis von Glucose, Erythrozyten, Leukos und Bakterien im Urin.

17. *Welcher Klasse werden in vitro Diagnostika zugeordnet, wenn keine der Regeln aus Anhang VIII IVDR angewandt werden können?*

Klasse „B“, auch „Default-Klasse“ genannt.

18. *Wieso können identische Produkte verschiedenen Klassen zugeordnet werden?*

Nicht das Produkt ist entscheidend für die Klassifizierung, sondern dessen Anwendung. Die Zweckbestimmung des Herstellers ist ausschlaggebend.

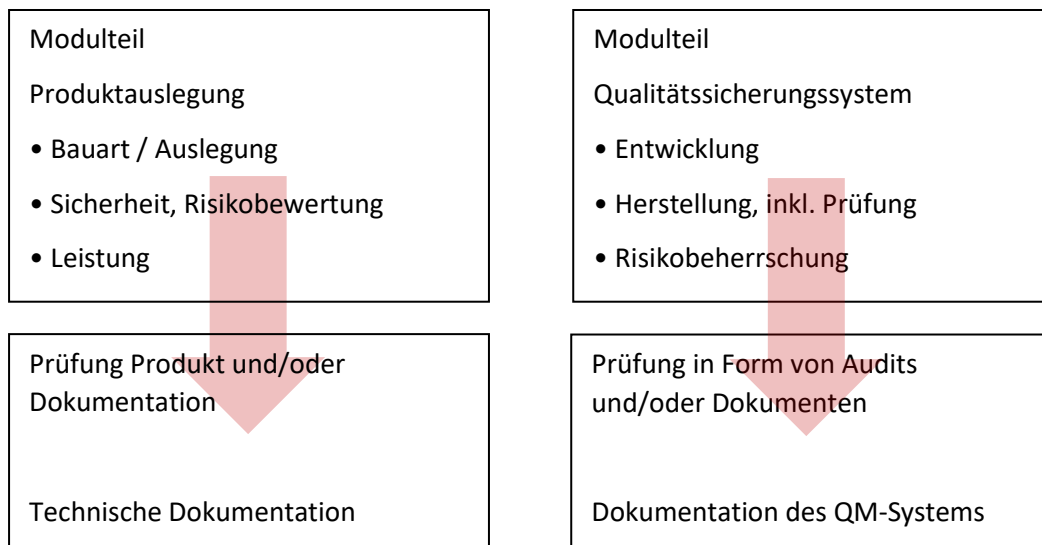
19. *Nenne die zwei grundlegenden Schritte zur Feststellung der Konformität eines Medizinprodukts mit den jeweiligen Bestimmungen*

- Nachweis der Erfüllung der grundlegenden Sicherheits- und Leistungsanforderungen
- Einteilung des Produkts in eine Risikoklasse nach MDR, IVDR
- Weiteres Vorgehen abhängig von der Risikoklasse

20. *Worin unterscheidet sich das Konformitätsbewertungsverfahren von Klasse I und Klasse A Produkten von allen anderen Produkten höherer Klasse?*

- Für Produkte der Klasse I MDR, In-Vitro-Diagnostika Klasse A: allein in Herstellerverantwortung, ohne Beteiligung einer benannten Stelle
- Für alle anderen Produkte: mit Beteiligung einer benannten Stelle

21. *Welche beiden Module beinhaltet das Konformitätsbewertungsverfahren? Was beinhalten diese? Wie wird geprüft?*



22. *Was ist alles Teil eines Pflichtenheftes?*

Produktidee mit Lastenheft

gesetzliche und normative Anforderungen

Gefährdungs- und Risikoanalyse

23. *Welche Phasen umfasst der Produktlebenszyklus?*

- Pflichtenhefterstellung
- Entwicklung und Konstruktion
- Qualifizierung der Fertigungsanlagen und Validierung der Fertigungsprozesse
- Design Verifikation (Planung und Durchführung von Tests, präklinische Bewertung)
- Design Validierung (klinische Bewertung, Risiko-Nutzen-Abschätzung, Gebrauchstauglichkeit)
- Herstellung und Vertrieb
- Anwendung und Marktbeobachtung mit Produktüberwachung

24. *Welche fünf Punkte müssen gewährleistet sein, um ein Medizinprodukt in Verkehr bringen zu dürfen?*

- Qualität: Auslegung / Design und Herstellung
- Sicherheit: Auslegung / Design und Herstellung
- Gesundheitliche Unbedenklichkeit: Auslegung / Design und Herstellung
- Schutz von Patienten, Anwendern und Dritten: Risikomanagement
- Gewährleistung einer einwandfreien medizinischen Leistung der Produkte: Klinische Bewertung, Risiko-Nutzen-Verhältnis

25. *Wie entstehen Normen?*

Normen werden von Gremien nach Auftrag der europäischen Kommission erarbeitet. Sie entstehen durch Konsens zwischen Unternehmen, Behörden, Verbrauchern und Gewerkschaften im Rahmen eines Konsultationsprozesses, der durch Normungsgremien organisiert wird.

26. *Nenne 5 Pflichten, die ein Hersteller von MP nach MDR Art. 10 hat.*

- Einrichtung, Anwendung, Instandhaltung und Dokumentation Risikomanagement
- Durchführung klinische Bewertung und Weiterverfolgung
- Verfassen und Aktualisieren der technischen Dokumentation (Anhang II/III) TD
- Ausstellen der Konformitätserklärung und CE Kennzeichnung
- Einhaltung der Verpflichtungen für das UDI System und Registrierung
- Bereithaltung und Archivierung von vollständiger TD und Konformitätserklärung
- Verfahren zur Gewährleistung der Einhaltung der Anforderungen bei serienmäßiger Herstellung und Änderungsmanagement → angemessenes QM System
- Angemessenes System zur Überwachung nach Inverkehrbringen
- Bereitstellung der erforderlichen Produktinformationen (Etikett, GA)
- CAPA und Meldesystem
- Kooperation mit Behörden (Informationen, Unterlagen, Produktmuster)
- Offenlegung von externer Entwicklung und Herstellung
- Maßnahmen zur ausreichenden finanziellen Deckung der potenziellen Haftung

27. *Was beinhaltet eine Technische Dokumentation nach MDR grundsätzlich? Nenne auch drei konkrete Kapitelüberschriften.*

Die Technische Dokumentation beinhaltet alle Nachweise, die die dauerhafte Erfüllung der grundlegenden Sicherheits- und Leistungsanforderungen belegen (Inhalte sind im Anhang II und Anhang III beschrieben)

- Produktbeschreibung und Spezifikation
- Vom Hersteller zu liefernde Informationen
- Informationen zu Auslegung und Herstellung
- Grundlegende Sicherheits- und Leistungsanforderungen
- Nutzen-Risiko-Analyse und Risikomanagement
- Vorklinische und klinische Daten
- Plan zur Überwachung nach dem Inverkehrbringen
- Berichte zur Überwachung nach dem Inverkehrbringen

VL 3: Sterile Medizinprodukte

28. *Worin unterscheiden sich grundlegend Prokaryoten und Eukaryoten, nenne je ein Beispiel.*

Prokaryoten: kein Zellkern, Bakterien

Eukaryoten: Zellkern vorhanden, Pilze, Mikroalgen, Protozyten

29. *Werden Viren und Prionen auch den Mikroorganismen zugeordnet?*

Viren und Prionen (fehlgefaltete Proteine) sind keine Mikroorganismen, da sie keinen echten Stoffwechsel haben. Auch sie müssen bei einer Sterilisation "restlos" entfernt werden

30. *Welche Mikroorganismen sind bei der Sterilisation am problematischsten?*

Bakterien

31. *Was ist an Bakterien besonders gefährlich?*

einige Bakterien bilden sehr resistente Dauerformen (Sporen), die nach einer Reinigung zurückbleiben können. Außerdem produzieren Gram-negative Bakterien Endotoxine (Zerfallsprodukte), die zahlreiche physiologische Reaktionen auslösen können.

32. *Was ist der SAL? Wie ist er definiert?*

SAL = sterility assurance level

Wahrscheinlichkeit, dass auf einem sterilen Produkt ein lebensfähiger Mikroorganismus vorhanden ist.

33. *Worin unterscheiden sich Sterilisation und Desinfektion?*

	Sterilisation	Desinfektion
Definition	Abtötung aller Mikroorganismen und Sporen	Abtötung/ Inaktivierung von pathogenen Erregern
Ziel des Prozesses	Frei von allen lebensfähigen Mikroorganismen (einschließlich bakterieller Dauerformen)	Keine Infektionsgefahr
Reduktion	Reduktion bis SAL $<10^{-6}$	Reduktion um mindestens log 5, d.h. 99,999%

34. *In welchen Anwendungsbereichen sollten und in welchen müssen Medizinprodukte steril sein? (Einschätzung der ZLG)*

- Anwendung bei geschädigter oder verletzter Haut (soll)
- Kontakt mit Gewebe, Knochen, Dentin (muss)
- Anwendung am/im Blutgefäßsystem (muss)

35. *Nach welcher Charakteristik erfolgt die Abtötung von Mikroorganismen? Was gibt der D-Wert an?*

Die Abtötung erfolgt exponentiell.

D-Wert: Zeit, in der bei gegebener Dosis/Konzentration/Temperatur 90% der initial vorhanden Mikroorganismen abgetötet werden.

36. *Nenne drei routinemäßig angewendete Sterilisationsverfahren.*

- Ionisierende Strahlung: Gammastrahlung
- Hitze: Dampf
- Chemisch: Ethylenoxid, Wasserstoffperoxid (Niederdruck-Plasma), Formaldehyd

37. *Welches Element wird bei der Gammasterilisation als Strahler verwendet?*

Kobalt 60

38. *Mit welcher Sterilisationsart werden die meisten Einwegprodukte behandelt?*

Ethylenoxid-Begasung

39. *Vergleiche Sterilisation durch Ionisierende Strahlung, EO und Dampf in Bezug auf Produktdesign, Materialkompatibilität, Verpackung, Nachbehandlung, Rückstände, Prozessparameter und Prozesszeit.*

	Ionisierende Strahlung	EO	Dampfsterilisation
Produktdesign	Keine Restriktion; E-Beam: keine Metalle	Ggf. Restriktionen bei Kavitäten und porösen Materialien	Ggf. Restriktionen bei Kavitäten und porösen Materialien
Materialkompatibilität	Ggf. Veränderung des Materials (Materialeffekte bei γ am stärksten)	(fast) keine Restriktionen	Keine thermolabilen Materialien
Verpackung	Keine Restriktionen	Gas- und luftpermeable Verpackung	Gas- und luftpermeable Verpackung
Nachbehandlung	Keine	Entgasung (2-14d)	Trocknung
Rückstände	Keine	Ggf. Rückstände	Keine
Prozessparameter	Gamma: Zeit E-Beam und X-Ray: viele Parameter im Teilchenbeschleuniger	EO-Konz., Vakuum, Druck, Temperatur, Feuchtigkeit, Zeit	Vakuum, Druck, Temperatur, Feuchtigkeit, Zeit
Prozesszeit	Gamma: Stunden E-Beam: Minuten X-Ray: Stunden	Tage	Minuten - Stunden

40. *Nach welchen Kriterien können Mehrweg-Medizinprodukte hinsichtlich der Reinigung eingeteilt werden?*

Einstufung hinsichtlich des Verwendungszwecks:

- unkritisch: Berührung nur mit intakter Haut
- semikritisch: Berührung mit Schleimhaut oder krankhaft veränderter Haut
- kritisch: Durchdringung von Haut oder Schleimhaut, Kontakt mit Blut oder Wunden, Kontakt mit innerem Gewebe oder Organen

Einstufung hinsichtlich der Aufbereitung:

- A: keine besonderen Anforderungen, z.B. glatte, massive Instrumente
- B: Erhöhte Anforderungen z.B. bei komplexem Aufbau, mit Hohlräumen oder rauen Oberflächen oder
- C: besonders hohe Anforderungen, wenn z.B. keine Dampfsterilisation möglich ist.

41. *Was ist mit Aseptischer Zubereitung gemeint? Was ist deren Ziel?*

Gesamtheit aller Maßnahmen zur Verhütung einer Kontamination oder Infektion. Ziel ist die Sterilität aus einer aus sterilisierten Bestandteilen zusammengesetzten Zubereitung zu bewahren. Wird angewandt, wenn eine Sterilisation im verschlossenen Endbehälter/ Endverpackung nicht möglich ist.

42. *Was ist der Bioburden?*

Bioburden ist mikrobielle Belastung eines Produkts vor der Sterilisation. Kenntnis über Anzahl und Art der Mikroorganismen ist essenziell zur Auslegung der Prozessparameter.

43. *Nach welchen drei Kriterien wird ein Sterilisationsprozess validiert?*

- Festlegung der minimalen Dosis/Zeit/Konzentration/Temperatur
- Überprüfung der Dosis-/Konzentrations-/Zeit-Verteilung im Raum
- Festlegung der maximalen Dosis/Zeit/Konzentration/Temperatur

44. *Welche Eigenschaften charakterisieren einen Reinraum?*

- Kleinstmögliche Anzahl entstehender und/oder eingeschleppter Partikel
- Temperatur/Druck/Luftfeuchtigkeit geregelt

45. *Auf welchen vier Säulen beruht ein Produktionshygienekonzept?*

- Räumliche und bauliche Elemente (Größe, Lüftung, Schleusen, Baumaterialien, Einrichtung...)
- Personal (Bekleidung, hygienisches Verhalten (Schulung), Gesundheit)
- Reinigung (Flächen, Kleidung)
- Monitoring (Luft, Oberflächen, Personal, Partikelzahl, Wasser, Gase)

46. *Was ist die größte Partikelbelastungsquelle im Reinraum?*

Der Mensch. (80%)

47. *Welche Reinheitsklasse müssen Schleusen aufweisen?*

Schleusen müssen die gleiche Reinheitsklasse wie der angrenzende Reinraumbereich aufweisen

48. *Wieso ist es sinnvoll die Luftkeime genau zu überwachen?*

„Qualität“ des Reinraums muss sichergestellt sein. Art der Erreger kann Rückschlüsse auf Ursache/Herkunft der Kontamination geben.

49. *Wie funktioniert das Impaktionsverfahren zur Bestimmung der Luftkeime? Was sind Vor- und Nachteile?*

Definiertes Luftvolumen wird angesaugt. Die enthaltenen Partikel bleiben auf einem Nährboden hängen. Vorteile sind das definierte Luftvolumen, die Einfachheit, eine mikrobiologische Keimidentifizierung ist möglich. Nachteile sind "Sammelstress", eine Überbelegung der Agaroberfläche und keine Möglichkeit einer Langzeiterfassung

50. *Welche Rückschlüsse können gezogen werden, wenn sich Pilzsporen im Reinraum finden?*

Pilzsporen im Reinraum deuten auf ein Leck hin, da diese von außen kommen und meist in der Erde vorkommen.

VL 4: QM-Systeme

51. Was leistet ein QM-System und wer muss laut MDR eines vorweisen können?

Ein QM-System dient zur Überprüfung der Einhaltung der Ziele und Vorgaben, die sich ein Unternehmen selbst gesetzt hat.

Nach MDR sind alle Hersteller von Medizinprodukten dazu verpflichtet ein QM-System zu verwenden. Hersteller sind im Sinne des Gesetzes alle Firmen, die ein Medizinprodukt unter eigenem Namen vertreiben, also nicht zwangsläufig der Produzent.

52. Welche Aufgaben übernimmt eine benannte Stelle?

Benannte Stellen überprüfen die herstellereigene Konformitätsbewertung. Die Überprüfung findet vor Markteinführung und danach jährlich statt. Sofern es keine Beanstandungen gibt, darf das Produkt das CE Kennzeichen tragen und ist im gesamten EWR verkehrsfähig.

53. Wie wird eine benannte Stelle anerkannt?

In Deutschland sind für die Anerkennung die Zentralstelle der Länder für Sicherheitstechnik (ZLS) und die Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten (ZLG) zuständig.

Seit 2014 können Stellen auch in „Joint Assessments“ unter Beteiligung der EU-Kommission und weiterer Ländervertreter benannt werden.

54. An welche benannte Stelle muss sich ein Hersteller aus bspw. Tübingen wenden, um sein Produkt zuzulassen?

Der Hersteller kann sich an eine beliebige zugelassene benannte Stelle im EWR wenden

55. Ist eine Firma mit all ihren Produkten an eine benannte Stelle gebunden?

Eine Firma kann ihre Produkte bei verschiedenen benannten Stellen zulassen, jedoch darf sie ein Produkt nur bei einer benannten Stelle zulassen. Mehrfachzusendungen eines Produktes an verschiedene benannte Stellen sind unzulässig.

56. Welche drei Säulen der Qualität kenne QM-Systeme?

- Qualität der Prozesse
- Qualität der Verfahren
- Qualität der Produkte

57. Auf welche Unternehmensbereiche bezieht sich ein QM-System in der Medizintechnik?

In der Medizintechnik betreffen die Regelungen des QM nur die Prozesse, Verfahren und Produkte, die direkt mit dem Medizinprodukt zu tun haben. Es muss bspw. nicht die Buchhaltung abdecken.

58. Welche Mindestinhalte fordert Anhang 10 der MDR?

- Konzept zur Einhaltung der Regulierungsvorschriften und des Konformitätsbewertungsverfahrens
- Festlegung der anwendbaren grundlegenden Sicherheits- und Leistungsanforderungen und die Ermittlung von Möglichkeiten zur Einhaltung dieser Anforderungen
- Verantwortlichkeit der Leitung
- Ressourcenmanagement, einschließlich der Auswahl und Kontrolle von Zulieferern und Unterauftragnehmern
- Risikomanagement
- klinische Bewertung inkl. der klinischen Nachbeobachtung nach dem Inverkehrbringen
- Produktrealisierung einschließlich Planung, Auslegung, Entwicklung, Herstellung und Bereitstellung von Dienstleistungen
- Überprüfung der Zuteilung der UDI (Unique Device Identification) für alle einschlägigen Produkte und die Gewährleistung der Kohärenz und der Validität der gelieferten Informationen
- Aufstellung, Anwendung und Aufrechterhaltung eines Systems zur Überwachung nach dem Inverkehrbringen
- Kommunikation mit den zuständigen Behörden, Benannten Stellen, weiteren Wirtschaftsakteuren, Kunden und/oder anderen interessierten Kreisen
- Verfahren für die Meldung von schwerwiegenden Vorkommnissen und Sicherheitskorrekturmaßnahmen im Feld im Rahmen der Vigilanz
- Management korrektiver und präventiver Maßnahmen und die Überprüfung ihrer Wirksamkeit
- Verfahren zur Überwachung und Messung der Ergebnisse, Datenanalyse und Produktverbesserung.

59. Worauf wird bei der Überprüfung eines QM-Systems Wert gelegt?

Alle Dokumente des QM-Systems wie das Qualitätshandbuch, Qualitätssicherungsprogramme, -pläne und -berichte müssen systematisch und geordnet dokumentiert sein.

Insbesondere finden die Qualitätsziele des Herstellers, die Organisation des Unternehmens und die Verfahren und Techniken zur Überwachung, Überprüfung und Kontrolle der Produktauslegung und die entsprechende Dokumentation Beachtung. Ebenso werden Qualitätssicherungs- und Kontrolltechniken auf der Ebene der Herstellung sowie Versuche und Prüfungen und deren zu Grunde liegenden Protokolle bewertet.

60. Wo sind harmonisierte Normen zu finden?

Harmonisierte Normen sind auf dem EU Server recherchierbar

61. Welche harmonisierte Norm befasst sich mit QM-Systeme bei Medizinprodukten?

DIN EN ISO 13485

62. Welche Unternehmen arbeiten nach EN ISO 13485?

Hersteller von Medizinprodukten, die Produkte unter eigenem Label in Verkehr bringen, Händler, Zulieferer, z.B. Hersteller von Komponenten für die Medizintechnik oder Lohnsterilisierer

63. *Was ist der Anwendungsbereich und das Ziel der Norm EN ISO 13485?*

Festlegung von Anforderungen an ein QM-System zur Bereitstellung von Medizinprodukten und zugehörige Dienstleistungen. Das primäre Ziel ist die Harmonisierung der für Medizinprodukte zutreffenden gesetzlichen Anforderungen an QM-Systeme. Es ist unabhängig von Art und Größe der Organisation

64. *Was für Inhalte hat die Norm EN ISO 13485?*

QM-System; Verantwortung der Leitung; Management von Ressourcen; Produktrealisierung; Messung, Analyse und Verbesserung

65. *Welche Prozesse beinhaltet das QM-System?*

Managementprozesse: dienen der Führung des Unternehmens; sie beinhaltet die Bewertungen, Analysen und planerische Elemente, stellen Ressourcen zur Verfügung und üben sowohl das Controlling als auch die Förderung der Mitarbeiter aus.

Geschäftsprozesse: dienen der Herstellung und dem Vertrieb von Produkten oder der Erbringung von Dienstleistungen, welche in ursächlichem Zusammenhang mit dem Kunden stehen.

Unterstützende Prozesse: dienen der Funktionsfähigkeit des Gesamtsystems, üben Monitoringfunktionen aus und bilden die Basis zum kontinuierlichen Verbesserungsprozess

66. *Welche Prozesse werden im Produktlebenslauf genutzt und müssen ins QM einfließen?*

Entwicklung, Produktion, Vertrieb, Marktbeobachtung, Service, Fehlermanagement.

67. *Welche Aufgaben hat die Organisation in der Prozesslandschaft?*

Bei Weiterentwicklung des Unternehmens müssen die neuen Prozesse in die Struktur integriert werden. Schnittstellen zwischen den Prozessen müssen identifiziert und beschrieben werden. Verantwortlichkeit innerhalb des Prozesses und Prozessverantwortung sind festzulegen. Prozessleistung soll als Basis zur Messung und Weiterentwicklung des Prozesses festgelegt werden. (Kenngröße, Zielvorgaben)

68. *Was muss das von der Organisation angefertigte Qualitätsmanagement-Handbuch enthalten?*

- Den Anwendungsbereich des QM-Systems einschließlich Einzelheiten und Begründungen für jegliche Ausschlüsse oder Nichtanwendung.
- Die für das QM-System dokumentierten Verfahren oder Verweise darauf.
- Eine Beschreibung der Wechselwirkung der Prozesse des QM-Systems

69. *Warum muss ein QM-System dokumentiert sein?*

Die Dokumentation trägt bei zur Nachvollziehbarkeit von Anforderungen und deren Umsetzung, zur Wiederholbarkeit von Prozessen, zur Verbesserung der Kompetenzen von Mitarbeitern durch geeignete Schulung, zur Messbarkeit der Leistung des QM-System und zum Nachweis der Einhaltung von Gesetzen und technischen Regeln. Die Dokumentation ist somit kein Selbstzweck, sondern eine indirekt wertschöpfende Tätigkeit.

VL 5: Produktentstehung/Marktphase

70. Was ist ein großer Unterschied zwischen dem Produktlebenszyklus eines Medizinproduktes und dem eines normalen Produktes?

Produktlebenszyklen bei Medizinprodukten sind aufgrund der hohen Anforderungen und der Marktüberwachung weit nach Verkaufsende meist länger als bei anderen Produkten

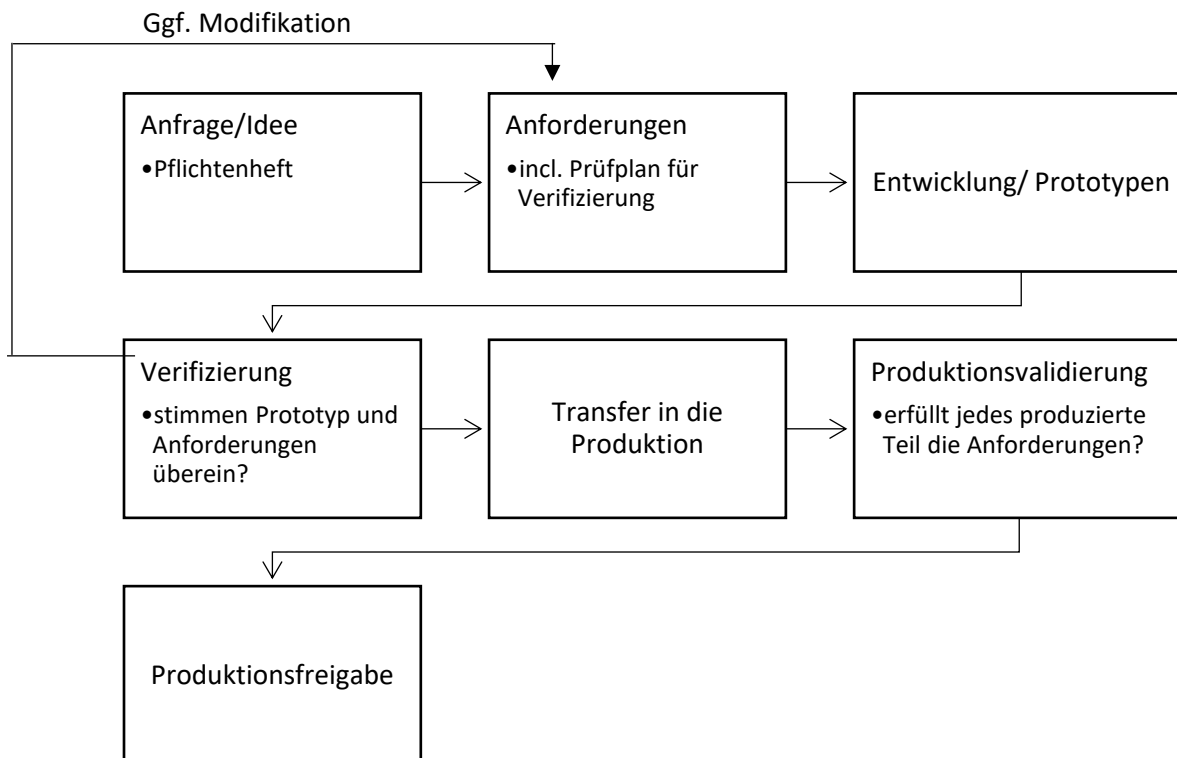
71. Was ist der Unterschied zwischen der Medizinprodukteverordnung MDR 2017/745 und der Medizin-Produkte-Verordnung?

Medizinprodukteverordnung MDR 2017/745 ist die neue EU-Verordnung. Die Medizin-Produkte-Verordnung ist ein deutsches Gesetz, welches sich u.a. mit den Konformitätsbewertungen befasst.

72. Welche drei Dokumente müssen für jedes Medizinprodukt in der Entwicklung angelegt und gepflegt werden? Was enthalten sie?

- Qualitätsmanagementhandbuch (QMH):
Allgemeine Qualitätspolitik, Verantwortlichkeiten, Abläufe im Unternehmen, Umgang mit Fehlern und Reklamationen, Prüfungen etc.
- Design History File (DFH):
Sammlung aller relevanten Dokumente der Produktentwicklung (einschließlich Risikomanagement, Problemstellungen, Entscheidungen für Varianten) bis zur Produktionsfreigabe sowie Anpassungen des Produkts nach Markteinführung
- Device Master Record (DMR):
Produkthauptakte, die alle Dokumente der Herstellung des Produkts enthält, v.a. technische Anweisungen. Muss Herstellungsqualität sicherstellen

73. Wie läuft der Prozess der Produktentwicklung nach ISO 13485 ab?



74. *Welche Anforderung ist zentral für den gesamten weiteren Entwicklungsprozess und muss unbedingt als erstes definiert werden? Nenne außerdem zwei weitere Anforderungen.*

Zentrale Anforderung ist die Festlegung des Produktzwecks, also des bestimmungsgemäßen Gebrauchs. Hiervon hängt jede weitere Auslegung ab. Außerdem entscheidet sich hier, wie groß der Aufwand für die Zulassung wird. (je weiter das Anwendungsgebiet, desto mehr Studien)

Weitere Anforderungen:

- Design, Maße, Toleranzen
- Materialien (Verarbeitbarkeit, Biokompatibilität, mech. Anforderungen)
- Reinheit
- Sterilisationsverfahren
- Verpackung, Haltbarkeit, Lagerung
- Einmalprodukte, Wiederverwendbar
- Mengen

75. *Was sind horizontale bzw. vertikale Normen?*

Horizontale Normen sind weit gefasst und decken viele Produkte ab. Vertikale Normen sind spezielle für einige wenige Produkte ausgelegt.

76. *Nenne drei Punkte einer Machbarkeitsprüfung*

- Bestimmung der Produktklasse nach MDR
- Ermittlung gesetzlicher Bestimmungen und Normen
- Anforderungen an Maschinen und Personal
- Materialverfügbarkeit
- Prüfmöglichkeiten

77. *Wodurch werden die Anforderungen an die verwendeten Materialien bestimmt?*

Vorgesehene Applikationsform (bestimmungsgemäßer Gebrauch), kumulierte Kontaktzeit mit der biologischen Umgebung und Risikoanalyse. Besonders wichtig ist die Biokompatibilität

78. *Welche allgemeinen Anforderungen muss ein Medizinprodukt nach MDR/MDD erfüllen?*

Anforderungen an das Design:

- ✓ Beseitigung/ Minimierung der Risiken bei Benutzung
- ✓ Schutzmaßnahmen gegen nicht zu beseitigende Risiken
- ✓ Information der Benutzer über Restrisiken

Weitere Anforderungen:

- ✓ Erhalt von Funktion und Sicherheit über Lager- und Transportzeiten
- ✓ Erhalt von Funktion und Sicherheit über Produktlebensdauer
- ✓ Klinische Bewertung der Übereinstimmung mit grundlegenden Anforderungen der MDR, auch nach Inverkehrbringen

79. *Welche chemisch, biologisch und physikalischen Anforderungen muss ein Medizinprodukt nach MDR/MDD erfüllen?*

- ✓ Biokompatibilität der Werkstoffe (Prüfung nach ISO 10993 am Endprodukt)
- ✓ Keine Toxizität und Entflammbarkeit
- ✓ Sichere Anwendung bei Kontakt mit anderen Materialien (Blut, Gase, Arzneimittel)
- ✓ Keine Risiken durch entweichen von Stoffen

80. *Welche Anforderungen in Bezug auf Infektionen und Kontaminationen muss ein Medizinprodukt nach MDR/MDD erfüllen?*

- ✓ Kein Infektionsrisiko für Patienten und Dritte
- ✓ Keine Kontamination durch Handhabung
- ✓ Materialien tierischen Ursprungs aus tierärztlicher Überwachung
- ✓ Erhalt der Sterilität bei Verpackung, Lagerung, Transport
- ✓ Validierung der Sterilisation

81. *Welche Anforderungen an Konstruktion und Umgebungsbedingungen muss ein Medizinprodukt nach MDR/MDD erfüllen?*

- ✓ Sichere Kombination mehrerer Medizinprodukte
- ✓ Keine Verletzungsrisiken
- ✓ Keine Risiken durch Umgebungsbedingungen (Magnetfelder, Druck etc.)
- ✓ Keine Risiken durch Alterung (incl. Validierung der Lagerstabilität), Körperreaktionen, fehlende Wartung/Kalibrierung
- ✓ Keine Gefahren nach erstmaligem Defekt

82. *Was ist bei der klinischen Bewertung eines Medizinprodukts zu beachten?*

Das Verhältnis von Risiko und Nutzen muss nachgewiesen werden. Die Verwendung von wissenschaftlicher Literatur über gleichartige Produkte wurde eingeschränkt. Stattdessen Fokus auf klinische Studien mit Patienten. Ebenfalls muss eine klinische Nachbeobachtung nach Inverkehrbringen durchgeführt werden.

Klinische Studien laufen nach einem vorher genehmigten Prüfplan ab. Idealerweise sind sie prospektiv (eine Hypothese überprüfend), kontrolliert, randomisiert und doppelverblindet.

83. *Welche Verfahrensschritte müssen beim Produktionsaufbau abgearbeitet werden?*

- Erstellen des Device Master Record (DMR)
- Festlegung von Chargengröße und Chargenkontrollen
- Qualifizierung der Produktionsanlagen (erfüllen die produzierten Prod. die Anforderungen?)
- Validierung der Produktionsprozesse (Alle Produkte müssen die selben Spezifikationen erfüllen)

84. Was muss in einem Validierungsplan mindestens festgelegt werden?

Grundlegend: objektive und messbare Kriterien für die Bewertung sowie Methoden und Werkzeuge. Mindestens festgelegt werden müssen

- Was messen?
- Wie messen?
- Wieviel messen?
- Wann messen?
- Akzeptanzkriterien (aus Risikobewertung)
- Verantwortlichkeiten
- Dokumentation

85. Welche Validierungsarten gibt es?

- Operational Qualification (OQ): die definierten Spezifikationen können unter allen zu erwarteten Prozessbedingungen eingehalten werden. Definition von Einstellungen, Einflussparametern und Maßnahmen zur Einhaltung der Spezifikationen.
- Performance Qualification (PQ): Nachweis der Reproduzierbarkeit, Prozessstabilität, Einhalten der Spezifikationen unter den im OQ definierten Prozessbedingungen.
- Installation Qualification (IQ): Gerätequalifikation: Nachweis der korrekten, funktionstüchtigen Installation von Anlagen. Überprüfen von Handbüchern, Wartungsplänen, Sicherheitseinrichtungen, Ersatzteillisten, Prozessbedingungen (Temp. etc)

VL 7: Aktive Medizinprodukte

86. Wie ist ein aktives Medizinprodukt definiert?

Ein Medizinprodukt, dessen Betrieb von einer Energiequelle mit Ausnahme, der für diesen Zweck durch den menschlichen Körper oder durch die Schwerkraft erzeugten Energie abhängig ist und das mittels Änderung der Dichte oder Umwandlung dieser Energie wirkt.

Ebenfalls gilt Software als aktives Medizinprodukt.

87. Gelten Kabel auch als aktives Medizinprodukt?

Nein, denn ein Produkt, das zur Übertragung von Energie, Stoffen oder anderen Elementen zwischen einem aktiven Produkt und dem Patienten eingesetzt wird, ohne dass dabei eine wesentliche Veränderung von Energie, Stoffen oder Parametern eintritt, gilt nicht als aktives Produkt.

88. Wie muss vorgegangen werden, wenn auf ein Produkt abgesehen von der MDR noch weitere Richtlinien anwendbar sind?

Es müssen stets alle anwendbaren Richtlinien und Verordnungen beachtet werden (z.B. RoHS2, Maschinenrichtlinie etc.). Sollten mehrere Richtlinien Vorgaben zum selben Bereich machen ist stets die strengere Vorgabe zu beachten. Analog müssen auch weitere Registrierungspflichten z.B. nach dem Batteriegesetz erfüllt werden.

89. *Welche Ebenen von Normen gibt es? Was sind harmonisierte Normen?*

Es gibt internationale, europäische und nationale Normen. Oft werden Normen einer internationaleren Instanz übernommen, jedoch kann jedes Normungsgremium auch seine eigenen Normen entwerfen.

Harmonisierte Normen sind solche, die von der EU anerkannt werden. Werden sie in den Z-Anhängen einer Verordnung/Richtlinie aufgeführt, so ist die Anwendung dieser Normen ein Nachweis für die Erfüllung der Anforderungen der Verordnung/Richtlinie.

90. *Die meisten internationalen Normen werden von der ISO herausgegeben. Welches Normungsgremium ist in der Regel für elektrische Geräte zuständig?*

International Electrotechnical Commission (IEC)

91. *Wer überführt IEC in EN-Normen?*

CENELEC; Comité Européen de Normalisation Électrotechnique

92. *Wie unterscheiden sich Kollateral und Partikularnormen?*

Kollateralnormen sind eigenständig les- und anwendbar.

Partikularnormen beziehen sich immer auf die allgemeinen Festlegungen in Teil 1 und können nur mit dieser gemeinsam gelesen und angewendet werden. Zu beachten ist dann der gleiche Ausgabestand

93. *Wie heißt die Basisnorm, die für medizinische elektrische Geräte und Systeme Anwendung findet? Aus was besteht sie?*

IEC 60601-1, die Norm besteht aus etwa 1500 Einzelforderungen, von denen nicht alle bei jedem Produkt angewendet werden können. Etwa 1400 sind PASS/FAIL Kriterien, die weiteren Kriterien werden im Rahmen des Riskmanagements nach EN ISO 14971 entwickelt.

94. *Was ist Basissicherheit und was ein wichtiges Leistungsmerkmal? Warum ist es wichtig, dass ein Gerät beides gewährleistet?*

Basissicherheit ist die Freiheit von unvermeidbarem, durch physikalische Gefährdungen direkt verursachtem Risiko, wenn das ME-Gerät im Normalzustand oder bei einem ersten Fehler benutzt wird.

Wesentliches Leistungsmerkmal ist eine klinische Funktion, die sich nicht auf die Basissicherheit bezieht, und deren Verlust oder Verschlechterung über die vom Hersteller spezifizierten Grenzen hinaus zu einem unvermeidbaren Risiko führt.

Wenn sich ein Beatmungsgerät nach einem ersten Fehler abschaltet ist die Basissicherheit gewährleistet, da vom ausgeschalteten Gerät keine physikalische Gefahr ausgeht. Jedoch ist dann das wesentliche Leistungsmerkmal, also die Beatmung des Patienten, nicht mehr sichergestellt

95. *Was ist die wesentliche Verbesserung zwischen der Philosophie der 2nd und der 3rd edition 60601-1?*

In der 3rd edition ist die Interaktion zwischen Hersteller und Prüflabor deutlich erhöht. Damit die Bewertung nach der 3rd edition gelingt, müssen beide eng zusammenarbeiten

96. *Welche Aufgaben werden einem Prüflabor nach IEC 60601-1 3rd edition zugeschrieben?*

Das Prüflabor steht in engem Austausch mit dem Hersteller. Es überprüft den Design Review, legt das spätere Prüfprogramm fest, entscheidet, ob geprüft werden kann und führt schließlich die Prüfung durch.

97. *Dürfen für Signallampen an einem MP beliebige Farben verwendet werden?*

Die Farben Rot, Gelb und Grün sind in ihrer Bedeutung festgelegt und dürfen nicht für andere Zwecke verwendet werden. Sonst ist die Farbgebung von Signallampen beliebig.

98. *Was ist beim Nennquerschnitt von Leitern in Netzanschlussleitungen zu beachten?*

Der Querschnitt von Leitern in Netzanschlussleitungen darf nicht kleiner sein, als die in der Norm festgelegten Werte, welche von der Stromstärke abhängig sind.

99. *Welche Anforderungen gelten bezüglich Lärm bei aktiven Medizinprodukten?*

80 dB(A) ist die höchste Schallenergie, der Patient, Bediener und andere Personen für eine Gesamtexpositionsdauer von 24h innerhalb 24h ausgesetzt werden dürfen. Jede Erhöhung um 3dB(A) halbiert die Gesamtexpositionsdauer. Der höchste zulässige Schalldruckpegel bei Impuls- oder Schlagschallenergie liegt bei 140dB(C)

VL 8: Risikomanagement

100. *Ab wann muss im Entwicklungsprozess ein Risikomanagement durchgeführt werden?*

Das Risikomanagement ist von den ersten Produktplanungen bzw. Entwürfen an zu erarbeiten und muss während des gesamten Entwicklungsprozesses reevaluiert und ggf. erweitert werden.

101. *Welche Norm beschreibt den Prozess des Risikomanagements für Hersteller von MP? Auf welche Bereiche ist sie anwendbar?*

DIN EN ISO 14971, anwendbar sowohl für Produkte als auch Prozesse

102. *Wer ist im Unternehmen für die Erarbeitung des Risikomanagements zuständig? Welche Aufgaben hat er/sie?*

Verantwortlich ist die oberste Leitung des MP-Herstellers. Diese muss betriebsintern festgelegt werden.

Aufgaben:

- Verfügbarkeit der Ressourcen sicherstellen
- Für qualifiziertes Personal sorgen
- Akzeptanzkriterien festlegen (abhängig vom jeweiligen Produkt)
- Fortlaufende Wirksamkeit sicherstellen
- Risikomanagementakte führen

103. *In welchem Kreis wird die Risikobewertung erstellt? Welches Wissen muss vertreten sein?*

Die Risikobewertung wird im Interdisziplinären Team aller am Entwicklungsprozess beteiligten Stellen erstellt. Insbesondere muss Expertise bzgl. dem Produkt, seiner Anwendung und Risikomanagement an Sich vertreten sein. Die Qualifikation der Beteiligten muss belegt und aufgezeichnet werden.

104. Welche Dokumente beinhaltet die Risikomanagementakte?

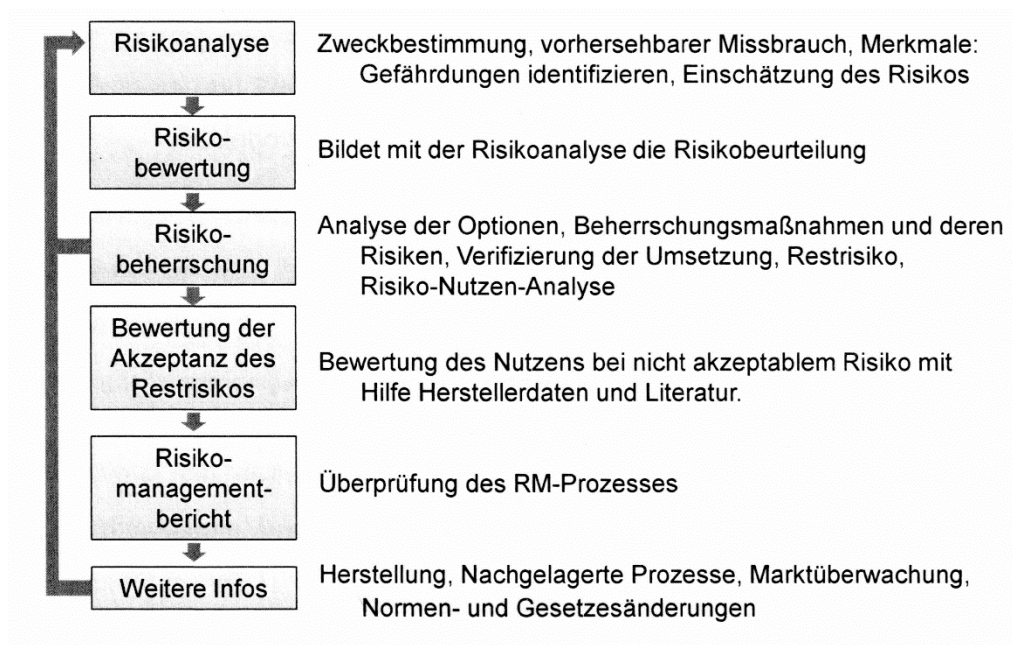
RM-Plan, Dokumentation aller RM-Aktivitäten, RM-Bericht, weitere relevante Dokumente (Literatur)

105. Was beinhaltet der RM-Plan? Wann muss er erstellt werden?

Erstellung zu Beginn des Prozesses mit folgenden Inhalten:

- Beschreibung des MP, Zweckbestimmung
- Festlegung der Tätigkeiten im RM-Prozess in den verschiedenen Lebenszyklusphasen
- Verantwortlichkeiten und Befugnisse
- Akzeptanzkriterien auf Basis von Schadenshäufigkeit und Schadensausmaß
- Tätigkeiten zur Verifizierung von Maßnahmen
- Erfassung und Überprüfung relevanter Infos aus Herstellung und nachgelagerten Prozessen festlegen und formalisieren

106. Welche Schritte beinhaltet der Risikomanagementprozess? Beschreibe die einzelnen Schritte.



107. Was ist eine Risikoanalyse nach ISO 14971? Welcher Zusammenhang muss insbesondere beachtet werden?

Risikoanalyse ist die systematische Auswertung verfügbarer Informationen, um bekannte und vorhersehbare Gefährdungen zu identifizieren und Risiken abzuschätzen, auch unter Fehlerbedingung.

Insbesondere ist der Zusammenhang Fehler -> Gefährdung -> Schaden zu beachten, da nicht jeder Fehler auch zu einem Schaden führen muss.

108. Welche zwei Fehlertypen können unterschieden werden?

Zufälliger Fehler: nicht definierte Eigenschaft. (Verschleiß)

Systematischer Fehler: Auftreten bei einer bestimmten Kombination von Ereignissen (Fehlbedienung)

109. *Welches Hilfsmittel zur Risikoanalyse war bis 2013 Normbestandteil? Warum wurde es gestrichen?*

Bestandteil der Norm war ein umfangreicher Fragenkatalog zur Identifizierung relevanter Gefährdungspotentiale. Dieser wurde gestrichen, da insbesondere Gefährdungen innovativer Produkte von den feststehenden Fragen nicht abgedeckt sein können.

110. *Für welche vier Gruppen müssen Risiken betrachtet werden? Wo liegt der Fokus?*

- Patienten (Fokus)
- Anwender
- Sonstige Personen und Ausstattungen
- Umwelt

111. *Wie können Risiken bzw. Schäden Systematisch eingeteilt werden?*

- Wahrscheinlichkeit des Auftretens: üblicherweise 3-7 Klassen mit unterschiedlichen Auftretenswahrscheinlichkeiten
- Schweregrad des Schadens: z.B. von „Vernachlässigbar“ (zeitweise geringe Beschwerden) bis „Katastrophal“ (Tod oder dauerhafte Beeinträchtigung mit ständiger ärztlicher Betreuung)

112. *Welches Problem kann bei der Bewertung von Schadensfolgen auftreten?*

Schadensfolgen wie z.B. Schmerz sind nicht immer objektiv bewertbar. Es müssen die günstigsten und die ungünstigsten Schadensfolgen miteinander verglichen und mit klinischen Studien verifiziert werden.

113. *Nenne drei Quellen anhand derer ein spezifisches Risiko abgeschätzt werden kann.*

- Veröffentlichte Normen
- Wissenschaftlich-technische Daten aus Publikationen
- Marktdaten von ähnlichen, bereits in Anwendung befindlichen MP incl. Veröffentlichter Berichte über Vorkommnisse (DIMDI, BfArM, FDA)
- Gebrauchstauglichkeitsuntersuchungen mit typischen Anwendern (Studien)
- Klinische Nachweise
- Ergebnisse geeigneter Untersuchungen
- Gutachten
- Externe Qualitätsbeurteilungsprogramme

114. *Wie kann eine Bewertungsmatrix zur Bewertung eines spezifischen Risikos aussehen?*

		Vernachlässigbar	Gering	Erheblich	Kritisch	Katastrophal
		1	2	3	4	5
Häufig	5	Inakzeptabel	Inakzeptabel	Inakzeptabel	Inakzeptabel	Inakzeptabel
Wahrscheinlich	4	Maßnahme	Maßnahme	Inakzeptabel	Inakzeptabel	Inakzeptabel
Gelegentlich	3	Akzeptabel	Maßnahme	Maßnahme	Maßnahme	Inakzeptabel
Fernliegend	2	Akzeptabel	Akzeptabel	Maßnahme	Maßnahme	Maßnahme
Unwahrscheinl.	1	Akzeptabel	Akzeptabel	Akzeptabel	Maßnahme	Maßnahme

115. *Mit welchen allgemeinen Maßnahmen kann ein Risiko beherrscht werden?*

- Beseitigung bestimmter Gefährdungen im Design
- Verringerung der Auftretenswahrscheinlichkeit
- Verringerung des Schweregrades
- Zusätzliche Schutzmaßnahme (z.B. Signal bei Fehlern)
- Sicherheitsinformationen: Warnhinweise, Ausbildung

116. *Was bezeichnet die Abkürzung ALARP?*

= as low as reasonable practicable

Eine individuelle Abwägung ist erforderlich, jedoch darf die Akzeptanz nicht von ökonomischen Kriterien beeinflusst werden.

117. *Wann und wie wird eine Risiko-Nutzen-Analyse für ein Produkt durchgeführt?*

Die Analyse wird durchgeführt, wenn die Akzeptanzkriterien nicht erfüllt werden konnten. Sie beinhaltet

- Bewertung des zu erwartenden klinischen Ergebnisses
- Vergleich mit Risiko und Nutzen anderer Behandlungsmethoden
- Bewertung der möglichen Schadensfolgen

118. *Was beinhaltet der Risikomanagementbericht?*

- Zusammenfassung der endgültigen Ergebnisse
- Nachweis für den Prozess und die Zielsetzung (akzeptables Gesamtrisiko)
- Nachweis geeigneter Methoden zur Erfassung risikorelevanter Infos über alle Produktlebensphasen: (ggf. Überprüfung der Auswirkungen auf bisherigen RM-Prozess)
 - Informationen aus der Anwendung
 - Informationen aus Literatur und Normen
- Muss laufend aktualisiert werden (Infos aus Produktion, Anwendung/Klinik)

VL 8: Kombinationsprodukte

119. *Was sind Biozid-Produkte nach EU 528/2012?*

Wirkstoffe oder Zubereitungen, die dazu bestimmt sind, Schadorganismen chemisch oder biologisch zu zerstören, abzuschrecken oder unschädlich zu machen. Z.B. Desinfektionsmittel.

120. *Wie sind Arzneimittel charakterisiert? Welche Wirkungsweisen können sie haben?*

Arzneimittel sind Stoffe. Sie haben pharmakologische, immunologische und/oder metabolische Wirkung.

121. *Wie verläuft der Zulassungsprozess eines Produkts, das nicht eindeutig als MP oder Arzneimittel zugeordnet werden kann?*

Eine Zulassung nach beiden Richtlinien/Verordnungen ist nicht vorgesehen. Im Zweifelsfall wird das Bundesministerium für Arzneimittel und Medizinprodukte angerufen. Dieses entscheidet, ob das Produkt als MP mit Arzeneikomponente oder als Arzneimittel mit MP-Komponente zugelassen werden muss.

*122. Nach welcher Grundregel kann ein Kombinationsprodukt der MDR zugeordnet werden?
In welche Risikoklasse wird es eingeteilt?*

Wenn dem Arzneimittel eine unterstützende Funktion des Hauptprodukts zukommt ist dieses nach MDR zuzulassen. Kombinationsprodukte sind immer Klasse III.

123. Wann wird ein Kombinationsprodukt als Arzneimittel zugelassen?

Wenn das Arzneimittel eine hauptsächliche Wirkung hat oder das Produkt zur Abgabe des Arzneimittels bestimmt ist, mit diesem ein untrennbares, disposables Gesamtprodukt darstellt und ausschließlich zur Applikation des Medikaments dient. (z.B. Fertigspritzen)

124. Welche Teile der MDR müssen trotzdem beachtet werden, auch wenn das Kombinationsprodukt als Arzneimittel zugelassen wird?

Anhang I: Grundlegende Sicherheits- und Leistungsanforderungen

125. Was versteht man unter dem „Konsultationsverfahren“ bei der Zulassung eines Kombinationsprodukts?

Die benannte Stelle überprüft, ob das eingesetzte Arzneimittel für die Kombination mit dem MP unter seiner Zweckbestimmung geeignet ist. Anschließend muss die benannte Stelle eine Bewertung bei einer „Competent Authority“ (Arzneimittelbehörde, z.B. BfArM) einholen. Die Behörde führt eine Nutzen/Risiko-Bewertung durch und informiert die benannte Stelle über ihr Ergebnis. Notwendig für diese Überprüfungen ist die Einreichung der technischen Dokumentation für das MP und eines Design Dossier (CTD) für das Arzneimittel. Die Entscheidung über die Zulassung des Produkts liegt dann bei der benannten Stelle.

VL 9: Innovation, Fragestellungen zur Zertifizierung und Zulassung

126. Was ist Tissue Engineering (TE)? Woher stammen die Zellen?

Tissue Engineering ist ein Teilgebiet der Regenerativen Medizin. Ziel ist mit Hilfe von Zellen einen vitalen und funktionsfähigen Gewebeersatz zu fertigen, um Gewebe- oder Organfunktionen wiederherzustellen, zu erhalten oder zu verbessern.

Als Zellen können reife Gewebszellen, adulte Stammzellen, embryonale Stammzellen oder induziert pluripotente Stammzellen eingesetzt werden. Diese sind entweder autologen (vom Empfänger selbst) oder homologen (von einem anderen Menschen) Ursprungs.

127. Wie sind TE-Produkte in der EU reguliert? Welchen Einfluss hat dies auf die Zulassung?

Sie sind als *Advanced Therapy Medicinal Products* (ATMP) bzw. „neuartige Therapieverfahren“ reguliert und damit regulatorisch als Arzneimittel eingestuft. Sie müssen demnach wie Arzneimittel nach GMP und konform zum Arzneimittelgesetz hergestellt werden. Die Zulassung erfolgt zentral.

128. Welche Schritte sind für die Zulassung eines ATMP notwendig?

- Präklinische Studien: Labor- und Tierversuche zur grundlegenden Feststellung von Sicherheit
- Phase I Studien:
 - Nachweis von Sicherheit & Verträglichkeit, Pharmakokinetik/Dynamik, Dosis/Wirkungsverhältnis
 - 20-80 Patienten
- Phase II Studien:
 - Dosierung - Wirksamkeit mit Identifizierung geeigneter Indikationen
 - Abklären erster Nebenwirkungen
 - 100-300 Patienten
- Phase III Studien:
 - Wirksamkeitsprüfung im Vergleich zur Therapie der Wahl
 - Bis zu 3000 Patienten

129. Was muss nach der Markteinführung eines ATMP beachtet werden?

Es müssen Phase IV Studien durchgeführt werden. Dabei wird eine weitere Risiko-Nutzen-Abschätzung vorgenommen, die Pharmakovigilanz (Arzneimittelsicherheit) überprüft sowie weitere Nebenwirkungen dokumentiert.

130. Wie sollten klinische Studien idealerweise aufgebaut sein?

- Multizentrisch: mehrere Kliniken beteiligt
- Prospektiv: was nachgewiesen werden soll ist vor Studienbeginn klar
- Randomisiert: die Zuordnung von Patienten zu Wirkstoff- und Kontrollgruppe erfolgt zufällig
- Verblindet: der Patient (und wenn möglich auch der Arzt) wissen nicht, wer in welcher Gruppe ist
- Placebo kontrolliert

131. Welche drei Verfahren zur Wiederherstellung von Knorpelgewebe im Knie sind gängig?

- OCT: Knorpel mit etwas darunterliegendem Knochen wird an unbelasteten Stellen ausgestanzt und in das Defektareal eingesetzt (Mosaikplastik)
- MFX: Mikrofrakturierungen des Knochens am Grund des Defektareals induzieren die Bildung von Narbengewebe
- ACT: Autologe Chondrozytentransplantation: Knorpelzellen des Patienten werden in vitro vermehrt und dann dem Patienten implantiert. In der neusten Generation ist das Einspritzen mit einem 2K Hydrogel möglich, das im Gelenk polymerisiert. ACT ist den anderen Techniken vor allem in der Langzeitbetrachtung überlegen.

VL 10: Validierungsverfahren Teil 1

132. *Wie sollte bei der Wahl des Sterilisationsverfahrens für ein MP vorgegangen werden?*

Überprüfen, ob das Produkt für ein Sterilisationsverfahren geeignet ist in folgender Reihenfolge:
Hitzesterilisation -> Gamma-Sterilisation -> Ethylenoxid (EO)

133. *Wie wird eine „Standardsterilisation“ mit Gammastrahlung durchgeführt?*

Ein Kobalt-60 Strahler mit mindestens 25kGy Energiedosis wird eingesetzt. Die MP werden palettenweise (auch kleinere Gebinde möglich) für eine bestimmte Zeit um den Strahler herum bewegt und so von allen Seiten behandelt. Die benötigte Energiedichte und Bestrahlungszeit sind abhängig von Materialdichte und Größe des MP.

134. *Wie unterscheidet sich E-Beam von Gammasterilisation?*

Bei E-Beam Teilchenstrahlung. Elektronen werden beschleunigt und damit das MP beschossen. Hier sind nur Palettenweise Bestrahlungen möglich -> zum Teil außen 60kGy notwendig, um im Inneren genug Dosis aufzubringen. Jedoch sind Materialien weniger anfällig für Elektronenstrahlen als für Gammastrahlung.

135. *Welche beiden Verfahren zur Festlegung der Sterilisationsdosis sind gängig? Welches wird häufiger angewendet und warum?*

Gängige Verfahren zur Dosisfestlegung sind die „Methode 1“ sowie „ VD_{max}^{25} “.

VD_{max}^{25} wird zu 85-90% der Fälle angewendet, da nur 10 statt 100 Produkteinheiten je Charge überprüft werden müssen.

136. *Wieso wird Methode 1 trotzdem weiter angewendet?*

VD_{max}^{25} setzt voraus, dass auf dem Produkt maximal 1000 koloniebildende Einheiten (KBE) vorhanden sind. Kann dies nicht eingehalten werden muss Methode 1 verwendet werden.

137. *Welche vier Schritte umfasst die Sterilvalidierung?*

- Anwendungstechnische Validierung: Mit welchem Verfahren komme ich überall hin? Was hält mein Material (maximal) aus?
- Dosisverteilungsmessung: Kommt meine festgelegte Dosis überall an?
- Mikrobiologische Sterilvalidierung: drei Chargen des fertigen Produkts werden bestrahlt und auf Sterilität überprüft
- Dose Audits, Revalidierungen: in regelmäßigen Abständen

138. *Wie wird eine Dosisverteilungsmessung durchgeführt?*

Im zu bestrahlenden Gebinde wird eine größere Anzahl an Dosimetern verbaut. (z.B. 45 für eine Palette) Dann wird eine Bestrahlung durchgeführt und überprüft, ob überall die Dosisgrenzwerte eingehalten wurden. Das Dosimeter mit der geringsten Dosis wird als „Routine Dosimeter“ festgelegt und später in jedem zu bestrahlendem Gebinde angebracht und ausgewertet.

139. *Wie wird der Bioburden eines Produkts bestimmt?*

Das Produkt wird „abgespült“ und die Probe geteilt und auf verschiedene Agare aufgebracht, um die Wachstumsbedingungen aller eventuellen Mikroorganismen treffen zu können. Nach entsprechender Bebrütung wird die Zahl der KBE ausgewertet.

140. Welche Kriterien müssen für eine erfolgreiche mikrobiologische Sterilvalidierung erfüllt werden?

- Eignung der Entnahmetechnik von Mikroorganismen vom Produkt (mindestens 50% der aufgetragenen Keime müssen wiedergefunden werden)
- Berechnung eines Korrekturfaktors (Wiederfindungsrate)
- Keimhemmende Eigenschaften (Prüfung der Sterilität) DIN EN ISO 11737-2
- Eignung der Anzuchtbedingungen
- Empfindlichkeit (Nachweisgrenze)

141. Wie wird die Verifikationsdosis nach VD_{max}^{25} festgelegt?

1. Bestimmen des Mittelwerts Anzahl KBE der Testmuster je einer Charge und Multiplikation mit Korrekturfaktor -> Bioburden Schätzung
2. Berechnung des Mittelwerts Bioburden Schätzung über alle Chargen und Verdoppelung des Werts
3. Sind alle durchschnittlichen Chargen Bioburden Schätzungen kleiner als der doppelte Mittelwert?
 - a) Ja: Entscheidender Bioburden ist Mittelwert der Bioburden Schätzung über alle Chargen
 - b) Nein: Höchster geschätzter Chargen-Bioburden ist entscheidend
4. Auswahl der Verifikationsdosis aus Tabelle anhand entscheidendem Bioburden

142. Wie wird das Verifikationsexperiment nach VD_{max}^{25} durchgeführt und welche Bedeutung hat das Ergebnis?

10 Prüfmuster werden mit der Verifikationsdosis bestrahlt und anschließend einzeln auf Sterilität überprüft. Wenn keines oder eines der Prüfmuster unsteril ist gilt der Test als bestanden. In Gänze sagt der bestandene Test aus, dass das Produkt bei einer Bestrahlung mit 25kGy einen $SAL=10^{-6}$ erreichen wird.

143. Wie wird vorgegangen, wenn ein Produkt nicht in Gänze getestet werden kann?

Wenn der durchschnittliche Bioburden ≥ 1 ist kann ein Probenanteil (SIP) verwendet werden. Die Verifikationsdosis muss dann nach einer speziellen Formel reduziert werden.

144. Wie oft müssen Dose Audits durchgeführt werden und was umfassen sie?

Ein Dose Audit umfasst die Keimzahlbestimmung und die Durchführung des Verifikationsexperiments (mit Verifikationsdosis aus Basisvalidierung) an einer Charge. Es erfolgt in der Regel vierteljährlich. Die Zeitspanne kann verlängert werden, wenn nicht oder seltener produziert wird oder der Bioburden über 4 Audits stabil war.

145. Welche folgen hat es, wenn bei einem Dose Audit zu viele Ansätze unsteril sind?

Je nach Anzahl der unsterilen Ansätze Erhöhung der Sterilisationsdosis oder im Extremfall Stopp der Sterilisation.

146. Können mehrere Produkte auf einmal validiert werden?

Ja, es können Produktfamilien gebildet werden. Voraussetzung ist, dass die Einzelprodukte sehr ähnlich sind, aus denselben Rohstoffen und Bestandteilen bestehen und mit denselben Prozessen gefertigt werden. Für die Validierung muss ein Referenzprodukt gewählt werden.

- Master Produkt: Das Produkt der Familie mit der größten Herausforderung
- Äquivalentes Produkt: gleichwertige Produkte -> eines wird zufällig ausgewählt
- Simuliertes Produkt: ein Produkt, das die Selben oder größere Herausforderungen stellt als die Produkte der Familie. Es muss gleich verpackt sein wie die Familie.

VL 11: Validierungsverfahren Teil 2

147. Nennen Sie gängige Verpackungen für sterile Medizinprodukte!

Blister, Beutel

148. Was bedeuten IQ, OQ und PQ?

- IQ(Installation qualification): Die IQ dokumentiert die korrekte Umsetzung der zuvor definierten Anforderungen bei der Aufstellung und Installation der gelieferten Anlage/Teile.
- OQ(Operation qualification): Die OQ wird zur Überprüfung der korrekten Funktionsweise der einzelnen Bestandteile einer Anlage/eines Geräts durchgeführt. Im Fall von Verpackungen bedeutet dies die Herstellung der Verpackung an den oberen und unteren Grenzwerten der Prozessparameter wie z.B. Temperatur.
- PQ(Performance qualification): Die PQ wird durchgeführt um fortlaufende Qualität der Messresultate zu gewährleisten. Im Fall von Verpackungen wird der Nachweis der Prozessfähigkeit unter Belastungen mit mindestens 3 Produktionsläufen erbracht und die Prozessfähigkeit und die Kontrollgrenzen ermittelt.

149. Was soll mit der Validierung von Verpackungen von Medizinprodukten sichergestellt werden?

Es sollen die Mikrobielle Barriereeigenschaft, die Kompatibilität mit dem Sterilisationsverfahren und die Kompatibilität mit dem Kennzeichnungssystem (Etikett) sichergestellt werden. Es werden dazu Leistungsprüfungen (Transport; amerikanische Normen) und die Prüfung der Stabilität nach Alterung (Echtzeit/Beschleunigt) durchgeführt

150. Welche zwei Arten von physikalischen Prüfverfahren werden unterschieden?

Einerseits gibt es qualitative bzw. attributive Prüfungen, deren Messergebnisse nur eine qualitative Bewertung zulassen, z.B. Test bestanden oder nicht bestanden. Andererseits gibt es quantitative Prüfungen, deren Messergebnisse quantitative Werte sind, z.B. Kraft in N.

151. Was wird mit dem Bubble Test (ASTM F2096) nachgewiesen? Wie wird er durchgeführt?

Mit dem Bubble Test soll die Dichtigkeit der Verpackung qualitativ nachgewiesen werden. Dazu wird die Verpackung unter Wasser gehalten und der Druck in der Verpackung wird auf einen vorher validierten Prüfdruck erhöht. Nun wird beobachtet, ob Luftblasen aus der Verpackung kommen. Mit dieser Methode können Löcher ab einer Größe von 250µm entdeckt werden. Der Bubble Test eignet sich gut nach einer Transportsimulation, da dort im Fall von Beschädigungen Löcher >250µm erwartet werden.

152. Mit welchem Test kann noch die Dichtigkeit von Verpackungen überprüft werden? Wird bei diesem Test unterschieden zwischen porösen und nicht porösen Materialien?

Die Dichtigkeit kann auch mit einer Toluidin-Triton X-100 Farblösung nachgewiesen werden, die in das Packmittel pipettiert wird und der Farbdurchtritt beobachtet wird. Bei porösen Materialien kann der Farbdurchtritt nur in den ersten 5 Sekunden eindeutig nachgewiesen werden, da sich das Material vollsaugt. Bei nicht-porösem Material muss min. für 5 Sekunden überprüft werden. Es handelt sich hierbei wieder um einen qualitativen Test

153. Wie wird die Siegelnaht überprüft und nach welchen Kriterien? Was ist das gewünschte Resultat?

Die Verpackung wird aufgerissen und die Siegelnaht wird hinterher auf Inhomogenitäten wie Delaminierungen, Abfaserungen, usw. überprüft. Bei Folien-Papier Beuteln muss die Siegelnaht mindestens 6mm breit sein. Adhäsionsversagen ist das gewünschte Ergebnis, also dass sich der Kleber rückstandslos vom Abziehmaterial trennt.

154. Wie wird die Zugprüfung für Siegelfestigkeit durchgeführt? Welche Zugkraft bezogen auf 15mm Breite muss die Siegelnaht aushalten?

Es werden die beiden Enden der Verpackung in eine Zugprüfmaschine eingespannt und so lange auseinandergezogen, bis die Naht vollständig aufgepeelt ist. Die aufgewendete Maximalkraft und die durchschnittliche Kraft dürfen bei sterilen Produkten nicht unter 1,2N/15mm sein. Bei der Sterilisationsmethode Dampf dürfen beide Werte nicht unter 1,5N/15mm sein.

155. Wie wird der Berstdruck bei Verpackungen bestimmt? Gibt es Unterschiede zwischen Beutel und Blistern? Welche Akzeptanzkriterien gelten?

Das Packmittel wird einem steigenden Druck ausgesetzt bis es platzt. Bei Beuteln wird dies üblicherweise mit einer Ausdehnungsbegrenzung untersucht, bei Blistern nicht. Die Ausdehnungsbegrenzung homogenisiert die Werte, da der Druck gleichmäßiger verteilt wird. Die Akzeptanzkriterien sind nicht in der Norm definiert und werden von der Zugprüfung abgeleitet.

156. Nach welcher Methode wird die Prüfmusterzahl bzw. die risk priority number (RPN) berechnet?

Es werden 3 Aspekte einer Fehlfunktion der Verpackung in eine Schweregradskala von 1 bis 10 eingeteilt:

1. Schweregrad in Hinblick auf den Patienten; 1=leicht, 10=Tod
2. Auftretenswahrscheinlichkeit; 1=wenig wahrscheinlich, 10=sehr wahrscheinlich
3. Erkennung; 1=Fehler würde so gut wie nicht auffallen, 10=leicht zu erkennen

Diese 3 Zahlen werden miteinander multipliziert, um die RPN zu berechnen. In Tabellen, die in der Norm enthalten sind, wird die RPN einem Konfidenzintervall und einer Vertrauensbereich zugeordnet, woraus sich die Prüfmusterzahl ergibt.

157. Wozu dient eine Transportsimulation?

Sicherstellung der Unversehrtheit der Sterilbarriere nach Transport und evtl. Alterung

158. In welcher Norm wird die Reinigungsvalidierung geregelt?

ISO 19227. Diese Norm ist nur auf Englisch verfügbar, da es noch keine DIN dazu gibt.

159. Was muss bei den Testmethoden einer Reinigungsvalidierung dokumentiert werden?

Es muss die Sinnhaftigkeit der Testmethode, die Extraktionseffizienz, das Detektionslimit, das Quantifizierungslimit, die Genauigkeit, das Extraktions Blank und Referenzmaterialien und die Angemessenheit zur Demonstration der Konformität gemäß der vordefinierten Akzeptanzkriterien dokumentiert werden.

160. Wer legt die Akzeptanzkriterien für eine visuelle Inspektion nach Reinigung fest?

Die Akzeptanzkriterien sollten vom Hersteller etabliert werden

161. Wie sollte der Grenzwert für die Keimzahl nach Reinigung gewählt werden?

Der vordefinierte Grenzwert sollte so gewählt werden, dass die Sterilisationsmethode in der Lage ist das SAL von 10^{-6} zu erreichen

162. Was ist das übliche Akzeptanzkriterium für bakterielle Endotoxine?

Der Grenzwert sollte unter 20 EU (Endotoxin units) pro Produkt liegen

163. Was sollte durchgeführt werden, wenn der Reinigungsprozess eine Endotoxinkontamination reduzieren soll?

Es sollte ein validierter Test durchgeführt werden, um die Menge der Endotoxinkonzentration am Produkt festzustellen

164. Was ist ein Problem wenn die organische Kontamination mit TOC bzw. THC untersucht werden soll?

Beide Methode (Total organic carbon bzw. Total hydrocarbons) sind lediglich qualitative Test und können bei einem positiven Ergebnis nicht angeben, um welche organische Verbindung es sich handelt

165. Für welche Tests ist eine Extraktion erforderlich? Wie sollte das durchgeführt werden?

Für fast alle Tests (Bioburden, chemische Analyse, Endotoxine) sollte eine Extraktion durchgeführt werden. Diese sollte exhaustive sein, das bedeutet es werden mehrere Extraktionen durchgeführt und es sollte im letzten Extrakt, z.B. dem 4. weniger als 10% vom 1. Extrakt drin sein. Anschließend kann wieder ein Korrekturfaktor gebildet werden ähnlich wie bei der Keimzahlbestimmung

166. Wie wird die Zytotoxizität untersucht?

Es werden Mausfibroblasten in Kontakt mit einem Extrakt gebracht und anschließend mit einem Vitalfarbstoff gefärbt. Ist die Viabilität von behandelten Zellen 30% niedriger als in einer Kontrollgruppe war das Produkt zytotoxisch.

167. Wer muss eine Wiederaufbereitungsmethode validieren? Was beinhaltet die Wiederaufbereitung?

Die Wiederaufbereitungsmethode muss vom Hersteller validiert und dem Kunden angegeben werden. Sie beinhaltet Reinigungs- und Sterilisationsprozesse

168. Was ist ein sehr gefährlicher Aspekt von Endotoxinen?

Endotoxine werden bei der Sterilisation nicht zerstört und können bei ausreichender Zahl Fieber und andere körperliche Reaktionen verursachen. Das Ziel ist meistens daher zu verhindern, dass Endotoxine sich auf dem Produkt überhaupt ansammeln

169. Welche Testverfahren gibt es zu Endotoxinbestimmung?

Zur Zeit wird am meisten noch der Limulus-Amoebocyten-Lysat (LAL) Test angewandt. Allerdings reagiert er auch auf Glucane, die in Zellulose enthalten sind und für Endotoxine gehalten werden können. Der Test wird unter anderem deshalb vom Rekombinanten Faktor C ersetzt. Außerdem gibt es den Kaninchen-Pyrogen-Test (nur quantitativ) und den Monozytenaktivierungstest. Die Letzten beiden sind jedoch noch zum Nachweis von anderen Pyrogenen geeignet.

170. Was sind Pyrogene?

Ein Pyrogen kann alles sein was Fieber erzeugt, z.B. Bakterien, Viren, Pilze, Metallverbindungen, Gummiabrieb, ...

171. Behalten bei einer Änderung der Herstellprozesse bestehende Validierungen noch ihre Gültigkeit?

Diese Frage ist nicht pauschal zu beantworten, muss aber bei jeder Änderung, und sei sie noch so klein, beantwortet werden.

VL 12: Designverifikation: Biologische Beurteilung von Medizinprodukten

172. Wie werden die Anforderungen an Biomaterialien unterteilt?

Die Anforderungen werden in generell gültige Anforderungen (horizontale Normen) und anwendungs- bzw. produktspezifische Anforderungen (vertikale Normen) unterteilt

173. Wie werden die Anforderungen an Biomaterialien bestimmt?

Die Anforderungen werden bestimmt durch die vorhergesehene Applikationsform (bestimmungsgemäßer Gebrauch) und der kumulierten Kontaktzeit mit der biologischen Umgebung

174. In welche zwei Bereiche können die Aspekte der Biokompatibilität eingeteilt werden?

→ In beeinflussbare Reaktionen (Veränderung des Materials, Lokale Gewebereaktionen), die nicht komplett verhindert werden können, und in zu vermeidende Reaktionen, die möglichst komplett verhindert werden sollten

175. Was ist mit der Bioverfügbarkeit in Bezug auf Medizinprodukte gemeint?

Falls im Medizinprodukt toxische Chemikalien enthalten sind muss man sich fragen, ob diese überhaupt aus dem Produkt austreten können und welchen Schaden sie dann verursachen würden. Auch muss betrachtet werden, ob bestimmte Chemikalien im Körper selbst dafür sorgen können, dass toxische Chemikalien austreten. Falls es unmöglich ist, dass toxische Chemikalien austreten, können sie auch im Produkt verbleiben und müssen in der Risikoanalyse nicht weiter betrachtet werden.

176. Nenne weitere Anforderungen an Biomaterialien!

Biomaterial muss die Eigenschaft über den vorhergesehenen Zeitraum erhalten, mit gängigen Methoden sterilisierbar und pyrogenfrei verarbeitbar sein und die Spaltprodukte von Biomaterialien müssen auch biokompatibel sein

177. Wozu dient die ISO 10993-1? Was ist der Erste zu untersuchende Themenkomplex?

Die ISO 10993-1 ist eine Guideline, die klärt, welche Schritte ein Hersteller durchführen muss, um die Biokompatibilität zu prüfen. An erster Stelle werden alle Materialien chemisch charakterisiert und alle im Herstellungsprozess der Ausgangsmaterialien eingesetzten Stoffe und mögliche Verunreinigungen untersucht.

178. Schreibt die ISO 10993-1 bestimmte Prüfverfahren vor?

Nein, in der ISO 10993-1 werden lediglich Empfehlungen ausgesprochen, welche Prüfverfahren für unterschiedliche Einsatzorte durchgeführt werden können. Jedes Prüfverfahren ist ausführlich beschrieben und begründet. Die Entscheidung, welche Prüfverfahren letztendlich durchgeführt werden wird anhand der Risikobewertung gefällt.

179. Was beinhaltet alles die Materialcharakterisierung?

- Definition und Charakterisierung jedes Materials,
- Identifizierung von Gefährdungen in Materialien, Zusatzstoffen, Hilfsmitteln für Verarbeitung usw.,
- Identifizierung von potentiellen Auswirkungen der nachgelagerten Verarbeitung,
- Identifizierung der Chemikalien, die während der Verwendung des Produkts freigesetzt werden könnten,
- Abschätzung der Exposition,
- Überprüfung der Toxikologie und anderer biologischer Sicherheitsdaten

180. Was sind relevante Aspekte des Tierschutzes, die in der ISO 10993-2 genannt werden?

Rechtfertigung der Tierversuche, Versuchsstrategie-Abfolge von In-vitro und In-vivo-Prüfungen, Pflege und Unterbringung der Tiere, Sachkunde des Personals, Human bestimmte Endpunkte (Ethik, schwierig festzulegen), Validität der Versuchsergebnisse (QM, GLP)

181. Was sind teratogene Reaktionen? Wann treten sie auf?

Teratogene sind äußere Einwirkungen (Chemikalien, Viren, ionisierende Strahlung), die Fehlbildung beim Embryo verursachen können. Sie treten im ersten bis dritten Schwangerschaftsmonat auf.

182. Was bewirken Mutagene/Cancerogene Reaktionen?

Mutagene Reaktionen sind Veränderungen an der Erbsubstanz (DNS, Chromosomen). Cancerogene Reaktionen sind deren langfristige Wirkung (Krebs, Vererbungsschäden).

183. Wie können die Anforderungen an Blutkontaktmaterialien zusammengefasst werden?

Es sollen sich keine Thromben oder Embolien bilden

184. Welche Auswirkung hat der Kontakt von Blut mit Fremdmaterialien?

Blutkontakt von Fremdmaterialien führt zur Proteinadsorption bzw. Wechselwirkungen der Proteine untereinander und mit der Kunststoffoberfläche. Das kann die Bildung eines Thrombenbelags fördern oder verhindern, je nach Materialeigenschaft.

185. Was ist antithrombogenes Verhalten? Wie kann es erreicht werden?

Antithrombogenes Verhalten ist die aktive Reduzierung der Gerinnung. Das kann geschehen, wenn man entweder verhindert, dass die Blutplättchen untereinander haften können, oder wenn man die Bildung von Fibrinfäden verhindert. Beides kann medikamentös erreicht werden. Ersteres z.B. mit Acetylsalicylsäure, zweiteres z.B. mit Heparin, was die Wirkung von Antithrombin verstärkt.

186. Mit welchen Applikationsarten kann auf In-vitro-Zytotoxizität geprüft werden? Was wird am meisten angewandt?

Es gibt drei Applikationsarten: Direktkontakt, Indirekter Kontakt und Extrakt. Am meisten wird Extrakt genutzt

187. Was sind relevante Aspekte zur Prüfung auf lokaler Ebene nach Implantationen?

Probenherstellung, Gewebe und Implantationsort (spezifische Hinweise f. Haut, Muskel, Knochen), Versuchstiere, Prüfzeiträume, Chirurgie, Randbedingungen, Beurteilungen (makroskopisch, mikroskopisch, Reaktionen)

188. Warum muss auf Ethylenoxid-Sterilisationsrückstände untersucht werden?

Ethylenoxid ist toxisch und muss durch Entgasung entfernt werden

189. Wie werden Prüfungen auf Irritation und Hautsensibilisierung durchgeführt?

Diese Prüfungen wurden bis vor kurzem ausschließlich als Tierversuch durchgeführt. Mittlerweile gibt es aber für Irritationen In-vitro Hautmodelle, die Tierversuche ersetzen. Allerdings ist eine Schulung für den Umgang mit diesen In-vitro Hautmodellen nötig, da diese nicht leicht zu handhaben sind.

190. Welche Ursachen können systemische Toxizitäten haben? Welche In-vivo Tests gibt es zu deren Überprüfung?

Die Ursachen für eine systemische Toxizität können Lösungsmittel, Additive, Sterilisation, bakterielle Toxine oder Degradationsprodukte sein. Zur Überprüfung gibt es folgende In-vivo Tests: akuter systemischer Test, subakuter systemischer Test und Pyrogenitätstest.