

Gesetzliche Grundlagen in Europa und ausgewählten Außer-EU-Ländern

Abgrenzung von anderen Rechtsbereichen – Lernzusammenfassung für die MC/SC-Klausur

Grundlage: Vorlesung „Gesetzliche Grundlagen in Europa und ausgewählten Außer-EU-Ländern“ (C. Kiesselbach, Schrack & Partner, 15.04.2026, Modul E6)

Inhalt

1. Definition Medizinprodukt (MDR Art. 2 Nr. 1) & Zubehör
2. Definition IVD (IVDR Art. 2 Nr. 2)
3. Medizinproduktespektrum & Industriefachverbände
4. Abgrenzung: Arzneimittel · Kosmetika · Pflegeartikel
5. Geltungsbereich MDR – was gilt nicht?
6. EU-Gesetzliche Grundlagen: Historie & aktueller Stand
7. Neu in MDR/IVDR
8. Verantwortlichkeiten in der Lieferkette
9. Deutschland: MPDG, Verordnungen, Zuständigkeiten
10. Konformitätsbewertung & Benannte Stellen
11. USA: FDA, Klassifizierung, 510(k), PMA, De novo
12. Kanada: Health Canada, CMDR, MDSAP

★ KERNFAKTEN AUF EINEN BLICK

Stichwort	Merke
Schlüsselmerkmal MP	Hauptwirkung physikalisch/mechanisch – nicht pharmakologisch/immunologisch/metabolisch
Zweckbestimmung entscheidend	Sobald medizinische Zweckbestimmung ausgelobt → Medizinprodukt
MDR	Verordnung (EU) 2017/745 , unmittelbar gültiges EU-Recht
IVDR	Verordnung (EU) 2017/746
Nationales MP-Recht DE	MPDG (Medizinprodukte-recht-Durchführungsgesetz)
Alte Richtlinien	93/42/EWG (MP) · 90/385/EWG (aktive Implantate) · 98/79/EG (IVD)
Klasse I ohne Benannte Stelle	Ausnahmen: steril, Messfunktion, wiederaufbereitbare chir. Instrumente → mit NB
Klasse A IVDR	Ohne Benannte Stelle (Ausnahme: steril → mit NB)
Benannte Stellen MDR (2026)	52 Stellen; IVDR: 19 Stellen
USA-Basis	Federal Food, Drug and Cosmetic Act → CFR Title 21, Subchapter H
QMS USA	21 CFR Part 820; seit Feb. 2026: Verweis auf ISO 13485:2016
510(k)	Klasse I/II; „substantially equivalent“ zu predicate device; i.d.R. keine klin. Studie
PMA	Klasse III; umfangreiche Dokumentation + i.d.R. klinische Studie
De novo	Noch nicht klassifiziertes Produkt; Alternative zu PMA; resultiert in dokumentierter Klassifizierung
Kanada Klasse I	Vertreiber/Importeur benötigt MDEL
Kanada Klasse II–IV	Hersteller benötigt MDL + MDSAP -zertifiziertes QMS

1 · Definition Medizinprodukt (MDR Art. 2 Nr. 1)

DEFINITION (MDR ART. 2 NR. 1)

Instrument, Apparat, Gerät, Software, Implantat, Reagenz, Material oder sonstiger Gegenstand, der vom Hersteller für Menschen bestimmt ist und allein oder in Kombination folgende medizinische Zwecke erfüllt:

- Diagnose, Verhütung, Überwachung, Vorhersage, Prognose, Behandlung oder Linderung von **Krankheiten**
- Diagnose, Überwachung, Behandlung, Linderung oder Kompensierung von **Verletzungen/Behinderungen**
- Untersuchung, Ersatz oder Veränderung der **Anatomie** oder eines physiologischen/pathologischen Vorgangs
- Gewinnung von Informationen durch **In-vitro-Untersuchung** von Proben aus dem menschlichen Körper

und dessen bestimmungsgemäße Hauptwirkung **weder pharmakologisch noch immunologisch noch metabolisch** erreicht wird – auch wenn es durch solche Mittel unterstützt werden kann.

Ebenfalls als MP gelten: Empfängnisverhütungs-/förderungsprodukte; Produkte zur Reinigung/Desinfektion/Sterilisation von MPs.

ENTSCHEIDEND: AUSGELOBTE ZWECKBESTIMMUNG

Sobald eine medizinische Zweckbestimmung in **Begleitdokumentation, Werbung oder Marketingunterlagen** ausgelobt wird, muss das Produkt allen gesetzlichen Anforderungen für Medizinprodukte entsprechen.

Zubehör (MDR Art. 2 Nr. 2)

Kein Medizinprodukt an sich, aber vom Hersteller dazu bestimmt, **zusammen mit einem oder mehreren MPs** verwendet zu werden und dessen Verwendung gemäß Zweckbestimmung zu ermöglichen oder die medizinische Funktion gezielt und unmittelbar zu unterstützen.

2 · Definition IVD (IVDR Art. 2 Nr. 2)

IN-VITRO-DIAGNOSTIKUM

Reagenz, Reagenzprodukt, Kalibrator, Kontrollmaterial, Kit, Instrument, Apparat, Gerät, Software oder System, das zur **In-vitro-Untersuchung** von aus dem menschlichen Körper stammenden Proben bestimmt ist, um Informationen zu liefern über:

- Physiologische oder pathologische Prozesse/Zustände (a)
- Kongenitale Beeinträchtigungen (b)
- Prädisposition für bestimmte Erkrankungen (c)
- Unbedenklichkeit/Verträglichkeit bei Empfängern (d)
- Voraussichtliche Therapiewirkung (e)
- Festlegung/Überwachung therapeutischer Maßnahmen (f)

Probenbehälter gelten ebenfalls als IVD. Zubehör eines IVD analog zu MP-Zubehör definiert.

3 · Medizinproduktespektrum & Industriefachverbände

Nr.	Produktgruppe	Verband	Beispiele
1	Nicht aktive Produkte, Hilfsmittel	BVMed	Intensivpflege, Implantate, OP-Materialien, Verbandmittel
2	Aktive implantierbare medizinische Geräte	BVMed	Herzschrittmacher, Defibrillatoren
3	Elektromedizinische Geräte	ZVEI	Beatmungsgeräte, Hörgeräte
4	Medizintechnische Instrumente	Spectaris	Skalpelle, Brillen, Rollstühle
5	Dentalprodukte	VDDI, BAH	–
6	In-vitro-Diagnostika und -Geräte	VDGH	–

7	Produkte zur Empfängnisregelung	dlf, BVMed	Kondome
---	---------------------------------	------------	---------

4 · Abgrenzung zu anderen Rechtsbereichen

Bereich	Abgrenzungskriterium	Beispiele
Arzneimittel	Pharmakologische, metabolische oder immunologische Wirkung überwiegt	Spüllösungen zur Peritonealdialyse, Narkosegas, Röntgenkontrastmittel, Antirheumapflaster
Kosmetika	Zweck: reinigen, parfümieren, Aussehen verändern, schützen, Körpergeruch beeinflussen – <i>keine medizinische Zweckbestimmung</i>	Seifen, Zahnpasta, Zahnbürsten, Kämme, Flächendesinfektionsmittel
Pflegeartikel / Wellness	Keine überwiegende medizinische Zweckbestimmung	Gesundheitssandalen, Wärmeflaschen
Persönliche Schutzausrüstung	Schutzfunktion für Träger (nicht Patient) im Vordergrund	Schutzhandschuhe, Schutzbrillen

KOMBINATION MP + ARZNEIMITTEL

→ **Arzneimittel**, wenn pharmakologische Wirkung der Hauptzweck ist. → **Medizinprodukt**, wenn das Arzneimittel den Hauptzweck lediglich unterstützt.

Arzneimitteldefinition (AMG § 2 Nr. 1)

Stoffe oder Zubereitungen, die zur Anwendung im/am menschlichen/tierischen Körper bestimmt sind: (1) zur Heilung/Linderung/Verhütung von Krankheiten, oder (2) um physiologische Funktionen durch **pharmakologische, immunologische oder metabolische Wirkung** wiederherzustellen/zu korrigieren/zu beeinflussen oder eine medizinische Diagnose zu stellen.

5 · Geltungsbereich MDR Art. 1 Nr. 6 – was gilt NICHT?

- IVD (→ gilt IVDR 2017/746)
- Arzneimittel (RL 2001/83/EG) – Hauptwirkungsweise entscheidend
- ATMPs (VO (EG) Nr. 1394/2007)
- Menschliches Blut, Blutprodukte, Blutplasma, Blutzellen menschlichen Ursprungs
- Kosmetische Mittel (VO (EG) Nr. 1223/2009)
- Transplantate, Gewebe, Zellen tierischen Ursprungs und ihre Derivate (mit Ausnahme: nicht lebensfähige/abgetötete)
- Transplantate, Gewebe, Zellen menschlichen Ursprungs unter RL 2004/23/EG (mit Ausnahme: Derivate, nicht lebensfähig/abgetötet)
- Produkte aus lebensfähigen biologischen Substanzen/Organismen (Mikroorganismen, Bakterien, Pilze, Viren)
- Lebensmittel (VO (EG) Nr. 178/2002)

6 · EU-Gesetzliche Grundlagen: Historie & aktueller Stand

Zeitraum	Regelwerk	Charakter
Bis MDR/IVDR	RL 90/385/EWG (aktive Implantate) · RL 93/42/EWG (MP) · RL 98/79/EG (IVD)	Richtlinien → zwingend in nationales Recht umzusetzen (DE: MPG)
Aktuell	VO (EU) 2017/745 (MDR) · VO (EU) 2017/746 (IVDR)	Verordnungen → unmittelbar gültiges EU-Recht; nat. Umsetzung nur für explizit genannte Bereiche

WAS BLEIBT GLEICH

- Risikobasierte Klassifizierung; CE-Kennzeichnung; Konformitätsbewertungsverfahren
- Zertifizierung QMS / Produkte durch Benannte Stellen (außer Klasse I / A)
- Marktüberwachung durch Behörden

Neu in MDR/IVDR

- Regelungen für Händler · Produktkennzeichnungssystem **UDI**
- Europaweite Datenbank mit öffentlichen Informationen
- Berichte über Überwachung nach dem Inverkehrbringen · IVDR: erstmals Klassifizierungssystem
- Gemeinsame Spezifikationen (GS) durch die Kommission
- MDR: Produkte ohne medizinische Zweckbestimmung lt. **Anhang XVI**
- **Neu seit Anfang 2025:** Art. 10a – Meldung von Lieferengpässen oder Einstellung von Medizinprodukten

EWK: zusätzlich eingebunden (kein EU-Mitglied)

Norwegen · Island · Liechtenstein. **Nicht mehr integriert:** Schweiz · Großbritannien.

7 · Deutschland: MPDG, Verordnungen & Zuständigkeiten

MPDG – 10 Kapitel

Kap.	Inhalt
1	Anwendungsbereich und Begriffsbestimmungen
2	Anzeigepflichten, Inverkehrbringen, Inbetriebnahme, Bereitstellung auf dem Markt
3	Benannte Stellen, Prüflaboratorien, Konformitätsbewertungsstellen für Drittstaaten
4	Klinische Prüfungen
5	Vigilanz und Überwachung
6	Medizinprodukteberater
7	Zuständige Behörden, Verordnungsermächtigungen
8	Bundeswehr und Zivil-/Katastrophenschutz
9	Straf- und Bußgeldvorschriften
10	Übergangsbestimmungen

Wichtige Verordnungen

- **MPBetreibV:** Errichten, Betreiben, Anwenden von MPs
- **MPAV:** Abgabe von MPs (Verschreibungs-/Apothekenpflicht)
- **MPAMIV:** Meldung mutmaßlicher schwerwiegender Vorkommnisse durch berufliche Betreiber/Anwender

Zuständigkeiten in Deutschland

Ebene	Zuständigkeit
Bund (politisch)	Bundesministerium für Gesundheit
Länder (Vollzug)	Oberste Landesbehörden → Überwachungsbehörden (z. B. Regierungspräsidien)
Länder-Koordination	ZLG (Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten)
Nicht-staatlich	Hersteller, EU-Bevollmächtigte, Importeure, Händler, Betreiber, Aufbereiter, Benannte Stellen

8 · Konformitätsbewertung & Benannte Stellen

GRUNDPRINZIP

Nur Produkte, die die allgemeinen Sicherheits- und Leistungsanforderungen erfüllen (**Anhang I MDR/IVDR**), dürfen in den Verkehr gebracht werden. Das Konformitätsbewertungsverfahren wird **VOR** dem erstmaligen Inverkehrbringen durchgeführt.

Klasse	Beteiligung Benannte Stelle?
MDR Klasse I (außer steril, Messfunktion, wiederaufbereitbare chir. Instrumente)	Nein – Herstellerverantwortung allein
MDR Klasse I steril / Messfunktion / wiederaufbereitbar; IIa, IIb, III	Ja – Produktprüfung und/oder QMS-Zertifizierung
IVDR Klasse A (außer steril)	Nein
IVDR Klasse A steril; B, C, D	Ja

- Benannte Stellen sind **staatlich autorisierte, unabhängige, privatrechtlich tätige** Organisationen.
- Hersteller kann sich an **jede beliebige NB im EWR** wenden, die für das Verfahren und die Produkte benannt ist.
- **Kein Parallelantrag** bei einer anderen NB für dasselbe Verfahren.
- Konformität wird durch **CE-Kennzeichnung** dokumentiert.
- MDR (April 2026): **52** benannte Stellen · IVDR: **19** benannte Stellen (NANDO-Datenbank).

9 · Verantwortlichkeiten in der Lieferkette

Wirtschaftsakteure: Lieferant/Unterauftragnehmer → **Hersteller** → EU-REP/Importeur → Händler → Händler → Endbenutzer. Schlüsselemente: **regulatorische Compliance**, Rückverfolgbarkeit (Lot-/Seriennummer, UDI), Informationsaustausch.

10 · USA: FDA, Klassifizierung & Zulassungsverfahren

Rechtsgrundlagen

- Basis: **Federal Food, Drug and Cosmetic Act**
- Details: **Code of Federal Regulations (CFR) Title 21**, Subchapter H, ab Part 800
- QMS: **21 CFR Part 820**; seit **Februar 2026**: weitgehender Verweis auf **ISO 13485:2016**

Risikoklassen USA

Klasse	Risiko	Beispiel
Class I	Gering	Rollstuhl
Class II	Mittel	Führungsdraht für Katheter
Class III	Hoch ("significant risk devices")	Herzschrittmacher

Klassifizierung nicht anhand von Regeln, sondern auf Basis vergleichbarer Produkte (predicate devices).

Zulassungsverfahren USA

Verfahren	Klasse	Besonderheiten
Listing	Meiste Kl. I + einige Kl. II	Reine Registrierung
510(k) – Premarket Notification	Kl. I/II	Nachweis „substantially equivalent“ zu predicate device; grandfathering (vor 28.05.1976 auf US-Markt); i.d.R. keine klinische Studie
PMA – Premarket Approval	Kl. III	Umfangreiche Dokumentation + FDA-Prüfung; i.d.R. klinische Studie erforderlich

De novo	Noch nicht klassifiziert	Alternative zu PMA; resultiert in dokumentierter Klassifizierung; Nachfolgeprodukte können als predicate device genutzt werden
IDE	–	Investigational Device Exemption – für klinische Studien

Voraussetzungen bei allen US-Produkten

- Registrierung als Hersteller und von Fertigungsstätten (**jährliche Erneuerung**)
- QMS nach **21 CFR 820** (keine Zertifizierung – FDA-Inspektion)
- Für nicht-US-Unternehmen: **US-Agent** als Ansprechpartner für die FDA

11 · Kanada: Health Canada & CMDR

- Übergeordnetes Recht: **Food and Drugs Act (F&DA)**
- Details: **Medical Devices Regulations (SOR/98-282, CMDR)**
- Zuständige Behörde: **Health Canada**

Klasse	Anforderung
Klasse I	Vertreiber/Importeur benötigt MDEL (Medical Device Establishment License)
Klasse II–IV	Hersteller benötigt MDL (Medical Device License); + nach MDSAP zertifiziertes QMS

Je höher die Klasse, desto umfangreicher die Dokumentation. Einteilung in 4 Klassen (I–IV, auch für IVD) durch Hersteller nach Klassifizierungsregeln CMDR.

Anhang · Abkürzungen

Abk.	Bedeutung
MDR	Medical Device Regulation – VO (EU) 2017/745
IVDR	In-vitro Diagnostic Regulation – VO (EU) 2017/746
MPDG	Medizinprodukte-recht-Durchführungsgesetz (Deutschland)
MPG	Medizinproduktegesetz (historisch, ersetzt durch MPDG)
NB	Notified Body / Benannte Stelle
ZLG	Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten
EWR	Europäischer Wirtschaftsraum
UDI	Unique Device Identifier (eindeutige Produktkennung)
IVD	In-vitro-Diagnostikum
CFR	Code of Federal Regulations (USA)
FDA	Food and Drug Administration (USA)
510(k)	Premarket Notification (USA, Kl. I/II)
PMA	Premarket Approval (USA, Kl. III)
IDE	Investigational Device Exemption (USA, klin. Studien)
CMDR	Canadian Medical Devices Regulations
MDEL	Medical Device Establishment License (Kanada, Kl. I)
MDL	Medical Device License (Kanada, Kl. II–IV)
MDSAP	Medical Device Single Audit Program

Diese Zusammenfassung dient ausschließlich zu Lernzwecken. Rechtsverbindlich sind allein die Originaltexte der Verordnungen und Gesetze.

Konformitätsbewertung & Weg zur CE-Kennzeichnung

Klassifizierung · Konformitätsbewertungsverfahren · Normen · Technische Dokumentation · PMS – Lernzusammenfassung für die MC/SC-Klausur

Grundlage: Vorlesung „Konformitätsbewertungsverfahren in Europa, der Weg zur CE-Kennzeichnung“ (C. Kiesselbach, Schrack & Partner, 22.04.2026, Modul E6)

Inhalt

1. Klassifizierung MDR (Anhang VIII) – Kriterien & Klassen
2. Klassifizierung IVDR (Anhang VIII) – Klassen A–D & Regeln 1–7
3. Konformitätsbewertungsverfahren: Klasse I/A vs. höhere Klassen
4. Allgemeine Pflichten der Hersteller (MDR Art. 10)
5. Anhang I MDR/IVDR – grundlegende Anforderungen
6. Gemeinsame Spezifikationen (GS)
7. Bedeutung harmonisierter Normen
8. Technische Dokumentation (Anhang II & III)
9. Überwachung nach dem Inverkehrbringen (PMS)

★ KERNFAKTEN AUF EINEN BLICK

Stichwort	Merke
MDR Klassen	I · IIa · IIb · III (nach Anhang VIII MDR; Art. 51)
IVDR Klassen	A · B · C · D (nach Anhang VIII IVDR; Art. 47)
Zweckbestimmung entscheidend (IVDR)	Identische Produkte können je nach diagnostischer Anwendung unterschiedlich klassifiziert werden!
Kl. I ohne NB (Ausnahmen)	Ausnahmen: Is (steril), Im (Messfunktion), Ir (wiederaufbereitbar) → mit NB
IVDR D	Höchstkritisch: HIV-Tests, Transfusionsmedizin, lebensbedrohende hochansteckende Krankheiten
IVDR B = Default	Produkte, die keine der Regeln 1–5 erfüllen, fallen in Klasse B
CE-Kennzeichnung	Zeigt: Produkt hat Konformitätsbewertungsverfahren durchlaufen
Gemeinsame Spezifikationen (GS)	Wenn keine harmonisierten Normen vorhanden/ausreichend – von EU-Kommission erlassen
Z-Annex in Normen	Verweist direkt auf grundlegende Anforderungen der MDR/IVDR
TD Anhang II	Technische Dokumentation (Produktbeschreibung, GS LA, RM, Verifizierung/Validierung ...)
TD Anhang III	PMS-Plan, PMS-Bericht, PSUR
PSUR	Periodic Safety Update Report (Sicherheitsbericht) für Kl. IIa, IIb, III und IVDR B, C, D
Vigilanz	MDR Art. 87: schwerwiegende Vorkommnisse & Sicherheitskorrekturmaßnahmen im Feld
PMS-Plan Pflicht	Für alle Klassen (Art. 83–86, 88)
Art. 10a (neu 2025)	Meldung von Lieferengpässen/Einstellung bestimmter Medizinprodukte

1 · Klassifizierung MDR (Anhang VIII, Art. 51)

GRUNDSATZ

Klasseneinteilung gemäß dem **Gefährdungspotenzial** eines Medizinprodukts. Risikobasiertes System!

Klassifizierungskriterien (Anhang VIII MDR)

- **Anwendungsort:** nicht invasiv · invasiv · chirurgisch invasiv · implantierbar
- **Anwendungsdauer:** vorübergehend (<60 min) · kurzzeitig (bis 30 Tage) · langfristig (>30 Tage)
- Produkte zur Durchleitung/Aufbewahrung von Blut, Körperflüssigkeiten, Gasen
- Energetische Wirkung / Aktives Medizinprodukt · Software

Weitere Regeln für

- Produkte in Verbindung mit Arzneimitteln · Empfängnisverhütung · tierisches Gewebe
- Produkte zur Kontaktlinsenpflege / Desinfektion / Sterilisation · Röntgenbilder
- Nanomaterialien · Inhalationsprodukte für Arzneimittel · stoffliche Produkte

MDR Risikoklassen mit Beispielen

Klasse	Beispiele
I	Krankenbett, nicht invasive Instrumente, aktive Produkte ohne bes. Gefährdungspotenzial, nicht sterile Hilfsmittel, Wundversorgung oberflächliche Wunden
Is / Im / Ir	Is: Spikes, Verbandmaterial oberflächliche Wunden (steril) · Im: Fieberthermometer (Messfunktion) · Ir: Instrumente zum Fassen, Klemmen, Schneiden (wiederaufbereitbar)
Ila	Ernährungspumpen, OP-Handschuhe, Transfusionsgeräte
Ilb	Blutbeutel, Hämodialysatoren, elektromedizinische Geräte mit Gefährdungspotenzial, z.T. Implantate
III	Epiduralkatheter, Herzklappen, Produkte mit Arzneimittel/Gewebe, Implantate

2 · Klassifizierung IVDR (Anhang VIII, Art. 47)

WICHTIG: ZWECKBESTIMMUNG DES HERSTELLERS IST AUSSCHLAGGEBEND!

Identische Produkte können je nach diagnostischer Anwendung unterschiedlich bewertet werden.

Klasse	Regel	Beispiele
D	Regel 1: Nachweis übertragbarer Erreger für Transfusion/Transplantation; lebensbedrohende Erreger mit hohem Verbreitungsrisiko; Infektionsgrad lebensbedrohend	HIV-Tests, Blutgruppenbestimmung (ABO, Rhesus, Kell, Kidd, Duffy-System)
C	Regel 2: Blutgruppenbestimmung für Immunkompat. (außer ABO/Rhesus etc.) · Regel 3: Sexuell übertragbare Erreger, Liquor/Blut-Infektionserreger, Gentests, Krebsvorsorge, Therapiebegleitung · Regel 4: Eigenanwendung (außer Schwangerschaft, Cholesterin, Glukose, Erythrozyten, Leukozyten, Bakterien im Urin)	Gentests, Drogenspiegel, Krebsdiagnostik, die meisten Selbsttests
B	Regel 5: allgem. Laborbedarf (Puffer, Waschlösungen, Nährmedien), Probenbehältnisse · Regel 6: alle übrigen · Regel 7: Kontrollgeräte ohne quantitativen/qualitativen Wert	Glukosemessung, Leukozytentests, Schwangerschaftstests → Klasse B (Eigenanwendung ausgenommen)
A	Regel 5 (letzter Teil): unkritische Produkte allgem. Laborbedarf	Waschlösungen, allgem. Nährmedien, histologische Färbungen, Instrumente für IVD-Verfahren

3 · Konformitätsbewertungsverfahren

GRUNDPRINZIP

Der Hersteller weist nach, dass die Produkte den Anforderungen des **Anhang I MDR/IVDR** (GSLA) gerecht werden. Konformitätsbewertung **VOR** erstmaligem Inverkehrbringen!

Klasse I / A – ohne Benannte Stelle

- Hersteller erstellt **Technische Dokumentation** und führt **QM-System**.
- TD enthält: Zweckbestimmung, Auslegung, Verpackung, Kennzeichnung, Gebrauchsanweisung, Herstellenanweisung, Nachweise Anhang I.
- Nach Prüfung → **Konformitätserklärung** + **CE-Kennzeichnung**.

Höhere Klassen – mit Beteiligung der Benannten Stelle

- Hersteller erstellt TD und QM-System; Benannte Stelle prüft TD und/oder QM-System (i.d.R. Stichprobe).
- NB erteilt **Zertifikat** + laufende Überwachung.
- Dann: Konformitätserklärung + CE-Kennzeichnung (mit NB-Kennziffer).

Bei Klasse III Implantaten, Klasse III mit integrierten Arzneimitteln, Klasse III mit menschlichem/tierischem Gewebe, Klasse IIb aktive Geräte zur Verabreichung/Entfernung von Arzneimitteln → besonders umfangreiche NB-Beteiligung.

Erkennungsmerkmale eines Medizinprodukts

- CE-Kennzeichen (mit/ohne NB-Kennziffer) – nicht eindeutig allein
- **Konformitätserklärung** mit Angabe VO (EU) 2017/745
- Angabe auf Kennzeichnung (MDR Anhang I, 23.2 q)

4 · Allgemeine Pflichten der Hersteller (MDR Art. 10)

Pflicht	Details
Risikomanagement	Einrichtung, Anwendung, Instandhaltung, Dokumentation
Klinische Bewertung	Durchführung + Weiterverfolgung nach Inverkehrbringen (PMCF)
Technische Dokumentation	Verfassen und Aktualisieren (Anhang II/III)
Konformitätserklärung & CE	Ausstellen und CE-Kennzeichnung anbringen
UDI + Registrierung	Einhaltung der UDI-Verpflichtungen
Archivierung	Vollständige TD + Konformitätserklärung bereitzuhalten
QM-System	Angemessenes QMS für serienmäßige Herstellung + Änderungsmanagement
PMS	Angemessenes System zur Überwachung nach Inverkehrbringen
Produktinformationen	Bereitstellung Etikett, Gebrauchsanweisung
CAPA & Meldesystem	Korrektur-/Vorbeugemaßnahmen + Meldesystem
Kooperation Behörden/NB	Offenlegung externer Entwicklung/Herstellung
Haftungsdeckung	Maßnahmen zur ausreichenden finanziellen Deckung potenzieller Haftung
Neu 2025: Art. 10a	Meldung von Lieferengpässen oder Einstellung bestimmter Medizinprodukte

5 · Anhang I MDR/IVDR – Grundlegende Sicherheits- und Leistungsanforderungen (GSLA)

Nachweise beinhalten u. a.:

- Risiken analysieren/bewerten; Nebenwirkungen minimieren

- Biologische Verträglichkeit (Biokompatibilität) sicherstellen
- Elektrische und mechanische Sicherheit gewährleisten
- Sicherheits- und Gebrauchsanweisungen vollständig und verständlich
- Infektionen und Kontaminationen vermeiden
- Produktkombinationen: Kompatibilität nachweisen
- Produkteigenschaften/-leistungen während Transport, Lagerung, Anwendung einhalten
- Messsicherheit gewährleisten · klinische Bewertung / Risiko-Nutzen-Analyse

6 · Gemeinsame Spezifikationen (GS, MDR Art. 9)

DEFINITION

Reihe technischer und/oder klinischer Anforderungen, die **keine Norm** sind und deren Befolgung es ermöglicht, rechtliche Verpflichtungen einzuhalten. Erlassen von der EU-Kommission (wenn keine harmonisierten Normen vorhanden/ausreichend).

- GS können für Anhang I (GSLA), Anhänge II/III (TD), Anhang XIV (klinische Bewertung), Anhang XV (klin. Prüfungen) erlassen werden.
- Hersteller können GS durch gleichwertige eigene Lösungen ersetzen (außer Anhang XVI-Produkte).
- IVDR: GS besonders relevant, weil bereits in alter Richtlinie für IVD.

7 · Harmonisierte Normen

- Entstehen durch Konsens zwischen **Unternehmen, Behörden, Verbrauchern, Gewerkschaften** im Rahmen von Normungsgremien.
- Auf EU-Server recherchierbar; werden im Amtsblatt der EU veröffentlicht.
- Enthalten **Z-Annexe** mit direktem Verweis auf grundlegende Anforderungen MDR/IVDR.
- Konformitätsvermutung: Einhaltung harmonisierter Normen → Einhaltung der entsprechenden GSLA wird angenommen.

8 · Technische Dokumentation (TD, Anhang II & III)

TD beinhaltet alle Nachweise, die die dauerhafte Erfüllung der GSLA belegen.

Kap.	Inhalt
1	Produktbeschreibung und Spezifikation (inkl. frühere Generationen, ähnliche Produkte EU/außer-EU)
2	Vom Hersteller zu liefernde Informationen (Länder/Sprachen, Kennzeichnung, Gebrauchsanweisung)
3	Informationen zu Auslegung und Herstellung (Entwicklungsvorgehen, Design Reviews, Herstellungsprozesse, Validierungen, Unterauftragnehmer)
4	Grundlegende Sicherheits- und Leistungsanforderungen (Checkliste Konformitätsnachweis; angewandte Normen und GS)
5	Nutzen-Risiko-Analyse und Risikomanagement (RM-Plan, Gefährdungsliste, Risikoanalysen, RM-Bericht)
6	Verifizierung & Validierung: Biokompatibilität (10993), mech. Eigenschaften, IEC 60601, Tierversuche, Softwaredokumentation (IEC 62304), Gebrauchstauglichkeit (IEC 62366), Wiederaufbereitung (ISO 17664), Stabilität; klinische Daten (klin. Bewertung + PMCF)
7	TD Überwachung nach dem Inverkehrbringen (Anhang III): PMS-Plan, PMS-Bericht, PSUR
8	EU-Konformitätserklärung

9 · Überwachung nach dem Inverkehrbringen (PMS, Art. 83–86, 88)

Grundstruktur

- Freigegebene **PMS-Pläne** sind Grundlage (Bestandteil der TD gemäß Anhang III).
- Systematische und proaktive Datenerhebung/-bewertung für jedes Produkt.

Berichte

Bericht	Für
PMS-Bericht (Art. 85)	Klasse I Produkte
PSUR – Periodic Safety Update Report (Art. 86)	Klasse IIa, IIb, III; IVDR B, C, D

Meldungen an Behörden (Vigilanz)

- **Art. 87:** Schwerwiegende Vorkommnisse + Sicherheitskorrekturmaßnahmen im Feld
- **Art. 88:** Trends (statistische Häufungen)
- **Art. 83 Abs. 4:** Korrekturmaßnahmen

Schlussfolgerungen und Maßnahmen

- Risiko-Nutzen-Bewertung · klinische Bewertung
- Aktualisierung Auslegung, Herstellung, GA, Kennzeichnung
- CAPA oder Sicherheitskorrekturmaßnahmen im Feld
- Verbesserung Gebrauchstauglichkeit, Leistung, Sicherheit
- Erkennung und Meldung von Trends gemäß Art. 88

Anhang · Abkürzungen

Abk.	Bedeutung
GSLA	Grundlegende Sicherheits- und Leistungsanforderungen (Anhang I MDR/IVDR)
TD	Technische Dokumentation
GS	Gemeinsame Spezifikationen (erlassen von EU-Kommission)
NB	Notified Body / Benannte Stelle
PMS	Post-Market Surveillance / Überwachung nach dem Inverkehrbringen
PMCF	Post-Market Clinical Follow-up / klinische Nachbeobachtung nach IVB
PSUR	Periodic Safety Update Report (Sicherheitsbericht)
UDI	Unique Device Identifier
CAPA	Corrective and Preventive Actions
IVD	In-vitro-Diagnostikum
MDR	Medical Device Regulation (EU) 2017/745
IVDR	In-vitro Diagnostic Regulation (EU) 2017/746

Diese Zusammenfassung dient ausschließlich zu Lernzwecken. Rechtsverbindlich sind allein die Originaltexte der Verordnungen.

Produktentstehung bei Medizinprodukten

Produktlebenszyklus · Entwicklungsprozess · Dokumentation · Anforderungen – Lernzusammenfassung für die MC/SC-Klausur

Grundlage: Vorlesung „Kap. 3: Produktentstehung“ (Dr.-Ing. A. Scherrieble / Prof. Dr. M. Doser, DITF Denkendorf, 29.04.2026, Modul E6)

Inhalt

1. Produktlebenszyklus bei Medizinprodukten
2. Gesetzliche Regelungen und Vorschriften
3. Dokumentation: QMH · DHF · DMR · DHR
4. Produktentwicklung – Wasserfall-Modell
5. Schritte 1–5 der Produktentwicklung
6. Anforderungen nach MDR Anhang I (Kapitel 1 & 2)
7. Klinische Bewertung
8. Qualifizierung von Produktionsanlagen (DQ/IQ/OQ/PQ)
9. Validierungsplan

★ KERNFAKTEN AUF EINEN BLICK

Stichwort	Merke
DHF	Design History File – alle Dokumente der Produktentwicklung bis Produktionsfreigabe (inkl. RM)
DMR	Device Master Record – vollständige Herstellungsakte (TAs, Spezifikationen ...)
DHR	Device History Record – wann, wie, wie viel produziert; Kennzeichnung, Kontrollnr., UDI
Verifizierung	Prüfung ob Anforderungen erfüllt sind (gegen Prüfplan)
Validierung	Nachweis Reproduzierbarkeit unter definierten Bedingungen
Wasserfall-Modell	Anforderungen → Design Input → Design Prozess → Design Output → Verifizierung (gegen Design Input) → Validierung (gegen Anforderungen) → Medizinprodukt
Rekursiver Prozess	Ggf. Modifikation der Anforderungen → Rückschleife
Kontaktzeit (MDR)	Kumulation der Kontaktzeit → höhere Anforderungen an Implantatmaterialien
Biokompatibilität	ISO 10993 – Prüfung am Endprodukt
Klinische Bewertung MDR	Anhang XIV + XV; neu in MDR: PMCF (klinische Nachbeobachtung nach IVB)
Klinische Prüfung	ISO 14155; Freigabe durch Ethikkommission; Meldung/Doku über BfArM
DQ/IQ/OQ/PQ	Qualifizierungsstufen für Produktionsanlagen (Design → Installation → Operation → Performance)
CMR-Stoffe	Krebserzeugende, erbgutverändernde, fortpflanzungsgefährdende Stoffe → besondere Anforderungen MDR

1 · Produktlebenszyklus bei Medizinprodukten

Phase	Inhalt
1	Ideen, Definition von Zweckbestimmung und Anforderungen
2	Entwicklung, Verifizierung (Erfüllen der Anforderungen)
3	Produktionsaufbau, Qualifizierung, Validierung

4	Klinische Prüfung
5	Zulassung, Produktionsfreigabe
6	Produktion, Vermarktung, Marktüberwachung
7	Produktionsende
8	Weitere Marktüberwachung (solange Produkt im Einsatz)

MERKE

Aufwändige **Dokumentation aller Schritte** notwendig. Risikomanagement läuft **begleitend** zu allen Phasen.

2 · Gesetzliche Regelungen

Primäre Rechtsquellen

- **MDR 2017/745**: Klassifizierung, Zulassung, Zuständigkeiten, grundlegende Anforderungen (Anlage I), klinische Prüfung, Überwachung, Meldepflichten. Ziel: **Schutz des Patienten oberstes Gebot**.
- **MPDG**: nationale Umsetzung MDR in DE – zuständige Behörden, Strafen (Freiheitsstrafen, Bußgelder), besondere nationale Anforderungen.

Weitere Gesetze/Verordnungen (Auswahl)

- MPBetreibV · REACH-VO · Chemikaliengesetz / GefahrstoffVO
- Infektionsschutzgesetz · Biostoff-VO · TRBAs
- Arbeitssicherheitsgesetz · Arbeitsschutzgesetz
- **Produktsicherheitsgesetz** (Inverkehrbringen, bestimmungsgemäßer Gebrauch)
- **Produkthaftungsgesetz** (für fehlerhafte Produkte – nicht Arzneimittel!)
- Betriebssicherheits- und ArbeitsstättenVO

3 · Dokumentation: die vier Hauptdokumente

Dokument	Inhalt
QMH – Qualitätsmanagement-Handbuch	Allgemeine Qualitätspolitik, Verantwortlichkeiten, Abläufe im Unternehmen, Umgang mit Fehlern und Reklamationen
DHF – Design History File / Entwicklungsakte	Sammlung aller relevanten Dokumente der Produktentwicklung bis zur Produktionsfreigabe (einschließlich Risikomanagement)
DMR – Device Master Record / Produkthauptakte	Alle Dokumente der Herstellung der Medizinprodukte: technische Anweisungen (TAs), vollumfänglich und detailliert
DHR – Device History Record	Alle Informationen darüber wann, wie und in welchem Umfang das Produkt hergestellt und wie es gekennzeichnet wurde (Kontrollnummer, UDI, ...)

4 · Produktentwicklung – Wasserfall-Modell

WASSERFALL-MODELL (DIN EN ISO 13485)

Entwicklung ist ein rückverfolgbarer Prozess:

Anforderungen → Design Input → Design Prozess → Design Output → Design Review → Verifizierung → Validierung → Medizinprodukt

- **Verifizierung**: prüft, ob Design Output die Design Input-Anforderungen erfüllt.
- **Validierung**: prüft, ob das Produkt die ursprünglichen Anforderungen erfüllt.
- Begleitend zu allen Schritten: **Risikomanagement**.

5 · Schritte der Produktentwicklung

Schritt 1 – Anforderungen definieren

- **Zweckbestimmung (Intended Use):** Krankheiten, Therapieform, Anwendungszeit/-ort, Verfahren, Degradationszeit, ggf. weitere Einschränkungen.
- **Design, Maße, Toleranzen** (berücksichtige: Zweckbestimmung, Risikobewertung, MDR-Anforderungen).
- **Materialien** (Verarbeitbarkeit, mechanische Anforderungen, Degradation, bereits zugelassene Materialien, Biokompatibilität).
- Reinheit · mechanische Anforderungen (Prüfplan) · Sterilisationsverfahren (materialabhängig).
- Verpackung, Haltbarkeit, Lagerung, Transport · Einmalprodukt/Wiederverwertbarkeit · Mengen.

Schritt 2 – Machbarkeit überprüfen

- Bestimmung der **Produktklasse** (I, IIa, IIb, III) und damit verbundener Anforderungen.
- Ermittlung gesetzlicher Bestimmungen und Normen (länderabhängig): allgemein und produktspezifisch.
- Raumanforderungen · maschinelle Anforderungen · Personal (Qualifikation, Verfügbarkeit).
- Prüfmöglichkeiten · Materialverfügbarkeit.

Schritt 3 – Planung

- Zeitplan / Projektablaufplan.
- **Prüfplan:** Festlegung der relevanten Anforderungen und ihrer Verifizierung:
 - Prüfparameter (aus produktspezifischen Normen + Risikoanalyse)
 - Prüfmethode (Normprüfung oder eigene SOP)
 - Zahl der zu prüfenden Muster
 - Grenzwerte / Toleranzen
 - Ggf. Tierversuche, klinische Studien

Schritt 4 – Entwicklung / Verifizierung

- Fertigung von Mustern/Prototypen entsprechend Anforderungsprofil (Pflichtenheft).
- **Verifizierung:** Überprüfung der Anforderungskriterien mit Prüfplan-Kennwerten.
- **Bericht:** Zusammenfassung der Ergebnisse; **Design Review** (Entwicklungsbewertung).
- Bei Nicht-Erreichen: Abbruch **oder** Modifikation des Anforderungsprofils.
- Bei Erreichen: Festlegung Design · allgemeine Anforderungen überprüfen · ggf. klinische Prüfung · Freigabe Produktionsaufbau, Erstellung DMR.

Schritt 5 – Produktionsaufbau / Validierung

- Hochskalieren des Fertigungsprozesses.
- **DMR erstellen:** technische Anweisungen, Ausgangsmaterialien (Spezifikationen, Identifikation), Kontrollen.
- Qualifizierung der Produktionsanlagen (DQ/IQ/OQ/PQ).
- Qualifizierungsanforderung Personal.
- Validierung der Produktionsprozesse: alle Produkte müssen gleiche Spezifikationen erfüllen; Festlegung Chargengröße und Chargenkontrollen (abhängig von Herstellverfahren und Risikobewertung).

6 · Qualifizierung von Produktionsanlagen (DQ/IQ/OQ/PQ)

Stufe	Name	Nachweis
DQ	Design Qualification	Korrekte Auslegung und Konstruktion der Anlagen (Dimensionen, Durchsätze, Werkstoffe)

IQ	Installation Qualification	Korrekte, funktionstüchtige Installation; Handbücher, Wartungspläne, Sicherheitseinrichtungen, Ersatzteillisten, Prozessbedingungen
OQ	Operational Qualification	Spezifikationen können unter allen zu erwartenden Prozessbedingungen eingehalten werden; Definition Einstellungen, Einflussparameter, Maßnahmen
PQ	Performance Qualification	Reproduzierbarkeit, Prozessstabilität, Einhalten der Spezifikationen unter OQ-Bedingungen

7 · Anforderungen nach MDR Anhang I

Kapitel 1 – Allgemeine Anforderungen

- Design nach Grundsätzen der **integrierten Sicherheit**, Berücksichtigung des Stands der Technik.
- Beseitigung / Minimierung der Risiken; ggf. Schutzmaßnahmen gegen nicht beseitigbare Risiken; Information der Benutzer über **Restrisiken**.
- Erhalt von Funktion und Sicherheit über **Lager- und Transportzeiten**.
- Erhalt von Funktion und Sicherheit über **Produktlebensdauer** (für Patienten und Dritte).
- Klinische Bewertung der Übereinstimmung mit den grundlegenden Anforderungen.

Kapitel 2 – Chemische, biologische und physikalische Eigenschaften

Bereich	Anforderung
Biokompatibilität	Verträglichkeit der Werkstoffe mit Geweben, Zellen, Körperflüssigkeiten entsprechend Zweckbestimmung → Prüfung nach ISO 10993 am Endprodukt; keine Toxizität, keine Entflammbarkeit
Infektion & Kontamination	Kein Infektionsrisiko für Patienten und Dritte; keine Kontamination durch Handhabung; Materialien tierischen Ursprungs aus tierärztl. Überwachung; Erhalt der Sterilität bei Verpackung, Lagerung, Transport → Validierung der Sterilisation
Konstruktion & Umgebung	Sichere Kombination mehrerer Produkte; keine Verletzungsrisiken (physikalisch, ergonomisch); keine Risiken durch Umgebungsbedingungen (Magnetfelder, Druck, Temperatur); keine Risiken durch Alterung/fehlende Wartung/Kalibrierung; bei erstmaligem Defekt keine Gefahren → Validierung Lagerstabilität
Sonstige Bereiche	Produkte mit Messfunktion · Strahlenschutz · interne/externe Energiequellen · aktive Implantate · IVD · UDI-Kennzeichnungspflichten
Neu in MDR	Kombinationsprodukte (mit Arzneimitteln) · Produkte die sich im Körper auflösen · Produkte mit Material biologischen Ursprungs (Sicherheit und Rückverfolgbarkeit)

BESONDERE STOFFE – NEU IN MDR

Keine Risiken durch Entweichen von Stoffen. In der MDR teilweise genau definiert: **CMR-Stoffe** (krebserzeugend, erbgutverändernd, fortpflanzungsgefährdend) und **Phthalate**. Bei Arzneimitteln und Blutbestandteilen: Gutachten durch die **EMA**.

8 · Anforderungen an Materialien

Art der Anforderung	Beispiel
Generell gültig	MDR, ISO 13485, ISO 14971, ISO 10993
Produktspezifisch	ISO 5840 (Herzklappenprothesen)

Anforderungen bestimmt durch: **Applikationsform** (bestimmungsgemäßer Gebrauch) · **Kontaktzeit** mit biologischer Umgebung (MDR: Kumulation!) · **Risikoanalyse**. Besonders wichtig: **Biokompatibilität**.

9 · Klinische Bewertung

NORMEN / VORSCHRIFTEN (MDR ANHANG XIV UND XV)

Nachweis der Wirksamkeit, von Nebenwirkungen und ausreichendem Nutzen/Risikoverhältnis durch:

- Wissenschaftliche Literatur über ein **gleichartiges Produkt** (in MDR sehr stark eingeschränkt)
- **Klinische Studie** mit Patienten (ISO 14155)
- **Neu in der MDR: klinische Nachbeobachtung nach dem Inverkehrbringen (PMCF)**

Verordnung über klinische Prüfungen

- Monozentrische Studien · multizentrische Studien
- Freigabe durch eine **Ethikkommission**
- Meldung und Dokumentation über das **BfArM**

10 · Validierungsplan

Jeder relevante Produktionsschritt (ggf. einschließlich Verpackung, Sterilisation, Lagerung, Transport) muss validiert werden. Für jede Validierung wird ein Plan erstellt mit:

- Objektive und messbare **Kriterien für die Bewertung**; Annahmebedingungen (konform / nicht konform)
- Grundsätzliche Festlegungen zu Methoden und Kennzahlen für die **Prozesskontrolle**
- Methoden und Werkzeuge für die Validierung (Toleranzanalysen, statistische Methoden)
- Anforderungen an das Ergebnis: Entscheidungen zur Prozesskontrolle, Notwendigkeit von **Revalidierungen**
- Stichprobenprüfungen für die Serienproduktion

Anhang · Abkürzungen

Abk.	Bedeutung
DHF	Design History File (Entwicklungsakte)
DMR	Device Master Record (Produkthauptakte / Herstellungsakte)
DHR	Device History Record (Produktionsnachweis)
QMH	Qualitätsmanagement-Handbuch
DQ	Design Qualification
IQ	Installation Qualification
OQ	Operational Qualification
PQ	Performance Qualification
PMCF	Post-Market Clinical Follow-up (klinische Nachbeobachtung nach IVB)
CMR	Krebserzeugende, erbgutverändernde, fortpflanzungsgefährdende Stoffe
UDI	Unique Device Identifier
MDR	Medical Device Regulation (EU) 2017/745
MPDG	Medizinproduktegesetz-Durchführungsgesetz
EMA	European Medicines Agency
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte

Diese Zusammenfassung dient ausschließlich zu Lernzwecken. Rechtsverbindlich sind allein die Originaltexte der Normen und Verordnungen.

QM-Systeme in der Medizintechnik

Lernzusammenfassung für die Multiple-/Single-Choice-Klausur

Grundlage: Vorlesung „QM-Systeme in der Medizintechnik“ (Dr. S. Heinrich, Schrack & Partner) · Themen: Prinzipien eines QMS · Gesetzliche Regelungen EU · Anforderungen nach MDR (EU)2017/745 & IVDR (EU)2017/746 · Umsetzung mit EN ISO 13485 · Einbindung Risikomanagement

Inhalt

1. Prinzipien eines QM-Systems (EN ISO 9000, GMP)
2. Gesetzliche Regelungen in der EU (QMS als Forderung & Teil der Konformitätsbewertung)
3. Benannte Stellen
4. Anforderungen nach MDR/IVDR – Artikel 10 (Mindestinhalte)
5. Realisierung im Unternehmen mit EN ISO 13485
6. Prozessorientierter Ansatz
7. Dokumentation & QM-Handbuch
8. Einbindung Risikomanagement

★ KERNFAKTEN AUF EINEN BLICK (PERFEKT FÜR MC-FRAGEN)

Stichwort	Merke
MDR	Medizinprodukte-Verordnung (EU) 2017/745
IVDR	In-vitro-Diagnostika-Verordnung (EU) 2017/746
Artikel 10	Legt QMS als gesetzliche Pflicht + Mindestinhalte fest (MDR Abs. 9 / IVDR Abs. 8)
EN ISO 9000	Grundlagen & Begriffe zu QM-Systemen
EN ISO 13485	Harmonisierte QMS- Norm für Medizinprodukte (praktische Umsetzung)
EN ISO 14971	Norm für Risikomanagement (akt. 2019+A11:2021)
EN ISO 9001:2015	Struktur von ISO 13485 ist nicht mehr identisch damit
21 CFR Part 820	USA-QMS; ab Feb. 2026 Verweis auf ISO 13485
MDSAP	Intern. Audit-Programm: USA, Australien, Japan, Brasilien, Kanada
ZLG	Dt. Behörde, die Benannte Stellen benennt/überwacht
Anhänge IX / XI (MDR)	Konformitätsbewertung unter Einbindung des QMS
Nachweis Konformität	CE-Kennzeichnung + Konformitätserklärung → im EWR frei verkehrsfähig

1 · Prinzipien eines QM-Systems

1.1 Grundlage: EN ISO 9000

Die Norm **EN ISO 9000** beschreibt die **Grundlagen und Begriffe** zu Qualitätsmanagementsystemen (Begriffe in Abschnitt 3).

DEFINITION – QUALITÄTSMANAGEMENT (EN ISO 9000, 3.3.4)

Management bezüglich Qualität. Kann umfassen: das Festlegen von **Qualitätspolitik** und **Qualitätszielen** sowie Prozesse zum Erreichen dieser Ziele durch:

- Qualitätsplanung
- Qualitätssicherung
- Qualitätssteuerung
- Qualitätsverbesserung

DEFINITION – QUALITÄT (EN ISO 9000, 3.6.2)

Grad, in dem ein Satz inhärenter Merkmale eines Objekts Anforderungen erfüllt.

- Benennung „Qualität“ kann mit Adjektiven wie *schlecht*, *gut*, *ausgezeichnet* verwendet werden.
- „**Inhärent**“ = einem Objekt innewohnend (im Gegensatz zu „zugeordnet“).

1.2 GMP – Good Manufacturing Practice (weltweit)

GMP = Gute Herstellpraxis für Medizinprodukte. Regelungsorte im Vergleich:

Region / Rahmen	Regelung
Europa – bisher	In Anhängen der Richtlinien 93/42/EWG , 90/385/EWG , 98/79/EG ; harmonisierte Norm: EN ISO 13485
Europa – aktuell	In den Verordnungen (EU) 2017/745 und (EU) 2017/746 ; harmonisierte Norm: EN ISO 13485
USA	Bis Feb. 2026 direkt im Gesetz 21 CFR Part 820 ; Umstellung ab Feb. 2026: Verweis in Part 820 auf ISO 13485
International	MDSAP -Programm: gemeinsame Auditierung auf Basis ISO 13485 + nationale Vorgaben (z. Zt. USA, Australien, Japan, Brasilien, Kanada)

2 · Gesetzliche Regelungen in der EU

2.1 QMS als gesetzliche Forderung

Mit MDR **(EU) 2017/745** und IVDR **(EU) 2017/746** wird ein Qualitätsmanagementsystem für Hersteller **gesetzlich verpflichtend** (MDR Artikel 10 Abschnitt 9 / IVDR Abschnitt 8).

KERNPFLICHT (ARTIKEL 10)

Hersteller (außer bei Produkten für Leistungsstudien) müssen ein QMS **einrichten, dokumentieren, anwenden, aufrechterhalten, ständig aktualisieren und kontinuierlich verbessern** – so, dass die Einhaltung der Verordnung auf die **wirksamste** sowie der **Risikoklasse und Art des Produkts angemessene** Weise gewährleistet wird.

→ Die **Mindestinhalte** des QMS sind in Artikel 10 festgelegt (siehe Kapitel 4).

2.2 QMS als Teil der Konformitätsbewertung (Anhänge IX & XI der MDR)

Die Konformitätsbewertung erfolgt je nach Risikoklasse über bestimmte Anhänge. Zuständig: **Artikel 52** (Konformitätsbewertungsverfahren).

Anhang IX – „auf Grundlage eines QMS und einer Bewertung der Technischen Dokumentation“

- **Kapitel I Qualitätsmanagementsystem:** Der Hersteller richtet ein QMS gemäß Art. 10 Abs. 9 ein, dokumentiert und setzt es um und trägt Sorge für dessen Wirksamkeit **während des gesamten Lebenszyklus**. Es unterliegt **Audits** und **Überwachung**.

Zutreffend z. B. für: **Klasse III** (außer Sonderanfertigungen/Prüfprodukte) → Anhang IX; **Klasse IIb** → Anhang IX Kap. I und III + Bewertung der techn. Dokumentation; **Klasse IIa** → Anhang IX Kap. I und III + Bewertung der techn. Dokumentation.

Anhang XI – „auf Grundlage einer Produktkonformitätsprüfung“

- **Teil A Produktqualitätssicherung:** Hersteller stellt Anwendung des genehmigten QMS sicher, führt die **Endkontrolle** durch und unterliegt der **Überwachung**.

Zutreffend z. B. für: **Klasse III** → Anhang X in Kombination mit Anhang XI möglich; **Klasse IIa** → alternativ techn. Dokumentation (Anhänge II und III) + Konformitätsbewertung nach Anhang XI Abschnitt 10 oder 18.

MERKE

Beide Anhänge (IX und XI) enthalten Anforderungen an das QMS und dessen Überprüfung durch eine **Benannte Stelle**.

3 · Benannte Stellen

- Die Konformitätsbewertung obliegt – je nach **Risikopotential** – den Herstellern **mit oder ohne** Beteiligung einer Benannten Stelle.
- Benannte Stellen sind **staatlich autorisierte und überwachte, unabhängige Prüf- und Zertifizierungsstellen**, die auf **privatrechtlicher** Grundlage tätig werden.
- Der Hersteller kann sich an eine **beliebige Stelle im EWR** wenden, die für das Verfahren und die Produktart **benannt** ist.
- Nachweis der Konformität → **CE-Kennzeichnung + Konformitätserklärung**. CE-gekennzeichnete Medizinprodukte sind im gesamten **EWR frei verkehrsfähig**.
- Benannte Stellen sind auf dem **EU-Server publiziert** (z. B. zur MDR / Verordnung 2017/745).

3.1 Benennung & Überwachung

- Benannte Stellen müssen ein **Benennungsverfahren** durchlaufen: Antragsverfahren + **Vor-Ort-Begutachtung** unter Beteiligung von Sachverständigen der EU-Kommission (**Joint Assessment**). Geprüft wird, ob das **QM-System der Stelle selbst** umgesetzt ist.
- Zuständig für Koordination und Überwachung in den Folgejahren ist – je nach Sitz – die Behörde des jeweiligen **Mitgliedstaates**.
- Für die **deutschen** Stellen ist als zentrale Behörde der Länder die **ZLG** zuständig (Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten).

4 · Anforderungen nach MDR/IVDR – Artikel 10 (Mindestinhalte)

WAS DAS QMS UMFASST (MDR ART. 10)

Das QMS umfasst **alle Teile und Elemente der Organisation** eines Herstellers, die mit der Qualität von **Prozessen, Verfahren und Produkten** befasst sind. Es steuert Struktur, Verantwortlichkeiten, Verfahren, Prozesse und Managementressourcen zur Einhaltung der Verordnung.

4.1 Mindestinhalte des QMS (vollständige Liste nach Artikel 10)

- **Konzept zur Einhaltung der Regulierungsvorschriften** – inkl. Konformitätsbewertungsverfahren und **Management von Änderungen** an den erfassten Produkten [Art. 10(9)(a)]
- **Festlegung der grundlegenden Sicherheits- und Leistungsanforderungen (GSLA)** + Ermittlung von Möglichkeiten zu deren Einhaltung [(b)]
- **Verantwortlichkeit der Leitung** [(c)]
- **Ressourcenmanagement** – inkl. Auswahl und Kontrolle von **Zulieferern und Unterauftragnehmern** [(d)]
- **Risikomanagement** [(e)]
- **Klinische Bewertung** inkl. klinischer Nachbeobachtung nach dem Inverkehrbringen (PMCF) [(f)]
- **Produktrealisierung** – Planung, Auslegung, Entwicklung, Herstellung, Bereitstellung von Dienstleistungen [(g)]
- Überprüfung der Zuteilung der **UDI** + Gewährleistung von Kohärenz und Validität der Informationen [(h)]
- Aufstellung, Anwendung, Aufrechterhaltung eines Systems zur **Überwachung nach dem Inverkehrbringen (PMS)** [(i)]
- **Kommunikation** mit Behörden, Benannten Stellen, Wirtschaftsakteuren, Kunden und interessierten Kreisen [(j)]
- Verfahren zur **Meldung schwerwiegender Vorkommnisse** und Sicherheitskorrekturmaßnahmen im Feld (**Vigilanz**) [(k)]
- Management **korrektiver und präventiver Maßnahmen (CAPA)** + Überprüfung ihrer Wirksamkeit [(l)]
- Verfahren zur **Überwachung/Messung der Ergebnisse, Datenanalyse und Produktverbesserung** [(m)]
- **Neu seit 2025:** Meldung der **Unterbrechung oder Beendigung der Lieferung** bestimmter Medizinprodukte

4.2 Ergänzende Detaillierung – MDR Anhang IX, Abschnitt 2.2

- Alle Einzelheiten/Anforderungen/Vorkehrungen werden in Form eines **Qualitätshandbuchs** und schriftlicher Grundsätze/Verfahren (QS-Programme, -Pläne, -Berichte) **systematisch und geordnet dokumentiert**.
- Die eingereichten Unterlagen beschreiben u. a.:
 - Qualitätsziele des Herstellers
 - Organisation des Unternehmens
 - Verfahren/Techniken zur Überwachung, Überprüfung und Kontrolle der **Produktauslegung** + Dokumentation
 - QS- und Kontrolltechniken auf der Ebene der **Herstellung**
 - Versuche/Prüfungen **vor, während und nach** der Herstellung; Häufigkeit; Prüfgeräte; **Kalibrierung** (angemessen nachvollziehbar)

5 · Realisierung im Unternehmen mit EN ISO 13485

5.1 Bedeutung von Normen

- Normen werden von Gremien **im Auftrag der EU-Kommission** erarbeitet.

- Sie entstehen durch **Konsens** zwischen: **Unternehmen, öffentlichen Behörden, Verbrauchern und Gewerkschaften** – organisiert durch unabhängige, anerkannte Normungsgremien (national/europäisch/international).
- **Harmonisierte Normen** sind auf dem EU-Server recherchierbar.

5.2 Praktische Umsetzung & Anwendungsbereich

- Umsetzung durch die harmonisierte Norm **EN ISO 13485** (bisher gegenüber RL 93/42/EWG, inzwischen auch gegenüber (EU) 2017/745).
- Organisationen, die für ein Konformitätsbewertungsverfahren ein QMS benötigen, **sollten EN ISO 13485 anwenden**.
- **Prozessorientierter Ansatz**. Struktur **nicht mehr identisch** mit EN ISO 9001:2015.

EN ISO 13485 – ANWENDUNGSBEREICH

- Festlegung von Anforderungen an ein QMS zur **Bereitstellung von Medizinprodukten** und zugehörigen Dienstleistungen.
- **Primäres Ziel**: Harmonisierung der für Medizinprodukte zutreffenden gesetzlichen QMS-Anforderungen.
- **Unabhängig** von Art und Größe der Organisation.

Wer arbeitet nach EN ISO 13485?

- Hersteller von Medizinprodukten unter eigenem Label (**gesetzliche Anforderung**)
- Händler
- Zulieferer (z. B. Hersteller von Komponenten für die Medizintechnik)
- Zulieferer: Lohnsterilisierer

5.3 Struktur der EN ISO 13485 & Zuordnung zu MDR Art. 10(9)

Die Norm verweist im Z-Annex auf die Artikel der MDR. * = Abdeckung nicht immer vollständig.

Kap.	Abschnitt	Zuordnung MDR Art. 10(9)*
4	Qualitätsmanagementsystem 4.1 Allgemeine Anforderungen · 4.2 Dokumentationsanforderungen	(a),(d),(e) Reg.-Konzept, Ressourcen; (b) Dokumentation
5	Verantwortung der Leitung 5.1 Verpflichtung · 5.2 Kundenorientierung · 5.3 Qualitätspolitik · 5.4 Planung · 5.5 Verantwortung/Befugnis/Kommunikation · 5.6 Managementbewertung	(c) Verantwortlichkeit Leitung; 5.4→(a) Reg.-Konzept; 5.5→(j) Kommunikation; 5.6→System aufrechterhalten/aktualisieren
6	Management von Ressourcen 6.1 Bereitstellung · 6.2 Personelle Ressourcen · 6.3 Infrastruktur · 6.4 Arbeitsumgebung & Lenkung der Kontamination	(d) Ressourcenmanagement
7	Produktrealisierung 7.1 Planung · 7.2 Kundenbezogene Prozesse · 7.3 Entwicklung · 7.4 Beschaffung · 7.5 Produktion & Dienstleistung · 7.6 Lenkung von Überwachungs-/Messmitteln	(g) Produktrealisierung; 7.1→(e); 7.2→(b),(j); 7.3→(a),(b),(e) GS/LA/Risiko/Klin. Bewertung; 7.4→(d) Lieferanten; 7.5→(h) UDI (Identifikation/Traceability)
8	Messung, Analyse und Verbesserung 8.1 Allgemeines · 8.2 Überwachung & Messungen · 8.3 Lenkung nichtkonformer Produkte · 8.4 Datenanalyse · 8.5 Verbesserung	8.2→(m),(k),(i) Messung/Meldung; 8.3→(k) Meldung Rückrufe; 8.4→(m) Datenanalyse; 8.5→(i),(l),(m) PMS, CAPA, Datenanalyse

WICHTIGE AUSNAHMEN (OFT GEPRÜFT!)

- Art. 10(9)(f) **Klinische Bewertung** ist **ohne direkte Entsprechung** → EN ISO 13485 bindet sie über **Abschnitt 7.3.7 (Entwicklungsvalidierung)** ein.
- Art. 10(9)(h) **UDI** ist **ohne direkte Entsprechung** → Einbindung über **Abschnitt 7.5.8 (Identifizierung)**.

6 · Prozessorientierter Ansatz

Die Organisation muss die erforderlichen Prozesse **identifizieren, aufrechterhalten und weiterentwickeln**.

6.1 Die drei Prozessarten des QMS

Prozessart	Funktion
Managementprozesse	Dienen der Führung des Unternehmens: Bewertungen, Analysen, planerische Elemente; stellen Ressourcen bereit; Controlling und Förderung der Mitarbeiter.
Geschäftsprozesse	Dienen der Herstellung und dem Vertrieb von Produkten bzw. der Erbringung von Dienstleistungen – im ursächlichen Zusammenhang mit dem Kunden .
Unterstützende Prozesse	Dienen der Funktionsfähigkeit des Gesamtsystems , üben Monitoringfunktionen aus, bilden die Basis für den kontinuierlichen Verbesserungsprozess .

6.2 Prozesslandschaft

- Alle Prozesse im **Produktlebenslauf**: Entwicklung, Produktion, Vertrieb, Marktbeobachtung, Service, Fehlermanagement.
- Bei Weiterentwicklung des Unternehmens: neue Prozesse in die Struktur **integrieren**.
- **Schnittstellen** zwischen Prozessen identifizieren und beschreiben.
- **Verantwortlichkeit im Prozess** und **Prozessverantwortung** festlegen.
- **Prozessleistung** festlegen (Kenngrößen, Zielvorgaben) als Basis zur Messung und Weiterentwicklung.

6.3 Prozessbeschreibung (Beispiel: Korrekturmaßnahmen-Ablauf)

Typischer Regelkreis: Abweichung feststellen → **Abweichung erfassen** → *Ursache bekannt?* → Korrekturmaßnahme festlegen/einleiten → *Maßnahmen erfolgreich?* (sonst neue Maßnahme = Regelkreis) → **dokumentieren** → kontinuierliche Überwachung über **interne Auditierung / Review**.

VERANTWORTUNGSARTEN IN PROZESSBESCHREIBUNGEN

D = Durchführungsverantwortung · **M** = Mitarbeit · **G** = Gesamtverantwortung · **I** = zu Informieren

7 · Dokumentation & QM-Handbuch

7.1 Qualitätsmanagement-Handbuch (EN ISO 13485, Abschnitt 4.2.2)

Die Organisation muss ein QM-Handbuch dokumentieren, das enthält:

- **a.** den **Anwendungsbereich** des QMS – inkl. Einzelheiten und Begründungen für jegliche **Ausschlüsse oder Nichtanwendung**;
- **b.** die dokumentierten **Verfahren** oder Verweisungen darauf;
- **c.** eine Beschreibung der **Wechselwirkung der Prozesse** des QMS.

Zusätzlich muss die **Struktur der Dokumentation** im Überblick dargestellt sein.

7.2 Zweck der Dokumentation

Ein QMS muss dokumentiert sein. Die Dokumentation trägt bei zu:

- **Nachvollziehbarkeit** von Anforderungen und deren Umsetzung,
- **Wiederholbarkeit** von Prozessen,
- Verbesserung der **Kompetenz von Mitarbeitern** durch geeignete Schulung,
- **Messbarkeit** der Leistung des QMS,
- **Nachweis** der Einhaltung von Gesetzen und technischen Regeln.

MERKSATZ

Dokumentation ist **kein Selbstzweck**, sondern eine **indirekt wertschöpfende Tätigkeit**.

7.3 Typischer Aufbau einer QM-Dokumentation

Die QM-Dokumentation ist üblicherweise **hierarchisch (Pyramide)** aufgebaut – von der Ebene mit dem größten Geltungsbereich nach unten zunehmend konkret:

Ebene	Inhalt
1. QM-Handbuch	Anwendungsbereich, Politik, Prozessüberblick, Dokumentenstruktur
2. Verfahrensanweisungen	Beschreiben <i>was, wer, wann</i> – die Prozesse/Abläufe
3. Arbeitsanweisungen	Detaillierte Ausführung einzelner Tätigkeiten (<i>wie</i>)
4. Formblätter / Aufzeichnungen	Nachweise der Durchführung (Records)

(Die Folie zeigt diesen typischen Dokumentationsaufbau; oben die gängige Ebenen-Hierarchie zur Einordnung.)

8 · Einbindung Risikomanagement

8.1 Gesetzliche Anforderung – MDR (EU) 2017/745, Anhang I, Abschnitt 3

Die Hersteller führen ein **Risikomanagementsystem** ein, setzen es um, dokumentieren es und schreiben es fort. Risikomanagement ist ein **kontinuierlicher, iterativer Prozess** über den **gesamten Lebenszyklus** mit regelmäßiger systematischer Aktualisierung.

DIE 6 PFLICHTEN BEI DER DURCHFÜHRUNG (A–F)

- **a)** einen **Risikomanagement-Plan** für jedes Produkt festlegen und dokumentieren;
- **b)** bekannte und vorhersehbare **Gefährdungen** identifizieren und analysieren;
- **c) Risiken einschätzen und bewerten** – bei bestimmungsgemäßer Verwendung *und* vernünftigerweise vorhersehbarer **Fehlanwendung**;
- **d)** diese Risiken **beseitigen oder kontrollieren** (gemäß Abschnitt 4);
- **e)** Auswirkungen von Informationen aus Fertigung und **PMS** bewerten – auf Gefährdungen/Häufigkeit, Risiken, Gesamtrisiko, **Nutzen-Risiko-Verhältnis** und Risikoakzeptanz;
- **f)** erforderlichenfalls die **Kontrollmaßnahmen anpassen** (gemäß Abschnitt 4).

8.2 Einbindung der Normen

- **EN ISO 13485, Abschnitt 7 (Produktrealisierung):** Die Organisation muss einen oder mehrere Prozesse für das Risikomanagement dokumentieren und **Aufzeichnungen** aufrechterhalten (siehe 4.2.5). Anmerkung: für weitere Informationen siehe **ISO 14971**.
- **EN ISO 14971** (aktuelle Fassung **2019+A11:2021**): enthält einen **Rückverweis** auf EN ISO 13485 – sofern ein Produktrealisierungsprozess besteht, muss dieser die entsprechenden Teile des Risikomanagements abbilden.

NORMEN-TRIO ZUM MERKEN

EN ISO 9000 = Begriffe/Grundlagen · **EN ISO 13485** = QMS Medizinprodukte · **EN ISO 14971** = Risikomanagement.

Anhang · Abkürzungen & Normen

Abk./Norm	Bedeutung
QMS	Qualitätsmanagementsystem
QM	Qualitätsmanagement
GMP	Good Manufacturing Practice (Gute Herstellpraxis)
MDR	Medical Device Regulation – (EU) 2017/745
IVDR	In-vitro Diagnostic Regulation – (EU) 2017/746
GSLA	Grundlegende Sicherheits- und Leistungsanforderungen
UDI	Unique Device Identification (eindeutige Produktkennung)
PMS	Post-Market Surveillance (Überwachung nach Inverkehrbringen)
PMCF	Post-Market Clinical Follow-up (klinische Nachbeobachtung)
CAPA	Corrective and Preventive Actions (Korrektur-/Vorbeugemaßnahmen)
MDSAP	Medical Device Single Audit Program
ZLG	Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten
EWR	Europäischer Wirtschaftsraum
CE	Conformité Européenne (Konformitätskennzeichnung)
21 CFR Part 820	US-Regelwerk für QMS von Medizinprodukten
EN ISO 9000	Grundlagen und Begriffe zu QM-Systemen
EN ISO 9001:2015	Allg. QMS-Norm (Struktur ≠ ISO 13485)

EN ISO 13485	QMS-Norm für Medizinprodukte
EN ISO 14971	Risikomanagement für Medizinprodukte

Diese Zusammenfassung dient ausschließlich zu Lernzwecken und gibt die Inhalte der genannten Vorlesung strukturiert wieder. Rechtsverbindlich sind allein die Originaltexte der Verordnungen und Normen.

Risikomanagement in der Medizintechnik

nach DIN EN ISO 14971 – Lernzusammenfassung für die Multiple-/Single-Choice-Klausur

Grundlage: Vorlesung „Risikomanagement in der Medizintechnik nach EN ISO 14971“ (Dr.-Ing. A. Scherrieble, Modul E6 – Zulassung von Medizinprodukten) · Themen: RM-Prozess · Risikoanalyse/-bewertung/-beherrschung · Wahrscheinlichkeit & Schweregrad · Akzeptanzmatrix · FTA/FMEA/HAZOP

Inhalt

1. Einordnung: Produktentwicklung & DHF
2. Definition, Verantwortlichkeiten & Nutzen des Risikomanagements
3. Beteiligte Personen & Qualifikation
4. Risikomanagementakte & -plan
5. Der Risikomanagement-Prozess (Überblick)
6. Risikoanalyse (Fehler–Gefährdung–Schaden, Fragenkatalog, Quellen)
7. Wahrscheinlichkeit & Schweregrad (Klassen)
8. Risikobeherrschung, ALAP & Akzeptanzmatrix
9. Restrisiko, Risiko-Nutzen-Analyse & RM-Bericht
10. Techniken: FTA · FMEA · HAZOP

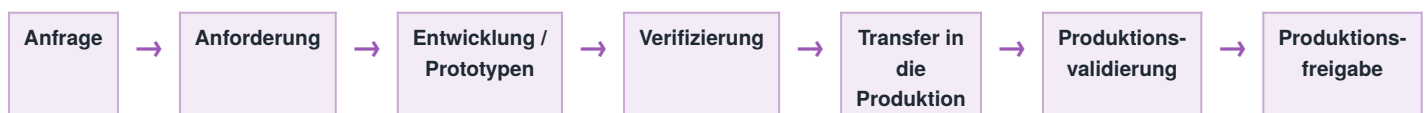
★ KERNFAKTEN AUF EINEN BLICK (PERFEKT FÜR MC-FRAGEN)

Stichwort	Merke
Leitnorm	DIN EN ISO 14971 – Risikomanagement für Medizinprodukte
Risikobeurteilung	= Risikoanalyse + Risikobewertung
Ursachenkette	Fehler → Gefährdung → Schaden (nicht jeder Fehler → Schaden)
Risiko	= Wahrscheinlichkeit (W) × Schweregrad (S)
Restrisiko	Risiko, das nach Beherrschungsmaßnahmen verbleibt
ALAP	„as low as reasonably practicable possible“ – ökonomische Erwägungen dürfen (MDR!) keine Rolle spielen
Verantwortlich	die oberste Leitung des MP-Herstellers
Gilt für	Produkte UND Herstellprozesse (Produkthaftung!)
Techniken	FTA (deduktiv/rückwärts) · FMEA (induktiv/vorwärts) · HAZOP
Relevanzschwelle W	mind. 1 Fall unter 1.000 Anwendungen

1 · Einordnung: Produktentwicklung & DHF

Die Entwicklung ist ein **rückverfolgbarer Prozess** (dokumentiert im **DHF – Design History File**). Das Risikomanagement läuft **begleitend** zum gesamten Entwicklungsablauf mit.

Entwicklungsablauf (mit begleitendem Risikomanagement)



Kernpunkte des DHF

- Definition des **bestimmungsgemäßen Gebrauchs** und der **Anforderungen**.
- **Verifizierung** der Entwicklungsschritte gegen die Anforderungen (nach Prüfplan).
- Ggf. **Modifikation der Anforderungen** → **rekursiver Prozess**.
- Festlegung der Produktionsprozesse, **Validierung**, **Produktionsfreigabe**.

2 · Definition, Verantwortlichkeiten & Nutzen

DEFINITION RISIKOMANAGEMENT (DIN EN ISO 14971)

Festlegung eines **Prozesses für MP-Hersteller** zur **systematischen Auswertung verfügbarer Informationen**, um mit dem MP verbundene **Gefährdungen zu identifizieren**, Risiken **abzuschätzen, zu bewerten und zu beherrschen**; sowie die **Überwachung der Wirksamkeit** der Beherrschungsmaßnahmen.

→ Anwendbar auf **Produkte und Herstellprozesse** (Produkthaftung!).

2.1 Verantwortlichkeiten

Verantwortlich ist die **oberste Leitung** des Medizinprodukteherstellers. Sie muss:

- für **qualifiziertes Personal** sorgen,
- die **Verfügbarkeit der Ressourcen** sicherstellen,
- **Akzeptanzkriterien festlegen**,
- die **fortlaufende Wirksamkeit** sicherstellen,
- die **Risikomanagementakte führen**.

2.2 Weshalb Risikomanagement? – Forderung & Nutzen

Die **Forderung** ergibt sich aus:

- gesetzlichen Vorgaben: **MDR, FDA, PMDA** (Japan) ...
- QM-System: **DIN EN ISO 13485, 21 CFR 820**,
- Normen wie **ISO 10993** (Biologische Bewertung von MP).

Nutzen – Risikomanagement ...

- **reduziert/vermeidet**: gesundheitliche Schäden an Patienten, Anwendern und Dritten; finanzielle Schäden und Haftungsrisiken für den Hersteller;
- **unterstützt die Produktion** mit Informationen für: Lieferantenmanagement, Optimierung von Wareneingangs-/ausgangskontrollen, Prozesskontrollen inkl. Akzeptanzkriterien sowie Notwendigkeit und Umfang von Validierungen;
- **reduziert Fehler und Fehlerkosten** → „**Zehnerregel**“ der Fehlerkosten (Fehlerbeseitigung wird pro späterer Entdeckungsstufe um etwa den Faktor 10 teurer).

3 · Beteiligte Personen & Qualifikation

Es müssen **alle relevanten Qualifikationen** beteiligt sein:

Know-how über ...	Typischerweise
das Produkt (Material, Funktionen, Konstruktion, Technologie)	Ingenieure, Chemiker
die Anwendung (Zweckbestimmung, Therapie, Krankheit)	Ärzte und weitere Anwender

Die Qualifikation muss **belegt und aufgezeichnet** werden.

4 · Risikomanagementakte & -plan

RISIKOMANAGEMENTAKTE – INHALT

RM-Plan · Dokumentation aller RM-Aktivitäten · **RM-Bericht** · weitere relevante Dokumente (z. B. Literatur).

4.1 Risikomanagementplan (zu Beginn des Prozesses zu erstellen)

- Beschreibung des Medizinproduktes, **Zweckbestimmung** (auch **off-label use**).
- Festlegung der Tätigkeiten im RM-Prozess in den verschiedenen **Lebenszyklusphasen**.
- **Verantwortlichkeiten und Befugnisse** (u. a. Maßnahmen durchführen, validieren, freigeben).
- **Akzeptanzkriterien** (wesentlich für die Wirksamkeit!) auf Basis von **Schadenshäufigkeit und Schadensausmaß**.
- Tätigkeiten zur **Verifizierung von Maßnahmen** (Umsetzung und Wirksamkeit).
- Erfassung und Überprüfung relevanter Informationen aus Herstellung und nachgelagerten Prozessen (**gesamter Lebenszyklus**).

5 · Der Risikomanagement-Prozess (Überblick)

Schritt	Inhalt
1. Risikoanalyse	Zweckbestimmung, vorhersehbarer Missbrauch, Merkmale → Gefährdungen identifizieren (aus Gebrauch/Anwendung) und Risiko einschätzen .
2. Risikobewertung	Bildet zusammen mit der Risikoanalyse die Risikobeurteilung .
3. Risikobeherrschung	Analyse der Optionen, Beherrschungsmaßnahmen und deren (Neben-)Risiken, Verifizierung der Umsetzung, Restrisiko, Risiko-Nutzen-Analyse .
4. Bewertung der Akzeptanz des Restrisikos	Bei nicht akzeptablem Risiko: Nutzenbewertung mit Hilfe von Herstellerdaten und Literatur.
5. Risikomanagementbericht	Abschließende Bewertung; danach Überprüfung des RM-Prozesses .

BEGLEITEND: „WEITERE INFOS“ (GESAMTER LEBENSZYKLUS)

Informationen aus **Herstellung, nachgelagerten Prozessen, Marktüberwachung sowie Normen- und Gesetzesänderungen** fließen laufend in den Prozess zurück.

DEFINITION RESTRISIKO (DIN EN ISO 14971)

„Risiko, das nach Durchführung von **Maßnahmen zur Risikobeherrschung verbleibt**.“

6 · Risikoanalyse im Detail

RISIKOANALYSE NACH ISO 14971

Systematische Auswertung verfügbarer Informationen, um **bekannte und vorhersehbare Gefährdungen zu identifizieren** und Risiken abzuschätzen – **auch unter Fehlerbedingungen**.

→ Jeder Medizinprodukteinsatz birgt ein Risiko!

6.1 Ursachenkette & Fehlerarten

ZUSAMMENHANG UNBEDINGT BEACHTEN

Fehler → Gefährdung → Schaden. Nicht jeder Fehler führt zu einem Schaden!

Fehlerart	Beschreibung / Beispiel
Zufällige Fehler	nicht definierte Eigenschaften (z. B. Verschleiß, Keimgehalt)
Systematische Fehler	Auftreten bei einer bestimmten Kombination von Ereignissen (z. B. fehlerhaft kalibriertes Messgerät)

6.2 Fragenkatalog zur Identifizierung von Gefährdungen (Norm bis 2013)

Produkt- und prozessbezogene Leitfragen, u. a.:

- Bestimmungsgemäßer Gebrauch, Kontakt Material–Mensch, Handhabung?
- Werkstoffe? **Biokompatibilität**?
- **Energiezufuhr** (gezielt/unerwünscht)? **Substanzübertragung** (gezielt/unerwünscht)?
- Bearbeitung biologischer Substanzen (Dialyse, Blutbeutel)?
- **Sterilisation**, Reinigung, Desinfektion (Lagerdauer, Wiederverwendung)?

- Veränderung der Patientenumgebung (Temperatur, Atmosphäre)?
- Messung (Genauigkeit) / Datenübermittlung; **Wartung/Kalibrierung** nötig?
- Stabilität (Transport, Lagerung, Verpackung, Lebensdauer, Belastungen)?
- Information und Qualifikation der Nutzer (Ärzte, Schwestern, Patienten)?
- Herstellprozesse; Umwelteinfluss (z. B. Abgabe toxischer Substanzen)?
- **Software** enthalten? Nutzungs-/Lebensdauer? Langzeitauswirkungen (Korrosion, Materialermüdung, Lockerung)?
- Mehrmal-/Einmalverwendung? Missbräuchliche Verwendung? **Mobilität** des MP?

6.3 Betrachtete Risiken & Quellen der Risikoeinschätzung

Betrachtete Risiken für: Patienten · Anwender · sonstige Personen und Ausstattungen · die Umwelt.

Quellen der Risikoeinschätzung (z. B.):

- veröffentlichte **Normen**; wissenschaftlich-technische Daten (Publikationen);
- **Marktdaten** ähnlicher, bereits angewandter MP inkl. veröffentlichter Vorkommnisberichte (**BfArM, FDA**);
- **Gebrauchstauglichkeitsuntersuchungen** mit typischen Anwendern (Studien);
- klinische Nachweise; Ergebnisse geeigneter Untersuchungen; **Gutachten**;
- externe Qualitätsbeurteilungsprogramme (z. B. durch Sozialversicherungsträger).

7 · Wahrscheinlichkeit & Schweregrad

Für die Risikobewertung werden **Wahrscheinlichkeit (W)** und **Schweregrad (S)** in Klassen eingeteilt (üblich: **3–7 Klassen**). Relevanzschwelle: mindestens **1 Fall unter 1.000 Anwendungen**.

7.1 Wahrscheinlichkeitsklassen (Beispiel 5 Klassen)

Stufe	Bezeichnung	Häufigkeit
5	Häufig	häufiger als 1:1.000
4	Wahrscheinlich	1:1.000 bis 1:10.000
3	Gelegentlich	1:10.000 bis 1:100.000
2	Fernliegend	1:100.000 bis 1:1 Million
1	Unwahrscheinlich	seltener als 1:1 Million

7.2 Schweregradklassen (Beispiel 5 Klassen)

Stufe	Beschreibung
Vernachlässigbar	zeitweise geringe Beschwerden
Gering	zeitweilige/reversible Behinderung, die kein sachkundiges Eingreifen erfordert
Erheblich	reversible Schädigung mit vorübergehender ärztlicher Betreuung
Kritisch	Austausch des Implantats erforderlich und/oder dauerhafte Beeinträchtigung ohne ständige ärztliche Betreuung
Katastrophal	Tod oder dauerhafte Beeinträchtigung mit ständiger ärztlicher Betreuung

7.3 Klassifizierung des Schweregrads – Merkmale

Beispiele für Klassifizierungsmerkmale von Schäden (jeweils ja/nein): Tod; intensivmedizinische Behandlung nötig; ärztliche Intervention nötig; reversibel; Hospitalisierungsdauer > n Tage; Grad der Behinderung > x %; Verkürzung der

Lebenserwartung > n Monate bzw. > x %; Schmerz-Level > X; Lebensqualität/psychische Belastung nach „Quality-of-Life“-Kriterien.

NACA-SCORE

Klassifizierungsschema, **ursprünglich für Unfälle in der Luftfahrt** entwickelt. **Problem:** erfasst nur die **Amplitude**, keinen **zeitlichen Verlauf**.

8 · Risikobeherrschung, ALAP & Akzeptanzmatrix

8.1 Maßnahmen der Risikobeherrschung (Rangfolge)

- **Beseitigung** bestimmter Gefährdungen bereits im **Design** (inhärent sichere Konstruktion),
- Verringerung der **Auftretenswahrscheinlichkeit**,
- (selten) Verringerung des **Schweregrades**,
- zusätzliche **Schutzmaßnahmen** (Signale bei Fehlern – Produkt und Herstellung),
- **Sicherheitsinformationen**: Warnhinweise, Ausbildung.

Umsetzung **und** Wirksamkeit der Maßnahmen müssen **validiert** werden (ggf. Revalidierung).

AKZEPTANZKRITERIUM ALAP

ALAP = „as low as reasonably practicable possible“. Nach **MDR** dürfen dabei **ökonomische Erwägungen keine Rolle spielen**.

8.2 Risikoakzeptanzmatrix (Ampel-Logik)

Jede Kombination aus W und S wird einer Zone zugeordnet:

- **Grün**: Prozess kann, muss aber nicht verbessert werden.
- **Gelb**: Risiko sollte auf die niedrigst mögliche Stufe verringert werden.
- **Rot**: Risiken müssen verringert werden.

8.3 Bewertungsmatrix (W × S) nach dem Vorlesungsbeispiel

Zeilen = Wahrscheinlichkeit W · Spalten = Schweregrad S. **akzeptabel** **Maßnahme erforderlich** **inakzeptabel**

W ↓ / S →	Vernachlässigbar	Gering	Erheblich	Kritisch	Katastrophal
5 – Häufig (>1:1.000)	Maßnahme	Maßnahme	inakzeptabel	inakzeptabel	inakzeptabel
4 – Wahrsch. (>1:10.000)	Maßnahme	Maßnahme	Maßnahme	inakzeptabel	inakzeptabel
3 – Gelegentl. (>1:100.000)	akzeptabel	Maßnahme	Maßnahme	inakzeptabel	inakzeptabel
2 – Fernlieg. (>1:1 Mio.)	akzeptabel	akzeptabel	Maßnahme	Maßnahme	inakzeptabel
1 – Unwahrsch. (<1:1 Mio.)	akzeptabel	akzeptabel	akzeptabel	Maßnahme	inakzeptabel

Beispiel Hüftgelenkpfanne: Bewertung **W×S = 2×4** (fernliegend × kritisch) → Feld „Maßnahme“ → Gegenmaßnahmen (anderer Gelenkkopf, polierte Oberflächen).

8.4 Beispiel einer tabellarischen Risikoanalyse (Herzklappe)

Fehler	Ursache	Folge	W×S	Maßnahme
Kontaminierte Herzklappe	unzureichende/falsche Sterilisation	Infektion, Endokarditis	3×4	Antibiotikatherapie; verbesserte Sterilisation; entzündungshemmend beschichteter Stent

Falsche Positionierung	Röntgen-Durchlässigkeit; fehlende Applikationskontrolle	Fehlfunktion, Lockerung	2×3	Repositionierung; Schulung; röntgendichte Beschichtung / andere Bildgebung
Fehlende Dichtheit / nicht optimale Passform	Herstellfehler; fehlerhafte Größenwahl	Insuffizienz	1×3	Wechsel der Herzklappe; Material-/Formoptimierung; Schulung
Fehlende Hämostabilität	Thrombenbildung	Gefäßverschluss, Thrombose, Embolie, Schlaganfall	3×4	medikamentöse Therapie; hämostatisches Material/ Beschichtung (Heparin, Cumarine, ASS)
Allmählicher Funktionsverlust / Degradation	Materialermüdung, Materialabbau	Insuffizienz	3×5	Herzklappenersatz; besser geeignetes Material

9 · Restrisiko, Risiko-Nutzen-Analyse & RM-Bericht

9.1 Bewertung des Restrisikos

- Risiken sollten **innerhalb der Akzeptanzkriterien** liegen.
- **Information des Anwenders** über Restrisiken.

9.2 Risiko-Nutzen-Analyse

- Wird durchgeführt, **wenn die Akzeptanzkriterien nicht erreicht** wurden.
- Bewertung des zu erwartenden **klinischen Ergebnisses**; Vergleich mit Risiken/Nutzen **anderer Behandlungsmethoden**; Bewertung möglicher Schadensfolgen.
- Schadensfolgen sind nicht immer objektiv bewertbar (Lebensqualität: Schmerz, Mobilität) → Vergleich **günstigster und ungünstigster** Schadensfolgen; **Verifizierung durch klinische Studien**.

9.3 Gesamt-Restrisiko & Risikomanagementbericht

GESAMT-RESTRISIKO

Bewertung der **kombinierten Auswirkungen** – kann im Einzelfall **höher sein als die Summe der Einzelrisiken**.

Der **Risikomanagementbericht** enthält:

- Zusammenfassung der endgültigen Ergebnisse;
- Nachweis für Prozess und Zielerreichung (**akzeptables Gesamtrisiko**);
- Nachweis geeigneter Methoden zur Erfassung risikorelevanter Informationen über **alle Produktlebensphasen** (Informationen aus Anwendung, Literatur, Normen);
- muss **laufend aktualisiert** werden – auch mit Informationen aus Produktion, nachgelagerten Prozessen und Anwendung/Klinik **nach dem Inverkehrbringen**.

10 · Techniken des Risikomanagements

Technik	Richtung	Kurzbeschreibung
---------	----------	------------------

FTA Fehlerbaumanalyse	deduktiv / rückwärts (top-down)	Schrittweise Identifizierung von Fehlern ausgehend von einer erkennbaren unerwünschten Folge, rückwärts bis zur auslösenden Systemebene. Zeigt weitere Fehler mit derselben Ursache auf. Betrachtet UND/ODER-Verknüpfungen von Ereignissen.
FMEA Fehler- Möglichkeits- und Einflussanalyse	induktiv / vorwärts	Betrachtung aller Folgen eines Fehlers für die folgenden Ebenen („was passiert, wenn ...“). Auch für menschliches Versagen interessant. Berücksichtigt zusätzlich die Entdeckungswahrscheinlichkeit .
HAZOP Gefährdung & Beherrschbarkeit	ähnlich FMEA	Betrachtet Teile der Zweckbestimmung und mögliche Abweichungen von geplanten Funktionen/Betriebsabläufen samt Randbedingungen. Meist erst in Verifizierung und Optimierung des Designs .

MERKSATZ

„If you fail to plan, you are planning to fail.“ – Benjamin Franklin

Anhang · Abkürzungen & Normen

Abk./Norm	Bedeutung
RM	Risikomanagement
MP	Medizinprodukt
DHF	Design History File (rückverfolgbare Entwicklungsdokumentation)
W × S	Wahrscheinlichkeit × Schweregrad (Risikobewertung)
ALAP	as low as reasonably practicable possible
FTA	Fault Tree Analysis / Fehlerbaumanalyse (deduktiv)
FMEA	Failure Mode and Effects Analysis / Fehler-Möglichkeits- und Einflussanalyse (induktiv)
HAZOP	Hazard and Operability Study
NACA-Score	Schweregrad-Klassifizierungsschema (Ursprung: Luftfahrt)
DIN EN ISO 14971	Risikomanagement für Medizinprodukte (Leitnorm)
DIN EN ISO 13485	Qualitätsmanagementsystem für Medizinprodukte
ISO 10993	Biologische Bewertung von Medizinprodukten
21 CFR 820	US-QMS-Regelwerk für Medizinprodukte
MDR	Medical Device Regulation (EU) 2017/745
FDA	US-Zulassungsbehörde
PMDA	japanische Zulassungsbehörde
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte

Diese Zusammenfassung dient ausschließlich zu Lernzwecken und gibt die Inhalte der genannten Vorlesung strukturiert wieder. Die Bewertungsmatrix ist dem Vorlesungsbeispiel nachgebildet; rechts-/normverbindlich sind allein die Originaltexte der Norm DIN EN ISO 14971 und der einschlägigen Verordnungen.

Biologische Beurteilung von Medizinprodukten

nach DIN EN ISO 10993 – Lernzusammenfassung für die Multiple-/Single-Choice-Klausur

Grundlage: Vorlesung „Kap. 10: Designverifikation – Biologische Beurteilung von Medizinprodukten“ (Dr.-Ing. A. Scherrieble / Prof. Dr. M. Doser, Modul E6 – Zulassung von Medizinprodukten) · Themen: Biomaterialien · Biokompatibilität · ISO 10993 Parts 1–20 · Blutkontakt · Zytotoxizität · Mutagenität · Systemische Toxizität

Inhalt

1. Anforderungen an Biomaterialien
2. Aspekte der Biokompatibilität
3. Normen und Richtlinien (horizontale & vertikale Normen)
4. ISO 10993 – alle Parts im Überblick
5. Weitere Anforderungen an Biomaterialien
6. DIN EN ISO 10993-1 – Systematische biologische Gesamtbewertung
7. Materialcharakterisierung (10993-1, -18, -19)
8. Tierschutz (10993-2)
9. Genotoxizität, Kanzerogenität, Reproduktionstoxizität (10993-3)
10. Mutagene / Kanzerogene Reaktion & Tests
11. Teratogene Reaktion (Medizinprodukte für Schwangere)
12. Blutkontakt & Hämkompatibilität (10993-4)
13. In-vitro-Zytotoxizität (10993-5)
14. Lokale Effekte nach Implantation (10993-6)
15. Weitere Parts: 10993-7, -9, -10, -11

★ KERNFAKTEN AUF EINEN BLICK (PERFEKT FÜR MC-FRAGEN)

Stichwort	Merke
Biomaterialien	Materialien, die mit dem Körper in Kontakt kommen
Leitnorm Biokompatibilität	DIN EN ISO 10993 (Part 1–20+)
Kontaktzeit (MDR)	MDR fordert Kumulation der Kontaktzeit
Pyrogene	Fieber auslösende Stoffe; stören Wärmeregulation im Hypothalamus ; können lebensbedrohende Schockzustände verursachen
In-vivo nur wenn ...	Genotoxizitäts-In-vivo-Tests nur wenn In-vitro-Tests positiv waren
Ames-Test	Test auf Mutagenität (Bakterien-Rückmutationstest = OECD 471)
ALAP (Risikobeherrschung)	Ökonomische Erwägungen spielen keine Rolle (MDR)
Chandler-Loop	In-vitro-Test auf Hämkompatibilität
MTT-Test	Vitalitätstest auf Zytotoxizität (10993-5)
LLNA	Lokaler Lymphknoten-Test an der Maus → Sensibilisierung (10993-10)
Pfeilschwanzkrebs	Liefert LAL-Reagenz für den Pyrogenitätstest (10993-11)
GPMT	Maximierungstest am Meerschweinchen → Sensibilisierung (Erythembildung)

1 · Anforderungen an Biomaterialien

DEFINITION BIOMATERIALIEN

Materialien, die **mit dem Körper in Kontakt kommen**.

1.1 Einteilung der Anforderungen

Art	Beispiele
Generell gültig	MDR, ISO 13485, ISO 14971, ISO 10993
Anwendungs-/produktspezifisch	ISO 5840 (Herzklappenprothesen)

1.2 Einflussfaktoren auf die Anforderungen

- **Vorgesehene Applikationsform** (bestimmungsgemäßer Gebrauch)
- **Kontaktzeit** mit der biologischen Umgebung
- **Risikoanalyse**

WICHTIG: KONTAKTZEIT & MDR

Implantatmaterialien unterliegen **höheren Anforderungen** als kurzzeitig kontaktierende Materialien. Die MDR fordert die **Kumulation der Kontaktzeit** (mehrfache Kontakte werden addiert).

Besonders wichtig: **Biokompatibilität**.

2 · Aspekte der Biokompatibilität

Kategorie	Reaktionen
Steuerbare Reaktionen (erwünscht / kontrollierbar)	• Materialwahl, Veränderung des Materials (Degradation, Resorption) • Optimale lokale Gewebereaktionen
Zu vermeidende Reaktionen	• Sensibilisierung / Allergische Reaktion • Beeinflussung von Infektionsprozessen • Thrombusbildung bei Blutkontakt • Zytotoxizität und systemische toxikologische Reaktion • Teratogene Reaktion (Keimschädigung) • Mutagene / kanzerogene Reaktion

3 · Normen und Richtlinien

3.1 Horizontale Normen (produktübergreifende Prüfmethoden)

Norm / Gremium	Inhalt
ISO 10993	Biological evaluation of medical devices (DIN EN ISO 10993-1:2021-05) – Leitnorm
ISO 14155	Clinical Investigations of Medical Devices (Klinische Prüfungen)
ASTM	American Society for Testing and Materials
OECD	Guidelines for testing of chemicals

3.2 Vertikale Normen (produktspezifische Anforderungen)

Norm / Gremium	Inhalt
EP / USP	Europäische / US-amerikanische Pharmakopöe
ASTM	American Society for Testing and Materials
ISO 5840	Herz- und Gefäßimplantate – Herzklappenprothesen
ISO 22442	Tierische Gewebe und Derivate zur Herstellung von Medizinprodukten

4 · ISO 10993 – Alle Parts im Überblick

Part	Titel
Part 1	Evaluation and testing within a risk management system
Part 2	Animal welfare requirements (Tierschutz)
Part 3	Tests for genotoxicity, carcinogenicity and reproductive toxicity
Part 4	Selection of tests for interactions with blood (Blutkontakt)
Part 5	Tests for in vitro cytotoxicity (Zytotoxizität)
Part 6	Tests for local effects after implantation
Part 7	Ethylene oxide sterilization residuals (EO-Rückstände)
Part 8	Selection and qualification of reference materials for biological tests
Part 9	Framework for identification and quantification of potential degradation products
Part 10	Tests for irritation and skin sensitization (Irritation & Sensibilisierung)
Part 11	Tests for systemic toxicity (systemische Toxizität)
Part 12	Sample preparation and reference materials
Part 13	Identification and quantification of degradation products from polymeric medical devices
Part 14	Identification and quantification of degradation products from ceramics
Part 15	Identification and quantification of degradation products from metals and alloys
Part 16	Toxicokinetic study design for degradation products and leachables
Part 17	Establishment of allowable limits for leachable substances
Part 18	Chemical characterization of materials (Materialcharakterisierung – NEU)
Part 19	Physico-chemical, morphological and topographical characterization of materials (NEU)
Part 20	Principles and methods for immunotoxicology testing of medical devices
ISO/TR 10993-22	Nanomaterialien: MP, die Nanomaterialien enthalten, erzeugen oder daraus bestehen, können besondere Herausforderungen für die biologische Beurteilung darstellen

5 · Weitere Anforderungen an Biomaterialien

Ein Biomaterial muss:

- die **Eigenschaften über den vorgesehenen Zeitraum erhalten**,
- mit **gängigen Methoden sterilisierbar** und **pyrogenfrei** verarbeitbar sein,
- **Spaltprodukte müssen ebenfalls biokompatibel sein.**

PYROGENE

- = **Fieber auslösende Stoffe**
- z. B. freigesetzte Stoffwechselprodukte von Bakterien
- Verursachen gestörte **Wärmeregulation im Hypothalamus**
- Folgen: Fieberreaktionen bis hin zu **lebensbedrohenden Schockzuständen**

Mechanismen der Biodegradation (Spaltprodukte)

- Hydrolytischer oder **enzymatischer Abbau**
- **Verschleißpartikel** durch Reibung
- **Korrosion** (bei Metallen)

6 · DIN EN ISO 10993-1 – Systematische biologische Gesamtbewertung

Die biologische Gesamtbewertung erfolgt im Rahmen eines **Risikomanagementprozesses** und umfasst u. a.:

- das **Material** (neu: 10993-18 – chemische Charakterisierung),
- vorgesehene **Zusatzstoffe**, herstellungsbedingte **Verunreinigungen und Rückstände** (→ 10993-7: EO-Rückstände),
- **herauslösbare Bestandteile** (→ 10993-17),
- **Abbauprodukte** (→ 10993-9 allgemein; 10993-13 Polymere; 10993-14 Keramiken; 10993-15 Metalle),
- weitere **Bestandteile und Wechselwirkungen** im Endprodukt,
- **Leistungsverhalten** und physikalische Merkmale des Endproduktes (Porosität, Teilchengröße, Form, Oberflächenmorphologie) (neu: 10993-19).

BIOLOGISCHE RISIKOBEWERTUNG – ENDPUNKTE (10993-1 NEU)

Die biologische Risikobewertung muss alle relevanten **Endpunkte** adressieren (z. B. Zytotoxizität, Sensibilisierung, Genotoxizität, Hämokompatibilität, Implantation, systemische Toxizität etc.). Die aktuelle Norm DIN EN ISO 10993-1:2021-05 legt die systematische Vorgehensweise fest.

7 · Materialcharakterisierung (10993-1, -18, -19)

- Definition und **Charakterisierung jedes Materials** (+ Alternativmaterialien)
- Identifizierung von **Gefährdungen** in Materialien, Zusatzstoffen, Hilfsmitteln für die Verarbeitung
- Identifizierung von Auswirkungen der **nachgelagerten Verarbeitung**
- Identifizierung der Chemikalien, die während der **Verwendung** freigesetzt werden könnten
- **Abschätzung der Exposition**
- Überprüfung der **Toxikologie** und anderer biologischer Sicherheitsdaten

8 · Tierschutz (10993-2)

- **Rechtfertigung** für Tierversuche
- **Versuchsstrategie** – Abfolge von In-vitro- und In-vivo-Prüfungen
- Pflege und **Unterbringung der Tiere**
- **Sachkunde** des Personals
- **Human bestimmte Endpunkte** (Ethik)
- Validität der Versuchsergebnisse (**QM, GLP** – Good Laboratory Practice)

9 · Genotoxizität, Kanzerogenität, Reproduktionstoxizität (10993-3)

9.1 OECD-Prüfmethoden Genotoxizität in vitro

OECD-Nr.	Testname
471	Bacterial Reverse Mutation Test (Ames-Test)
476	In vitro Mammalian Cell Gene Mutation Test
479	Genetic Toxicology: In vitro Sister Chromatid Exchange Assay in Mammalian Cells

WICHTIGE REGEL: IN-VIVO NUR WENN IN-VITRO POSITIV!

OECD-Prüfmethoden zur Genotoxizität **in vivo** werden **nur durchgeführt, wenn in-vitro-Tests positiv waren**.

9.2 OECD-Prüfmethoden Genotoxizität in vivo

OECD-Nr.	Testname
474	Mammalian Erythrocyte Micronucleus Test

9.3 OECD-Prüfmethoden Kanzerogenität (in vivo)

OECD-Nr.	Testname
451	Carcinogenicity Studies
453	Combined Chronic Toxicity/Carcinogenicity Studies

9.4 OECD-Prüfmethoden Reproduktionstoxizität (in vivo)

OECD-Nr.	Testname
421	Reproduction/Developmental Toxicity Screening Test

10 · Mutagene / Kanzerogene Reaktion

MUTAGENE / KANZEROGENE REAKTION

Veränderungen an der Erbsubstanz (**DNS, Chromosomen**); langfristige Wirkung: **Krebs, Vererbungsschäden**.

Mutationsarten

- **Genommutationen** (Anzahl der Chromosomen verändert)
- **Chromosomenmutationen** (Struktur der Chromosomen verändert)
- **Punktmutationen** (einzelne Basenpaare verändert)

Tests

- **Zellkulturen** (Chromosomenaberration)
- **Ames-Test** (Bacterial Reverse Mutation Test, OECD 471): Bakterien-basierter Rückmutationstest – Nachweis mutagener Substanzen

11 · Teratogene Reaktion (Medizinprodukte für Schwangere)

TERATOGENE REAKTION

Keimschädigende Wirkung – besonders kritisch im **1.–3. Schwangerschaftsmonat** (Organentwicklungsphase).

Wann zu testen?

- Bei **Fötuskontakt**, Energiefreisetzung, degradierbaren Materialien.

Tests

- **Tierversuche** (schwangere Nagetiere)
- **Nabelschnur-Test** (Substanzdurchtritt)

12 · Blutkontakt & Hämkompatibilität (10993-4)

12.1 Anforderungen an Blutkontaktmaterialien

Typische Produkte: **Gefäßprothesen, Herzklappenprothesen, künstliche Herzen, Katheter, Stents**.

- Vermeidung von **Turbulenzen** im Blutstrom
- keine Wechselwirkung mit dem **Elektrolyt-/Gasstoffwechsel**
- kein unerwünschter Einfluss auf den **Koagulationsmechanismus**
- **nicht- oder antithrombogenes** Verhalten der Oberfläche → keine Bildung von Thromben, Embolien

12.2 Proteinadsorption & Antithrombogenes Verhalten

- Blutkontakt von Fremdmaterialien (insbesondere **negativ geladen**) → **Proteinadsorption** bzw. Wechselwirkungen der Proteine untereinander und mit der Kunststoffoberfläche → fördert oder verhindert Thrombenbelag.
- Proteinadsorption hängt von der **Fließgeschwindigkeit des Blutes** ab.
- **Antithrombogenes Verhalten** = aktive Reduzierung der Gerinnung:
 - Deponierung/Bindung von gerinnungshemmenden und/oder fibrinolytischen (gerinnselauflösenden) Substanzen an der Materialoberfläche
 - Beispiele: **Heparin, Citrat, Thrombolytica**
- **Deponierung** = „Releasesystem“ – Wirksubstanz wird über vorher bestimmbarer Zeitraum abgegeben.
- Alternativ: **medikamentöse Hemmung** der Blutgerinnung (z. B. ASS).

12.3 Hämkompatibilitätstests & Chandler-Loop

CHANDLER-LOOP

In-vitro-Prüfsystem zur Simulation von Blutkontakt-Bedingungen. Anwendbar für: **Gefäßprothesen, Sensoren, Katheter, Stents, Herzklappen**. Parameter: Blutzellen, Komplement, Plättchen, Gerinnung (TAT).

Testart	Methode / Parameter
In vitro	Spezielle Perfusionskammern (Chandler-Loop); Parameter: Blutzellen, Komplement, Plättchen, Gerinnung (TAT)
In vivo	z. B. AV-Shunt beim Hund (extrakorporal); Parameter: Explantat, makroskopische/histologische Beurteilung

MERKE: KALZIFIZIERUNG & OPTIMALER SCHUTZ

- Kalzifizierung im **Knochenbereich** teilweise **erwünscht**.
- Optimaler Schutz vor Thrombusbildung: **natürliche Endothelzellschicht**.

13 · In-vitro-Zytotoxizität (10993-5)

13.1 Applikationsarten

- **Direktkontakt**
- **Indirekter Kontakt**
- **Extrakt**

13.2 Tests in vitro mit Zellkulturen

Test	Beschreibung / Messgröße
Proliferation	Wachstumskurve
Klonkultur	Koloniebildung
Agar-Overlay	Indirekter Kontakt über Agarschicht
Vitalität (MTT-Test)	Mitochondriale Aktivität (Farbumschlag gelb→blau/violett); auch Trypanblau-Ausschlusstest
Release-Assay	LDH (Laktatdehydrogenase), Chrom → Zellmembranschädigung
Cytokin-ELISA	IL-1, TNF- α → Entzündungsreaktion

14 · Lokale Effekte nach Implantation (10993-6)

Relevante Aspekte der Implantation:

- **Probenherstellung**
- **Gewebe und Implantationsort** (spezifische Hinweise für Haut, Muskel, Knochen)
- **Versuchstiere**
- **Prüfzeiträume**
- **Chirurgie, Randbedingungen**
- Beurteilungen: **makroskopisch**, **mikroskopisch**, Reaktionen

15 · Weitere Parts: 10993-7, -9, -10, -11

15.1 Ethylenoxid-Sterilisationsrückstände (10993-7)

- **Ethylenoxid (EO)** ist **toxisch** und muss durch **Entgasung** entfernt werden.

15.2 Abbauprodukte – Allgemeiner Rahmen (10993-9)

- Übersicht über verschiedene Prüfmethoden.
- Besonders relevant für **degradierbare und Mehrkomponenten-Produkte**.

15.3 Irritation und Hautsensibilisierung (10993-10)

Test	Details
Irritationstest (Haut)	Kaninchen; Erythem- und Ödembildung; inzwischen teilweise durch Zellkulturversuch ersetzt ; spezielle Verfahren für Auge, Schleimhäute
LLNA Lokaler Lymphknoten-Test	An der Maus ; Messung der Lymphozytenvermehrung
GPMT Maximierungstest	Am Meerschweinchen ; Messung der Erythembildung

15.4 Systemische Toxizität (10993-11)

PFEILSCHWANZKREBS (LIMULUS POLYPHEMUS)

Liefert das **LAL-Reagenz** (Limulus Amöbozyten-Lysat) für den **Pyrogenitätstest**. Das LAL-Reagenz reagiert extrem empfindlich auf bakterielle Endotoxine (Pyrogene).

Ursachen systemischer Toxizität

- Lösungsmittel · Additive · Sterilisation · bakterielle Toxine · Degradationsprodukte

Tests in vivo

- **Akuter systemischer Test**
- **Subakuter systemischer Test**
- **Pyrogenitätstest**

Anhang · Abkürzungen

Abk.	Bedeutung
ISO 10993	Biological evaluation of medical devices – Leitnorm Biokompatibilität
ISO 5840	Herzklappenprothesen-Norm
ISO 22442	Tierische Gewebe für Medizinprodukte
ISO 14155	Klinische Prüfungen von Medizinprodukten
EP / USP	Europäische / US-amerikanische Pharmakopöe
ASTM	American Society for Testing and Materials
OECD	Organisation für wirtschaftliche Zusammenarbeit und Entwicklung
GLP	Good Laboratory Practice
EO	Ethylenoxid (toxisches Sterilisationsmittel)
LAL	Limulus Amöbozyten-Lysat (Pyrogenitätstest)
LLNA	Local Lymph Node Assay (Maus, Sensibilisierung)
GPMT	Guinea Pig Maximization Test (Meerschweinchen, Sensibilisierung)
TAT	Thrombin-Antithrombin-Komplex (Parameter Hämokompatibilität)
MTT-Test	Vitalitätstest (Tetrazoliumsalz-Reduktion → Farbumschlag)
LDH	Laktatdehydrogenase (Release-Assay, Zytotoxizität)
ELISA	Enzyme-linked Immunosorbent Assay (z. B. Cytokin-Nachweis)

TNF-α	Tumornekrosefaktor alpha (Entzündungsmarker)
IL-1	Interleukin-1 (Entzündungsmarker)
AV-Shunt	Arteriovenöser Shunt (In-vivo-Hämokompatibilitätstest)
ASS	Acetylsalicylsäure (Gerinnungshemmung)
MDR	Medical Device Regulation (EU) 2017/745

Diese Zusammenfassung dient ausschließlich zu Lernzwecken und gibt die Inhalte der genannten Vorlesung strukturiert wieder. Rechtsverbindlich sind allein die Originaltexte der Normen und Verordnungen.

Aktive Medizinprodukte & IEC 60601

Designverifikation aktiver Medizinprodukte – Lernzusammenfassung für die Multiple-/Single-Choice-Klausur

Grundlage: Vorlesung „Ausgewählte Themen zur Designverifikation: Aktive Medizinprodukte“ (C. Kiesselbach, Schrack & Partner, Modul E6) · Themen: Definition aktives MP · EU-Richtlinien · Normenhierarchie · IEC 60601-1 Kapitel 1–17 · Kollateral-/Partikularnormen · Definitionen · Philosophie 2nd/3rd Edition

Inhalt

1. Definition aktives Medizinprodukt (MDR, Klassifizierung)
2. Weitere EU-Regularien für med. elektrische Geräte
3. Normenhierarchie: International → Europäisch → National → Harmonisiert
4. Organisation: ISO vs. IEC vs. CEN/CENELEC
5. Normausgabestände am Beispiel IEC 62366
6. Basisnorm IEC 60601-1 – Überblick & Philosophie
7. Basissicherheit vs. Wesentliche Leistungsmerkmale
8. Philosophie 2nd vs. 3rd Edition
9. Kollateralnormen IEC 60601-1-x
10. Partikularnormen IEC 60601-2-x
11. IEC 60601-1 – Inhalte Kapitel 1–17 im Überblick
12. Wichtige Definitionen aus IEC 60601-1
13. Anhänge der IEC 60601-1

★ KERNFAKTEN AUF EINEN BLICK (PERFEKT FÜR MC-FRAGEN)

Stichwort	Merke
Aktives MP – Definition	Betrieb abhängig von externer Energiequelle (nicht Körperenergie/Schwerkraft); Software gilt ebenfalls als aktives MP
Aktive Implantate	Immer Klasse III
Norm-Gremium Elektrotechnik	IEC (nicht ISO!); europäische Übernahme durch CENELEC
Basisnorm med. elektr. Geräte	IEC 60601-1 (aktuell 3rd Edition + A2:2021)
Kollateralnormen	eigenständig les- und anwendbar (Teil 1-x)
Partikularnormen	nur mit Teil 1 gemeinsam anwendbar, gleicher Ausgabestand! (Teil 2-x)
~1500 Anforderungen	davon ~1400 mit PASS/FAIL-Kriterien, ~100 via Risikomanagement zu entwickeln
Basissicherheit	Freiheit von unvertretbarem Risiko im Normalzustand und beim ersten Fehler
„Sicherheit“ in 60601-1	= „geschützt sein gegen Verletzung“ – nicht die ISO-14971-Definition!
„Sicherheit“ in ISO 14971	= „Freiheit von unvertretbaren Risiken“
3rd Edition – Interaktion	deutlich erhöhte Zusammenarbeit zwischen Hersteller und Prüflabor (vs. minimal in 2nd Edition)
PEMS	Programmierbare elektrische medizinische Systeme → Kap. 14 (sicherheitsrelevante Software, IEC 62304)
EMV-Kollateralnorm	IEC 60601-1-2 (Aussendungen, Störfestigkeit, leitungsgebundene Störungen)
Normativ vs. informativ	Anhänge G, L, M der 60601-1 sind normativ ; alle anderen informativ

1 · Definition aktives Medizinprodukt (MDR Art. 2 (4))

DEFINITION – AKTIVES MEDIZINPRODUKT (MDR (EU) 2017/745, ARTIKEL 2 (4))

Produkt, dessen Betrieb von einer **Energiequelle** abhängig ist – **ausgenommen** die für diesen Zweck durch den **menschlichen Körper** oder durch die **Schwerkraft** erzeugte Energie –, und das mittels Änderung der Dichte oder Umwandlung dieser Energie wirkt.

Ein Produkt, das zur **bloßen Übertragung** von Energie, Stoffen oder Elementen zwischen einem aktiven Produkt und dem Patienten eingesetzt wird, **ohne wesentliche Veränderung**, gilt **nicht** als aktives Produkt.

Software gilt ebenfalls als aktives Produkt.

1.1 Klassifizierung aktiver Medizinprodukte

- Klassifizierung erfolgt nach **Anhang VIII, Regeln 9–13** → Klassen **I bis III**.
- Differenzierung: **aktives therapeutisches Produkt** vs. **aktives MP zu Diagnose- und Überwachungszwecken**.
- **Aktive Implantate** → immer **Klasse III**.

2 · Weitere EU-Regularien für med. elektrische Geräte

Neben der MDR können für med. elektrische Geräte weitere EU-Regularien relevant sein:

Richtlinie / Verordnung	Inhalt
-------------------------	--------

RL 2011/65/EU (RoHS 2)	Beschränkung gefährlicher Stoffe in Elektro- und Elektronikgeräten (dt.: Elektro- und Elektronikgeräte-Stoff-VO)
RL 2012/19/EU (WEEE)	Elektro- und Elektronik-Altgeräte (dt.: Elektro- und Elektronikgerätegesetz)
VO (EU) 2023/1542	Batterieverordnung
RL 2006/42/EG (Maschinenrichtlinie)	dt.: Produktsicherheitsgesetz, Maschinenverordnung; zukünftig VO (EU) 2023/1230
RL 2014/35/EU (Niederspannungsrichtlinie)	dt.: VO über elektrische Betriebsmittel
Weitere	z. B. Persönliche Schutzausrüstungen u. a.

ACHTUNG: REGISTRIERUNGSPFLICHTEN

Aus WEEE und der Batterieverordnung können resultierende **Registrierungspflichten** entstehen.

3 · Normenhierarchie

Normentyp	Beschreibung & Beispiele
Internationale Normen	Herausgegeben von ISO oder IEC . Bsp.: ISO 13485:2016; IEC 62366-1:2015
Europäische Normen (EN)	Übernahme internationaler Normen oder eigenständige Normen durch CEN / CENELEC . Bsp.: EN 60601-1 (Übernahme IEC); EN ISO 13485 (Übernahme ISO); EN 1041 (eigenständig)
Nationale Normen	Übernahme int./europ. Normen oder eigenständige Normen. Bsp.: DIN EN ISO/IEC 17021-1:2015 vs. DIN 17021-1:1976
Harmonisierte Normen	Anerkannte Norm zum Nachweis der Anforderungen einer EU-Richtlinie oder Verordnung. Details in den Z-Anhängen . Listen im Amtsblatt der EU veröffentlicht. Letzte Aktualisierung zur (EU) 2017/745: April 2026 .

4 · Organisation: ISO vs. IEC vs. CEN/CENELEC

Organisation	Zuständigkeit
ISO	International Organization for Standardization – allgemeine Normen (z. B. ISO 13485, ISO 14971)
IEC	International Electrotechnical Commission – Normen für elektrische Geräte (z. B. IEC 60601-1)
CEN	Comité Européen de Normalisation – europäische Übernahme von ISO-Normen
CENELEC	Comité Européen de Normalisation Électrotechnique – europäische Übernahme von IEC-Normen

MERKE

Für medizinische elektrische Geräte ist das internationale Normengremium **nicht ISO, sondern IEC**. Die Überführung in eine europäische EN-Norm erfolgt durch **CENELEC**.

5 · Normausgabestände – Beispiel IEC 62366 (Gebrauchstauglichkeit)

Ebene	IEC 62366 (alt)	IEC 62366-1 (aktuell)
International	IEC 62366:2007 + A1:2014	IEC 62366-1:2015 + COR1:2016 + A1:2020

Europäisch	EN 62366:2008 + A1:2015	EN 62366-1:2015 + AC:2015 + A1:2020
Deutsch	DIN EN 62366:2016-05	DIN EN 62366-1:2021-08
Harmonisiert EU	EN 62366:2008 (ohne Amendment 1); geplant für MDR: EN 62366-1:2015+AC:2015+AC:2016+A1:2020	–
US FDA	IEC 62366:2007 anerkannt bis 31.01.2018	IEC 62366-1:2015 inkl. Amendment anerkannt

6 · Basisnorm IEC 60601-1 – Überblick

- Anwendung für **medizinische elektrische Geräte (ME-Geräte)** und **medizinische elektrische Systeme (ME-Systeme)**.
- Prüfung von: **Basissicherheit** und **Wesentlichen Leistungsmerkmalen**.
- Integrierte Forderung zur Durchführung eines **Risikomanagementprozesses nach EN ISO 14971**.
- Enthält ca. **1.500 Einzelanforderungen** – nicht alle im konkreten Fall anwendbar.
- Ca. **1.400 mit prüfbaren PASS/FAIL-Kriterien**; ca. **100 werden im Risikomanagement entwickelt**.

Aktuelle Fassung der harmonisierten Basisnorm

EN 60601-1:2006 + Cor.:2010 + A1:2013 + AC:2014 + A1:2013/AC:2014 + A12:2014 + **A2:2021**

(zusätzlich verfügbar: A13:2024, Berichtigung 1:2025-7, Berichtigung 2:2026-06)

Deutsch: DIN EN 60601-1:2022-11 (ohne A13:2024 und Berichtigungen).

Zu beachten: Nationale Besonderheiten (z. B. USA, Kanada) bei beabsichtigtem Inverkehrbringen berücksichtigen.

7 · Basissicherheit vs. Wesentliche Leistungsmerkmale

DEFINITION – BASISSICHERHEIT (IEC 60601-1)

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

DEFINITION – WESENTLICHES LEISTUNGSMERKMAL (IEC 60601-1)

Leistungsmerkmal einer klinischen Funktion, die sich **nicht auf die Basissicherheit** bezieht, bei dem der **Verlust oder die Verschlechterung** über die vom Hersteller spezifizierten Grenzen hinaus zu einem **unvertretbaren Risiko** führt.

Merkhilfe: Wäre dessen Nichtvorhandensein oder Verschlechterung ein unvertretbares Risiko? → dann ist es ein wesentliches Leistungsmerkmal.

ACHTUNG – ZWEI VERSCHIEDENE „SICHERHEITS“-DEFINITIONEN!

Kontext	Definition
IEC 60601-1	„Sicherheit“ = „geschützt sein gegen Verletzung, Abwesenheit von Gefahr“
ISO 14971	„Sicherheit“ = „Freiheit von unvertretbaren Risiken“

8 · Philosophie 2nd Edition vs. 3rd Edition IEC 60601-1

Aspekt	2nd Edition	3rd Edition
--------	-------------	-------------

Interaktion Hersteller ↔ Prüflabor	Minimal. Design Review und Absprache nach Risikobewertung ideal, wird aber oft nicht durchgeführt.	Deutlich erhöht. Beide müssen eng zusammenarbeiten. Ohne enge Kooperation gelingt die Bewertung nicht.
Ablauf	Hersteller: Risikoanalyse → Restrisiko annehmbar? → Prüflabor: Prüfung nach 60601 und Bericht → RM-Akte	Hersteller: Risikoanalyse → Design Review → Diskussion & Festlegung Prüfprogramm → Prüfungen → Anpassungen RM → RM-Akte

9 · Kollateralnormen IEC 60601-1-x

KOLLATERALNORMEN

Eigenständig les- und anwendbar. Ergänzen die allgemeinen Festlegungen für bestimmte Themengebiete.

Norm	Thema	Neueste Fassung (EN)
IEC 60601-1-1	Medizinische elektrische Systeme	Integriert in Kapitel 16
IEC 60601-1-4	Programmierbare Systeme (Software)	Integriert in Kapitel 14
IEC 60601-1-2	Elektromagnetische Verträglichkeit (EMV)	2015 + A1:2021
IEC 60601-1-3	Strahlenschutz	2008 + Cor.:2010 + A1:2013 + A11:2016 + A2:2021
IEC 60601-1-6	Gebrauchstauglichkeit	2010 + A1:2015 + A2:2021
IEC 60601-1-8	Alarmsysteme	2007 + A1:2013 + A2:2020
IEC 60601-1-9	Umweltschutz	2007 + A1:2013 + A2:2020
IEC 60601-1-10	Physiologische geschlossene Regelkreise	2007 + A1:2015 + A2:2021
IEC 60601-1-11	Versorgung in häuslicher Umgebung	2015 + A1:2021
IEC 60601-1-12	Umgebung für den Notfalleinsatz	2015 + A1:2020

EMV-Kollateralnorm 60601-1-2 im Detail

Ziel: Festlegung allgemeiner Anforderungen für **Basissicherheit und wesentliche Leistungsmerkmale** in Gegenwart von **elektromagnetischen Störgrößen** sowie für EMV-Aussendungen. Überprüfung von:

- **Aussendungen**
- **Störfestigkeit**
- **Leitungsgebundene Störungen**

10 · Partikularnormen IEC 60601-2-x

PARTIKULARNORMEN

Beziehen sich **immer** auf die allgemeinen Festlegungen in Teil 1 und können **nur mit dieser gemeinsam** gelesen und angewendet werden. **Gleicher Ausgabestand** ist zu beachten!

Partikularnormen können Abschnitte von Teil 1 **bestätigen, ergänzen, spezifizieren, streichen oder ersetzen**.

Norm	Geräteart	Neueste Fassung (EN)
IEC 60601-2-1	Elektronenbeschleuniger	2021
IEC 60601-2-2	Hochfrequenz-Chirurgiegeräte	2018 + A1:2024
IEC 60601-2-3	Kurzwellen-Therapiegeräte	2015 + A1:2016 + A2:2024

IEC 60601-2-4	Defibrillatoren	2011 + A1:2019
IEC 60601-2-5	Ultraschall-Physiotherapiegeräte	2015
IEC 60601-2-6	Mikrowellen-Therapiegeräte	2015 + A1:2016 + A2:2024
IEC 60601-2-8	Röntgeneinrichtungen	2015 + A1:2016
IEC 60601-2-10	Stimulation von Nerven und Muskeln	2015 + A1:2016 + A2:2024
IEC 60601-2-11	Gammabestrahlungseinrichtungen	2015
IEC 60601-2-52	Medizinisch genutzte Betten (Krankenhausbetten)	–
IEC 60601-2-83*	Lichttherapiegeräte für den Hausgebrauch	2020 + A11:2022 + A1:2025

* Bereits zur MDR harmonisiert, allerdings ohne A1:2025.

Beispiel: Partikularnorm 60601-2-52 (Krankenhausbetten)

Nimmt Bezug auf Abschnitte von 60601-1 und kann diese ersetzen. Beispiel:

- **201.7.2.2 Kennzeichnung** (ersetzt Abschnitt 7.2.2): Das medizinisch genutzte Bett muss mit Name/Warenzeichen und Anschrift des Herstellers sowie Modell-/Typbezeichnung gekennzeichnet sein → **Rückverfolgbarkeit**.
- Abnehmbare Bauteile: ebenso zu kennzeichnen, es sei denn, fehlerhafte Kennzeichnung stellt kein unvertretbares Risiko dar.
- Ergänzend: **201.7.2.2.101** – Kennzeichnung für sichere Arbeitslast und maximales Patientengewicht.

11 · IEC 60601-1 – Inhalte Kapitel 1–17

Kap.	Titel & Inhalt
1	Anwendungsbereich, Zweck und zugehörige Normen – Definition des Anwendungsbereichs
2	Normative Verweisungen – Verweise auf weitere Normen
3	Begriffe – 154 Begriffsdefinitionen (ca. 22 Seiten)
4	Allgemeine Anforderungen – Bestimmungsgemäßer Gebrauch, RM nach EN ISO 14971, Lebensdauerbetrachtung, Patientenkontaktbewertung, Erstfehlersicherheit, Bauelemente, Versorgung, Energieaufnahme
5	Allgemeine Anforderungen an Prüfungen – Typprüfungen, Umgebungsbedingungen & Worst-Case-Betrachtungen, Instandsetzung, Prüfreihefolge, Bestimmung Anwendungs- und berührbare Teile
6	Klassifizierung – Interne/externe Stromversorgung, Schutzklasse, IP-Klassifizierung (Feststoffe/Flüssigkeiten), Sterilisation, sauerstoffangereicherte Umgebung, Betriebsart
7	Kennzeichnung, Aufschriften und Unterlagen – Gebrauchstauglichkeit der Kennzeichnung, Aufschriften am Gerät, Bedienelemente, Sicherheitszeichen, Farbe der Leitungsisolierung, Begleitpapiere; <i>teilweise eigene farbige Symbolik</i>
8	Schutz gegen elektrische Gefährdungen – Grenzwerte & Messschaltungen Ableitströme (Normalzustand & erster Fehler), Klassifizierung Anwendungsteile, berührbare Teile, Potentialtrennung, Defibrillationsschutz, Isolation, Überspannungsschutz, Luft- und Kriechstrecken
9	Schutz gegen mechanische Gefährdungen – Fangstellen, Spaltmaße, Sicherheitsabstände, Schutzvorrichtungen, Ecken/Kanten, Instabilität, Laufrollen, Lautstärke (Schallenergie), Druckbehälter, Werkstoffauswahl, statische/dynamische Kräfte
10	Schutz gegen unerwünschte/übermäßige Strahlung – Röntgenstrahlung, Mikrowellen, Laser (A2: Laserdioden + Verweis IEC 60825-1:2014), Infrarot- und UV-Strahlung

11	Schutz vor übermäßigen Temperaturen und anderen Gefährdungen – Höchsttemperaturen, Brandverhütung, brennbare Stoffe, Eindringen von Wasser/Schmutz, Reinigung/Desinfektion/Sterilisation, Biokompatibilität (Verweis ISO 10993), Unterbrechung Stromversorgung
12	Genauigkeit Bedienelemente/Anzeigen & Schutz gegen gefährdende Ausgangswerte – Anzeigengenauigkeit, Gebrauchstauglichkeit (IEC 60601-1-6 / IEC 62366), Alarmsysteme (IEC 60601-1-8), Schutz gegen gefährdende Ausgangswerte
13	Gefährdungssituationen und Fehlerbedingungen – Sammlung von Fehlern, Verweis auf Anforderungen und Vorgehensweisen bei der Bewertung
14	PEMS – Programmierbare elektrische medizinische Systeme – anwendbar bei sicherheitsrelevanter Software, enge Verknüpfung mit RM und Softwareentwicklung (IEC 62304)
15	Aufbau von ME-Geräten – Vorgaben entsprechend der vorherigen Kapitel
16	ME-Systeme – Erweiterung der Vorgaben für ME-Systeme
17	Elektromagnetische Verträglichkeit (EMV) – Verweis auf RM und IEC 60601-1-2

12 · Wichtige Definitionen aus IEC 60601-1

Begriff (Nr.)	Definition
Anwendungsteil (3.8)	Teil des ME-Geräts, das bei bestimmungsgemäßem Gebrauch zwangsläufig in physischen Kontakt mit dem Patienten kommt, damit das ME-Gerät seine Funktion erfüllen kann.
Bestimmungsgemäßer Gebrauch (3.71)	Betrieb einschließlich Routineprüfung und Einstellungen durch Bediener sowie Stand-by entsprechend der Gebrauchsanweisung.
Erster Fehler (3.116)	Zustand, bei dem eine einzelne Maßnahme zur Verminderung eines Risikos defekt ist oder eine einzelne, anormale Bedingung vorliegt.
Erstfehlersicherheit (3.117)	Merkmal eines ME-Geräts, wodurch es während der zu erwartenden Betriebslebensdauer beim ersten Fehler frei von unvermeidbaren Risiken bleibt.
Typprüfung (3.135)	Prüfung einer repräsentativen Stichprobe mit dem Ziel festzustellen, ob das Gerät entsprechend Konstruktion und Herstellung die Normanforderungen erfüllen <i>kann</i> .

13 · Anhänge der IEC 60601-1

Anhang	Typ	Inhalt
A	informativ	Allgemeine Erklärungen und Begründungen
B	informativ	Prüffolge
C	informativ	Leitfaden Anforderungen Aufschriften und Kennzeichen
D	informativ	Bildzeichen auf Aufschriften
E	informativ	Beispiele für Messanordnung Ableit-/Hilfsströme
F	informativ	Geeignete Versorgungsstromkreise für die Messungen
G	normativ	Schutz gegen Gefährdung durch Zündung von Anästhesiemitteln
H	informativ	PEMS-Struktur, Lebenszyklus und Dokumentation
I	informativ	Aspekte von ME-Systemen
J	informativ	Übersicht über Isolationsstrecken

K	informativ	Vereinfachte Patientenableitstrom-Diagramme
L	normativ	Isolierte Wickeldrähte zum Gebrauch ohne isolierende Zwischenlagen
M	normativ	Verringerung der Verschmutzungsgrade
Z-Anhänge	–	Bezug zu Europäischen Verordnungen/Richtlinien (momentan noch MDD/AIMD)

MERKE – NORMATIVE ANHÄNGE

Nur Anhänge **G, L und M** sind **normativ** – alle anderen sind informativ und damit nicht bindend.

Anhang · Abkürzungen & Normen

Abk./Norm	Bedeutung
ME-Gerät / ME-System	Medizinisches elektrisches Gerät / System
PEMS	Programmierbare elektrische medizinische Systeme
EMV	Elektromagnetische Verträglichkeit
IEC	International Electrotechnical Commission
ISO	International Organization for Standardization
CEN	Comité Européen de Normalisation
CENELEC	Comité Européen de Normalisation Électrotechnique
RoHS	Restriction of Hazardous Substances (RL 2011/65/EU)
WEEE	Waste Electrical and Electronic Equipment (RL 2012/19/EU)
MDR	Medical Device Regulation (EU) 2017/745
IEC 60601-1	Basisnorm medizinische elektrische Geräte (Allgemeine Festlegungen)
IEC 60601-1-2	Kollateralnorm: EMV
IEC 60601-1-6	Kollateralnorm: Gebrauchstauglichkeit
IEC 60601-1-8	Kollateralnorm: Alarmsysteme
IEC 60601-1-11	Kollateralnorm: Häusliche Umgebung
IEC 62304	Software-Lebenszyklusprozesse für Medizinprodukte
IEC 62366 / 62366-1	Gebrauchstauglichkeit von Medizinprodukten
IEC 60825-1	Sicherheit von Lasereinrichtungen
EN ISO 14971	Risikomanagement für Medizinprodukte
ISO 10993	Biologische Bewertung von Medizinprodukten
IP-Schutzart	Ingress Protection – Schutz gegen Eindringen von Feststoffen und Flüssigkeiten

Diese Zusammenfassung dient ausschließlich zu Lernzwecken und gibt die Inhalte der genannten Vorlesung strukturiert wieder. Rechtsverbindlich sind allein die Originaltexte der Normen und Verordnungen.

Sterile Medizinprodukte & Reinraum

Lernzusammenfassung für die Multiple-/Single-Choice-Klausur

Grundlage: Vorlesung „Sterile Medizinprodukte und kontrollierte Fertigungsprozesse“ (C. Fano / E. Held-Föhn, DITF Denkendorf, Modul E6 – Zulassung von Medizinprodukten) · Themen: Sterilisation · Mikroorganismen · Sterilisationsverfahren · Validierung · Bioburden · Reinraum · Monitoring

Inhalt

1. Übersicht Medizinprodukte & Sterilisationspflicht
2. Mikroorganismen (Bakterien, Pilze, Viren, Prionen)
3. Desinfektion vs. Sterilisation
4. Welche Produkte müssen steril sein? Rechtliche Anforderungen
5. SAL & Abtötungskinetik (D-Wert)
6. Sterilisationsverfahren im Überblick & Vergleich
7. Dampfsterilisation · Ionisierende Strahlung (Gamma, E-Beam, X-Ray)
8. Chemische Verfahren (EO, Plasma, VPA)
9. Sterilisationsvalidierung & Bioburden-Prüfung
10. Prüfung auf Sterilität
11. Aufbereitung von Medizinprodukten
12. Aseptische Zubereitung
13. Reinraum – Definition, Klassifizierung, Konzepte
14. Produktionshygienekonzept & Schleusen
15. Monitoring (Partikel, Luftkeime, Oberflächenkeime)

★ KERNFAKTEN AUF EINEN BLICK (PERFEKT FÜR MC-FRAGEN)

Stichwort	Merke
SAL (Sterility Assurance Level)	max. 10^{-6} = max. 1 lebensfähiger MO pro 1 Mio. Produkte
Desinfektion	Reduktion um mind. log 5 = 99,999 %
D-Wert	Zeit/Konzentration/Dosis für 90 % Abtötung (Reduktion auf 1/10)
Abtötungskinetik	exponentiell; 100 % Sterilität nie erreichbar
Widerstandsfähigster Keim	Geobacillus stearothermophilus (Endosporen, D-Wert 121 °C: 1,5–4 min)
Dampfsterilisation	121 °C / 20 min oder 134 °C / 3–5 min; Wirkung: Proteindenaturierung
Gammastrahlung	Quelle: Kobalt-60 ; HWZ 5,27 J; 1,7 MeV; strahlt noch 150 J nach Nutzung
E-Beam	Teilchenstrahlung; hohe Dosisleistung; geringe Eindringtiefe ; Sekunden
X-Ray	5 MeV; gilt als zukünftige 1. Wahl für große Volumina
EO = Ethylenoxid	farblos, giftig & kanzerogen ; bei 50–80 % aller Einweg-MP; Entgasung 2–14 d
Plasma	4. Aggregatzustand; Sterrad-Verfahren (H_2O_2); 45–60 °C; kurze Zeit (Minuten)
Reinraum-Definition	nach VDI 2083 / DIN EN ISO 14644-1: Raum mit definierter Partikelkonzentration
Mensch als Quelle	verliert täglich 10^9 Hautschuppen und 60–100 Haare
Kritisch C → Aufbereiter	muss durch ZG-zertifizierten Aufbereiter erfolgen
Bioburden-Norm	DIN EN ISO 11737-1; Sterilität: DIN EN ISO 11737-2

1 · Übersicht Medizinprodukte & Sterilisationspflicht

1.1 Klassifizierung nach Keimgehalt

Zustand	Herstellung / Prozess
Nicht steril	Standard-Herstellung
Keimarm	Desinfektion oder Herstellung unter keimarmen Bedingungen
Steril	Sterilisation im Endbehälter/Endverpackung oder aseptische Herstellung

1.2 Produkte als Einweg vs. Mehrweg

- **Einwegprodukte** → einmalige Verwendung, dann Entsorgung.
- **Mehrwegprodukte** → Aufbereitung von Medizinprodukten erforderlich.

1.3 Definition Medizinprodukt (Kurzfassung)

- Medizinische Zweckbestimmung (Diagnose, Verhütung, Überwachung, Behandlung ...)
- Anwendung **im oder am Menschen**
- Hauptwirkung: **physikalisch** – nicht pharmakologisch, immunologisch oder metabolisch

2 · Mikroorganismen

Gruppe	Merkmale
Bakterien (Prokaryonten)	Größe ca. 1 µm ; Vermehrung durch Zellteilung; bilden zum Teil sehr resistente Endosporen ; Einteilung in Gram-positiv (dicke Mureinschicht) und Gram-negativ (dünne Mureinschicht + äußere Membran); Endotoxine = Zerfallsprodukte gram-negativer Bakterien → lösen physiologische Reaktionen aus
Pilze (Eukaryonten)	Einzellig und/oder mehrzellig (bilden Hyphen); Vermehrung asexuell (Sprossung → Sporen) oder sexuell; Schimmelpilze, Hefen; Sporen und Mykotoxine können Mykosen, Allergien, Tumore auslösen
Viren	Größe ca. 20–300 nm ; keine eigenen Zellen/Stoffwechsel → keine Lebewesen; enthalten DNA oder RNA; Replikation nur über Wirtszelle; „dem Leben nahestehend“
Prionen	= Proteinaceous Infectious particle; organisches Toxin, kein Lebewesen; körpereigenes Prion-Protein verändert durch erkranktes Prion seine Konformation → unlöslich, lagern sich ab; lösen BSE, Creutzfeldt-Jakob aus; sporadisch, genetisch oder durch Ansteckung

3 · Desinfektion vs. Sterilisation

Merkmal	Sterilisation	Desinfektion
Ziel	Abtötung aller Mikroorganismen (einschl. Dauerformen/Sporen)	Abtötung/Inaktivierung pathogener Erreger
Ergebnis	Frei von allen lebensfähigen MO; SAL < 10⁻⁶	Keine Infektionsgefahr
Reduktion	bis SAL 10 ⁻⁶	Mindestens log 5 = 99,999 %

4 · Welche Produkte müssen steril sein?

In den gesetzlichen Vorschriften gibt es **keine direkten Angaben**. Der Hersteller ist im Rahmen der Risikobewertung (ISO 14971) selbst gefordert, Akzeptanzkriterien für die mikrobiologische Reinheit festzulegen.

→ sterile Produkte (lt. ZLG-Einschätzung)	→ keimarme Produkte
• Anwendung bei geschädigter/verletzter Haut • Anwendung am/im Blutgefäßsystem • Kontakt mit Gewebe/Knochen/Dentin bei temporärem oder dauerhaftem Verbleib	• Orale Anwendung • Rektale Anwendung • Vaginale Anwendung • Anwendung auf intakter Haut

4.1 Rechtliche Anforderungen

- **MDR Anhang I 11.1:** Infektionsrisiko ausschließen oder so gering wie möglich halten.
- **MDR Anhang I 11.5:** Produkte mit Kennzeichnung „steril“ müssen mit **geeigneten validierten Verfahren** verarbeitet, hergestellt, verpackt und sterilisiert werden.
- **MDR Anhang I 11.6:** Produkte, die sterilisiert werden sollen, werden unter **angemessenen und kontrollierten Bedingungen** in angemessenen Räumlichkeiten hergestellt und verpackt.
- **DIN EN ISO 13485, 7.5.7:** Verfahren für die **Validierung von Sterilisationsprozessen** müssen dokumentiert sein.

STERILITÄT NACH DIN EN 556-1

Die theoretische Wahrscheinlichkeit, dass ein lebensfähiger Mikroorganismus auf oder im Produkt vorhanden ist, muss $\leq 1 : 1.000.000$ (10^{-6}) sein = SAL (Sterility Assurance Level) 10^{-6} .

5 · SAL & Abtötungskinetik

D-WERT

Zeit / Konzentration / Dosis, in/mit der **90 % der Population absterben** (Reduktion auf 1/10). Maß für die **Resistenz** eines Mikroorganismus gegenüber einem Sterilisationsverfahren.

- Spezifisch für Mikroorganismenart **und** Sterilisationsart.
- Abhängig von: Art des MO, Lebensform (vegetativ/Spore), Alter, Sterilisationsbedingungen (Temperatur, Dosis, Medium).

WICHTIG: ABTÖTUNG IST IMMER EXPONENTIELL!

- Am Beginn werden die meisten Keime abgetötet.
- Theoretisch kann **niemals vollständige Keimfreiheit** erreicht werden.
- Keimfreiheit ist eine Frage der **Wahrscheinlichkeit** – keine Sterilisation mit 100 % Sicherheit!
- Die nötige Zeit/Dosis für SAL 10^{-6} hängt von der **Ausgangskeimzahl** ab.

5.1 D-Werte ausgewählter Keime (Hitzeresistenz)

Keim	Typ	Temp.	D-Wert
Vibrio cholerae	Gram-negatives Bakterium	65 °C	3 s
Staphylococcus aureus	Gram-positives Bakterium	80 °C	2 s
Aspergillus niger (Hyphen)	Schimmelpilz	60 °C	15 min
Aspergillus fumigatus (Sporen)	Schimmelpilz	80 °C	> 60 min

Bacillus subtilis (Endosporen)	Gram-positives Bakterium	121 °C	24–42 s
Geobacillus stearothermophilus	Gram-positives Bakterium	121 °C	1,5–4 min (widerstandsfähigster Keim!)

6 · Sterilisationsverfahren – Überblick

Verfahrensgruppe	Einzelverfahren
Hitzesterilisation	Dampf (feuchte Hitze) · Heißluft (trockene Hitze)
Ionisierende Strahlung	Gammastrahlung · E-Beam (Betastrahlung) · Röntgenstrahlung (X-Ray)
Chemische Sterilisation (Gas/ Dampf)	Ethylenoxid (EO) · Formaldehyd (NTDF) · Wasserstoffperoxid (VHP) · Peressigsäure (VPA) · Ozon
Plasma-Sterilisation	Niederdruckplasma (z. B. Sterrad, H ₂ O ₂) · Atmosphärendruckplasma

Ionisierende Strahlung & chemische Niedertemperaturverfahren = „**kalte Sterilisation**“ → geeignet für thermolabile Materialien.

7 · Einzelne Sterilisationsverfahren

7.1 Dampfsterilisation (feuchte Hitze)

- Heißer Wasserdampf im Druckbehälter: **121 °C (20 min)** oder **134 °C (3–5 min)**.
- Wirkungsmechanismus: **Denaturierung von Proteinen**.
- **Vorteile:** rückstandsfrei; auch für große Volumina.
- **Nachteile:** nicht für thermolabile Materialien; relativ lange Behandlungszeit; nicht für Kavitäten/poröse Materialien (Luft nicht vollständig entfernbar); Trocknungsphase nötig.

7.2 Ionisierende Strahlung

DEFINITION IONISIERENDE STRALUNG

Teilchen- oder elektromagnetische Strahlung, die aufgrund hoher Energie Elektronen aus Atomen/Molekülen entfernt → positiv geladene Ionen. Wirkung: **Schädigung der Nukleinsäuren (DNA, RNA)** und Veränderung von Proteinen (v.a. Enzymen).

Nicht-ionisierende Strahlung (UV, Mikrowellen): nicht ausreichend für Sterilisation, ggf. für Desinfektion.

Verfahren	Details	Vorteile	Nachteile
Gamma	Quelle: Kobalt-60 ; HWZ 5,27 J; 1,7 MeV; 20 J einsetzbar; strahlt noch 150 J	Kalte Steril.; hohe Durchdringung; rückstandsfrei, keine Quarantäne; große Paletten; Steril. in Endverpackung	Großer Einfluss auf Materialien (Kettenbrüche, Vernetzung, Verfärbung); radioaktive Quelle
E-Beam	Teilchenstrahlung (beschleunigte Elektronen); bis 10 MeV; Glühkathode + Teilchenbeschleuniger	Sehr kurze Zeit (Sekunden); materialschonender als Gamma/X-Ray; rückstandsfrei; elektrischer Strom als Quelle; an-/abschaltbar	Geringe Eindringtiefe; nur für kleinere Gebinde (Kartons)

X-Ray	Elektromagnetisch; seit Ende 1990; 5 MeV; 50.000× höhere Dosis als Röntgen	Kalte Steril.; hohe Durchdringung; rückstandsfrei; kurze Zeit; materialschonender als Gamma; große Paletten; elektrischer Strom; gilt als zukünftige 1. Wahl für große Volumina	–
--------------	--	--	---

7.3 Ethylenoxid-Begasung (EO)

- Seit den 1960er Jahren; bei **50–80 % aller Einweg-MP** eingesetzt.
- Farbloses, sehr **giftiges, kanzerogenes** Gas; EO-Luft-Gemisch **höchst explosiv**.
- Nur durch Spezialfirmen (nicht in Kliniken/Praxen).
- Wirkungsmechanismus: **Alkylierung der DNA und Proteinen**.
- **Vorteile:** thermolabile Produkte; sehr materialschonend; große Volumina; besonders für Kunststoffe.
- **Nachteile:** Rückstände möglich; lange Behandlungszeit (3 Phasen); lange Ausgasungszeit (**2–14 Tage**); spezielle EO-Abgasanlage; aufwändige Sicherheitsanforderungen.

7.4 Plasma-Sterilisation

- Plasma = **4. Aggregatzustand**, entsteht wenn Gas Energie zugeführt wird (z. B. elektromagnetische Felder).
- Enthält Ionen, Elektronen, reaktive Radikale, hochfrequente UV-Strahlung → töten Keime ab.
- **Niederdruckplasma** (z. B. **Sterrad-Verfahren** mit H₂O₂): 45–60 °C, Unterdruck.
- **Atmosphärendruckplasma:** ohne Vakuum, 30–50 °C; ermöglicht portable Generatoren.
- **Vorteile:** kalte Sterilisation; rückstandsfrei; **kurze Zeit (Minuten)**; materialschonend; keine tox. Rückstände.
- **Nachteile:** geringe Penetration in Hohlkörper; nur kleine Volumina; nicht für feuchtigkeitsaufnehmende Materialien (z. B. Papier).

7.5 VPA – Vaporized Peracetic Acid (Peressigsäure)

- Relativ neues Verfahren (seit 2014); kalte Sterilisation (Raumtemperatur).
- **Vorteile:** keine tox. Rückstände; kurze Zeit (2–4 h); sehr materialschonend; **on-site / just-in-time** möglich.
- **Nachteile:** limitiertes Volumen (max. 3.000 l); korrosiv.

8 · Sterilisationsverfahren im Vergleich

Merkmal	Ion. Strahlung	EO	Dampfsterilisation
Produktdesign	keine Einschr. (E-Beam: keine Metalle)	keine Einschr.	keine thermolabilen Materialien
Materialkompatibilität	ggf. Materialveränderung (Gamma am stärksten)	(fast) keine Einschr.	keine thermolabilen Materialien
Verpackung	keine Einschr.	gas- & luftpermeable Verpackung	gas- & luftpermeable Verpackung
Nachbehandlung	keine	Entgasung (2–14 Tage)	Trocknung
Rückstände	keine	ggf. Rückstände	keine
Prozessparameter	Gamma: Zeit; E-Beam/X-Ray: viele Parameter im Elektronenbeschleuniger	EO-Konz., Vakuum, Druck, Temp., Feuchte, Zeit	Vakuum, Druck, Temp., Feuchte, Zeit
Prozesszeit	Gamma: Stunden; E-Beam: Minuten; X-Ray: Stunden	Tage	Minuten bis Stunden

9 · Sterilisationsvalidierung & Bioburden

VALIDIERUNG

Nachweis der **Reproduzierbarkeit** eines Ergebnisses aus einer beschriebenen Vorgehensweise unter **definierten Bedingungen**.

Nach MDR: MP darf nur als „steril“ gekennzeichnet werden, wenn es mit einem **validierten** Sterilisationsverfahren sterilisiert wurde.

Die Sterilität hängt ab von: **Keimbelastung (Bioburden)** · Resistenz der MO (**D-Wert**) · Parameter der Sterilisationsmethode.

9.1 Validierungsschritte am Beispiel Strahlensterilisation

- **Minimale Dosis:** Grundlage: Keimbelastung & Keimidentifizierung → Überprüfung mit Sterilitätstests.
- **Dosisverteilung → Dose-Mapping:** Zahlreiche Dosimeter in der Sterilisationseinheit; abhängig von Größe und Dichte.
- **Maximale Dosis:** Was passiert bei max. Dosis mit Verpackung? → Siegelnahtdichtigkeit; Wechselwirkung Verpackung ↔ Produkt; Farbveränderungen, mechanische/chemische Veränderungen.

9.2 Bioburden-Prüfung (DIN EN ISO 11737-1)

- Bestimmung der **mikrobiellen Belastung** eines Produkts (Wie viele? Welche MO?).
- Wichtige Prüfung im Rahmen der Sterilisationsvalidierung.
- Prinzip: **Ablösen der Keime → Membranfiltration → Transfer auf Nähragar → Bebrütung → Auszählung**.
- Sehr arbeitsintensive, produktspezifische Validierung → Wiederfindungsrate und Ablöserate sind produktspezifisch.

10 · Prüfung auf Sterilität (DIN EN ISO 11737-2)

- Durchführung unter **aseptischen Bedingungen**: im Isolator oder in Laminar-Flow-Werkbank in **Reinraumklasse B**.
- **Vorbereitung:** Dekontamination des Isolators z. B. mit Wasserstoffperoxid.
- **Verfahren:** direktes Einbringen des Produkts *oder* Ablösung der MO vom Produkt → Nährmedium / Eluat in Nährmedium → **Trübung = Produkt nicht steril**.

11 · Aufbereitung von Medizinprodukten

11.1 Einstufung nach Verwendungszweck

Einstufung	Kontaktart
Unkritisch	Berührung nur mit intakter Haut
Semikritisch	Berührung mit Schleimhaut oder krankhaft veränderter Haut
Kritisch	Durchdringung von Haut/Schleimhaut; Kontakt mit Blut/Wunden/inneren Geweben/Organen

11.2 Einstufung nach Aufbereitungsaufwand (A/B/C)

Stufe	Anforderung
A	Keine besonderen Anforderungen (glatte, massive Instrumente)

B	Erhöhte Anforderungen (komplexer Aufbau, Hohlräume, raue Oberflächen)
C	Besonders hohe Anforderungen (keine Dampfsterilisation möglich)

11.3 Vollständige Aufbereitungsmatrix

Einstufung	Maßnahmen	Beispiele	Besonderheiten
Unkritisch	Reinigung und Desinfektion (manuell möglich)	Stethoskop, Blutdruckmanschette, EKG-Elektroden	Meist alkoholische Desinfektionsmittel
Semikritisch A	Reinigung und Desinfektion (manuell möglich)	Pinzette zur oberflächlichen Wundversorgung, Spekula, Mundspiegel	Desinfektion Wirkbereich AB (bakterizid, fungizid, viruzid)
Semikritisch B	Vorreinigung (unmittelbar nach Anwendung), bevorzugt maschinelle Reinigung/Desinfektion, ggf. Sterilisation	Flexible Endoskope, Beatmungsschlauch	Wenn nicht sterilisierbar: bakterizide, fungizide, viruzide Desinfektion
Kritisch A	Bevorzugt maschinelle Reinigung/Desinfektion, grundsätzlich Dampfsterilisation	Chir. Instrumente ohne Hohlräume (Pinzetten, Wundhaken, Klemmen)	–
Kritisch B	Grundsätzlich maschinelle Reinigung, thermische Desinfektion, Dampfsterilisation	Biopsiezange Endoskop, minimal-invasive Instrumente	–
Kritisch C	Maschinelle Reinigung, thermische Desinfektion, Sterilisation (thermolabile MP; keine Dampfsterilisation)	Herzkatheter	Muss durch ZG-zertifizierten Aufbereiter erfolgen (i. d. R. nicht in Arztpraxis/MVZ)

12 · Aseptische Zubereitung

DEFINITION ASEPTIK / ASEPSIS

Gesamtheit aller Maßnahmen zur **Verhütung einer Kontamination** (mikrobiellen Verunreinigung) oder Infektion.

- **Alternative**, wenn eine Sterilisation im verschlossenen Endbehältnis/Endverpackung nicht möglich ist.
- **Ziel**: Sterilität einer aus sterilisierten Bestandteilen zusammengesetzten Zubereitung bewahren.
- Arbeitsgänge mit hohem Risiko → sterilisierte Ausgangsstoffe + sterilisierte Packmittel → aseptische Weiterverarbeitung.
- Einsatz von **Isolatoren** (Reinheitsklasse A).

13 · Reinraum

DEFINITION REINRAUM (VDI 2083 BLATT 1 / DIN EN ISO 14644-1)

„Raum mit **definierter Konzentration luftgetragener Partikel**, der so konstruiert und verwendet wird, dass die Anzahl der eingeschleppten bzw. entstehenden und abgelagerten Partikel kleinstmöglich ist und in dem andere reinheitsrelevante Parameter wie **Temperatur, Feuchte und Druck** nach Bedarf geregelt werden.“

13.1 Rechtliche Grundlagen für Reinräume

- **MDR Anhang I, 1:** Produkte sind sicher und wirksam; Sicherheit von Patienten, Anwendern und Dritten.
- **MDR Anhang I, 11.6:** Produkte, die sterilisiert werden sollen, unter angemessenen und kontrollierten Bedingungen herstellen und verpacken.
- **DIN EN ISO 13485, 6.4.1:** Wenn Arbeitsumgebung die Produktqualität beeinträchtigen kann, müssen Anforderungen und Verfahren zur Überwachung/Lenkung dokumentiert sein.

13.2 Reinraumklassifizierung

- Klassifizierung nach **DIN EN ISO 14644-1** (und Vergleich mit US Fed. Std. 209E – zurückgezogen 2001).
- Verschiedene **Betriebszustände** sind zu beachten (z. B. Leerlauf, Betrieb, Stillstand).

13.3 Partikelbelastungsquellen

Hauptquellen im Reinraum: Personal, Maschinen, Materialien, Prozessmedien, Luft.

DER MENSCH ALS GRÖSSTE KONTAMINATIONSQUELLE

Niesen: 10.000 – 1.000.000 Keime	Kopfhaut: 1.500.000 Keime/cm ²
Nasensekret: 1 – 10 Mio./ml	Achselhöhle: 2.000.000 Keime/cm ²
Trockene Haut: 100–1.000 Keime/cm ²	Haarverlust: 60–100 Haare/Tag
Hautschuppenverlust: 10⁹ Schuppen/Tag	

14 · Produktionshygienekonzept & Schleusen

14.1 Elemente des Hygienekonzepts

Bereich	Maßnahmen / Anforderungen
Räumlich & baulich	Grundriss/Lage, Größe, Raumluftechnik/Klimatisierung, Schleusenkonzept, Materialien (Böden, Wände, Decken), Installationen, Beleuchtung, Ungezieferkontrolle (Pest Control), Packmittel, Prozessmedien, Maschinen, Mobiliar
Personal	Bekleidung, hygienisches Verhalten (Schulung & Kontrolle), Gesundheit der Mitarbeiter
Reinigung	Flächen, Bekleidung, Reinigungs- und Desinfektionsmittel
Monitoring	Luft, Oberflächen, Personal, Partikelzahl, Wasser, Gase

14.2 Schleusenkonzept

- **Trennung** von Personal- und Materialschleusen.
- Schleusen müssen die **gleiche Reinheitsklasse** aufweisen wie der angrenzende Reinraumbereich.
- Türen nur zur Erhaltung der **Druckstufen** notwendig.
- Meist Trennung der Bereiche durch **Sit-over-Bank**.
- An- und Auskleiden nach **festgelegter Reihenfolge**.

14.3 Bekleidung nach Reinraumklasse

Klasse	Kleidung	Material	Kopfhaube	Schuhe
--------	----------	----------	-----------	--------

A/B	Overall; Ärmel und Hosenbeine in Handschuhe/Stiefel gesteckt; steriler Mundschutz, permanentes Tragen	Synthetische Endlofasern, sterilisierbar	Integrierte Kapuze und Kragen (gleiches Material)	Überziehtiefel, sterilisierbar
D	Schutzmantel; lange Hosenbeine; Bartbinden für Bartträger	Baumwolle oder BW-PES-Mischgewebe	Einmalprodukt, Vliesgewebe	Produktionsschuhe oder Überziehschuhe

14.4 Packmittel im Reinraum

- **Keine Kartonagen** (Schimmelpilzsporenträger!) → stattdessen spezielle **Reinraumverpackungen**.

15 · Monitoring im Reinraum

15.1 Partikelzahl-Monitoring

- **Discrete Particle Counters (DPC)**, z. B. **Streulicht-Partikelzähler = OPC** (Optischer Partikelzähler).
- Messung der Partikelgröße und -anzahl im definierten Luftvolumen.

15.2 Luftkeimzahl-Monitoring

IMPAKTIONSVERFAHREN

Definiertes Luftvolumen wird angesaugt, Partikel beschleunigt. Durch Massenträgheit scheiden sie sich auf einem **Nährboden** ab.

- **Vorteile:** definiertes Luftvolumen; einfaches Verfahren; mikrobiologische Keimidentifizierung möglich; Selektivität des eingesetzten Agars.
- **Nachteile:** „Sammelstress“; Überbelegung der Agaroberfläche; keine Langzeiterfassung.
- **Variationen:** Siebsammler/Lochplattensammler · Schlitzsammler · Zentrifugalsammler.

15.3 Oberflächenkeimzahl-Monitoring

Norm: **EN ISO 14698-1, Anhang C**. Methoden:

- **Tupfermethode (Swabs)**
- **Abklatschmethode** mit festen Nährmedien
- **Handwaschmethode** (Abspülverfahren)

15.4 Keimspektrum & Bewertung

- Bei Grenzwertüberschreitungen sollten Keime **identifiziert** werden → Hinweise auf Ursache/Herkunft der Kontamination und auf problematische Sporenbildner.
- Ziel der Reinraumproduktion: Keimbelastung so gering wie möglich → minimaler Einfluss auf Sterilisation und minimale Endotoxinbelastung → **Produktsicherheit** → **Patientensicherheit**.

Anhang · Abkürzungen & Normen

Abk./Norm	Bedeutung
SAL	Sterility Assurance Level (max. 10^{-6})
D-Wert	Dezimalreduktionswert (90 % Abtötung)

EO	Ethylenoxid
VHP	Vaporized Hydrogen Peroxide (Wasserstoffperoxid-Dampf)
VPA	Vaporized Peracetic Acid (Peressigsäuredampf)
NTDF	Niedertemperatur-Dampf-Formaldehyd
E-Beam	Electron Beam (Betastrahlung / Elektronenstrahl)
X-Ray	Röntgenstrahlung (zur Sterilisation, 5 MeV)
OPC / DPC	Optical Particle Counter / Discrete Particle Counter
MO	Mikroorganismen
MDR	Medical Device Regulation (EU) 2017/745
ZLG	Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten
DIN EN 556-1	Sterilität – SAL-Definition
DIN EN ISO 11737-1	Bioburden-Bestimmung
DIN EN ISO 11737-2	Prüfung auf Sterilität
EN ISO 14698-1	Reinraumüberwachung – Biocontamination
DIN EN ISO 14644-1	Reinraumklassifizierung
VDI 2083	Reinraumdefinition (dt. Norm)
ISO 14971	Risikomanagement für Medizinprodukte
ISO 13485	QMS für Medizinprodukte

Diese Zusammenfassung dient ausschließlich zu Lernzwecken. Rechtsverbindlich sind allein die Originaltexte der Normen und Verordnungen.

Kombinationsprodukte (Combination Products)

Medical Devices containing Active Pharmaceutical Ingredients – Lernzusammenfassung für die Multiple-/Single-Choice-Klausur

Grundlage: Vorlesung „Combination products: medical devices containing active pharmaceutical ingredients“ (C. M. Jäkel, Aesculap AG / B. Braun, 17. Juni 2026, Modul E6 – Zulassung von Medizinprodukten) · Themen: Definitionen · MD vs. Arzneimittel · Kombinationsprodukte (MDR Art. 1(8)/(9)) · Konsultationsverfahren · CTD

Inhalt

1. Anwendbare Rechtsgrundlagen (EU & Deutschland)
2. Definition Medizinprodukt (MDR Art. 2(1))
3. Definition Arzneimittel (AMG / RL 2001/83/EG)
4. Medizinprodukt vs. Arzneimittel – Abgrenzung (PMOA)
5. Borderline-Produkte & MDCG 2022-5
6. Kombinationsprodukte – MDR Art. 1(8) & Art. 1(9)
7. Bedingungen für ein Kombinationsprodukt
8. Beispiele für Kombinationsprodukte
9. Konsultationsverfahren & CTD
10. Gesamtübersicht: Welches Recht gilt wann?

★ KERNFAKTEN AUF EINEN BLICK (PERFEKT FÜR MC-FRAGEN)

Stichwort	Merke
Schlüsselkriterium	PMOA (Principal Mode of Action): physikalisch → MP; pharmakologisch/immunologisch/metabolisch → Arzneimittel
Kombinationsprodukt-Regel	Arzneimittelanteil = ancillary (unterstützend) → MDR + Konsultation; Arzneimittelanteil = principal → RL 2001/83/EG
MDR Art. 1(8)	MP, das integriert ein Arzneimittel enthält (ancillary action) → bewertet nach MDR + Konsultation
MDR Art. 1(9)	MP, das zur Verabreichung eines Arzneimittels bestimmt ist → MDR; wenn Einmalprodukt & untrennbar kombiniert → RL 2001/83/EG
Knochenzement + Antibiotikum	→ Medizinprodukt (Antibiotikum nur unterstützend); aber: Konsultation erforderlich
PMMA-Kette nur Antibiotikum	(Septopal-Kette) → Arzneimittel (Antibiotikumabgabe ist Hauptwirkung)
Zuständige Behörde DE	BfArM (Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte)
CTD	Common Technical Document – Dokumentationsformat für Arzneimittelanteil
Konsultationsdauer	210 Tage
Letztverantwortung Marktzulassung	Benannte Stelle (Notified Body)
MDCG 2022-5	Guidance-Dokument zur Abgrenzung MP/Arzneimittel & Kombinationsprodukte

1 · Anwendbare Rechtsgrundlagen

Ebene	Rechtsakt	Gegenstand
-------	-----------	------------

EU	Verordnung (EU) 2017/745 (MDR)	Medizinprodukte
	Verordnung (EU) 2023/607 (ändert MDR & IVDR)	Übergangsfristen MDR/IVDR
	Richtlinie 2001/83/EG (geändert durch RL 2012/26/EU)	Arzneimittel für den menschlichen Gebrauch
DE	MPDG – Medizinprodukterecht-Durchführungsgesetz (in Kraft seit 26. Mai 2021)	Nationales MP-Recht
	AMG – Arzneimittelgesetz (17. AMG-Novelle, in Kraft 1. Nov. 2021)	Nationales Arzneimittelrecht

2 · Definition Medizinprodukt (MDR Art. 2(1))

DEFINITION MEDICAL DEVICE – MDR ART. 2(1)

Jedes Instrument, Gerät, jede Vorrichtung, Software, jedes Implantat, Reagenz, Material oder jeder sonstige Artikel, der vom Hersteller für Menschen für einen oder mehrere der folgenden Zwecke bestimmt ist:

- Diagnose, Verhütung, Überwachung, Vorhersage, Prognose, Behandlung oder Linderung von Krankheiten
- Diagnose, Überwachung, Behandlung, Linderung von Verletzungen/Behinderungen oder Kompensation dafür
- Untersuchung, Ersatz oder Modifikation der Anatomie oder eines physiologischen/pathologischen Prozesses
- Bereitstellung von Informationen durch In-vitro-Untersuchung von Proben aus dem menschlichen Körper

und das seine bestimmungsgemäße Hauptwirkung im/am menschlichen Körper weder durch pharmakologische noch durch immunologische oder metabolische Mittel erreicht – auch wenn es durch solche Mittel in seiner Funktion unterstützt werden kann.

3 · Definition Arzneimittel (AMG / RL 2001/83/EG)

DEFINITION ARZNEIMITTEL – § 2 AMG / RL 2001/83/EG ART. 1(2)

Jeder Stoff oder jede Zubereitung aus Stoffen, der/die

- **1.** zur Behandlung, Linderung oder Verhütung von Krankheiten beim Menschen bestimmt ist, **oder**
- **2.** dem Menschen oder Tieren verabreicht werden kann, um entweder
 - **a)** physiologische Funktionen durch **pharmakologische, immunologische oder metabolische** Wirkung wiederherzustellen, zu korrigieren oder zu beeinflussen, oder
 - **b)** eine medizinische Diagnose zu stellen.

4 · Medizinprodukt vs. Arzneimittel – Abgrenzung

SCHLÜSSELPRINZIP: PMOA – PRINCIPAL MODE OF ACTION

Die Einordnung hängt ausschließlich von der **hauptsächlichen Wirkweise** ab:

Medizinprodukt (MDR 2017/745)	Arzneimittel (RL 2001/83/EG)
Hauptwirkung: physikalisch / mechanisch / digital	Hauptwirkung: pharmakologisch / immunologisch / metabolisch

Ist die Einordnung unklar → **Borderline-Produkt** → Orientierung an MDCG 2022-5.

4.1 Konkretes Beispiel: Knochenzement

Produkt	Einordnung & Begründung
Knochenzement pur (Methylmethacrylat + Initiator)	Medizinprodukt – Zweck „Fixierung einer Hüftprothese“ wird durch physikalische Wirkung erreicht.
Knochenzement + Antibiotikum (z. B. Gentamicin) zur Infektionsprophylaxe	Medizinprodukt – Antibiotikum ist nur <i>unterstützend</i> für den eigentlichen Zweck (Fixierung). Aber: Konsultation der Arzneimittelbehörde erforderlich!
PMMA-Kette + Antibiotikum zur protrahierten Antibiotikumbgabe (z. B. Septopal-Kette)	Arzneimittel – Antibiotikumbgabe ist die <i>Hauptwirkung</i> , nicht nur unterstützend.

5 · Borderline-Produkte & MDCG 2022-5

MDCG 2022-5 – GUIDANCE-DOKUMENT

„Guidance on borderline between medical devices and medicinal products under Regulation (EU) 2017/745“

- Klärt die Klassifizierungsgrenze zwischen **Medizinprodukten und Arzneimitteln**.
- Unterstützt die Anwendung von **MDR Art. 1(8)** für Kombinationsprodukte.
- Gewährleistet **einheitliche Auslegung** in allen EU-Mitgliedstaaten.

Wichtig: Nur Produkte, die die MDR-Definition erfüllen und nicht ausgeschlossen sind, können als Medizinprodukte klassifiziert werden. Ein MP *kann* durch pharmakologische/immunologische/metabolische Mittel in seiner Funktion unterstützt werden – sobald diese Unterstützung aber nicht mehr nur auxiliar ist und die MP-Definition nicht mehr erfüllt wird, gilt das Produkt als Arzneimittel.

6 · Kombinationsprodukte – MDR Art. 1(8) & Art. 1(9)

6.1 MDR Artikel 1(8) – Integrierter Arzneimittelanteil (ancillary action)

MDR ART. 1(8) – WORTLAUT (KERNAUSSAGE)

Ein Produkt, das beim Inverkehrbringen **als integralen Bestandteil einen Stoff enthält**, der – wenn separat verwendet – als Arzneimittel gilt (inkl. Blut-/Plasmaprodukte), und dessen Wirkung **ancillary (unterstützend)** gegenüber der Wirkung des Produkts ist, wird **nach dieser Verordnung (MDR) bewertet und zugelassen**.

Ausnahme: Ist die Wirkung des Stoffes **principal (hauptsächlich)** und nicht ancillary, gilt das Gesamtprodukt nach **RL 2001/83/EG oder VO (EG) Nr. 726/2004**.

6.2 MDR Artikel 1(9) – Verabreichungsprodukte

MDR ART. 1(9) – KERNAUSSAGE

Ein Produkt, das zur **Verabreichung eines Arzneimittels** bestimmt ist → gilt nach **MDR**.

Ausnahme: Wenn Verabreichungsprodukt und Arzneimittel so in Verkehr gebracht werden, dass sie ein **einheitliches untrennbares Einmalprodukt** bilden → gilt nach **RL 2001/83/EG oder VO (EG) Nr. 726/2004**. In diesem Fall gelten die GSPR (Anhang I MDR) für den MP-Teil weiterhin.

MERKHILFE: ART. 1(8) VS. ART. 1(9)

Artikel	Situation	Ergebnis
Art. 1(8)	MP enthält Arzneimittel integriert ; Arzneimittel = ancillary	MDR + Konsultation
Art. 1(8)	MP enthält Arzneimittel integriert; Arzneimittel = principal	RL 2001/83/EG
Art. 1(9)	MP <i>verabreicht</i> Arzneimittel; trennbar / wiederverwendbar	MDR (für Gerät)
Art. 1(9)	MP + Arzneimittel = untrennbares Einmalprodukt	RL 2001/83/EG

7 · Bedingungen für ein Kombinationsprodukt (MDR Art. 1(8)/(9))

Der in das MP integrierte Arzneimittelstoff muss folgende Bedingungen erfüllen:

- Der Stoff würde, **separat verwendet**, als Arzneimittel gelten.
- Der Stoff ist geeignet, **auf den menschlichen Körper einzuwirken**.
- Die Wirkung des Stoffes ist gegenüber der Wirkung des Produkts **ancillary (unterstützend/ergänzend)**.

Wenn MP und Arzneimittel zum Zeitpunkt der Anwendung (Implantation, Applikation) **physikalisch oder chemisch kombiniert** sind → Anforderungen von MDR Art. 1(8)/(9) erfüllt.

Beispiel: Wiederverwendbarer Insulinpen vs. vorgefüllte Insulinampulle

Wiederverwendbarer Insulinpen (Injektionsgerät)	Vorgefüllte Insulinampulle
Medizinprodukt (MDR) – Verabreichungsgerät, trennbar vom Arzneimittel	Arzneimittel (RL 2001/83/EG)

8 · Beispiele für Kombinationsprodukte (Art. 1(8))

Medizinprodukte, die als integralen Bestandteil ein Arzneimittel enthalten (ancillary action):

Produkt	Arzneimittelanteil (ancillary)
Heparinbeschichteter Katheter	Heparin (antithrombogen)
Antibiotikum-beschichteter Katheter	Antibiotikum (antimikrobiell)
Knochenzement mit Antibiotikum	Antibiotikum (Infektionsprophylaxe)
Wurzelkanalfüller mit Arzneistoff	Arzneistoff (ancillary action)
Knochenfüller mit Wachstumsstoff	Substanz zur Förderung des Knochenzellwachstums
Wundauflage mit antimikrobiellem Wirkstoff	Antimikrobieller Wirkstoff
Intrauterinpeessar (Kupfer/Silber)	Kupfer-/Silberionen (kontrazeptiv)
Augenspüllösung mit Arzneimittel	Arzneistoff (ancillary)
Drug-eluting Coronary Stent	Arzneimittel (z. B. Sirolimus/Paclitaxel) – verhindert Restenose

9 · Konsultationsverfahren & CTD

9.1 Ablauf des Konsultationsverfahrens

Schritt	Akteur	Tätigkeit
---------	--------	-----------

1	Hersteller	Erstellt Technische Dokumentation (TD) für MP-Teil und CTD (Common Technical Document) für Arzneimittelanteil
2	Benannte Stelle	Bewertet das Gesamtprodukt; leitet CTD an Zuständige Behörde weiter
3	Zuständige Behörde	Überprüft Qualität und Sicherheit des integrierten Arzneimittelstoffs; stellt der Benannten Stelle Fragen; erstellt Bericht (Qualität, Sicherheit, Nutzen) – Frist: 210 Tage
4	Benannte Stelle	Erhält Bericht; bewertet das Gesamtprodukt abschließend
5	Benannte Stelle	Erteilt Zertifizierung – trägt die Letztverantwortung für den Marktzugang

VERANTWORTLICHKEITEN IM KONSULTATIONSVERFAHREN

- Die **Zuständige Behörde** (Competent Authority) prüft Qualität und Sicherheit des Arzneimittelanteils und informiert die Benannte Stelle.
- Die **Benannte Stelle** trägt die **endgültige Verantwortung** für den Marktzugang.
- Das Konsultationsverfahren (CTD/MAA) für den MP-Anteil wird von der Benannten Stelle organisiert.

9.2 Zuständige Behörden (Competent Authorities) – Beispiele

Land	Behörde
Deutschland	BfArM – Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Niederlande	MEB – Medicines Evaluation Board
Schweden	MPA – Medicinal Products Agency

9.3 Common Technical Document (CTD) – Struktur

Modul	Inhalt
Modul 1	Administrative Informationen & Verschreibungsinformationen: Gebrauchsanweisung, Kennzeichnung, Informationen über Experten (Qualität, nicht-klinisch, klinisch)
Modul 2	CTD-Zusammenfassungen: Quality Overall Summary (Drug Substance & Drug Product), Non-Clinical Overview, Clinical Overview
Modul 3	Qualität: Quality Drug Product (Medical Device), Quality Drug Substance, Pharmakologie/Pharmakodynamik, Toxikologie, Biologische Sicherheit
Modul 4	Nicht-klinische Studienberichte
Modul 5	Klinische Studienberichte

10 · Gesamtübersicht: Welches Recht gilt wann?

Kriterium	Nur MDR	MDR + Konsultation	RL 2001/83/EG + GSPR
Principal Mode of Action	Physikalisch / mechanisch / digital	Physikalisch / mechanisch / digital	Pharmakologisch / immunologisch / metabolisch
Kombination (Hersteller)	Gerät zur Anwendung mit verschiedenen Stoffen	Gerät & Stoff sind vom Hersteller exklusiv kombiniert	Gerät & Stoff sind vom Hersteller exklusiv kombiniert
Kombination (Anwender)	Gerät & Stoff werden vom Anwender physikalisch/chemisch kombiniert	–	–

Produkt-Typ	Wiederverwendbar / wiederbefüllbar	Einmalprodukt	Einmalprodukt
Arzneimittelwirkung	–	Ancillary (unterstützend)	Principal (hauptsächlich)

REGISTRIERUNGSWEG FÜR KOMBINATIONSPRODUKT (MDR + KONSULTATION)

- Beabsichtigte Hauptwirkung: **Medizinprodukt**
- Ancillary-Wirkung: **Arzneimittelstoff**
- Gerät und Stoff vom Hersteller **physikalisch/chemisch kombiniert**
- Zulassung des Endprodukts nach **MDR via Benannter Stelle**
- Konsultationsverfahren (über CTD/MAA) für den MP-Anteil bei der Zuständigen Behörde → **organisiert durch die Benannte Stelle**

Anhang · Abkürzungen & Rechtsgrundlagen

Abk.	Bedeutung
MDR	Medical Device Regulation – VO (EU) 2017/745
IVDR	In-vitro Diagnostic Regulation – VO (EU) 2017/746
AMG	Arzneimittelgesetz (Deutschland)
MPDG	Medizinprodukte-recht-Durchführungsgesetz (Deutschland)
RL 2001/83/EG	EU-Arzneimittelrichtlinie (Medicinal Products Directive, MPD)
VO (EG) 726/2004	Zentralisiertes Zulassungsverfahren für Arzneimittel (EMA)
PMOA	Principal Mode of Action (hauptsächliche Wirkweise)
CTD	Common Technical Document (Dokumentationsformat Arzneimittel)
MAA	Marketing Authorisation Application (Zulassungsantrag Arzneimittel)
GSPR	General Safety and Performance Requirements (MDR Anhang I)
TD	Technical Documentation (Technische Dokumentation nach MDR)
MDCG 2022-5	Guidance on borderline MD/Arzneimittel (EU-Kommission)
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (DE)
MEB	Medicines Evaluation Board (NL)
MPA	Medicinal Products Agency (SE)
EMA	European Medicines Agency
ancillary	unterstützend / ergänzend (Arzneimittelwirkung ist nicht die Hauptwirkung)
principal	hauptsächlich (Arzneimittelwirkung ist die Hauptwirkung)

Diese Zusammenfassung dient ausschließlich zu Lernzwecken. Rechtsverbindlich sind allein die Originaltexte der Verordnungen und Richtlinien.

ATMPs & Tissue Engineering

Regenerative Medizin – Lernzusammenfassung für die Multiple-/Single-Choice-Klausur

Grundlage: Vorlesung „Regenerative Medizin: ATMPs & Tissue Engineering – Grundlagen, Regulierung und therapeutische Beispiele“ (PD Dr. N. Lambert, TETEC AG, Modul E6 – Zulassung von Medizinprodukten) · Themen: ATMP-Klassen · Knorpelregeneration · Regulierung · Kombinationsprodukte · Ausblick

Inhalt

1. Was sind ATMPs? – Einordnung & Rechtsgrundlagen
2. Die drei ATMP-Klassen (biotechnologisch bearbeitete Gewebeprodukte · Gentherapeutika · somatische Zelltherapeutika)
3. Substanzielle vs. nicht-substanzielle Bearbeitungsverfahren
4. Anwendungsbeispiel: Knorpelregeneration (ACT/MACT)
5. Herstellungsprozess eines ATMP (NOVOCART)
6. Klinische Ergebnisse (KOOS5)
7. Weitere klinische Beispiele (CAR-T, Alofisel, MS, Diabetes)
8. ATMP-Kombinationsprodukte
9. Regulatorische Besonderheiten: MP-Bewertung im ATMP-Kontext
10. GMP-Regulierung für ATMPs vs. klassische Arzneimittel
11. Automatisierung & Ausblick (3D-Druck, Bioreaktor)

★ KERNFAKTEN AUF EINEN BLICK (PERFEKT FÜR MC-FRAGEN)

Stichwort	Merke
ATMP-Rechtsgrundlage EU	VO (EG) Nr. 1394/2007 (ATMP-Verordnung)
Klassische AM-Richtlinie	EU-Direktive 2001/83/EG
Nationales Recht	AMG + AMWHV (für beide: ATMPs und klassische AM)
GMP ATMP	Eigenständiges Dokument; verweist nur auf 3 Anhänge (1: steriles Arbeiten, 11: Software-Validierung, 12: ionisierende Strahlung)
GMP klassisch	19 Anhänge (Eudralex Vol. 4)
3 ATMP-Klassen	Biotechnologisch bearbeitete Gewebeprodukte · Gentherapeutika · Somatische Zelltherapeutika
Substanzielle Bearbeitung	→ Erlaubnispflicht für ATMP (z. B. Kultivierung, Expansion, genet. Modifizierung)
Nicht-substanziell	→ erlaubnisfrei (z. B. Schneiden, Einfrieren, Sterilisieren)
MACT – Evidenz	Beste Langzeitevidenz bei großen Knorpeldefekten
Herstellungszyklus ATMP	ca. 23 Tage (± 4 Tage) von Gewebeentnahme bis Implantation
KOOS-Responderrate	93 % nach 24 Monaten (96 % bei Symptombdauer < 12 Monate)
Impfstoffe gegen Infektionskrankheiten	keine Gentherapeutika!
Kombiniertes ATMP	ATMP + festes Medizinprodukt als integraler Bestandteil; Zellanteil muss lebensfähig sein <i>oder</i> auf den Körper als Hauptwirkung einwirken
MDR § 1(9) im ATMP-Kontext	MP ist integraler Bestandteil des ATMP und wird für dessen Verabreichung verwendet
CE-markiertes MP im ATMP	Nur CE-Zertifikat + Konformitätserklärung nötig
MP ohne CE im ATMP	Spritze ohne CE → NB-Stellungnahme obligat ; Biomaterial ohne CE → NB-Stellungnahme optional

1 · Was sind ATMPs? – Einordnung & Rechtsgrundlagen

ATMP = Advanced Therapy Medicinal Products = Arzneimittel für neuartige Therapien. Sie bilden eine Arzneimittelklasse mit speziellen Regularien.

Rechtsebene	Klassische Arzneimittel	ATMPs
EU-Recht	EU-Direktive 2001/83/EG	EU-Verordnung 1394/2007
Nationales Recht	AMG + AMWHV	AMG + AMWHV
GMP-Leitfaden I (Fertigarzneimittel)	GMP-Leitfaden I (Eudralex Vol. 4, 19 Anhänge)	ATMP-GMP-Leitfaden (Stand-alone-Dokument, nur 3 Anhänge : 1, 11, 12)
GMP-Leitfaden II (Wirkstoffe)	GMP-Leitfaden II	ATMP-GMP-Leitfaden

MERKE: GMP-UNTERSCHIED

Klassisch: **19 Anhänge** in Eudralex Vol. 4 · ATMPs: **eigenständiges Dokument** mit nur **3 Anhang-Verweisen** (Anhang 1 steriles Arbeiten · Anhang 11 Software-Validierung · Anhang 12 ionisierende Strahlung).

2 · Die drei ATMP-Klassen

2.1 Biotechnologisch bearbeitete Gewebeprodukte

DEFINITION (VO 1394/2007)

- Wirkstoff enthält **biotechnologisch bearbeitete Zellen oder Gewebe** oder besteht daraus
- **und** ihm werden Eigenschaften zur **Regeneration, Wiederherstellung oder zum Ersatz** menschlichen Gewebes zugeschrieben
- Kann außerdem weitere Stoffe enthalten: Zellprodukte, Biomoleküle, Biomaterial, chemische Stoffe, **Zellträger wie Gerüst- oder Binde-substanzen**

Beispiele: NOVOCART® Inject (Chondrozyten im Hydrogel), NOVOCART® (Zellen auf Kollagenträger)

2.2 Gentherapeutika

DEFINITION

- Wirkstoff enthält **rekombinante Nukleinsäure** oder besteht daraus
- Wird im Menschen verwendet, um eine Nukleinsäuresequenz zu **regulieren, reparieren, ersetzen, hinzufügen oder entfernen**
- **und** therapeutische / prophylaktische / diagnostische Wirkung steht in unmittelbarem Zusammenhang mit der rekombinanten Nukleinsäuresequenz oder dem Produkt aus deren Expression

WICHTIG – AUSNAHME!

Impfstoffe gegen Infektionskrankheiten sind KEINE Gentherapeutika – auch wenn sie rekombinante Nukleinsäuren enthalten (z. B. mRNA-Impfstoffe).

2.3 Somatische Zelltherapeutika

DEFINITION

Enthält Zellen oder Gewebe, die **substanziell bearbeitet** wurden, sodass biologische Merkmale, physiologische Funktionen oder strukturelle Eigenschaften (relevant für klinische Verwendung) **verändert** wurden.

oder

Zellen oder Gewebe, die im Empfänger **nicht denselben Funktionen dienen** sollen wie im Spender (**non-homologous use**).

und Eigenschaften zur Behandlung / Vorbeugung / Diagnose durch **pharmakologische, immunologische oder metabolische Wirkung** der Zellen.

Beispiele: CAR-T-Zelltherapie (multiples Myelom) · Alofisel/Darvadstrocel (Morbus Crohn)

3 · Substanzielle vs. nicht-substanzielle Bearbeitung

Die Abgrenzung entscheidet, ob eine **Erlaubnispflicht für ATMP** besteht.

Nicht-substanzielle Bearbeitung → erlaubnisfrei

Substanzielle Bearbeitung → Erlaubnispflicht (ATMP)

• Schneiden, Zerreiben, Formen • Zentrifugieren • Einlegen in antibiotische/antimikrobielle Lösungen • Sterilisieren, Bestrahlen • Separieren, Konzentrieren oder Reinigen von Zellen • Filtern, Lyophilisieren • Einfrieren, Kryopräservieren, Verglasen	• Veränderungen des Gewebes • Kultivierung • Expansion • Genetische Modifizierung
---	--

4 · Anwendungsbeispiel: Knorpelregeneration

4.1 Klinik der Kniearthrose

- **Volkskrankheit:** 5 % aller Erwachsenen betroffen.
- 88 % der Patienten im Alter 50–65 zeigen Arthrosezeichen.
- Ca. **120.000 Knieendoprothesen/Jahr** in Deutschland.
- Mehr als die Hälfte der Prothesenträger werden **nicht vollständig schmerz- und beschwerdefrei**.
- Bei Patienten < 60 Jahre: Wahrscheinlichkeit für Prothesenwechsel bis zu **50 %** (unter 50 J.: bis zu **65 %**).
- Wechselprothesen haben in der Regel eine **noch kürzere Standzeit**.
- → Früher Einsatz der Endoprothetik wird **zunehmend kritisch gesehen**.

Ursachen der Kniearthrose

- Unfälle und Traumata
- Erkrankung des Gelenkknorpels
- Hormonhaushalt und Lebensweise (Gewichtskontrolle: Fettgewebe bildet entzündungsfördernde Botenstoffe → Knorpelabbau; metabolisches Syndrom = starker Risikofaktor)
- Antibiotika: längere/intensive Anwendung von z. B. **Ciprofloxacin** hat nachteilige Folgen auf Knorpel- und Sehnenstoffwechsel

4.2 Behandlungsmethoden fokaler Knorpelschäden

Verfahren	Besonderheit
Osteochondraler Transfer	Knorpel-Knochen-Transplantation
Minced Cartilage	Zerkleinerte Knorpelstücke (nicht-substanziell)
Mikrofrakturierung (MFX)	Standard-Verfahren; schlechtere Langzeitergebnisse als MACT
ACT (1.–3. Generation)	Autologe Chondrozytentransplantation; 3. Generation = MACT (Matrixgekoppelt)
MACT (Matrix-assoziiert)	Beste Langzeitevidenz bei großen Defekten (= ATMP)

5 · Herstellungsprozess eines ATMP (NOVOCART® Inject)

Herstellungszyklus: ca. **23 Tage (± 4 Tage)** von Gewebeentnahme bis Implantationsoperation.

Schritt	Ort	Tätigkeit
1	Klinik	Knorpeldefekt & Probenentnahme (Biopsie)
2	Transport	Biopsietransport zur Herstellungsstätte
3	TETEC	Chondrozyten-Isolation
4	TETEC	Zellkultivierung (substanzielle Bearbeitung → ATMP-Pflicht)

5	TETEC	Zellcharakterisierung (Qualitätskontrolle)
6	Transport	Produkttransport zur Klinik
7	Klinik	Implantation → Auffüllen des Defekts, Regeneration und Wiederherstellung der Funktionalität

Biomaterial-Eigenschaften des TETEC-Hydrogels

- Wasser bindend & pH-Wert korrigierend
- Ermöglicht hohe **Zellvitalität**
- Chondrozytentypische, **sphärische Zellmorphologie**
- Stabilisiert und fördert den **chondrogenen Phänotyp**
- **Entzündungshemmend, anti-angiogen, anti-neurotroph & anti-osteogen**
- **Drug-Release-Eigenschaften** (Continuous Drug Delivery)

6 · Klinische Ergebnisse (KOOS5 – NOVOCART® Inject)

KOOS – KNEE INJURY AND OSTEOARTHRITIS OUTCOME SCORE

Patientenberichtetes Ergebnismaß (Patient Reported Outcome, PRO) für Kniebeschwerden.

- **Responderrate** nach Monat 24 (≥ 10 Punkte Verbesserung): **93 %**
- Bei Symptombdauer < 12 Monate: **96 %**
- Verbesserung im KOOS5 nach 2 Jahren: **42,0 $\pm$ 1,8 Punkte** (95 % CI: 38,4–45,7)
- Change from Baseline (CfB) ab erster Nachuntersuchung **signifikant** (*p < 0,0001)
- In der Matched-Pair-Analyse: NOVOCART® Inject im CfB des KOOS5 zu **allen Zeitpunkten signifikant besser als Mikrofrakturierung (MFx)**

7 · Weitere klinische Beispiele für ATMPs

Produkt / Verfahren	ATMP-Klasse	Indikation
CAR-T-Zelltherapie	Somatisches Zelltherapeutikum	Multiples Myelom (entartete Plasmazellen im Knochenmark)
Alofisel (Darvadstrocel)	Somatisches Zelltherapeutikum	Komplexe perianale Fisteln bei Morbus Crohn (nicht oder gering aktiv); expandierte humane allogene mesenchymale adulte Stammzellen aus Fettgewebe (eASC)
MS-Zelltherapie	Ggf. somatisches Zelltherapeutikum (je nach Bearbeitung)	Multiple Sklerose
Diabetes-Zelltherapie	Ggf. ATMP (je nach Bearbeitung)	Diabetes mellitus

Morbus Crohn: Prävalenz in Deutschland ca. 300 / 100.000 Einwohner.

8 · ATMP-Kombinationsprodukte (VO 1394/2007, Art. 2d)

DEFINITION „KOMBINIERTES ATMP“ (VO (EG) 1394/2007, ART. 2D)

Ein ATMP gilt als **kombiniertes ATMP**, wenn es folgende Voraussetzungen erfüllt:

- Es enthält als **festen Bestandteil** ein oder mehrere **Medizinprodukte** (gemäß RL 93/42/EWG) oder aktive implantierbare Geräte (gemäß RL 90/385/EWG),
- **und** sein Zell-/Gewebeanteil enthält **lebensfähige Zellen oder Gewebe**,
- **oder** sein Zell-/Gewebeanteil (nicht lebensfähig) muss auf eine Weise auf den menschlichen Körper einwirken, die im Vergleich zum MP als **Hauptwirkungsweise** betrachtet werden kann.

9 · Regulatorische Besonderheiten: MP-Bewertung im ATMP-Kontext

Grundlage: **MDR Art. 1(9)** – Das MP ist ein integraler Bestandteil des ATMP und wird für dessen Verabreichung verwendet.

Situation	Anforderung
Klassisches AM + CE-markierte Spritze	CE-Zertifikat + Konformitätserklärung
ATMP + CE-markiertes Biomaterial	CE-Zertifikat + Konformitätserklärung
Klassisches AM + Spritze ohne CE	NB-Stellungnahme obligat (gemäß MDR Art. 117) – bestätigt Konformität (Design & Entwicklung, RM, Tests, GSPR)
ATMP + Biomaterial ohne CE	NB-Stellungnahme optional (MDR Art. 117 gilt hier nicht)

WICHTIGER UNTERSCHIED: SPRITZE VS. BIOMATERIAL OHNE CE

Bei einem klassischen Arzneimittel ist die NB-Stellungnahme für eine **Spritze ohne CE obligatorisch** (MDR 117). Bei einem ATMP ist die NB-Stellungnahme für ein **Biomaterial ohne CE nur optional** – MDR Art. 117 gilt dort nicht. Rechtsgrundlage: EMA/354785/2010.

10 · GMP-Regulierung im Überblick

Merkmal	Klassische Arzneimittel	ATMPs
EU-Rechtsbasis	Direktive 2001/83/EG	VO (EG) Nr. 1394/2007
GMP-Leitfaden	GMP-Leitfaden I & II (Eudralex Vol. 4)	ATMP-GMP-Leitfaden (eigenständiges Dokument)
Anhänge	19 Anhänge (detaillierte Beschreibung aller Herstellungsaspekte)	Nur Verweise auf 3 Anhänge : Anhang 1 (steriles Arbeiten), Anhang 11 (Software-Validierung), Anhang 12 (ionisierende Strahlung)
Flexibilität	Sehr detailliert, wenig Spielraum	Mehr Flexibilität aufgrund Neuartigkeit

11 · Automatisierung & Ausblick

- **Skalierbare Produktion** von ATMPs nur durch **Automatisierung** möglich.
- **3D-Bioprinting**: Herstellung komplexer Gewebe durch Drucktechnik (gedrucktes Biomaterial mit Zellen).
- **Bioreaktoren**: Reifung der gedruckten Gewebe.

- Prozesskette Zukunft: Spendergewebe → Zellisolierung → Zellvermehrung → 3D-Printing → Reifung im Bioreaktor → Implantation.

ZUSAMMENFASSUNG (AUS DER VORLESUNG)

- ATMPs sind eine **Arzneimittelklasse mit speziellen Regularien**.
- Kombinationsprodukte haben **eigene Bewertungsverfahren**.
- Skalierbare Produktion nur durch **Automatisierung**.
- Gesteigerte Komplexität von Geweben durch **Drucktechnik**.

Anhang · Abkürzungen & Normen

Abk.	Bedeutung
ATMP	Advanced Therapy Medicinal Products = Arzneimittel für neuartige Therapien
VO 1394/2007	EU-ATMP-Verordnung (Hauptrechtsgrundlage für ATMPs)
AMG	Arzneimittelgesetz (Deutschland)
AMWHV	Arzneimittel- und Wirkstoffherstellungsverordnung (Deutschland)
GMP	Good Manufacturing Practice
ACT	Autologous Chondrocyte Transplantation (autologe Chondrozytentransplantation)
MACT	Matrix-associated Autologous Chondrocyte Transplantation (3. Generation ACT)
MFx	Mikrofrakturierung (Knorpeltherapie)
KOOS	Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score (Patientenberichtetes Ergebnis)
KOOS5	Zusammenfassung von 5 KOOS-Subskalen
CfB	Change from Baseline (Veränderung gegenüber Ausgangswert)
eASC	Expanded Adipose Stem Cells (expandierte Fettstammzellen, für Alofisel)
CAR-T	Chimeric Antigen Receptor T-cells (Immunzelltherapie)
PRO	Patient Reported Outcome (patientenberichtetes Ergebnis)
GAG	Glykosaminoglykane (Knorpelmatrixbestandteile, Nachweis via Alcianblau)
NB	Notified Body (Benannte Stelle)
MDR Art. 117	Bewertung von MP-Bestandteilen ohne CE-Kennzeichnung in Arzneimitteln
GSPR	General Safety and Performance Requirements (MDR Anhang I)
non-homologous use	Zellen/Gewebe dienen im Empfänger anderen Funktionen als im Spender
EMA/354785/2010	EMA-Leitlinie zur Bewertung kombinierter ATMPs und NB-Konsultation

Diese Zusammenfassung dient ausschließlich zu Lernzwecken. Rechtsverbindlich sind allein die Originaltexte der Verordnungen und Gesetze.

Validierungsverfahren Teil I & II

Gamma · Verpackung · Transport · Reinigung · Wiederaufbereitung · Endotoxine – Lernzusammenfassung für die MC/SC-Klausur

Grundlage: Vorlesungen „Validierungsverfahren Teil I“ (01.07.2026) & „Teil II“ (08.07.2025) – PD Dr. A. Nolte-Karayel, Modul E6 – Zulassung von Medizinprodukten

Inhalt

1. Was ist Sterilität? – SAL & wichtigste Normen
2. Was kann Strahlensterilisation – was nicht? (Grenzen!)
3. Sterilisationsverfahren im Vergleich (Gamma · EO · E-Beam)
4. Gamma- & E-Beam-Grundlagen
5. Anwendungstechnische Validierung: Materialtoleranz & Dose Mapping
6. Mikrobiologische Sterilvalidierung: Keimzahlbestimmung & Methoden
7. Methode 1 vs. VDmax25 – Vergleich, Verifikation, Fail-Szenarien
8. Dose Audits / Revalidierung – Abbruchkriterien
9. Produktfamilien
10. Verpackungsvalidierung (ISO 11607) – Normen, IQ/OQ/PQ, Prüfverfahren
11. Testplan & Prüfmusterzahl (RPN, 59 vs. 10)
12. Transportsimulation – Leistungsprüfung (ASTM D4169, D7386, ISTA 3A)
13. Reinigungsvalidierung – Methoden & Grenzwerte
14. Wiederaufbereitungsvalidierung – Wann? Wie? Prozessschritte
15. Endotoxine & Pyrogene – Definition, Nachweis, Validierung

★ KERNFAKTEN – ALLE ZAHLEN & GRENZWERTE AUF EINEN BLICK

Stichwort	Merke
SAL	10⁻⁶ = max. 1 MO pro 1 Million Produkte
1. Wahl bei MP	Gammasterilisation → wenn nicht möglich: EO
Strahlung tötet Endotoxine NICHT!	Endotoxine überleben Sterilisation → separate Entpyrogenisierung nötig
Gamma-Quelle	Kobalt-60 oder Caesium-137; Einheit: kGy
PTFE	nur 5 kGy Toleranz – strahlungsempfindlichstes Material!
Packungsdichte-Limit	0,2 g/cm³ ≈ 22 kg/Standardkarton
VDmax25: max. Bioburden	1.000 KBE ; Verifikation: 10 Prüfmuster; bestanden: max. 1/10
Methode 1	Verifikation: 100 Prüfmuster; bestanden: max. 2/100
Dose Audits	vierteljährlich
Fail-Ursache 1	Änderung Verpackung/Etikettierung → neuer Keim (Bacillus megaterium)
Fail-Ursache 2	Keimzahl >1.000 KBE durch zu viel manuelles Handling
Fail-Ursache 3	Strahlenresistenter Bioburden (z. B. Deinococcus sp.)
Siegelnahtbreite	mind. 6 mm
Siegelnahtfestigkeit	mind. 1,2 N/15 mm ; bei Dampf: mind. 1,5 N/15 mm
Bubble Test	Löcher > 250 µm
Qualitative Prüfung	59 Prüfmuster
Quantitative Prüfung	10 Prüfmuster (Grubbs-Test)
Transport Vibration (LKW)	1–200 Hz; gRMS 0,54 (ASTM D4169 Schedule E)
Transport Höhendruck	595 mbar = 4.267 m Höhe (ASTM D7386 K1) → Flugzeug!
Endotoxin-Grenzwert allgemein	< 20 EU/Produkt
Endotoxin-Grenzwert Liquorkontakt	2,5 EU/Produkt (Cerebrospinalflüssigkeit)
LAL-Spike Wiederfindung	50–200 %
Woher kommen Endotoxine?	Zellmembran gramnegativer Bakterien = Lipopolysaccharide (LPS)
Warnwert Protein (Wiederaufbereitung)	> 100 µg Protein/Produkt
TOC- / THC-Grenzwert	0,5 mg/Implantat
Zytotoxizität – Akzeptanzgrenze	Viabilität behandelter Zellen > 30 % niedriger als Kontrolle → zytotoxisch
Wiederaufbereitung nötig?	Nur bei wiederverwendbaren MP (egal welcher Klasse)

1 · Was ist Sterilität? – SAL & Normen

STERILITÄT (DIN EN 556-1)

Restgehalt an vermehrungsfähigen Mikroorganismen ≤ **10⁻⁶ KBE** – in einer Million gleichbehandelten Einheiten darf maximal **ein** lebensfähiger MO vorhanden sein.

Wichtigste Normen im Überblick

Norm	Inhalt
ISO 11137-1/-2/-3/-4	Strahlensterilisation: -1 Anforderungen Validierung; -2 Dosisfestlegung (Methode 1, 2A, 2B, VDmax); -3 Dosimetrie; -4 Verfahrenssteuerung
ISO 13004 / CEN ISO 13004	VDmax-Methoden
ISO 11737-1	Keimzahlbestimmung (Bioburden)

ISO 11737-2	Steriltest (Prüfung auf Sterilität)
DIN EN ISO 11607-1/-2	Verpackung: -1 Materialien/Sterilbarriere; -2 Validierung Verpackungsprozess
ISO/TS 16775	Leitfaden zur Anwendung ISO 11607-1 und -2 (mit Prozessfähigkeit Cpk)
DIN EN 556-1	Sterilität / SAL
ISO 17665-1/-2	Dampfsterilisation (Keim: G. stearothermophilus)
ISO 11135-1/-2	EO-Sterilisation (Keim: B. atrophaeus)
ISO 11138-1 bis -6	Bioindikatoren (je Verfahren)
ISO 17664	Wiederaufbereitung (Hersteller-Informationen)
ISO 19227	Reinheit orthopädischer Implantate
DIN/TS 5343:2022	Risikoorientierte Validierung der Reinheit von Medizinprodukten
ANSI AAMI ST72	Endotoxinbestimmung / LAL-Validierung

2 · Was kann Strahlensterilisation – was NICHT?

★ PRÜFUNGSRELEVANTE EINSCHRÄNKUNG – UNBEDINGT MERKEN!

Strahlensterilisation **tötet alle Mikroorganismen** (inkl. Sporen) – aber sie **zerstört Endotoxine (Pyrogene) NICHT!**

Endotoxine = Lipopolysaccharide gramnegativer Bakterien → **thermostabil, strahlenresistent** → überstehen Sterilisation → separate **Entpyrogenisierung** nötig (z. B. Trockenhitze > 250 °C).

→ Reinigung vor Sterilisation daher entscheidend: hohe Keimzahl = hohe Endotoxinlast!

Strahlensterilisation KANN	Strahlensterilisation KANN NICHT
• Alle Mikroorganismen abtöten (inkl. Sporen) • Sterilisation in Endverpackung • Thermolabile Materialien sterilisieren • Große Chargen ohne Rückstände	• Endotoxine zerstören • Alle Materialien ohne Schädigung behandeln (PTFE < 5 kGy!) • Flüssigkeiten (Gamma) uneingeschränkt sterilisieren

3 · Sterilisationsverfahren im Vergleich

Merkmal	Gammastrahlung	E-Beam	EO (Ethylenoxid)
Wirksamkeitsnachweis	Dosimetrie	Dosimetrie	Bioindikatoren / Prozessüberwachung
Durchdringung	Sehr hoch (auch dichte Pakete)	Gut, aber geringer als Gamma	Gas durchdringt Verpackung (muss gasdurchlässig sein)
Material-kompatibilität	Gut; PTFE, instabiles PP nicht; Schutzgas möglich	Weniger Materialschäden als Gamma	Wenige Einschränkungen; Flüssigkeiten nicht empfohlen
Durchlaufzeit	Stunden	Minuten	9–10 Tage (inkl. Entgasung)
Endotoxine	Werden nicht zerstört	Werden nicht zerstört	Werden nicht zerstört
Rückstände	Keine	Keine	Ggf. EO-Rückstände (ISO 11135/10993-7)

4 · Gamma- & E-Beam-Grundlagen

- **Gammastrahlung:** Quelle **Kobalt-60** oder Caesium-137; hohe Durchdringungskraft; Einheit: **kGy**.
- **E-Beam (Betastrahlung):** Beschleunigte Elektronen (Linearbeschleuniger) auf annähernd Lichtgeschwindigkeit; Energie **3–10 MeV**, Leistung 1–50 kW; **geringere Eindringtiefe** als Gamma.

- Wirkungsmechanismus beider: **Schädigung der DNA/RNA** und Veränderung von Proteinen/Enzymen durch Ionisation.

5 · Anwendungstechnische Validierung: Materialtoleranz & Dose Mapping

5.1 Materialtoleranz gegenüber Strahlung

Häufigste Dosis: **> 25 kGy**. E-Beam verursacht weniger Schäden als Gamma.

Material	Toleranz (kGy)	Wichtig?
PTFE (Teflon)	5	★ häufige Prüfungsfrage!
PVC	100	–
Silikone	50–100	–
Papier/Karton	100–200	–
Polyethylen	1.000	–
Epoxidverbindungen	1.000	–
Phenole	50.000	–

5.2 Dose Mapping (Dosisverteilungsmessung)

- Erfolg der Strahlensterilisation ist von der **Dichte abhängig**.
- Niedrige Packungsdichte → **hohe Dosis**; hohe Packungsdichte → **niedrige Dosis**.
- Limit: **0,2 g/cm³ ≈ 22 kg/Standardkarton**.
- **Homogene Packungsdichte** anstreben; ggf. Füllmaterial verwenden.
- Ziel: Routinedosimeter-Streuung im definierten Grenzwertbereich halten.

6 · Mikrobiologische Sterilvalidierung

6.1 Chronologische Abfolge

Phase	Inhalt
1. Anwendungstechnische Validierung	Materialkompatibilität, Maximaldosis
2. Mikrobiologische Sterilvalidierung	3 Chargen finales Produkt; je 10 Prüfmuster Keimzahlbestimmung
3. Dose Mapping	Festgelegte Sterilisationsdosis; Start Routinebestrahlung
4. Dose Audits / Revalidierung	Routine: vierteljährlich

6.2 Keimzahlbestimmung (Bioburden) – ISO 11737-1

- Keime vom Produkt abspülen → Koloniewachstum auf Agarplatten → Auszählung (KBE).
- Ausgangspunkt einer Kolonie: ein Keim oder Gruppe = **KBE (Kolonie bildende Einheiten)**.

Medium	Bedingungen	Keimart
Caso-Agar	35 °C, 3–7 Tage	Aerobe Bakterien
Schaedler-Agar	35 °C, 5–7 Tage, anaerob	Anaerobe Bakterien
Sabouraud-Agar	22 °C, 5–7 Tage	Hefen / Pilze

6.3 Keimdifferenzierung

- Koloniemorphologie · Mikroskopie (Stäbchen, Kokken, Schimmel)
- **Gramfärbung** (grampositiv/negativ)

- Aerob/anaerob · Stoffwechseleigenschaften (Katalase, Oxidase)
- API / Bunte Reihe · **Genetische Identifizierung: 16S-rRNA-Sequenzanalyse**

6.4 Wiederfindungsrate (Extraktionstechnik-Validierung)

AKZEPTANZKRITERIUM

Test gültig wenn $\geq 50\%$ der hinzugegebenen Referenzkeime wiedergefunden werden. Anschließend Bildung eines **Korrekturfaktors**.

Referenzstamm	Zugegeben	Wiedergefunden	Wiederfindung
Escherichia coli	25	33	132 %
Staphylococcus aureus	53	54	102 %
Candida albicans	65	41	63 %

6.5 Steriltest (ISO 11737-2)

- Direkter Transfer oder Membranfiltration (Sonderfall).
- Zugabe Caso- oder Thioglykolat-Bouillon; Inkubation bei 30–35 °C.
- Beurteilung nach **14 Tagen: Trübung = unsteril**.

Referenzkeime Steriltest (ISO 11737-2)

Aerob: B. subtilis ssp. spizizenii, Pseudomonas aeruginosa, S. aureus, Candida albicans, Aspergillus brasiliensis.
Anaerob: Clostridium sporogenes, Cutibacterium acnes.

6.6 Strahlenresistenz ausgewählter Keime (D10-Werte in kGy)

Mikroorganismus	D10-Wert (kGy)	Sterilisationsdosis* (kGy)
Escherichia coli	0,09	0,81
Bacillus subtilis	0,6	5,4
Clostridium sporogenes	1,6	14,4
Bacillus pumilus	1,8	16,2
Enterococcus faecium	2,8	25,2
Deinococcus sp.	5,0	45,0 – strahlenresistentester Keim!
Ulocladium chartarum	5,9	53,1

*Bei Ausgangskeimzahl 1.000 KBE und SAL 10^{-6} .

7 · Methode 1 vs. VDmax25 – Vergleich, Verifikation & Fail-Szenarien

Kriterium	Methode 1	VDmax25
Prüfmuster Steriltest	100	10 (+10 anaerob)
Bestanden wenn	≤ 2 von 100 positiv	≤ 1 von 10 positiv
Wiederholung bei	3 positive → nach Korrektur wiederholen	2 von 10 → Wdh.; dann kein weiterer positiv
Nicht bestanden	≥ 3 positive	≥ 3 positive
Max. Bioburden	bis 1 Mio. KBE	max. 1.000 KBE
Dosisabweichung	max. $\pm 10\%$	max. $\pm 10\%$
Vorteil	Geringere Dosis möglich; für hohen Bioburden >1.000 KBE	Nur 10 Prüfmuster → kostengünstiger
Nachteil	Teurer (100 Steriltests)	Bioburden >1.000 KBE nicht möglich

Praxisanteil	~10 % Basis, ~15 % Revalid.	~90 % Basis, ~85 % Revalid.
--------------	-----------------------------	-----------------------------

★ FAIL-SZENARIEN – WARUM SCHEITERN VALIDIERUNGEN?

Beispiel	Symptom	Keim	Ursache
1 (VDmax)	Mehr als Hälfte Ansätze unsteril	Bacillus megaterium / circulans	Änderung der Verpackung (Etikettierung)
2 (VDmax)	7 von 10 Ansätze unsteril	Methylobacterium mesophilicum	Keimzahl / -zusammensetzung hatte sich verändert
3 (VDmax)	Keimzahl >1.000 KBE → Abbruch	–	Zu viele händische Prozesse bei der Herstellung
4 (Methode 1)	46 von 100 Ansätzen unsteril	–	Strahlenresistenter Bioburden
5 (VDmax)	Hohe anaerobe Keimzahl ~1.300 KBE	Propionibacterium acnes	Unbekannt

Häufige Verkeimungen im Steriltest: Sporenbildner (Bacillus, Clostridien) · Aureobasidium pullulans · Deinococcus sp.

Maßnahmen bei Scheitern: Dosiserhöhung · Keimzahl/Verifikation wiederholen · Ursachenanalyse · neue Validierung / neue Methode.

8 · Dose Audits / Revalidierung

- **Vierteljährlich;** ohne Produktherstellung kein Audit nötig.
- Reduktion möglich wenn Keimzahl über 4 Audits stabil.

Situation	Methode 1	VDmax25
Bestanden	≤ 2/100 positiv	≤ 1/10 positiv
Dosiserhöhung	3–4 positiv	3–6 positiv
Sofortiger Stopp der Sterilisation	> 15/100	≥ 7 (bzw. 14)

9 · Produktfamilien

- Grundlage: Art und Anzahl der Mikroorganismen + Rohstoffe, Produktbestandteile, Herstellungsverfahren, Umgebung.

Referenzprodukttyp	Definition
Master-Produkt	Größte Herausforderung aller Familienmitglieder (höchster Bioburden → höchste nötige Dosis)
Äquivalentes Produkt	Gleiche Sterilisationsdosis nötig; Auswahl per Zufall oder geplantem Zeitplan
Simuliertes Produkt	Gleichwertige oder größere Herausforderung; muss mit denselben Materialien verpackt sein

10 · Verpackungsvalidierung (ISO 11607)

10.1 Normative Grundlagen

ISO 11607-1	Materialien, Sterilbarriersysteme und Verpackungssysteme (inkl. mikrobielle Barriere, Kompatibilität Sterilisationsverfahren, Leistungsprüfung Transport, Stabilitätsprüfung)
ISO 11607-2	Validierungsanforderungen: Formgebung, Siegelung, Zusammenstellen (IQ/OQ/PQ, Routineüberwachung)
ISO/TS 16775	Leitfaden 11607-1/-2; Prozessfähigkeit $Cpk = (CSL - X) / 3\sigma$

10.2 Validierungsphasen

- **IQ:** Ausrüstung (Installation Qualification)
- **OQ:** Herstellung an **oberen und unteren Grenzwerten** der Prozessparameter
- **PQ:** ≥ 3 Produktionsläufe; Prozessfähigkeit **Cpk**; Kontrollgrenzen (UCL/LCL)
- **Routineüberwachung**

10.3 Physikalische Prüfverfahren

Prüfung (Norm)	Art	Grenzwert / Details
Bubble Test (ASTM F2096)	Qualitativ	Löcher $> 250 \mu\text{m}$; Prüfdruck vorher validiert
Dichtheit porös (ASTM F1929)	Qualitativ	Toluidin-Triton X-100; Farbdurchtritt $< 5 \text{ sec}$ = Leck
Dichtheit nicht-porös (ASTM F3039)	Qualitativ	Farbdurchtritt innerhalb mind. 5 sec beobachten
Visuelle Inspektion (ASTM F1886)	Qualitativ	Delaminierungen, Abfaserungen; Breite mind. 6 mm
Peelbarkeit (EN 868-5)	Qualitativ	Öffnungsverhalten, aseptische Präsentation
Zugprüfung (ASTM F88, EN 868-5)	Quantitativ	15-mm-Ausschnitt; mind. 1,2 N/15 mm (allg.); mind. 1,5 N/15 mm (Dampf)
Berstdruck (ASTM F1140 / F2054)	Quantitativ	Beutel mit Ausdehnungsbegrenzung; Blister ohne; Grenzwert von Zugprüfung abgeleitet

10.4 Prüfmusterzahl & RPN

RPN = SCHWEREGRAD $\times$ AUFTRETENSWAHRSCHEINLICHKEIT $\times$ ERKENNBARKEIT (JE 1–10)

Beispiel Blutabnahmekanüle: 8 (Infektion) $\times$ 5 (Transport) $\times$ 9 (visuell sichtbar) = **RPN 360**

- **59 Prüfmuster** für qualitative Prüfungen (Dichtheit, visuelle Inspektion, Bubble Test)
- **10 Prüfmuster** für quantitative Prüfungen (Grubbs-Test auf Ausreißer); Formel: $X - k \times SD > L$

10.5 Testplan – Phasen

Phase	Zeitpunkt	Zugpr.	Berst.	Qual. Prüf. (je)
1 OQ	–	3 $\times$ 10	3 $\times$ 10	3 $\times$ 59
2 PQ	–	3 $\times$ 10	3 $\times$ 10	3 $\times$ 59
3	Nach Sterilisation	3 $\times$ 10	3 $\times$ 10	3 $\times$ 59
4	46 Tage beschl. Alterung	10	10	59
5	228 Tage beschl. Alterung	10	10	59
6–10	1–5 Jahre Echtzeitalterung	je 10	je 10	je 59

11 · Transportsimulation – Leistungsprüfung

Zweck: Sicherstellung der Unversehrtheit der **Sterilbarriere** nach Transport und Lagerung. Validierter Weg: Hersteller $\rightarrow$ Sterilisation $\rightarrow$ Hersteller $\rightarrow$ Endkunde.

WELCHE INFORMATIONEN WERDEN FÜR DEN TRANSPORTAUFTRAG BENÖTIGT?

- **Transportweg:** LKW, Flugzeug, Kombination $\rightarrow$ bestimmt welche Schedules zu testen sind
- **Temperatur & Feuchte:** Konditionierungsbedingungen (z. B. -29°C bis $+40^\circ\text{C}$ / 90 % rH)
- **Höhe / Druckbedingungen:** Flugzeug $\rightarrow$ **595 mbar = 4.267 m** (ASTM D7386 Schedule K1)
- **Verpackungsgewicht und -typ:** $\leq 226,8 \text{ kg}$ vs. $> 226,8 \text{ kg}$ $\rightarrow$ unterschiedliche Fallhöhen
- **Produktgröße:** Palettenware (ASTM D4169) vs. Kleinheiten/Beutel (ASTM D7386)

11.1 ASTM D4169 (DC6) – Standard für Paletten/Kartons

Schedule	Test	Parameter
A (Handling)	Impact Test, Rotational Flat Drop	23 °C / 50 % rH; Aufprall 1,75 m/s; Fallhöhe 305 mm (≤226,8 kg)
E (Vibration)	Vehicle Vibration (LKW)	Random Vibration; 1–200 Hz; gRMS 0,54 ; 1 h
J (Concentrated Impact)	Free Fall Drop mit Masse	ASTM D6344; 32 in. (0,8 m)

11.2 ASTM D7386 – Kleineinheiten & Beutel (inkl. Flugzeug!)

Schedule	Test	Parameter
A1 (Handling)	Free Fall Drop	Konditionierung –29 °C oder +40 °C / 90 % rH; 72 h; 15 Proben
D2 (Vibration)	Random Vibration mit Last (LKW)	1–200 Hz; gRMS 0,53 ; 30+30 min
K1 (High Altitude)	Low Pressure Test	595 mbar = 4.267 m Höhe → Flugzeug-Simulation ; 1 h
D3 (Vibration)	Random Vibration ohne Last (Lieferwagen)	1–200 Hz; gRMS 0,46
A3/A4 (Handling)	Free Fall Drop	Verschiedene Orientierungen

11.3 ISTA 3A – häufig verwendete Alternative

Atmosphärische Konditionierung (24 h) → Drop-Sequenz (9 Einschläge, 460 mm / 910 mm) → Random Vibration LKW (gRMS 0,53; 60+30+30 min) + Lieferwagen (0,46 g; 30 min) → zweite Drop-Sequenz. Abschluss immer: Prüfung Sterilbarriere (Dichtheit, Bubble Test, visuelle Inspektion).

12 · Reinigungsvalidierung

Normen: ISO 19227 (Orthopädische Implantate) · DIN/TS 5343:2022 (Risikoorientierte Validierung)

12.1 Testmethoden & Grenzwerte

Methode	Zweck / Prinzip	Grenzwert / Besonderheit
Visuelle Inspektion	Sichtbare Kontaminationen; EN 13018 als Methodengrundlage	Herstellerspezifisch
Bioburden / Keimzahl	ISO 11737-1; Keimzahl so wählen dass Sterilisation SAL 10^{-6} erreicht	Produkt- und methodenspezifisch
Bakterielle Endotoxine (LAL)	LAL-Test nach Arzneibuch (Kap. 2.6.14) nach Extraktion vom Implantat	< 20 EU/Produkt
TOC (Total Organic Carbon)	Wasserlösliche organische Kontaminanten	0,5 mg/Implantat
THC (Total Hydrocarbons)	Kohlenwasserstoffe (nicht-polar); erlaubt Routineüberwachung, aber Kontaminanten bleiben unbekannt	0,5 mg/Implantat
Anorganische Kontaminanten	Risikoanalyse → ICP-OES, ICP-MS, ionische Chromatographie; Grenzwerte nach ISO 10993-17	Risikobasiert
Partikelkontamination	ISO 14708; Messung via Lichtblockade / Lichtstreuung (PAMAS SVSS)	Noch keine normativen Grenzwerte
Zytotoxizität	In-vitro-Test mit Mausfibroblasten (L-929); Extrakt + Zellen inkubieren; Vitalfarbstoff (Fluoreszenz/Absorption)	Viabilität > 30 % niedriger als Kontrolle = zytotoxisch

12.2 Extraktion – Grundprinzip

- Für fast alle Tests nötig (Bioburden, chemische Analyse, Endotoxine).

- Muss **exhaustiv** sein: mehrere Extraktionen; im **4. Extrakt** darf < 10 % des 1. Extrakts vorhanden sein.
- Anschließend Korrekturfaktor berechnen (analog Keimzahlbestimmung).

12.3 Was muss dokumentiert werden?

- Sinnhaftigkeit der Testmethode · Extraktionseffizienz
- Detektionslimit, Quantifizierungslimit, Genauigkeit
- Extraktions-Blank und Referenzmaterialien
- Angemessenheit zur Demonstration der Konformität gemäß Akzeptanzkriterien

13 · Wiederaufbereitungsvalidierung

13.1 Wann ist sie nötig?

WANN BRAUCHE ICH EINE WIEDERAUFBEREITUNGSVALIDIERUNG?

Nur für **wiederverwendbare Medizinprodukte – egal welcher Klasse!**

Norm: **ISO 17664** – legt fest, welche Informationen der Hersteller für die Aufbereitung bereitstellen muss.

- Kontaminationen aus Proteinen, Keimen, Blut usw. müssen mit Sicherheit entfernt werden.
- Hersteller müssen in der Gebrauchsanweisung die Wiederaufbereitung beschreiben.
- Diese Beschreibung **muss validiert sein**.

13.2 Was beinhaltet die Wiederaufbereitung? (Prozessschritte)

Prozessschritt	Verfahren / Details
Reinigung	RDG (Reinigungs-Desinfektions-Gerät), Ultraschall, manuell, maschinell
Sterilisation (hitze stabile Produkte)	Dampfsterilisation
Sterilisation (hitze labile Produkte)	Wasserstoffperoxid-Plasma, Formaldehyd

13.3 Wie wird validiert?

Reinigungsvalidierung

- Produkt mit **Prüfanschmutzung** (klinische Anwendung ähnlich) versehen.
- Reinigungsprozess **3 Läufe** durchführen.
- Restverschmutzung durch **Marker quantifizieren**:
 - **BCA- oder OPA-Assay** für Proteine
 - **Photometrische Messung** für Hämoglobin
- Warnwert: **> 100 µg Protein/Produkt**

Sterilisationsvalidierung (Overkill-Verfahren)

- Referenzkeim (~**1.000.000 KBE**) einem **Halbzyklus** unterziehen (3 Läufe).
- Steriltest: wenn kein Wachstum → beim vollen Zyklus kann Reduktion von **12 log-Stufen** angenommen werden.

14 · Endotoxine & Pyrogene – Definition, Herkunft, Nachweis

14.1 Was sind Endotoxine / Pyrogene?

DEFINITIONEN

- **Pyrogen**: Alles, das Fieber erzeugt → Bakterien, Viren, Pilze, Metallverbindungen, Gummiabrieb.
- **Endotoxine**: Bestandteil der Zellmembran **gramnegativer Bakterien**; chemisch: **Lipopolysaccharide (LPS)**.

★ **ENDOTOXINE WERDEN BEI DER STERILISATION NICHT ZERSTÖRT!**

Sie sind **thermostabil und strahlenresistent**. Nur durch **Entpyrogenisierung** (z. B. Trockenhitze > 250 °C) zerstörbar. Separat von der Sterilisationsvalidierung zu beachten!

14.2 Testverfahren im Überblick

Methode	Prinzip	Besonderheiten
LAL-Test (Limulus-Amöbozyten-Lysat)	Gel-Clot (Gelatinierung), chromogen oder turbidimetrisch; Reagenz aus Pfeilschwanzkrebs	Standardmethode; nach Arzneibuch Kap. 2.6.14; nur Endotoxine (gram-neg. Bakterien)
Rekombinanter Faktor C	Synthetischer Ersatz für LAL; gleiches Messprinzip	Tierschonend; kein Pfeilschwanzkrebs nötig
Kaninchen-Pyrogen-Test	Injektion in Kaninchen → Temperaturmessung	Erfasst alle Pyrogene (nicht nur Endotoxine); aufwändig; Tierversuch
Monozytenaktivierungstest	Vollblut / periphere mononukleäre Blutzellen + Pyrogene → Zytokinbildung (IL-1, IL-6) → ELISA-Nachweis	Erfasst alle Pyrogene; in-vitro; keine Tiere nötig

14.3 Validierung der Endotoxinbestimmung (ANSI AAMI ST72)

- **3 Chargen** mit **3–10 Prüfmustern** extrahieren (**1 Stunde bei Raumtemperatur** nach ANSI AAMI ST72).
- Extrakt ins Messsystem geben; Standardreihe aus **Referenz-LPS** herstellen.

Validierungskriterien

- Standardreihe: linear, **R > 0,98**.
- **Spike-Wiederfindung: 50–200 %**.

Grenzwerte

Anwendung	Grenzwert
Allgemein (ANSI AAMI ST72)	< 20 EU/Produkt
Kontakt mit Cerebrospinalflüssigkeit (Liquor)	2,5 EU/Produkt

WARUM 20 EU? – HERLEITUNG DES GRENZWERTS

Schaden bei > 300 EU/Mensch angenommen → da nicht alle Endotoxine entfernt werden, Annahme 200 EU/Produkt → max. 10 Produkte pro Test → **200 EU ÷ 10 = 20 EU/Produkt**. (Laut Dozentin eigentlich „non-sense“, aber so festgelegt.)

Anhang · Abkürzungen

Abk.	Bedeutung
SAL	Sterility Assurance Level (10^{-6})
KBE / CFU	Kolonie bildende Einheiten / Colony Forming Units
kGy	Kilogray (Strahlendosis)
VDmax	Verifikationsdosis-Maximum-Methode
IQ / OQ / PQ	Installation / Operational / Performance Qualification
Cpk	Prozessfähigkeitsindex (CSL-X)/3σ
RPN	Risk Priority Number
gRMS	Effektiver Beschleunigungswert bei Vibration
LAL	Limulus-Amöbozyten-Lysat (Endotoxintest)

EU	Endotoxineinheiten
LPS	Lipopolysaccharide (= Endotoxine gramnegativer Bakterien)
TOC	Total Organic Carbon (gesamt-organischer Kohlenstoff)
THC	Total Hydrocarbons (Gesamtkohlenwasserstoffe)
BCA-Assay	Bicinchoninsäure-Assay (Proteinnachweis)
OPA-Assay	o-Phthalaldehyd-Assay (Proteinnachweis)
ICP-OES / ICP-MS	Massenspektrometrie / optische Emissionsspektrometrie (anorgan. Kontaminanten)
RDG	Reinigungs-Desinfektions-Gerät
EO	Ethylenoxid
PTFE	Polytetrafluorethylen (Teflon); Strahlentoleranz nur 5 kGy!

Diese Zusammenfassung dient ausschließlich zu Lernzwecken und gibt die Inhalte der genannten Vorlesungen strukturiert wieder. Rechtsverbindlich sind allein die Originaltexte der Normen.