

Stellung der In-Vitro-Diagnostika im Medizinprodukterecht – Rolle der Ringversuche und Referenzinstitutionen für die Patientensicherheit

Position of in vitro diagnostics in medical device law – role of proficiency testing and reference institutions for patient safety

Abstract

The EU Regulation (IVDR), the Medical Devices Act and the Medical Device Ordinance primarily regulate the conditions for the placing on the market of in vitro diagnostics (IVD). How to guarantee the quality of the results when applied to the patient is regulated by the Guideline of the German Medical Association on Quality Assurance of Medical Laboratory Examinations (Rili-BAEK). Here proficiency tests have a key function. The passing of the ring tests is also a precondition for the billability of the laboratory tests. Reference institutions approved by the German Medical Association carry out the proficiency tests and issue the corresponding certificates. They therefore play an outstanding role in the interests of patient safety. However, unlike the Notified Bodies, which act like public authorities when placing IVD on the market, they are not entrusted with sovereign tasks. Because of their importance to patient protection, reference institutions should work free of commercial interests. As long as there is no national reference institution, only the RfB (Reference Institute for Bioanalytics, Bonn) and INSTAND (Society for the Promotion of Quality Assurance in Medical Laboratories e.V., Duesseldorf) as non-profit corporations fulfill the prerequisites for acting in full accordance with the public interest in the protection of patients.

Zusammenfassung

Die EU-Verordnung (IVDR), das Medizinproduktegesetz und die Medizinprodukteverordnung regeln in erster Linie die Bedingungen für das Inverkehrbringen von In-vitro-Diagnostika (IVD). Die Richtlinie der Bundesärztekammer zur Qualitätssicherung laboratoriumsmedizinischer Untersuchungen (Rili-BÄK) regelt, wie die Qualität der Ergebnisse bei der Anwendung am Patienten zu gewährleisten ist. Hier haben Ringversuche eine Schlüsselfunktion. Das Bestehen der Ringversuche ist auch Voraussetzung für die Abrechnungsfähigkeit der Laboruntersuchungen. Von der Bundesärztekammer benannte Referenzinstitutionen führen die Ringversuche durch und stellen die entsprechenden Zertifikate aus. Sie spielen daher im Interesse der Patientensicherheit eine herausragende Rolle. Im Gegensatz zu den Benannten Stellen, die beim Inverkehrbringen von IVD wie Behörden agieren, sind sie jedoch nicht mit hoheitlichen Aufgaben betraut. Aufgrund ihrer Bedeutung für den Patientenschutz sollten Referenzinstitutionen frei von kommerziellen Interessen sein. Solange es keine nationale Referenzinstitution gibt, erfüllen nur das RfB (Referenzinstitut für Bioanalytik, Bonn) und INSTAND e.V. (Gesellschaft zur Förderung der Qualitätssicherung in medizinischen Laboratorien, Düsseldorf) als gemeinnützige Körperschaften die Voraussetzungen, um in vollständiger Übereinstimmung mit dem öffentlichen Schutzinteresse für die Patienten zu handeln.

Heinrich Patscheke¹

Jürgen Hallbach²

Klaus-Peter Hunfeld³

1 Stiftung für Pathobiochemie und Molekulare Diagnostik, Bonn, Deutschland

2 Deutsche Gesellschaft für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin e.V. (DGKL), Berlin, Deutschland

3 INSTAND e.V., Düsseldorf, Deutschland

Schlüsselwörter: Patientenschutz, hoheitliche Funktion, Beleihung, Benannte Stellen, Referenzinstitut für Bioanalytik (RfB), INSTAND e.V., IVDR, Richtlinie der Bundesärztekammer zur Qualitätssicherung laboratoriumsmedizinischer Untersuchungen

Rechtsrahmen für In-Vitro-Diagnostika (IVD)

Der Patientenschutz gehört zu den vorrangigen hoheitlichen Aufgaben eines Gemeinwesens. Verordnungen der EU dienen der Harmonisierung entsprechender Regelungen, die in den einzelnen Mitgliedsstaaten der EU als nationales Recht gelten. Die neue EU-Verordnung für In-vitro-Diagnostika (IVD) vom Mai 2017 (IVDR) [1] regelt vor allem das Inverkehrbringen von IVD neu und stellt insbesondere die Hersteller von IVD vor neue Anforderungen. Die neue IVDR sieht eine Übergangsfrist bis 27. Mai 2022 vor, für bereits durch Benannte Stellen zertifizierte IVD unter bestimmten Voraussetzungen bis Mai 2024. Zumal auch die nationale Gesetzgebung noch nicht angepasst und eine Reihe ungelöster Fragen noch offen ist (EU Guidance ist noch in Arbeit, siehe auch AWMF Stellungnahme [2]), fokussiert die vorliegende Betrachtung auf die noch gültige alte Rechtslage, insbesondere da auch die neue IVDR die Bedeutung von Ringversuchen und Referenzinstitutionen im Rahmen der Qualitätssicherung nicht schmälert.

Sonderstellung der In-Vitro-Diagnostika (IVD)

In Deutschland regeln das Medizinproduktegesetz (MPG) [3] und die Medizinprodukteverordnung (MPV) [4], [5] das Inverkehrbringen von Medizinprodukten, wobei die In-vitro-Diagnostika, wie ihr Name schon ausdrückt, eine Sonderstellung einnehmen, da sie andersartige Risiken bieten als z.B. implantierbare oder unmittelbar am Patienten eingesetzte Medizinprodukte. Das Risiko, welches von IVD ausgeht, beruht entweder auf einem Fehler am Produkt selbst oder auf mangelhafter Bedienung bzw. Anwendung an den Patientenproben, was fehlerhafte ärztliche Diagnosen und Therapieentscheidungen zur Folge haben kann.

CE-Kennzeichnung von In-Vitro-Diagnostika

Die In-Vitro-Diagnostika werden gemäß MPV in Verbindung mit Anhang II der noch übergangsweise gültigen alten Richtlinie 98/79/EG [6] in vier Risikoklassen eingeteilt:

- Liste A
- Liste B
- IVD zur Eigenanwendung und
- „Sonstige IVD“

Für die große Gruppe der „Sonstigen IVD“ genügt eine Herstellererklärung über die Konformität eines Produktes

gemäß Anhang III der Richtlinie 98/79/EG, d.h. die Mitwirkung einer Benannten Stelle ist bei diesen entbehrlich. Durch eine neue Klassifizierung der IVD in der neuen IVDR wird der Anteil der IVD, bei denen für den Marktzugang Benannte Stellen mitwirken müssen, künftig wesentlich erhöht, nämlich von derzeit nur 15–20% der IVD auf künftig 70–85% der IVD (Schätzungen von VDGH [7] und TÜV-Süd [8]). Es wird dennoch ein beträchtlicher Teil der IVD weiterhin ohne eine Zertifizierung durch Benannte Stellen in den Verkehr kommen .

Qualitätssicherung bei der Anwendung von In-Vitro-Diagnostika

Allerdings sieht das Medizinprodukterecht für alle IVD Regeln für die Qualitätssicherung bei ihrer Anwendung zur Untersuchung von Patientenproben vor. In § 9 der Medizinproduktebetrieberverordnung (MPBetreibV) [9] ist niedergelegt, dass diese Vorgaben bei Einhaltung der Richtlinie der Bundesärztekammer zur Qualitätssicherung laboratoriumsmedizinischer Untersuchungen (Rili-BÄK) [10] als erfüllt gelten. Die Rili-BÄK enthält damit in Deutschland das maßgebende Regelwerk für die Qualitätssicherung bei der Anwendung von IVD am Menschen. Sie stellt dabei für alle IVD auf die gleichen Grundsätze ab. Anders als für die Produktsicherheit, die sich durch eine CE-Kennzeichnung ausdrückt, welche in den meisten Fällen bisher vom Hersteller selbst angebracht werden darf, erfolgt die Qualitätssicherung für die Anwendung von IVD generell nach einheitlichen, in der Rili-BÄK ausgeführten Grundsätzen. Das unterstreicht die besondere Bedeutung für die Patientensicherheit, die der Qualitätssicherung und statistischen Qualitätskontrolle bei den IVD zukommt.

Hoheitliche Eingriffe zur Sicherstellung der Patientensicherheit bei In-Vitro-Diagnostika

Im Medizinprodukterecht nehmen die Benannten Stellen die Aufgaben der staatlichen Überwachung zur Einhaltung der gesetzlichen Vorgaben wahr. Die Übertragung dieser Aufgaben auf die Benannten Stellen erfolgt durch eine Akkreditierung durch die nationale Akkreditierungsstelle, in Deutschland die DAkkS GmbH, und zwar unabhängig davon, ob die Benannten Stellen öffentlich oder privatrechtlich organisiert sind, d.h. als Körperschaft bzw. Anstalt des öffentlichen Rechts, eingetragener Verein, Stiftung, AG oder GmbH. Da bei einem erheblichen Teil der IVD die CE-Kennzeichnung durch die Hersteller selbst vorgenommen wird, entfällt für diese IVD eine verpflichtende Mitwirkung Benannter Stellen und damit eine

unabhängige Prüfung vor dem Marktzugang der betreffenden Produkte.

Das bedeutet nicht, dass der Gesetzgeber bei diesen IVD auf eine staatliche Überwachung verzichtet hätte. Vielmehr liegt der Schwerpunkt der behördlichen Überwachung bei diesen IVD statt auf der Überwachung des Marktzugangs auf der Überwachung der Qualitätssicherung bei deren Anwendung. Das ist bei den IVD der Risikoklasse „Sonstige IVD“ besonders augenfällig, betrifft aber alle IVD. Die staatliche Überwachung der Qualitätssicherung gemäß MPBetreibV obliegt den Eich- oder anderen Behörden der Bundesländer.

Externe Qualitätssicherung und Referenzinstitutionen

Bedeutung der externen Qualitätssicherung

Die interne und die externe Qualitätssicherung bilden die Kernelemente der Qualitätssicherung bei der Anwendung von IVD an Proben vom Menschen, wie sie in der Rili-BÄK seit fast 50 Jahren festgelegt sind. Während die interne Qualitätssicherung dazu dient, in dem eine Untersuchung durchführenden, medizinischen Laboratorium die qualitätskonforme Anwendung eines IVD im laufenden Laborbetrieb sicherzustellen, stellt die externe Qualitätssicherung durch Ringversuche sicher, dass die Untersuchungsergebnisse eines medizinischen Laboratoriums dem Vergleich mit richtigen Bezugswerten und im Idealfall Referenzmethodenwerten standhalten (Ergebnisqualität). Die Ergebnisse müssen durch Ringversuche „rückführbar“ sein, um als richtig zu gelten.

Bei einer zunehmenden Zahl moderner Messgrößen kann die interne Qualitätssicherung mangels geeigneter Kontrollproben kaum oder gar nicht durchgeführt werden. Hier wird die externe Qualitätssicherung für einen Nachweis der Ergebnisqualität entsprechender Laboruntersuchungen noch wichtiger. Ringversuchen kommt damit eine Schlüsselrolle bei der Qualitätssicherung in den medizinischen Laboratorien zu.

Organisation der Ringversuche

Wegen ihrer Schlüsselrolle ist die Durchführung der Ringversuche gemäß Rili-BÄK Referenzinstitutionen vorbehalten, die von der Bundesärztekammer für jeweils 4 Jahre bestellt werden. Dafür müssen sie eine Reihe von Voraussetzungen erfüllen, insbesondere müssen Unabhängigkeit und fachliche Kompetenz nachgewiesen werden. Die Referenzinstitutionen sind berechtigt und aufgefordert, den an einem Ringversuch teilnehmenden Laboratorien die Teilnahme zu bescheinigen und über das Bestehen eines Ringversuchs gegebenenfalls ein Zertifikat zu erteilen. Die Vorlage der Ringversuchs-Zertifikate ist die Voraussetzung dafür, dass die medizinischen

Laboratorien ihre Leistungen mit der gesetzlichen Krankenversicherung abrechnen können, und sie sind wichtiger Prüfgegenstand bei der behördlichen Überwachung der medizinischen Laboratorien.

Beleihung der Referenzinstitutionen mit hoheitlichen Funktionen

Begehungen von medizinischen Laboratorien durch Eichämter und andere Behörden werden sporadisch und nicht flächendeckend durchgeführt und dienen der Prüfung der Struktur- und in Grenzen der Prozessqualität, nicht aber der für die Patientensicherheit unmittelbar relevanten Ergebnisqualität. Ringversuchszertifikate spielen zwar bei dieser Prüfung eine wichtige Rolle, deren Erteilung aber ist originäre Aufgabe der Referenzinstitutionen.

Den Referenzinstitutionen gemäß Rili-BÄK kommt damit für die IVD und deren Anwendung am Menschen eine ähnliche Rolle zu wie den Benannten Stellen bei der Sicherung der Produktqualität, die sich in der CE-Kennzeichnung niederschlägt. Indem das Ringversuchszertifikat auch über die Abrechnungsfähigkeit von Laboruntersuchungen entscheidet, hat es für ein medizinisches Laboratorium als Anbieter von Laboruntersuchungen eine vergleichbare Bedeutung wie das von einer Benannten Stelle erteilte CE-Kennzeichen für einen Medizinprodukte-Hersteller, der dadurch für seine Produkte den Marktzugang erhält. Durch die Verpflichtung zur Teilnahme an den Ringversuchen und dem Einfordern eines durch eine Referenzinstitution erteilten Ringversuchs-Zertifikats wird die staatliche Vorsorge für die Patientensicherheit bei der Anwendung von IVD nachvollziehbar und verbindlich.

Patientensicherheit und Unabhängigkeit der Referenzinstitutionen

Unabhängigkeit der Referenzinstitutionen von IVD-Herstellern

Betrachtet man die heutige Praxis der laborinternen Qualitätskontrolle genauer, bei der die Laboratorien auf die Bereitstellung von Kontrollmaterialien und Zielwerten durch kommerzielle Anbieter angewiesen sind, dann muss man feststellen, dass häufig für unterschiedliche Testsysteme für die gleiche Untersuchung stark voneinander abweichende Zielwerte angegeben werden und dass für die Ermittlung dieser Zielwerte zur Prüfung der Richtigkeit keine ausreichende Rückführbarkeit besteht. Darüber hinaus kommt es immer wieder dazu, dass Zielwerte nachträglich aufgrund sog. Zielwertnachermittlungen angepasst werden. Damit ist die Überprüfung durch kommerzielle Kontrollproben eher an technischer Machbarkeit als an den medizinischen Erfordernissen und damit der Ergebnisqualität orientiert. In vielen Ländern

der Welt wird daher laboratoriumsintern auch nur die Präzision selbständig überwacht und die Richtigkeit in Ringversuchen überprüft. An die Ringversuche sind hier bezüglich der Rückführbarkeit und Zuverlässigkeit dann natürlich besonders hohe medizinische Ansprüche zu stellen, und diese müssen umfassend für möglichst alle Untersuchungen und in höherer Frequenz als heute verfügbar sein. Dies kann nur dann die Qualität der laboratoriumsmedizinischen Diagnostik sicherstellen, wenn die Anbieter der Ringversuche durch die Bundesärztekammer bestellt werden, eine hohe wissenschaftliche Kompetenz einbringen und unabhängig von IVD-Herstellern sind. Dies ist im Teil E der Rili-BÄK niedergelegt und wird seit vielen Jahren von den Referenzinstitutionen RfB (Referenzinstitut für Bioanalytik, Bonn) und INSTAND (Gesellschaft zur Förderung der Qualitätssicherung in medizinischen Laboratorien e.V., Düsseldorf) garantiert.

Akkreditierung und Qualitätssicherung der medizinischen Laboratorien

Der Wille des europäischen Gesetzgebers, eine Akkreditierung als eine hoheitliche Aufgabe wahrzunehmen, ist mit dem Akkreditierungsstellengesetz 2009 und der Gründung und Beleihung der DAkkS als nationale Akkreditierungsstelle in Deutschland verankert worden. Der Wettbewerb zwischen verschiedenen Akkreditierungsstellen, wie er zuvor bestand, wurde damit beendet und unterstrichen, dass die Feststellung und Überwachung der fachlichen Kompetenz und Eignung von Konformitätsbewertungsstellen (einschl. medizinischer Laboratorien) nicht dem Wettbewerb unterworfen sein sollen. Akkreditierungen, die in der Medizin generell und damit auch für die medizinischen Laboratorien freiwillig sind, wurden durch das Akkreditierungsstellengesetz zu einem hoheitlichen Akt. Zertifikate der Referenzinstitutionen für die bestandenen Ringversuche, die im Unterschied dazu für alle medizinischen Laboratorien verbindlich sind, sind das in erklärter Weise bisher nicht. Sie sind jedoch durch den Nachweis der Ergebnisqualität von herausragender Bedeutung für die Patientensicherheit.

Sicherung der Unabhängigkeit der Referenzinstitutionen

Angesichts der Schlüsselrolle, die den Referenzinstitutionen in der gesetzlichen Überwachung der Qualitätssicherung zukommt, wäre es konsequent, deren Aufgaben wie bei der Akkreditierung einer einzelnen Behörde oder öffentlichen Körperschaft zu übertragen. Es wäre beispielsweise daran zu denken, dass die Landes-Ärztekammern als Körperschaften des öffentlichen Rechts oder im Auftrag der Bundesärztekammer einem nationalen Referenzinstitut die Durchführung der externen Qualitätssicherung einschließlich der Entwicklung von Referenzmethoden und Referenzmaterial übertragen. Solange entsprechendes nicht realisiert ist, ist unbedingt dafür Sorge zu tragen, dass die Ringversuchsveranstalter unabhängig von

Fremdinteressen und gemeinwohlkonform im Sinne des Regelgebers handeln.

Die Bundesärztekammer ist den Weg gegangen, bestimmte Anforderungen an die Referenzinstitutionen im Teil E der Rili-BÄK festzulegen, die sicherstellen sollen, dass diese unabhängig, d.h. unbeeinflusst von Fremdinteressen ihre Aufgabe wahrnehmen können. Bei der Bestellung von INSTAND e.V. und dem RfB als der Ringversuchsorganisation der DGKL (Deutsche Gesellschaft für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin e.V.) war das unproblematisch, weil beide medizinisch-wissenschaftlichen Gesellschaften die Durchführung der Ringversuche im Sinne der Rili-BÄK als originäre Satzungsziele verfolgen und zu den Initiatoren und maßgebenden Mitentwicklern der Rili-BÄK seit deren Anfängen in den 1970er-Jahren gehören. Sie sind außerdem satzungsgemäß gemeinnützig im Dienst von Wissenschaft und Forschung sowie der öffentlichen Gesundheitspflege.

Neben den von der Bundesärztekammer bestellten Referenzinstitutionen existieren jedoch eine Reihe von Ringversuchsanbietern, darunter kommerzielle Unternehmen, die aus unterschiedlichen Interessen Ringversuche anbieten, ohne vergleichbar qualifiziert zu sein, um die Funktion als Referenzinstitution unabhängig und gemeinwohlkonform ausüben zu können.

Im Medizinprodukterecht, wenn auch nicht die IVD betreffend, zogen mehrere „Skandale“ aufgrund des Einsatzes mangelhafter Medizinprodukte (Brustimplantate, Herzschrittmacher, Gelenkprothesen) große Aufmerksamkeit auf sich. Öffentliche Kritik entzündete sich u.a. an der Tatsache, dass mehrere Benannte Stellen bei den Zertifizierungen dieser Medizinprodukte im Wettbewerb miteinander stehen und damit auch nicht frei von wirtschaftlichen Interessen handeln können. Diese Beispiele zeigen, dass der Wettbewerb selbst unter mehreren, mit hoheitlichen Aufgaben betrauten Stellen mit konkurrierenden wirtschaftlichen Interessen eine Schwachstelle für den Patientenschutz bedeuten kann. Im Interesse der staatlichen Vorsorge für den Patientenschutz ist es daher von Vorteil, wenn die Anbieter von Ringversuchen für medizinische Untersuchungen nicht von kommerziellen Interessen privater Anbieter im Wettbewerb geleitet werden. Solange die Ringversuche für medizinische Untersuchungen nicht gesetzlich einer Behörde vorbehalten sind, erfüllen am ehesten die Referenzinstitutionen RfB und INSTAND als gemeinnützige Körperschaften, die die Umsetzung der Rili-BÄK als originäres Satzungsziel verfolgen, die Voraussetzungen, um in vollständiger Übereinstimmung mit dem öffentlichen Schutzinteresse für die Patienten zu handeln.

Anmerkungen

Interessenkonflikte

Die Autoren erklären, dass sie keine Interessenkonflikte in Zusammenhang mit diesem Artikel haben.

Literatur

1. Verordnung (EU) 2017/746 des europäischen Parlaments und des Rates vom 5. April 2017 über In-vitro-Diagnostika und zur Aufhebung der Richtlinie 98/79/EG und des Beschlusses 2010/227/EU der Kommission. Verfügbar unter: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/DE/TXT/PDF/?uri=CELEX:32017R0746&from=DE>
2. Vogeser M; AWMF-Sektion In vitro-Diagnostik (IVD). Gründung einer Sektion: In vitro-Diagnostik (IVD) in der AWMF. Ad-hoc-Kommission „Bewertung von Medizinprodukten“. Chancen und Risiken der neuen IVDR. Berlin; 20.09.2019. Verfügbar unter: https://gfhev.de/de/startseite_news/2019_09_20_Sektion_IVD_AWMF.pdf
3. Gesetz über Medizinprodukte (MPG). Verfügbar unter: <https://www.gesetze-im-internet.de/mpg>
4. Verordnung über Medizinprodukte (Medizinprodukte-Verordnung – MPV). Verfügbar unter: https://www.gesetze-im-internet.de/mpv_2002/
5. Verordnung (EU) 2017/745 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 5. April 2017 über Medizinprodukte, zur Änderung der Richtlinie 2001/83/EG, der Verordnung (EG) Nr. 178/2002 und der Verordnung (EG) Nr. 1223/2009 und zur Aufhebung der Richtlinien 90/385/EWG und 93/42/EWG des Rates (Text von Bedeutung für den EWR.). Verfügbar unter: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/DE/TXT/?uri=CELEX%3A32017R0745>
6. Richtlinie 98/79/EG des Europäischen Parlaments und des Rates vom 27. Oktober 1998 über In-vitro-Diagnostika. Verfügbar unter: <https://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=CONSLEG:1998L0079:20090807:DE:PDF>
7. Schäfer B. Schätzung des Verbands der Diagnostica-Industrie e.V. (VDGH) [Vortrag]. Mainz, 28.11.2018.
8. Schätzung des TÜV-Süd. Verfügbar unter: <https://www.tuev-sued.de/produktpruefung/branchen/medizinprodukte/marktzulassung-und-zertifizierung/eu-marktzugang/ivdr>
9. Verordnung über das Errichten, Betreiben und Anwenden von Medizinprodukten (Medizinprodukte-Betreiberverordnung – MPBetreibV). Verfügbar unter: <https://www.gesetze-im-internet.de/mpbetreibv/MPBetreibV.pdf>
10. Richtlinie der Bundesärztekammer zur Qualitätssicherung laboratoriumsmedizinischer Untersuchungen (Rili-BÄK). Verfügbar unter: https://www.bundesaerztekammer.de/fileadmin/user_upload/downloads/pdf-Ordner/RL/Rili-BAEK-Laboratoriumsmedizin.pdf

Korrespondenzadresse:

Prof. Dr. med. Heinrich Patscheke
Maximilianstr. 6, 76133 Karlsruhe, Deutschland
patscheke-karlsruhe@t-online.de

Bitte zitieren als

Patscheke H, Hallbach J, Hunfeld KP. Stellung der In-Vitro-Diagnostika im Medizinprodukterecht – Rolle der Ringversuche und Referenzinstitutionen für die Patientensicherheit. *GMS Z Forder Qualitatssich Med Lab.* 2019;10:Doc04.
DOI: 10.3205/lab000035, URN: urn:nbn:de:0183-lab0000351

Artikel online frei zugänglich unter

<https://www.egms.de/en/journals/lab/2019-10/lab000035.shtml>

Veröffentlicht: 03.12.2019

Copyright

©2019 Patscheke et al. Dieser Artikel ist ein Open-Access-Artikel und steht unter den Lizenzbedingungen der Creative Commons Attribution 4.0 License (Namensnennung). Lizenz-Angaben siehe <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.