

Die Pathologie im Rahmen des europäischen und nationalen Medizinprodukterechts: Betrieb, Anwendung und Eigenherstellung von In-vitro-Diagnostika

Zusammenfassung

Institute und Praxen für Pathologie fungieren als Betreiber, Anwender und Eigenhersteller von *In-vitro*-Diagnostika und unterliegen funktionsabhängig nationalen und europäischen Regularien. Durch das Inkrafttreten der EU-Verordnung über Medizinprodukte (Verordnung (EU) 2017/745, MDR) und der EU-Verordnung über *In-vitro*-Diagnostika (Verordnung (EU) 2017/746, IVDR) ergab sich ein regulatorischer Anpassungsbedarf im deutschen Medizinprodukterecht. Damit wurde ein neuer Rechtsrahmen geschaffen, in dem sich Institute und Praxen für Pathologie je nach ihrer Funktion als Anwender, Betreiber oder Eigenhersteller von *In-vitro*-Diagnostika bewegen. Diese Zusammenstellung der aktuellen Rechtslage stellt eine Momentaufnahme dar und bietet einen aktuellen Überblick über die Landschaft des Medizinprodukterechts.

Schlüsselwörter: IVDR, Qualitätsmanagement, Gesetzgebung, regulatorische Anforderungen, Gesetze und Verordnungen, In-vitro-Diagnostika (IVD)

Andy Kahles¹
Hannah Goldschmid¹
Anna-Lena Volckmar¹
Daniel Kazdal¹
Ulrich M. Gassner²
Michael Vogeser³
Monika Brüggemann⁴
Karl-Friedrich Bürrig⁵
Vanessa Kääb-Sanyal⁵
**Christa
Flechtenmacher¹**
Peter Schirmacher¹
Albrecht Stenzinger¹

¹ Pathologisches Institut,
Universitätsklinikum
Heidelberg, Deutschland

² Juristische Fakultät,
Universität Augsburg,
Deutschland

³ Institut für
Laboratoriumsmedizin, LMU
Klinikum, LMU München,
Deutschland

⁴ Klinik für Innere Medizin II,
Sektion für Hämatologische
Spezialdiagnostik,
Universitätsklinikum
Schleswig-Holstein, Kiel,
Deutschland

⁵ Berufsverband Deutscher
Pathologinnen und
Pathologen e.V., Berlin,
Deutschland

Einleitung – die Pathologie im Rahmen des Medizinprodukterechts

Durch die Einführung der *In-vitro*-Diagnostika-Verordnung (Verordnung (EU) 2017/746, IVDR) und der Medizinprodukteverordnung (Verordnung (EU) 2017/745, MDR) ergab sich im deutschen Medizinprodukterecht der Bedarf einer regulatorischen Anpassung. Somit wurde ein neuer europäischer und nationaler Rechtsrahmen geschaffen, in dem sich Institute für Pathologie bewegen. Mit diesem Artikel möchten wir einen Überblick über die Landschaft des Medizinprodukterechts geben, die Pathologie darin verorten und eine Orientierungshilfe für die Praxis geben. In der Pathologie führen ärztlich verantwortete Prozessketten in der Analytik zu einem validen Befund, der eine Diagnose und eine bestmögliche Krankenversorgung ermöglicht (Abbildung 1a). Bei jedem Glied in der Prozesskette können dabei verschiedenartige *In-vitro*-Diagnostika (IVD) einzeln oder in Kombination miteinander zum Einsatz kommen. *In-vitro*-Diagnostika sind gemäß der definierten Begriffsbestimmungen innerhalb der beiden Verordnungen (EU) 2017/746 (IVDR) und (EU) 2017/745 (MDR) eine Teilmenge der Medizinprodukte und unterliegen folglich dem europäischen und nationalen Medizinprodukterecht (Abbildung 1b + c, Begriffsbestimmungen siehe Tabelle 1) [17], [18]. Hiervon ausgenommen und abzugrenzen sind Produkte des allgemeinen Laborgebrauchs, für die der Hersteller keine spezifische medizinische Zweckbestimmung erklärt [26]. Diese sind aber ebenfalls essenzieller Bestandteil in der Prozesskette zur optimalen Diagnosefindung.

Institute und Praxen für Pathologie agieren aus juristischer Sicht als *Betreiber* und *Anwender* von *In-vitro*-Diagnostika (Begriffsbestimmung ‚*Betreiber*‘ und ‚*Anwender*‘ siehe Tabelle 1). Bringt der Hersteller auf einem IVD eine CE-Kennzeichnung an, erklärt er damit die Konformität mit geltendem europäischem Recht. Je nach Risikoklasse seines IVD-Produktes darf der Hersteller das CE-Kennzeichen erst nach erfolgreicher Prüfung durch eine privatwirtschaftlich agierende Konformitätsbewertungsstelle (sogenannte „Benannte Stelle“) anbringen. Die CE-Kennzeichnung ist Voraussetzung für das Inverkehrbringen auf dem europäischen Markt. Setzen Institute und Praxen für Pathologie IVD zur Diagnosefindung ein, die diese CE-Kennzeichnung nicht aufweisen (z.B. *Research-use-only*(RUO)-Produkte oder selbst entwickelte Produkte) oder setzen sie IVDR-konforme IVD (CE-IVD) außerhalb ihrer vom Hersteller gegebenen Zweckbestimmung oder abweichend ihrer Gebrauchsanweisung ein, werden sie selbst zum (*Eigen*-)Hersteller sogenannter *In-house-in-vitro*-Diagnostika (IH-IVD) und übernehmen einige Herstellerpflichten gemäß Artikel 5 (5) der IVDR [25], [26], [30], [31] (Begriffsbestimmung ‚*Hersteller*‘ siehe Tabelle 1). Dieses Vorgehen ist vom Verordnungsgeber ausdrücklich erlaubt und erwünscht. In Erwägungsgrund 29 der Präambel der IVDR wird die besondere Bedeutung von Gesundheitseinrichtungen und den von ihnen selbst entwi-

ckelten IVD hervorgehoben. Mit der Konkretisierung des Erwägungsgrunds durch Artikel 5 (5) der IVDR erkennt der Unionsgesetzgeber den Nutzen und die Notwendigkeit von IH-IVDs an und ermöglicht deren Einsatz für eine optimale Patientenversorgung [26] (siehe auch Steckbrief IVDR in Tabelle 2).

Institute und Praxen für Pathologie können folglich multifunktional als Betreiber und/oder Anwender, aber auch als Eigenhersteller von IVD tätig sein. Das europäische und nationale Medizinprodukterecht gibt hierfür einen Rechtsrahmen vor, innerhalb dessen sich Institute für Pathologie und deren Beschäftigte in Abhängigkeit ihrer jeweiligen Funktion bewegen.

Anpassungen im Medizinprodukterecht durch die Einführung der MDR und IVDR

Durch die Einführung der beiden EU-Verordnungen IVDR und MDR sollen unionsweit harmonisierte Rahmenbedingungen geschaffen werden, um ein hohes Maß an Gesundheitsschutz für Patienten und Anwender zu gewährleisten. Gleichzeitig soll ein reibungslos funktionierender Binnenmarkt für Medizinprodukte und *In-vitro*-Diagnostika sichergestellt werden (Steckbriefe IVDR und MDR siehe Tabelle 2 und Tabelle 3) [25]. EU-Verordnungen sind verbindliche Rechtsakte, die mit ihrem Geltungsbeginn unmittelbar und einheitlich in allen Unionsstaaten gelten, ohne dass sie in nationales Recht umgesetzt werden müssen. Dennoch sind im nationalen Medizinprodukterecht umfangreiche Anpassungen erforderlich und auch erlaubt, um beispielsweise Zuständigkeiten, Überwachungsmaßnahmen, Strafen und nationale Anforderungen, die allerdings nicht im Widerspruch zu den EU-Verordnungen stehen dürfen, festzulegen (Abbildung 2). Die Anpassung des nationalen Medizinprodukterechts an die neuen EU-Verordnungen wird durch das Medizinprodukte-EU-Anpassungsgesetz (MPEUAnpG) umgesetzt [21]. Darin enthalten ist das Medizinprodukterecht-Durchführungsgesetz (MPDG, Artikel 1 im MPEUAnpG), welches das bisherige Medizinproduktegesetz (MPG) ersetzt (Abbildung 2). Im Unterschied zum abgelösten MPG handelt es sich beim neuen MPDG um ein Begleitgesetz, das die beiden EU-Verordnungen MDR und IVDR um nationale Vorgaben ergänzt.

MPDG – das Medizinprodukterecht-Durchführungsgesetz

Mit dem „Gesetz zur Durchführung unionsrechtlicher Vorschriften betreffend Medizinprodukte (Medizinprodukterecht-Durchführungsgesetz, MPDG)“ [22] wird das nationale Medizinprodukterecht an die neuen unionsrechtlichen Vorschriften angepasst und das bisherige Medizinproduktegesetz (MPG) abgelöst (Abbildung 2, Steckbrief MPDG siehe Tabelle 4). Das MPDG gilt auch für Produkte im Anwendungsbereich der IVDR und gilt somit auch für

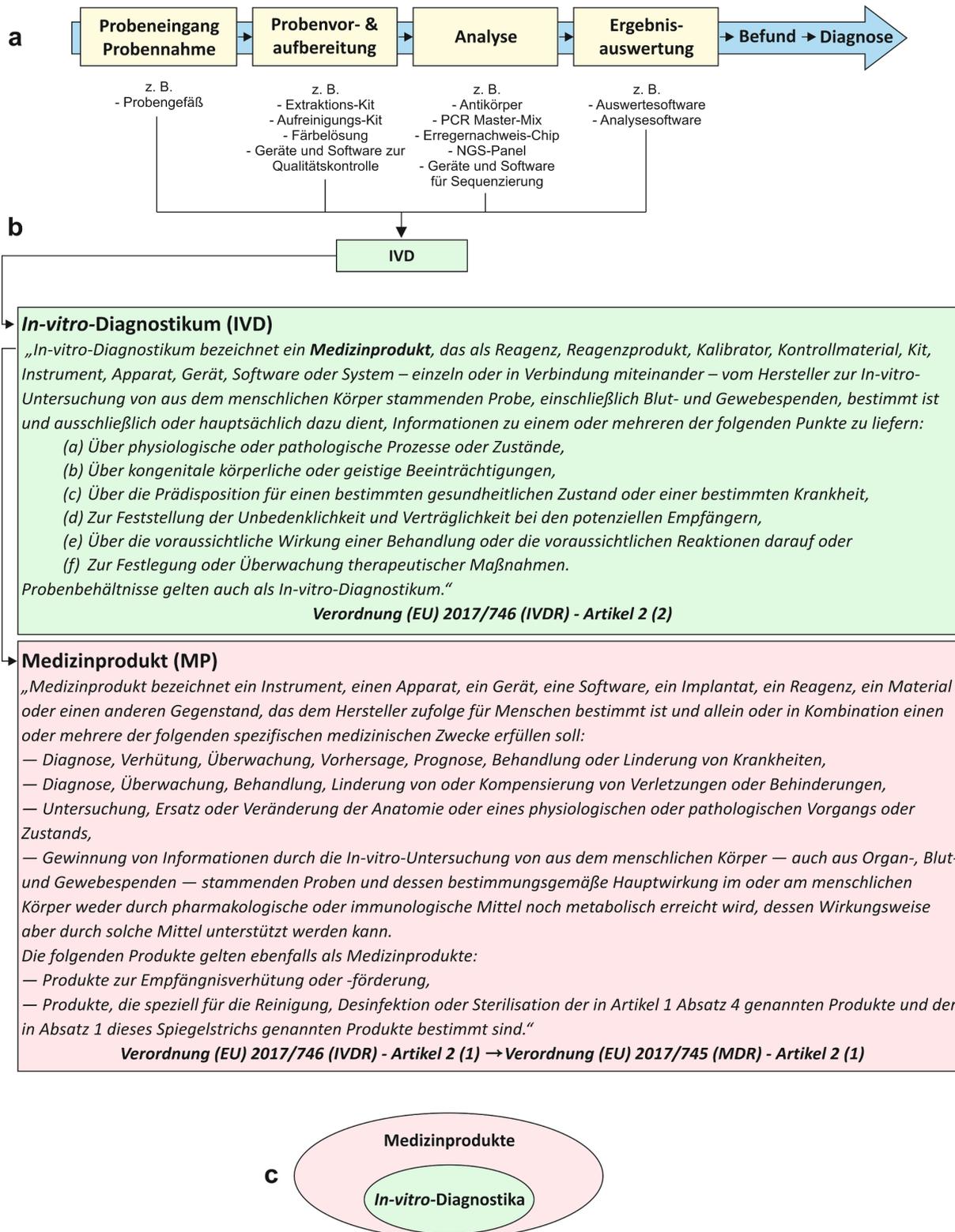


Abbildung 1

- a: In der Pathologie führen ärztlich verantwortete Prozessketten in der Analytik zu einem validen Befund und somit zu einer Diagnose und einer optimalen Krankenversorgung.
- b: Begriffsbestimmungen ‚In-vitro-Diagnostikum‘ und ‚Medizinprodukt‘ laut den beiden Verordnungen (EU) 2017/745 (MDR) [18] und 2017/746 (IVDR) [17]
- c: In-vitro-Diagnostika sind nach den Begriffsbestimmungen der IVDR und MDR eine Teilmenge der Medizinprodukte.

Tabelle 1: Begriffsbestimmungen mit den einschlägigen Rechtsgrundlagen (alphabetisch sortiert). Faltungen innerhalb der Definition wurden zur Hervorhebung eingefügt und sind nicht Bestandteil des jeweiligen Originaltextes.

Begriff	Definition	Verweis
Anwender	„Anwender bezeichnet jeden Angehörigen der Gesundheitsberufe oder Laien, der ein Produkt anwendet.“	IVDR [17] Artikel 2 (30)
	„Anwender ist, wer ein Medizinprodukt im Anwendungsbereich dieser Verordnung [Anm.: MPBetreibV] am Patienten einsetzt.“	MPBetreibV [32] § 2 (3)
Betreiber	„Betreiber eines Medizinproduktes ist jede natürliche oder juristische Person, die für den Betrieb der Gesundheitseinrichtung verantwortlich ist, in der das Medizinprodukt durch dessen Beschäftigte betrieben oder angewendet wird. Abweichend von Satz 1 ist Betreiber eines Medizinproduktes, das im Besitz eines Angehörigen der Heilberufe oder des Heilgewerbes ist und von diesem zur Verwendung in eine Gesundheitseinrichtung mitgebracht wird, der betreffende Angehörige des Heilberufs oder des Heilgewerbes. Als Betreiber gilt auch, wer außerhalb von Gesundheitseinrichtungen in seinem Betrieb oder seiner Einrichtung oder im öffentlichen Raum Medizinprodukte zur Anwendung bereithält.“	MPBetreibV [32] § 2 (2)
Bereitstellung auf dem Markt	„Bereitstellung auf dem Markt bezeichnet jede entgeltliche oder unentgeltliche Abgabe eines Produkts, mit Ausnahme von Produkten für Leistungsstudien, zum Vertrieb, zum Verbrauch oder zur Verwendung auf dem Unionsmarkt im Rahmen einer gewerblichen Tätigkeit.“	IVDR [17] Artikel 2 (20)
Gesundheitseinrichtung	„Gesundheitseinrichtung bezeichnet eine Organisation, deren Hauptzweck in der Versorgung oder Behandlung von Patienten oder der Förderung der öffentlichen Gesundheit besteht.“	IVDR [17] Artikel 2 (29)
Hersteller	„Hersteller bezeichnet eine natürliche oder juristische Person, die ein Produkt herstellt oder als neu aufbereitet bzw. entwickeln, herstellen oder als neu aufbereiten lässt und dieses Produkt unter ihrem eigenen Namen oder ihrer eigenen Marke vermarktet.“	IVDR [17] Artikel 2 (23)
In-vitro-Diagnostikum	Siehe Abbildung 1	IVDR [17] Artikel 2 (2)
Inbetriebnahme	„Inbetriebnahme bezeichnet den Zeitpunkt, zu dem ein Produkt, mit Ausnahme von Produkten für Leistungsstudien, dem Endanwender als ein Erzeugnis zur Verfügung gestellt wird, das erstmalig als gebrauchsfertiges Produkt entsprechend seiner Zweckbestimmung auf dem Unionsmarkt verwendet werden kann.“	IVDR [17] Artikel 2 (22)
Medizinprodukt	Siehe Abbildung 1	IVDR [17] Artikel 2 (1), MDR [18] Artikel 2 (1)
Mutmaßliches schwerwiegendes Vorkommnis	„Ergänzend zu Artikel 2 der Verordnung (EU) 2017/745 und Artikel 2 der Verordnung (EU) 2017/746 bezeichnet im Sinne dieser Rechtsverordnung der Ausdruck „mutmaßliches schwerwiegendes Vorkommnis“ ein Vorkommnis, bei dem nicht ausgeschlossen ist, dass es auf einer unerwünschten Nebenwirkung eines Produktes, auf einer Fehlfunktion, einer Verschlechterung der Eigenschaften oder der Leistung eines Produktes, einschließlich Anwendungsfehlern aufgrund ergonomischer Merkmale oder einer Unzulänglichkeit der vom Hersteller bereitgestellten Informationen beruht und das direkt oder indirekt eine der nachstehenden Folgen hatte oder hätte haben können: 1. den Tod eines Patienten, Anwenders oder einer anderen Person, 2. die vorübergehende oder dauerhafte schwerwiegende Verschlechterung des Gesundheitszustands eines Patienten, Anwenders oder einer anderen Person oder 3. eine schwerwiegende Gefahr für die öffentliche Gesundheit.“	MPAMIV [33] § 2
Produkt	„Für die Zwecke dieser Verordnung (Anm.: IVDR) werden In-vitro-Diagnostika und Zubehör für In-vitro-Diagnostika im Folgenden als „Produkte“ bezeichnet.“	IVDR [17] Artikel 1 (2)
Wirtschaftsakteur	„Wirtschaftsakteur bezeichnet einen Hersteller, einen Bevollmächtigten, einen Importeur oder einen Händler.“	IVDR [17] Artikel 2 (28)
Zubehör eines In-vitro-Diagnostikums	„Zubehör eines In-vitro-Diagnostikums bezeichnet einen Gegenstand, der zwar an sich kein In-vitro-Diagnostikum ist, aber vom Hersteller dazu bestimmt ist, zusammen mit einem oder mehreren bestimmten In-vitro-Diagnostika verwendet zu werden, und der speziell dessen/ deren Verwendung gemäß seiner/ihrer Zweckbestimmung(en) ermöglicht oder mit dem die medizinische Funktion des In-vitro-Diagnostikums/der In-vitro-Diagnostika im Hinblick auf dessen/deren Zweckbestimmung(en) gezielt und unmittelbar unterstützt werden soll.“	IVDR [17] Artikel 2 (4)
Zweckbestimmung	„Zweckbestimmung bezeichnet die Verwendung, für die ein Produkt entsprechend den Angaben des Herstellers auf der Kennzeichnung, in der Gebrauchsanweisung oder dem Werbe- oder Verkaufsmaterial bzw. den Werbe- oder Verkaufsangaben oder seinen Angaben bei der Leistungsbewertung bestimmt ist.“	IVDR [17] Artikel 2 (12)

Tabelle 2: Steckbrief Verordnung (EU) 2017/746 IVDR

IVDR [17] Verordnung (EU) 2017/746 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 5. April 2017 über <i>In-vitro</i> -Diagnostika und zur Aufhebung der Richtlinie 98/79/EG und des Beschlusses 2010/227/EU der Kommission (Text von Bedeutung für den EWR)	
Zielgruppe/ Geltungsbereich	Die IVDR gilt für die Herstellung, die Bereitstellung auf dem Markt, das Inverkehrbringen und die Inbetriebnahme von IVDs gemäß den Begriffsdefinitionen innerhalb der IVDR (siehe Tabelle 1). Sie gilt somit sowohl für Wirtschaftsakteure als auch für Gesundheitseinrichtungen, allerdings in unterschiedlichem Maße.
Ziel	Gewährleistung eines hohen Niveaus an Sicherheit und Gesundheitsschutz für Patienten und Anwender durch die Festlegung von EU-weiten einheitlichen Regeln für das Inverkehrbringen, die Bereitstellung auf dem Markt und die Inbetriebnahme von IVDs.
Bezug zur Pathologie	Institute und Praxen für Pathologie sind Betreiber und Anwender von IVDs. Darüber hinaus sind sie Eigenhersteller von <i>In-house-in-vitro</i> -Diagnostika (IH-IVD) im Sinne von Artikel 5 (5).
Relevante Inhalte für Institute und Praxen für Pathologie (ausgewählte Beispiele)	<ul style="list-style-type: none"> • Artikel 5 (5) erlaubt die Eigenherstellung und Verwendung von IH-IVD und stellt dafür mehrere Bedingungen [24], [25]. Sofern diese Bedingungen erfüllt sind, gelten die restlichen Anforderungen der IVDR nicht. • Dokument MDCG-2023-1 enthält Leitlinien für die Anforderungen aus Artikel 5 (5) [26].

Tabelle 3: Steckbrief Verordnung (EU) 2017/745 MDR

MDR [18] 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)	
Zielgruppe/ Geltungsbereich	Die MDR gilt für die Herstellung, die Bereitstellung auf dem Markt, das Inverkehrbringen und die Inbetriebnahme von Medizinprodukten gemäß den Definitionen innerhalb der MDR (siehe Tabelle 1). Sie gilt somit sowohl für Wirtschaftsakteure als auch für Gesundheitseinrichtungen, allerdings in unterschiedlichem Maße.
Ziel	Gewährleistung eines hohen Niveaus an Sicherheit und Gesundheitsschutz für Patienten und Anwender durch die Festlegung von EU-weiten einheitlichen Regeln für das Inverkehrbringen, die Bereitstellung auf dem Markt und die Inbetriebnahme von Medizinprodukten.
Bezug zur Pathologie	<ul style="list-style-type: none"> • Kein direkter Bezug zur Pathologie • Institute und Praxen für Pathologie sind Betreiber und Anwender von „<i>In-vitro</i>-Diagnostika“, die zwar per Definition der IVDR „Medizinprodukte“ sind. Hierfür gibt es mit der IVDR jedoch eine eigenständige Verordnung, sodass die Pathologie nicht im Geltungsbereich der MDR liegt.
Relevante Inhalte für Institute und Praxen für Pathologie	Keine

Institute und Praxen für Pathologie, die als Eigenhersteller, Betreiber und Anwender von IVD agieren können (Abbildung 3). Das MPDG regelt die Straf- und Bußgeldvorschriften bei Verstößen gegen die IVDR und gegen das MPDG. Institute und Praxen für Pathologie unterliegen der allgemeinen Marktüberwachung durch die zuständigen Aufsichtsbehörden (Kapitel 5, § 77). Sie dürfen nur mängelfreie IVD betreiben und anwenden, um Patienten, Anwender und mögliche Dritte nicht zu gefährden (§ 11, Satz 1). Darüber hinaus müssen sie die Medizinprodukte-Betreiberverordnung (MPBetreibV) einhalten (§ 11, Satz 2). Die Pflichten für Institute für Pathologie als Betreiber und Anwender von IVDs sind daher primär in der MPBetreibV festgelegt.

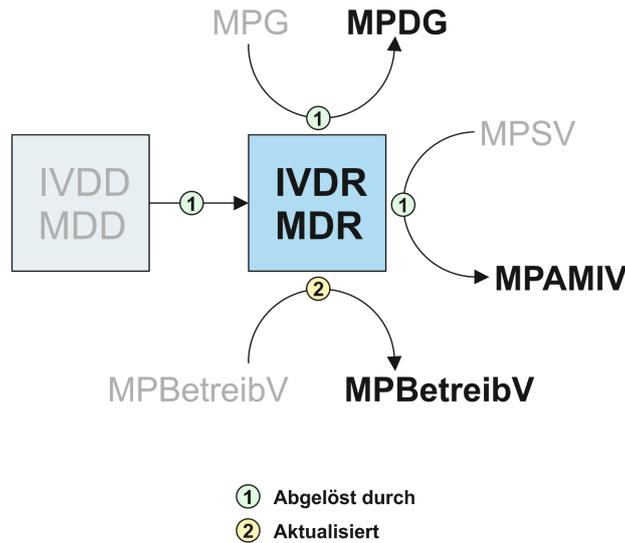
MPBetreibV – die Medizinprodukte-Betreiberverordnung

Die „Verordnung über das Errichten, Betreiben und Anwenden von Medizinprodukten (Medizinprodukte-Betreiberverordnung, MPBetreibV)“ war bereits seit 1998 eine nationale Rechtsverordnung zum Medizinproduktegesetz (MPG). Da das MPG auf Grundlage des MPEUAnpG durch das MPDG ersetzt wurde, wurde auch die MPBetreibV

überarbeitet [32], zuletzt im April 2021. Aktuell sieht ein Referentenentwurf des Bundesgesundheitsministeriums eine mögliche geplante Änderung der MPBetreibV vor [10].

Die MPBetreibV setzt § 11 des MPDG in Verbindung mit § 88 Abs. 1 Satz 1 Nr. 6 a), b) und c) um. Sie gilt für das Betreiben und Anwenden von Medizinprodukten und *In-vitro*-Diagnostika, einschließlich der damit zusammenhängenden Tätigkeiten, wie z.B. der Einrichtung, der Instandhaltungsmaßnahmen und regelmäßigen Prüfungen und beschreibt die dafür geltenden Betreiber- und Anwenderpflichten (Steckbrief MPBetreibV siehe Tabelle 5).

Die MPBetreibV legt fest, wie Einrichtungen, welche laboratoriumsmedizinische Untersuchungen durchführen, als Betreiber von IVDs zu verfahren haben, um eine sichere und ordnungsgemäße Anwendung zu gewährleisten. Dazu legt die MPBetreibV sowohl Betreiber- als auch Anwenderpflichten fest, die für Institute und Praxen für Pathologie und deren Personal relevant sind. Ziel ist es, eine sichere und ordnungsgemäße Anwendung von Medizinprodukten innerhalb der Gesundheitseinrichtung sicherzustellen. Medizinprodukte, und damit auch IVDs, dürfen nur entsprechend der Zweckbestimmung und nur durch kompetentes und entsprechend eingewiesenes



IVDD	Richtlinie 98/79/EG des Europäischen Parlaments und des Rates vom 27. Oktober 1998 über In-vitro-Diagnostika
↓	
IVDR	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 (Text von Bedeutung für den EWR.)

MDD	Richtlinie 93/42/EWG des Rates vom 14. Juni 1993 über Medizinprodukte
↓	
MDR	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.)

MPG	Gesetz über Medizinprodukte (Medizinproduktegesetz - MPG)
↓	
MPDG	Gesetz zur Durchführung unionsrechtlicher Vorschriften betreffend Medizinprodukte (Medizinprodukte-Durchführungsgesetz - MPDG)

MPBetreibV	Verordnung über das Errichten, Betreiben und Anwenden von Medizinprodukten (Medizinprodukte-Betreiberverordnung - MPBetreibV)

MPSV	Verordnung über die Erfassung, Bewertung und Abwehr von Risiken bei Medizinprodukten (Medizinprodukte-Sicherheitsplanverordnung - MPSV)
↓	
MPAMIV	Verordnung über die Meldung von mutmaßlichen schwerwiegenden Vorkommnissen bei Medizinprodukten sowie zum Informationsaustausch der zuständigen Behörden (Medizinprodukte-Anmelderverordnung - MPAMIV)

Abbildung 2: Durch das Inkrafttreten der Medizinprodukteverordnung (Verordnung (EU) 2017/745, MDR) und der In-vitro-Diagnostika-Verordnung (Verordnung (EU) 2017/746, IVDR) ergab sich ein regulatorischer Anpassungsbedarf im deutschen Medizinprodukterecht. Dargestellt sind die für Institute und Praxen für Pathologie relevanten Änderungen für das Betreiben, für die Anwendung und für die Eigenherstellung von In-vitro-Diagnostika.

Personal angewendet werden (§ 4, § 5). Eine Ausnahme hiervon – die mögliche Anwendung abweichend von der Zweckbestimmung des Herstellers – zeigt die IVDR auf. Gesundheitseinrichtungen dürfen von der Zweckbestimmung des Herstellers abweichen, um auf die spezifischen Bedürfnisse von Patientenzielgruppen eingehen zu können, sofern sie alle Bedingungen des Artikels 5 (5) der IVDR einhalten. Sie definieren und dokumentieren somit eine neue Zweckbestimmung. Dafür müssen sie auch einige der in der IVDR geregelten Herstellerpflichten

übernehmen, indem sie z.B. die Konformität mit den allgemeinen Sicherheits- und Leistungsanforderungen aus Anhang I der IVDR sicherstellen (Artikel 5 (5), Satz 1) [24], [25]. Um hier die MPBetreibV besser mit der IVDR zu harmonisieren, sieht der Referentenentwurf des Bundesgesundheitsministerium zur Änderung der MPBetreibV eine Aufhebung des § 4 Absatz 1 vor, sodass der Einsatz von Medizinprodukten entsprechend der Zweckbestimmung auch gemäß MPBetreibV dann nicht mehr geboten sein wird [10].

Tabelle 4: Steckbrief Medizinproduktrecht-Durchführungsgesetz (MPDG)

MPDG [22] Gesetz zur Durchführung unionsrechtlicher Vorschriften betreffend Medizinprodukte (Medizinproduktrecht-Durchführungsgesetz)	
Zielgruppe/ Geltungsbereich	Das MPDG ist anzuwenden auf Produkte im Anwendungsbereich der MDR und der IVDR.
Ziel	Das MPDG regelt die technischen und medizinischen Anforderungen für das Inverkehrbringen und die Inbetriebnahme von Medizinprodukten. Sie dient der Durchführung der MDR und IVDR ergänzt die beiden Verordnungen um nationale Vorgaben.
Bezug zur Pathologie	Institute und Praxen für Pathologie sind Gesundheitseinrichtungen gemäß Definition der IVDR (siehe Tabelle 1). Sie sind Eigenhersteller von IH-IVDs, Betreiber und Anwender von CE-IVDs und IH-IVDs und unterliegen somit der IVDR und damit dem nationalen MPDG.
Relevante Inhalte für Institute und Praxen für Pathologie (ausgewählte Beispiele)	<ul style="list-style-type: none"> • Institute und Praxen für Pathologie dürfen nur IVD betreiben und anwenden, die mängelfrei sind (§ 11). • Regelung von Strafen wie Freiheitsstrafen und Bußgelder (Kapitel 9) • IVDs dürfen nur nach MPBetreibV betrieben und angewendet werden (§ 11). • Institute und Praxen für Pathologie unterliegen der allgemeinen Marktüberwachung durch die zuständigen Aufsichtsbehörden (Kapitel 5, § 77). • Ermächtigung des Bundesministeriums für Gesundheit, den Artikel 5 Absatz 5 Buchstabe g der IVDR auf Produkte der Klassen A, B und C auszuweiten

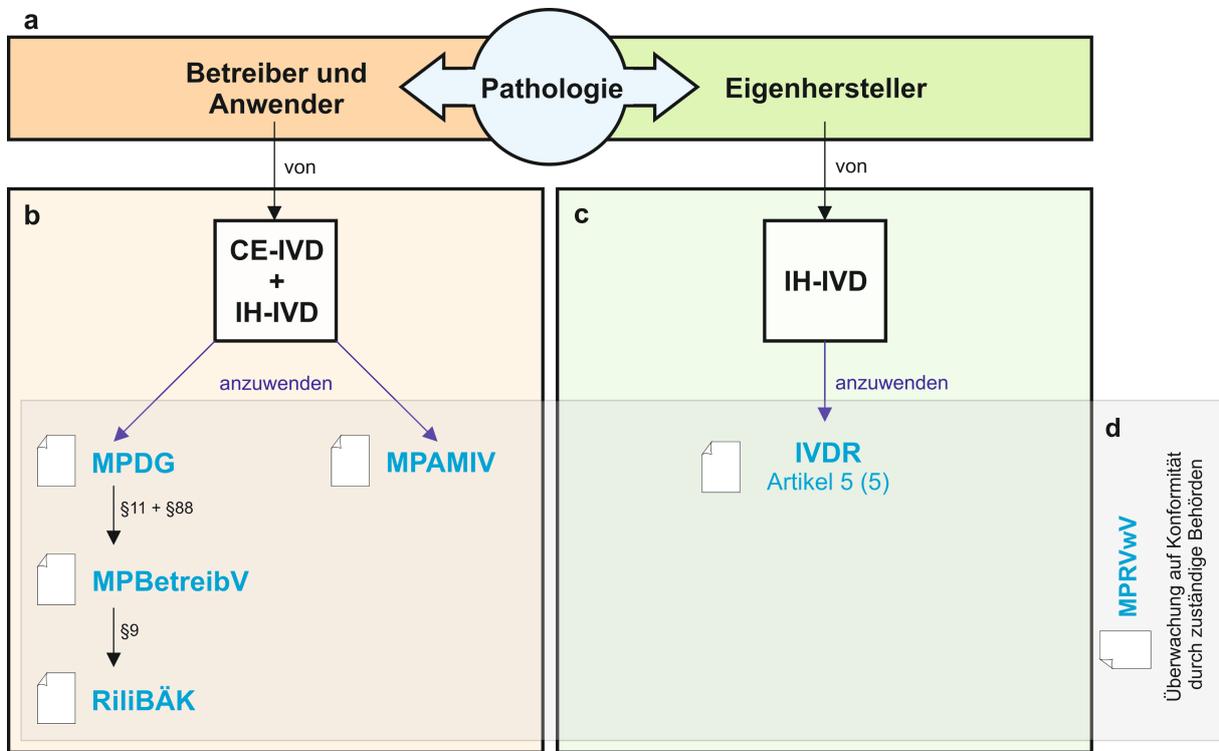


Abbildung 3

a: Institute und Praxen für Pathologie agieren als Betreiber, Anwender und Eigenhersteller von *In-vitro*-Diagnostika und müssen je nach Funktion die entsprechenden gesetzlichen Anforderungen erfüllen.

b: Rechtsrahmen als Betreiber und Anwender von *In-vitro*-Diagnostika

c: Rechtsrahmen als Eigenhersteller von *In-vitro*-Diagnostika

d: Überwachung auf Konformität mit dem Medizinproduktrecht durch zuständige Behörden gemäß MPRVwV

Davon unabhängig dürfen alle IVDs nur dann angewandt werden, wenn die Mängelfreiheit und Funktionsfähigkeit vor Anwendung gewährleistet werden kann (§ 4), z.B. durch Überprüfung von Verfallsdaten und der Prüfung von Instandhaltungsmaßnahmen vor dem Einsatz und durch Funktionskontrollen. Instandhaltungsmaßnahmen, wie Inspektionen und Wartungen, und Funktionstestungen müssen regelmäßig und fortwährend und unter Berücksichtigung der Herstellerangaben durchgeführt werden.

Gesundheitseinrichtungen mit regelmäßig mehr als 20 Beschäftigten müssen einen Beauftragten für Medizinproduktesicherheit benennen, der über eine Funktions-E-Mail-Adresse auf der Internetseite als zentrale Stelle innerhalb der Gesundheitseinrichtung als Kontaktperson, z.B. für Behörden oder für Meldungen von Risiken und Vorkommnissen, kontaktiert werden kann (§ 6). Der Beauftragte für Medizinproduktesicherheit koordiniert dabei auch die internen Prozesse zur Erfüllung der Meldepflicht

Tabelle 5: Steckbrief Medizinprodukte-Betreiberverordnung (MPBetreibV)

MPBetreibV [32] Verordnung über das Errichten, Betreiben und Anwenden von Medizinprodukten (Medizinprodukte-Betreiberverordnung)	
Zielgruppe/ Geltungsbereich	Die MPBetreibV gilt für das Betreiben und Anwenden von Medizinprodukten und IVDs einschließlich der damit zusammenhängenden Tätigkeiten (Einrichtung, Instandhaltungsmaßnahmen, Aufbereitung, Prüfung).
Ziel	Die MPBetreibV regelt die Aufgaben und Pflichten von Betreibern und Anwendern von Medizinprodukten und IVDs mit dem Ziel, die gesetzlichen Anforderungen des MPDG genauer zu formulieren. Damit soll die Sicherheit der Patienten durch die Leistungsfähigkeit und Wirksamkeit der Produkte sichergestellt werden.
Bezug zur Pathologie	Institute und Praxen für Pathologie sind Betreiber und Anwender von IVDs.
Relevante Inhalte für Institute und Praxen für Pathologie (ausgewählte Beispiele)	<ul style="list-style-type: none"> • In der MPBetreibV wird beschrieben, wie Institute und Praxen für Pathologie als Betreiber von IVDs für eine sichere und ordnungsgemäße Anwendung zu sorgen haben. Beispielsweise durch: <ul style="list-style-type: none"> ○ Pflicht zum Führen eines Medizinproduktebuchs (§ 9) und eines Bestandsverzeichnisses (§ 13) ○ Instandhaltungsmaßnahmen (§ 7), sicherheitstechnische (STK) (§ 11) und messtechnische Kontrollen (MTK) (§ 14) ○ Anwendung nur von kompetentem, eigewiesenem Personal (§ 4 Abs. 2 + 3) • Anwenderpflichten: <ul style="list-style-type: none"> ○ Anwendung nur entsprechend der Zweckbestimmung (§ 4 Abs. 1) ○ Anwendung nur bei Mängelfreiheit (§ 4 Abs. 6) • Gesundheitseinrichtungen mit mehr als 20 Mitarbeitenden müssen eine/n Beauftragte/n für Medizinproduktesicherheit benennen (§ 6 Abs. 1). <ul style="list-style-type: none"> ○ Kontaktperson nach außen (Funktions-E-Mail-Adresse muss zur Kontaktaufnahme eingerichtet sein) ○ Koordinierung interner Prozesse zur Erfüllung der Meldepflicht ○ Koordinierung und Umsetzung von Korrekturmaßnahmen • Institute und Praxen für Pathologie können ein Qualitätssicherungssystem nach RiliBÄK (Teil A) einrichten, um MPBetreibV-konform zu sein (§ 9 Abs. 1). • Die Überprüfung der Einhaltung der MPBetreibV liegt in der Verantwortung der Länder und ihrer Behörden.

gemäß Medizinprodukte-Anwendermelde- und Informationsverordnung (MPAMIV, siehe weiter unten).

Die MPBetreibV verpflichtet Einrichtungen, die laboratoriumsmedizinische Untersuchungen durchführen, dazu, vor Aufnahme der Tätigkeiten ein Qualitätssicherungssystem zur „Aufrechterhaltung der erforderlichen Qualität, Sicherheit und Leistung bei der Anwendung von *In-vitro*-Diagnostika sowie zur Sicherstellung der Zuverlässigkeit der damit erzielten Ergebnisse einzurichten“ (§ 9 (1), Satz 1). Eine ordnungsgemäße Qualitätssicherung wird angenommen, wenn Teil A der Richtlinie der Bundesärztekammer zur Qualitätssicherung laboratoriumsmedizinischer Untersuchungen (RiliBÄK) beachtet wird (§ 9 (1), Satz 2).

RiliBÄK – die Richtlinie der Bundesärztekammer zur Qualitätssicherung laboratoriumsmedizinischer Untersuchungen

Die Anwendung der „Richtlinie der Bundesärztekammer zur Qualitätssicherung laboratoriumsmedizinischer Untersuchungen“ (RiliBÄK) ist seit 2001 in der MPBetreibV festgeschrieben. Am 30. Mai 2023 ist im Deutschen Ärzteblatt die aktuelle Version der RiliBÄK erschienen [5]. Sie ist als Kammer-Richtlinie weder Gesetz noch Verordnung; Ärztinnen und Ärzte sind jedoch gemäß § 5 der (Muster-)Berufsordnung für die in Deutschland tätigen Ärztinnen und Ärzte (MBO-Ä 1997) verpflichtet, an den von der Bundesärztekammer eingeführten Qualitätssicherungsmaßnahmen teilzunehmen [4]. Auch ist die Beach-

tung der RiliBÄK wegen der Vermutungswirkung in § 9 der MPBetreibV angeraten: Ihre Anwendung erfüllt die Forderung der MPBetreibV an ein geeignetes Qualitätssicherungssystem beim Betreiben und bei der Anwendung von IVDs. Abweichendes Handeln bedarf einer besonderen Begründung [4].

Ziel der Richtlinie ist es, die Qualität laboratoriumsmedizinischer Untersuchungen zu sichern, kontinuierlich zu verbessern und Risiken für Patienten und Anwender so gering wie möglich zu halten (Steckbrief RiliBÄK siehe Tabelle 6) [7]. Dieses Ziel soll durch die Festlegung grundsätzlicher Anforderungen an die Struktur- und Prozessqualität laboratoriumsmedizinischer Untersuchungen in der Heilkunde, an das dafür erforderliche Qualitätsmanagement und an die dauerhafte Qualitätssicherung erreicht werden. Die Qualitätssicherung soll dabei risikobasiert sein. Die untersuchungsspezifische Risikobewertung ist zu dokumentieren.

Die RiliBÄK beinhaltet die beiden für laboratoriumsmedizinische Untersuchungen relevanten Teile A und B. Teil A legt die grundlegenden Anforderungen an die Qualitätssicherung der Untersuchungen fest (z.B.: grundsätzliche Teilnahme an externen Ringversuchen (Teil A, Kapitel 8.2)). Teil A beschreibt Anforderungen für die Präanalytik (Einsendung), für die eigentliche Analytik, bis hin zur Postanalytik (Teil A, Kapitel 6). Es wird vorgeschrieben, dass nur validierte Untersuchungsverfahren eingesetzt werden dürfen. Die Validierung und die erhaltenen Ergebnisse müssen dokumentiert sein, ebenso wie das Untersuchungsverfahren, welches an den Arbeitsplätzen zur Verfügung stehen muss.

Tabelle 6: Steckbrief Richtlinie der Bundesärztekammer zur Qualitätssicherung laboratoriumsmedizinischer Untersuchungen (RiliBÄK)

RiliBÄK [7] Richtlinie der Bundesärztekammer zur Qualitätssicherung laboratoriumsmedizinischer Untersuchungen	
Zielgruppe/ Geltungsbereich	Die RiliBÄK legt Anforderungen an das Qualitätsmanagement und die Qualitätssicherung laboratoriumsmedizinischer Untersuchungen in der Heilkunde fest.
Ziel	Ziel der Richtlinie ist, die Qualität laboratoriumsmedizinischer Untersuchungen zu sichern, kontinuierlich zu verbessern und Risiken für Patienten und Anwender so gering wie möglich zu halten (Teil A, Abs. 2.). Sie soll: <ul style="list-style-type: none"> • die Minimierung von Einflussgrößen und Störfaktoren in der Präanalytik gewährleisten; • die fachgerechte Durchführung der laboratoriumsmedizinischen Untersuchungen einschließlich der Erkennung und Minimierung von Einflussgrößen und Störfaktoren auf die Untersuchungen gewährleisten; • die korrekte Zuordnung und Dokumentation der Untersuchungsergebnisse einschließlich der Erstellung eines Berichts unter Beachtung von Informationssicherheit und Datenschutz gewährleisten.
Bezug zur Pathologie	<ul style="list-style-type: none"> • In Instituten und Praxen für Pathologie werden laboratoriumsmedizinische Untersuchungen durchgeführt. Diese fallen formal in den Geltungsbereich der RiliBÄK. • Als Betreiber und Anwender von IVDs fällt die Pathologie in den Geltungsbereich der MPBetreibV. Diese erfordert eine ordnungsgemäße Qualitätssicherung, z.B. durch Beachtung der RiliBÄK, Teil A „Grundlegende Anforderungen an die Qualitätssicherung laboratoriumsmedizinischer Untersuchungen“. (§ 9 (1) MPBetreibV)
Relevante Inhalte für Institute und Praxen für Pathologie (ausgewählte Beispiele)	<ul style="list-style-type: none"> • Teil A „Grundlegende Anforderungen an die Qualitätssicherung laboratoriumsmedizinischer Untersuchungen“ <ul style="list-style-type: none"> ◦ Externe Qualitätssicherung im medizinischen Laboratorium erfolgt durch regelmäßige Teilnahme an Ringversuchen gemäß den in den B-Teilen der RiliBÄK vorgeschriebenen Verfahren. ◦ Es dürfen nur validierte Untersuchungsverfahren eingesetzt werden. • Teil B1 „Quantitative laboratoriumsmedizinische Untersuchungen“ • Teil B2 „Qualitative laboratoriumsmedizinische Untersuchungen“ • Teil B3 „Direkter Nachweis und Charakterisierung von Infektionserregern“ • Teil B5 „Molekulargenetische und zytogenetische und laboratoriumsmedizinische Untersuchungen“

Teil B legt die untersuchungsspezifischen Anforderungen an die Ergebnisqualität und die dafür relevanten Grundsätze der Qualitätssicherung fest (z.B.: Anzahl der Ringversuche pro Kalenderjahr in Abhängigkeit der Untersuchung). Teil B gliedert sich in fünf „Spezielle Teile“ B1 bis B5:

- B1: Quantitative laboratoriumsmedizinische Untersuchungen
- B2: Qualitative laboratoriumsmedizinische Untersuchungen
- B3: Direkter Nachweis und Charakterisierung von Infektionserregern
- B4: Ejakulatuntersuchungen
- B5: Molekulargenetische und zytogenetische laboratoriumsmedizinische Untersuchungen

Für die Pathologie wären in erster Linie die speziellen Teile B1, B2, B3 und B5 zutreffend. Der Teil B5 wurde durch die Aktualisierung der RiliBÄK vom Mai 2023 aufgrund des technischen Fortschritts vollständig neu verfasst. Die Bundesärztekammer stellt auf ihrer Homepage ein Hilfedokument zur Verfügung, welches die „Antworten zu häufig gestellten Fragen zur RiliBÄK“ geben soll [6]. Nach einer aktuellen Entscheidung der Bundesärztekammer soll das Konzept einer möglichen Erweiterung der RiliBÄK um das Gebiet Pathologie erarbeitet werden, so dass alle Morphologie-basierten Verfahren (z.B. Immunhistochemie) Gegenstand der Richtlinie wären [11].

MPAMIV – die Medizinprodukte-Anwendermelde- und Informationsverordnung

Im Zuge der Einführung der IVDR und MDR und der Ablösung des Medizinproduktegesetzes (MPG) durch das Medizinprodukte-Durchführungsgesetz (MPDG) wurde auch die Medizinprodukte-Sicherheitsplanverordnung (MPSV) zum 26. Mai 2021 von der neuen nationalen Medizinprodukte-Anwendermelde- und Informationsverordnung (MPAMIV) abgelöst [33] (Abbildung 2).

Die MPAMIV regelt das Meldeverfahren und den Informationsaustausch bei *mutmaßlichen schwerwiegenden Vorkommnissen* im Zusammenhang mit IVDs (Begriffsbestimmung siehe Tabelle 1). Die MPAMIV gliedert sich in zwei Abschnitte (Steckbrief MPAMIV siehe Tabelle 7). Abschnitt 1 „Anwendungsbereich; Meldeverfahren“ befasst sich mit der Meldung von mutmaßlichen schwerwiegenden Vorkommnissen und ist für Institute und Praxen für Pathologie als Betreiber und Anwender von IVD von Relevanz. Der Abschnitt 2 der MPAMIV legt den Informationsaustausch zwischen den zuständigen Behörden untereinander fest.

Mit der Regelung des Meldeverfahrens in Abschnitt 1 und der Meldepflicht für Betreiber und Anwender setzt die MPAMIV den in der IVDR (Artikel 82 Absatz 10) festgelegten Auftrag an die Mitgliedstaaten um. Mutmaßlich schwerwiegende Vorkommnisse im Zusammenhang mit

Tabelle 7: Steckbrief Medizinprodukte-Anwendermelde- und Informationsverordnung (MPAMIV)

MPAMIV [33] Verordnung über die Meldung von mutmaßlichen schwerwiegenden Vorkommnissen bei Medizinprodukten sowie zum Informationsaustausch der zuständigen Behörden (Medizinprodukte-Anwendermelde- und Informationsverordnung)	
Zielgruppe/ Geltungsbereich	Die MPAMIV ist anzuwenden auf Produkte im Anwendungsbereich der MDR und der IVDR.
Ziel	<ul style="list-style-type: none"> • Abschnitt 1: Festlegung, wann und an wen Meldungen über mutmaßlich schwerwiegende Vorkommnisse zu übermitteln sind • Abschnitt 2: Regelung des Informationsaustauschs zwischen den zuständigen Behörden
Bezug zur Pathologie	Institute und Praxen für Pathologie sind Betreiber und Anwender von IVD.
Relevante Inhalte für Institute und Praxen für Pathologie (ausgewählte Beispiele)	<ul style="list-style-type: none"> • Als Betreiber und Anwender müssen Institute und Praxen für Pathologie mutmaßlich schwerwiegende Vorkommnisse im Zusammenhang mit CE-IVDs über ein Informationssystem an die Bundesoberbehörde melden.

Produkten, die auf dem Unionsmarkt bereitgestellt werden (CE-IVDs), sind vom Betreiber oder Anwender von IVD der zuständigen Bundesoberbehörde zu melden (§ 3). Dies gilt auch für Ärzte, die in Ausübung ihrer beruflichen Tätigkeit von solchen Vorkommnissen Kenntnis erlangen. Auch Patienten können eine Meldung direkt durchführen, sind hier jedoch im Gegensatz zu den Betreibern und Anwendern nicht dazu verpflichtet. Die Meldung erfolgt über das Deutsche Medizinprodukteinformations- und Datenbanksystem (DMIDS) nach § 86 des Medizinprodukte-Durchführungsgesetzes (MPDG) an die Bundesoberbehörde, entweder an das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM, [8]) oder an das Paul-Ehrlich-Institut (PEI, [27]). Die Koordination der dafür notwendigen Prozesse kann dabei sinnvollerweise zentral über den Beauftragten für Medizinproduktesicherheit (laut MPBetreibV, § 6) durchgeführt werden. Allerdings ist nicht vorgeschrieben, wer die Meldung durchführt. Das Regierungspräsidium Baden-Württemberg schlägt in einem Merkblatt zur Meldepflicht vor, dass jede Einrichtung für den Meldeprozess eine Verfahrensanweisung vorhält, die die Verantwortlichkeiten, die Meldefrist, die Internetadressen der Meldeformulare und die Regelung zur Aufbewahrung des betroffenen Produktes enthält [28].

Eine Meldung mutmaßlich schwerwiegender Vorkommnisse ist nur für Medizinprodukte vorgeschrieben, die auf dem Unionsmarkt bereitgestellt werden (CE-IVD) (IVDR, Artikel 82 (1)). Produkte, die von Gesundheitseinrichtungen nach IVDR, Artikel 5 (5), eigenhergestellt werden und ausschließlich innerhalb der Gesundheitseinrichtung eingesetzt werden (IH-IVD), sind von dieser Meldepflicht daher wohl nicht betroffen, da hier nach IVDR, Artikel 5 (5), keine Bereitstellung auf dem Unionsmarkt stattfinden darf (Begriffsbestimmung siehe Tabelle 1).

Überwachungsmaßnahmen zum Medizinprodukterecht

Institute und Praxen für Pathologie agieren als Betreiber, Anwender und Eigenhersteller von *In-vitro*-Diagnostika und müssen je nach Funktion die entsprechenden gesetzlichen Anforderungen erfüllen (Abbildung 3a). Das europäische und nationale Medizinprodukterecht geben

hierfür einen Rechtsrahmen vor, innerhalb dessen sich Institute und Praxen für Pathologie und deren Beschäftigte, in Abhängigkeit ihrer obigen Funktion, bewegen (Abbildung 3b + c). Nach Artikel 5 (5) der IVDR erhalten die zuständigen Behörden der Mitgliedstaaten Zugang zu den Gesundheitseinrichtungen, um deren Tätigkeiten zu überprüfen. Die Details dieses Betretungsrechts werden in § 79 Abs. 1 Nr. 1 und 2 des MPDG geregelt. Nach § 77 des MPDG sind die Länder für die Überwachung der Einhaltung der medizinproduktrechtlichen Vorschriften zuständig. Für ein bundeseinheitliches Vorgehen bei der qualitätsgesicherten und risikobasierten Überwachung durch die zuständigen Behörden der Länder wurde am 12. Juni 2023 auf Grundlage des § 89 MPDG die „Allgemeine Verwaltungsvorschrift zur Durchführung des Medizinprodukterechts (Medizinprodukterecht-Durchführungsvorschrift – MPRVwV)“ erlassen (Abbildung 3d) [9].

MPRVwV – die Medizinprodukterecht-Durchführungsvorschrift

Die im Juni 2023 erlassene „Allgemeine Verwaltungsvorschrift zur Durchführung des Medizinprodukterechts (Medizinprodukterecht-Durchführungsvorschrift, MPRVwV)“ richtet sich an die landesspezifischen Behörden, die für die Durchführung des Medizinprodukterechts zuständig sind, um ein bundeseinheitliches Vorgehen sicherzustellen [9]. Die Verwaltungsvorschrift legt fest, dass die Überwachungsmaßnahmen und Überwachungsintervalle auf Grundlage von Jahresplänen risikobasiert und qualitätsgesichert durchzuführen sind (Steckbrief MPRVwV siehe Tabelle 8). Hierfür sollen die zuständigen obersten Landesbehörden Grundsätze und Anforderungen gemäß „§ 3 Grundsätze der Überwachung“ und „§ 5 System zur Qualitätssicherung“ festlegen. Für die Durchführung der Maßnahmen zur Qualitätssicherung muss in der Behörde mindestens eine qualifizierte Person abgestellt werden. Inspektionen sind in der Regel vor Ort durchzuführen und erfolgen durch Überprüfungen der produktbezogenen Unterlagen und Informationen, durch physische Kontrollen oder durch Laboruntersuchungen. Sie können routinemäßig gemäß Jahresplan, aber auch anlassbezogen durchgeführt werden. Sie dürfen sowohl angekündigt als auch unangekündigt durchgeführt wer-

Tabelle 8: Steckbrief Allgemeine Verwaltungsvorschrift zur Durchführung des Medizinprodukterechts (Medizinprodukterecht-Durchführungsvorschrift – MPRVwV)

MPRVwV [9] Allgemeine Verwaltungsvorschrift zur Durchführung des Medizinprodukterechts (Medizinprodukterecht-Durchführungsvorschrift)	
Zielgruppe/ Anwendungsbereich	Die allgemeine Verwaltungsvorschrift richtet sich an die für die Überwachung des Medizinprodukterechts zuständigen Behörden und Stellen des Bundes und der Länder im Anwendungsbereich des § 2 MPDG.
Ziel	Die MPRVwV soll den Rahmen für ein bundesweit einheitliches Vorgehen bei der Überwachung und Kontrolle des Medizinprodukterechts schaffen.
Bezug zur Pathologie	Als Anwender und Betreiber von IVDs können Institute und Praxen für Pathologie gemäß MPRVwV durch die zuständigen Behörden überwacht und kontrolliert werden.
Relevante Inhalte für Institute und Praxen für Pathologie (ausgewählte Beispiele)	<ul style="list-style-type: none"> • Die zuständigen Behörden führen Inspektionen bundeseinheitlich durch. • Inspektionen sind in der Regel vor Ort durchgeführte Kontrollen und Besichtigungen. • Inspektionen können angekündigt, aber auch unangekündigt sein und erfolgen routinemäßig risikobasiert auf Grundlage von Jahresplänen, können aber auch anlassbezogen durchgeführt werden. • Die Überprüfung von Produkten erfolgt durch Sichtung der produktbezogenen Unterlagen, durch physische Kontrollen oder durch Laboruntersuchungen.

den. Dabei sollen sie die „Besonderheiten der Tätigkeiten in Betrieben und Einrichtungen berücksichtigen“ (§ 8).

Weitere Richtlinien und Normen

Institute und Praxen für Pathologie sind als Leistungserbringer im Gesundheitswesen gesetzlich dazu verpflichtet, ein Qualitätssicherungssystem (QMS) einzuführen und weiterzuentwickeln (Sozialgesetzbuch (SGB V) Neunter Abschnitt „Sicherung der Qualität der Leistungserbringung“ [29]). Die Qualitätsmanagement-Richtlinie (QM-RL) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) beschreibt die Anforderungen für die Einführung und für die Umsetzung eines Qualitätsmanagements für medizinische Einrichtungen, die für gesetzlich versicherte Personen tätig sind [19]. Die QM-RL beinhaltet in Teil A die Rahmenbestimmungen, die gemeinsam für alle Sektoren gelten (wie z.B. Risiko-, Beschwerde- und Fehlermanagement), sowie die sektorspezifische Konkretisierungen, z.B. für die vertragsärztliche Versorgung (Teil B).

Die MPBetreibV fordert vor Aufnahme der Tätigkeiten „ein Qualitätssicherungssystem nach dem Stand der medizinischen Wissenschaft und Technik zur Aufrechterhaltung der erforderlichen Qualität, Sicherheit und Leistung bei der Anwendung von IVD sowie zur Sicherstellung der Zuverlässigkeit der damit erzielten Ergebnisse einzurichten“ (§ 9). Und auch die IVDR fordert ein geeignetes QMS, sofern die Einrichtung als Eigenhersteller von IH-IVDs agiert (Artikel 5 (5), b) [17]). Die IVDR fordert in Artikel 5 (5), c) weiter: „das Labor der Gesundheitseinrichtung entspricht der Norm EN ISO 15189 oder gegebenenfalls nationalen Vorschriften einschließlich nationaler Akkreditierungsvorschriften“ [17].

Normen spiegeln den Stand der Technik wider und definieren standardisierte und vereinheitlichte Anforderungen z.B. für Tätigkeiten, Produkte oder Managementsysteme. Sie sind jedoch nicht rechtsverbindlich, sofern deren Einhaltung nicht konkret gesetzlich vorgeschrieben ist. Die hier explizit genannte Norm EN ISO 15189 beschreibt die Anforderungen an die Qualität und Kompetenz medi-

zischer Laboratorien, jedoch beinhaltet diese Norm keine Anforderungen an die (Eigen-)Herstellung von Produkten, sodass sie folglich wohl nicht vollumfänglich dem Artikel 5 (5), b) genügt. Sie wurde 2022 strukturell und inhaltlich überarbeitet und liegt seit 2023 als deutsche Fassung DIN EN ISO 15189:2023-03 vor.

Die Deutsche Akkreditierungsstelle GmbH (DAkKS) hat den gesetzlichen Auftrag, als nationale Akkreditierungsbehörde der Bundesrepublik Deutschland auf Antrag die freiwillige Akkreditierung von Konformitätsbewertungsstellen durchzuführen (Verordnung (EG) Nr. 765/2008 [16], Akkreditierungsstellengesetzes (AkkStelleG) [20]). Mit einer Akkreditierung beurkundet die DAkKS, dass die auditierte Organisation ihre Arbeit „nach den Anforderungen international gültiger Normen, gesetzlicher Grundlagen und relevanter Regeln kompetent erbringen“ kann [15]. Eine Akkreditierung soll dem öffentlichen Interesse dienen, ist jedoch für die Gesetzeskonformität für Gesundheitseinrichtungen nicht verpflichtend. Durch eine Akkreditierung allein kann noch keine Gesetzeskonformität gewährleistet werden (Abbildung 4). Die Akkreditierung medizinischer Labore erfolgt auf Grundlage der Norm DIN EN ISO 15189. Ergänzend dazu wird die RiliBÄK berücksichtigt [12].

In Deutschland sind über 100 Institute für Pathologie oder Neuropathologie durch die DAkKS nach DIN EN ISO/IEC 17020 als Inspektionsstellen akkreditiert (s. Suchergebnis in [14] mit folgendem Filter: Inspektionsstelle, Pathologie, aktiv; Treffer: 110), [23]. Im Mittelpunkt der Akkreditierung nach DIN EN ISO/IEC 17020 steht die sachverständige Beurteilung der Pathologin bzw. des Pathologen und damit die Bestätigung der fachlichen Kompetenz der Inspektionsstelle. Die Anforderungen der Norm DIN EN ISO 15189 müssen zur erfolgreichen Akkreditierung ebenfalls berücksichtigt werden [12]. Der Anforderungskatalog des Sektorkomitees Pathologie/Neuropathologie (Kennung: 71 SD 4 001 [13]) gab Interpretationen und Empfehlungen zur Norm DIN EN ISO/IEC 17020 und nahm in seiner Forderung zu Kapitel 7.1.4 der Norm DIN EN ISO/IEC 17020 Bezug zu den gesetzlichen Grundlagen: „Eine Übersicht über interne und exter-

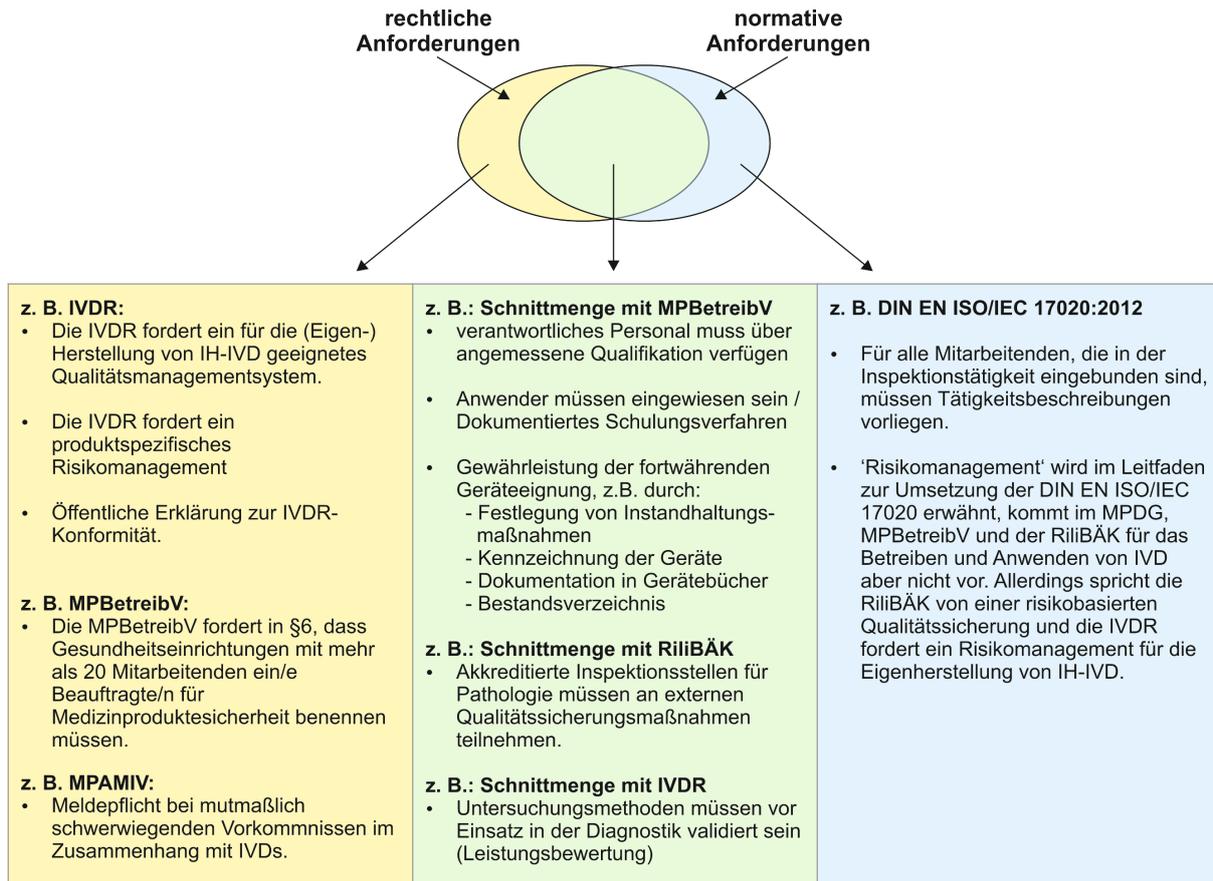


Abbildung 4: Die Akkreditierung in den Gebieten der Pathologie, Neuropathologie und Dermatohistologie basieren auf der Norm DIN EN ISO/IEC 17020 (blau). Die Norm deckt einen Großteil der gesetzlichen Anforderungen ab (grün). Allerdings sind mit der Normkonformität oder einer Akkreditierung noch nicht alle gesetzlichen Anforderungen erfüllt (gelb).

ne Anweisungen, Verordnungen und Gesetze, die zu befolgen sind, muss existieren und deren Aktualisierung sichergestellt sein.“ Obwohl die Sektorkomitees und deren Hilfestellungen derzeit aufgrund von Umstrukturierungen innerhalb der DAkKS in den Expertenrat und Checklisten überführt werden, ist es sinnvoll, stets eine aktuelle Übersicht über die Gesetzeslage inklusive dem Medizinprodukterecht zu haben, auch wenn die Norm selbst dies nicht explizit fordert.

Fazit/Diskussion

Bei der ärztlich verantworteten Durchführung von diagnostischen Untersuchungsmethoden in der Pathologie kommen Medizinprodukte in Form von *In-vitro*-Diagnostika als essentieller Bestandteil zur Diagnosefindung zum Einsatz. In allen Funktionen – als Betreiber, Anwender und Eigenhersteller von IVD – steht für die Pathologie dabei die Patienten- und Anwendersicherheit und eine valide Diagnosefindung stets im Mittelpunkt. Um das hohe Niveau an Sicherheit und Gesundheitsschutz sicherzustellen, gibt es auf nationaler und europäischer Ebene gesetzliche und normative Grundlagen, die hierfür einen Gesetzesrahmen und den Stand der Technik bilden, indem sich Institute und Praxen für Pathologien bewegen.

Die Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF) veröffentlicht bei (geplanten) Änderungen im Medizinprodukterecht regelmäßig Stellungnahmen. Sie stellt z.B. die Anforderungen an Gesundheitseinrichtungen dar, die mit Inkrafttreten der IVDR für die Eigenherstellung von IH-IVDs von Gesundheitseinrichtungen zu erfüllen sind, kommentiert diese und zeigt definitorische Lücken der Verordnung auf [1]. Die AWMF kommentierte auch den aktuellen Referentenentwurf des Bundesgesundheitsministeriums zur geplanten Änderung der Medizinproduktebetreiberverordnung (MPBetreibV) [3]. Dieser Entwurf sieht eine Erweiterung des Anwendungsbereichs vor, der in der zunehmenden Digitalisierung begründet ist. Nun soll in ihr auch der Umgang mit Medizinprodukte-Software geregelt werden. Dies ist im Einklang mit der Neuaufnahme von „Software“ in die Definitionen von „Medizinprodukt“ und „*In-vitro*-Diagnostikum“ der MDR und IVDR (Tabelle 1). In den vorhergehenden Direktiven MDD und IVDD war Software noch kein Bestandteil der Definitionen. Darüber hinaus ist geplant § 4 Absatz 1 der MPBetreibV zu streichen. Dieser Absatz erlaubt aktuell den Einsatz von Medizinprodukten und IVDs nur entsprechend ihrer vom Hersteller gegebenen Zweckbestimmung, während die IVDR auch den Einsatz außerhalb der Zweckbestimmung erlaubt und somit Gesundheitseinrichtungen ermöglicht, auf die spezifischen Bedürfnisse von Patientenzielgrup-

pen eingehen zu können (Artikel 5 (5)). Damit unterstreicht die geplante Aufhebung dieses Absatzes der MPBetreibV die Methodenfreiheit von Pathologinnen und Pathologen und stellt eine Harmonisierung mit der IVDR dar.

In-vitro-Diagnostika sind Produkte, die innerhalb einer ärztlich verantworteten Prozesskette in der Analytik eingesetzt werden, um eine Diagnosestellung zu ermöglichen. Es ist wichtig, hierbei das IVD als Medizinprodukt klar von der Durchführung des diagnostischen Verfahrens als Prozess und ärztliche Leistung in ärztlicher Verantwortung abzugrenzen [34], [35]. Dies geschieht aktuell nur ansatzweise im Hilfestellungsdokument MDCG-2023-1 der Medical Device Coordination Group (MDCG) für Gesundheitseinrichtungen [26]. Die MDCG und ihre Aufgaben sind in den Artikeln 98 und 99 der IVDR beschrieben. Sie hat die Aufgabe, Leitlinien für eine wirksame und harmonisierte Umsetzung der IVDR zu entwickeln, die jedoch rechtlich nicht bindend sind. Das Dokument MDCG-2023-1 soll für Gesundheitseinrichtungen Empfehlungen und Hilfestellungen beim Umgang mit *In-house-in-vitro*-Diagnostika (IH-IVD) geben, indem es die Anforderungen aus Artikel 5 (5) zusammenstellt und kommentiert. Hier wird beispielhaft der PCR-Mastermix als IVD genannt, nicht jedoch die PCR als Untersuchungsverfahren. Die Ad-hoc-Kommission *In-vitro*-Diagnostik der AWMF weist darauf hin, dass die Durchführung von diagnostischen Verfahren als Prozess und in ärztlicher Verantwortung kein IVD darstellt, sondern eine ärztliche Leistung, die nicht Regelungsgegenstand der IVDR ist, sondern deren Qualitätssicherung in Deutschland der ärztlichen Selbstverwaltung unterliegt, und fordert daher eine präzise Abgrenzung [2].

Fazit für die Praxis

- Als Betreiber und Anwender von CE-IVDs und als Hersteller, Betreiber und Anwender von IH-IVDs unterliegen Institute und Praxen für Pathologie dem europäischen und nationalen Medizinprodukterecht (siehe Abbildung 3a + b).
- Durch die Einführung der beiden EU-Verordnungen IVDR und MDR ergab sich im deutschen Medizinprodukterecht ein Bedarf an regulatorischer Anpassung (siehe Abbildung 2).
- Institute und Praxen für Pathologie können auf Gesetzeskonformität überprüft werden. Die Kontrollen finden durch die länderspezifischen zuständigen Behörden statt (siehe Abbildung 3d).
- Normkonformität und DAkkS-Akkreditierung bilden eine gute Grundlage für die Einhaltung der gesetzlichen Anforderungen, aber sie beinhaltet nicht alle gesetzlichen Anforderungen an die Eigenherstellung (siehe Abbildung 4) von IH-IVDs und an das Betreiben und Anwendung von CE- und IH-IVDs.

Anmerkungen

Interessenkonflikte

- Andy Kahles: Es besteht kein Interessenkonflikt.
- Hannah Goldschmid: Es besteht kein Interessenkonflikt.
- Anna-Lena Volckmar: Persönliche Honorare von AstraZeneca außerhalb der eingereichten Arbeit
- Daniel Kazdal: Es besteht kein Interessenkonflikt.
- Ulrich M. Gassner: Es besteht kein Interessenkonflikt.
- Peter Schirmacher: Es besteht kein Interessenkonflikt.
- Albrecht Stenzinger: Advisory Board/Vortrag: AGCT, Aignostics, AstraZeneca, Bayer, BMS, Eli Lilly, Illumina, Incyte, Janssen, MSD, Novartis, Pfizer, Roche, Seattle Genetics, Takeda, Thermo Fisher; Grants: Bayer, BMS, Chugai, Incyte
- Karl-Friedrich Bürrig: Es besteht kein Interessenkonflikt.
- Vanessa Kääb-Sanyal: Es besteht kein Interessenkonflikt.
- Christa Flechtenmacher: Es besteht kein Interessenkonflikt.
- Michael Vogeser: Es besteht kein Interessenkonflikt.
- Monika Brüggemann: Es besteht kein Interessenkonflikt.

Literatur

1. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. Stellungnahme der AWMF zur Verordnung (EU) 2017/746 über *In-vitro*-Diagnostika (IVDR). Berlin: AWMF; 2020. Available from: https://www.awmf.org/fileadmin/user_upload/dateien/stellungnahmen/2020/ivdr-stellungnahme-august-2020.pdf
2. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. Stellungnahme der AWMF zu ärztlichen Leistungen in Labordiagnostik und Pathologie im Hinblick auf die IVDR. Berlin: AWMF; 2024. Available from: https://www.awmf.org/fileadmin/user_upload/dateien/stellungnahmen/2023/20231215_AWMF_STN_Regulation_aerztlicher_Leistung_in_Labordiagnostik_u_Pathologie.pdf
3. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. Stellungnahme der AWMF zur Dritten Verordnung zur Änderung medizinprodukterechtlicher Vorschriften - Referentenentwurf zur Medizinproduktebetreiberverordnung (MPBtreibV) vom 19.10.2023. Berlin: AWMF; 2023. Available from: https://www.awmf.org/fileadmin/user_upload/dateien/stellungnahmen/2023/20231201_STN_Dritte_VO_zur_Aenderung_medizinprodukterechtlicher_Vorschriften.pdf
4. Bundesärztekammer. (Muster-)Berufsordnung für die in Deutschland tätigen Ärztinnen und Ärzte - MBO-Ä 1997 - in der Fassung der Beschlüsse des 114. Deutschen Ärztetages 2011 in Kiel. Dtsch Arztebl. 2011;108(38):A-1980/B-1684/C-1668.
5. Bundesärztekammer. Aktualisierung der Richtlinie der Bundesärztekammer zur Qualitätssicherung laboratoriumsmedizinischer Untersuchungen – Rili-BÄK. Dtsch Arztebl. 2023 May 30;120(21-22):A-994/B-858. DOI: 10.3238/arztebl.2023.rili_baek_QS_Labor

6. Bundesärztekammer. Antworten zu häufig gestellten Fragen zur "Richtlinie der Bundesärztekammer zur Qualitätssicherung laboratoriumsmedizinischer Untersuchungen (Rili-BÄK)". Stand: April 2019. 2019. Available from: https://www.bundesaerztekammer.de/fileadmin/user_upload/_old-files/downloads/pdf-Ordner/QS/FAQ-Rili-BAEK.pdf
7. Bundesärztekammer. Richtlinie der Bundesärztekammer zur Qualitätssicherung laboratoriumsmedizinischer Untersuchungen (Rili-BÄK). Gemäß des Beschlusses des Vorstands der Bundesärztekammer in seiner Sitzung am 18.10.2019, zuletzt geändert durch Beschlussfassung des Vorstands der Bundesärztekammer am 14.04.2023. Dtsch Arztebl. 2023;120(21-22). DOI: 10.3238/arztebl.2023.rili_baek_QS_Labor
8. Bundesministerium für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM). Formblatt für die Meldung von Vorkommnissen durch Betreiber und Anwender sowie Patienten oder deren Angehörige nach den §§ 3 und 4 der Medizinprodukte-Anwendermelde- und Informationsverordnung (MPAMIV). [last accessed 2024 Jan 19]. Bonn; BfArM. Available from: <https://www2.bfarm.de/medprod/mpsv/>
9. Bundesministerium für Gesundheit (BMG). Allgemeine Verwaltungsvorschrift zur Durchführung des Medizinprodukterechts (Medizinprodukterecht-Durchführungsvorschrift – MPRVwV). Berlin/Bonn: 2023 Jun 12 [last accessed 2024 Jan 01]. Available from: https://www.verwaltungsvorschriften-im-internet.de/bsvwvbund_12062023_BMG.htm
10. Bundesministerium für Gesundheit (BMG). Referentenentwurf - Dritte Verordnung zur Änderung medizinprodukterechtlicher Vorschriften. 2023. Available from: <https://www.bundesgesundheitsministerium.de/service/gesetze-und-verordnungen/detail/verordnungen-zur-aenderung-medizinprodukterechtlicher-vorschriften.html>
11. Bundesverband deutscher Pathologen e.V.; Deutsche Gesellschaft für Pathologie e.V. Pressemitteilung. Erfolgreiche Grundsteinlegung: Erweiterung der Rili-BÄK um die Pathologie hat begonnen. Berlin: 2024 May 16. Available from: https://www.pathologie.de/_Resources/Persistent/f/d/6/2/fd623ecca1f11e8393be47df8b37c29545d22bd9/Pressemitteilung%20BDP%20DGP%20Rili-B%C3%84K%20Beiratssitzung%2015.04.2024%20%281%29.pdf
12. Deutsche Akkreditierungsstelle (DAkKS). Medizinische Laboratoriumsdiagnostik 1 Pathologie – Fachbereich 3.5 im Überblick. [last accessed 2024 Jan 19]. Available from: <https://www.dakks.de/de/fb-3.5.html>
13. Deutsche Akkreditierungsstelle (DAkKS). Sektorkomitee Pathologie/Neuropathologie. Anforderungen der DIN EN ISO/IEC 17020:2012 und technische Kriterien für deren Anwendung zur Akkreditierung in der Pathologie/Neuropathologie (71 SD 4 001, Revision: 1.6). Berlin: DAkKS; 2017. Available from: <https://www.dakks.de/de/dokument-detail.html?id=anforderungen-der-din-en-iso-iec-17020-2012-und-technische-kriterien-fuer-deren-anwendung-zur-akkreditierung-in-der-pathologie-neuropathologie71-sd-4-001>
14. Deutsche Akkreditierungsstelle (DAkKS). Suchergebnis Akkreditierte Stellen. [last accessed: 2024 Jan 19]. Available from: <https://www.dakks.de/de/akkreditierte-stellen-suchergebnis.html>
15. Deutsche Akkreditierungsstelle (DAkKS). Wir sind die DAkKS. Available from: <https://www.dakks.de/de/home.html>
16. Europäisches Parlament. Verordnung (EG) Nr. 765/2008 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 9. Juli 2008 über die Vorschriften für die Akkreditierung und Marktüberwachung im Zusammenhang mit der Vermarktung von Produkten und zur Aufhebung der Verordnung (EWG) Nr. 339/93 des Rates (Text von Bedeutung für den EWR). Amtsblatt der Europäischen Union. 2008 Aug 13;(L 218):30-47.
17. Europäisches Parlament. 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 (Text von Bedeutung für den EWR). Amtsblatt der Europäischen Union. 2017 May 05;(L 117):176-332.
18. Eurpäisches Parlament. 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). Amtsblatt der Europäischen Union. 2017 May 05;(L 117):1-175.
19. Gemeinsamer Bundesausschuss. Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses über grundsätzliche Anforderungen an ein einrichtungswirtschaftliches Qualitätsmanagement für Vertragsärztinnen und Vertragsärzte, Vertragspsychotherapeutinnen und Vertragspsychotherapeuten, medizinische Versorgungszentren, Vertragszahnärztinnen und Vertragszahnärzte sowie zugelassene Krankenhäuser (Qualitätsmanagement-Richtlinie/QM-RL). Zuletzt geändert am 20. April 2023, in Kraft getreten am 21. Juli 2023. BAnz. 2023 Jul 07:B1. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-3200/QM-RL_2023-04-20_iK-2023-07-21.pdf
20. Gesetz über die Akkreditierungsstelle (Akkreditierungsstellengesetz - AkkStelleG). [last accessed 2024 Jan 19]. Available from: <https://www.gesetze-im-internet.de/akkstellig/>
21. Gesetz zur Anpassung des Medizinprodukterechts an die Verordnung (EU) 2017/745 und die Verordnung (EU) 2017/746 (Medizinprodukte-EU-Anpassungsgesetz - MPEUAnpG) 19. Wahlperiode. [last accessed 2024 Jan 19]. Available from: <https://dip.bundestag.de/vorgang/.../255346>
22. Gesetz zur Durchführung unionsrechtlicher Vorschriften betreffend Medizinprodukte (Medizinprodukterecht-Durchführungsgesetz - MPDG). [last accessed 2024 Jan 19]. Available from: <https://www.gesetze-im-internet.de/mpdg/>
23. Holl-Ulrich K, Hagel C, Köhler G, Flechtenmacher C. Akkreditierung in der Pathologie und Neuropathologie: Wege und Pitfalls [Accreditation in pathology and neuropathology: Paths and pitfalls]. Pathologie (Heidelb). 2022 Sep;43(5):338-45. DOI: 10.1007/s00292-022-01098-w
24. Kahles A, Goldschmid H, Volckmar AL, Ploeger C, Kazdal D, Penzel R, Budczies J, Flechtenmacher C, Gassner UM, Brüggemann M, Vogeser M, Schirmacher P, Stenzinger A. Die Verordnung (EU) 2017/746 (IVDR) in der Praxis: Umsetzung von Anhang I in der Pathologie [Regulation (EU) 2017/746 (IVDR): practical implementation of annex I in pathology]. Pathologie (Heidelb). 2023 Nov;44(6):381-91. DOI: 10.1007/s00292-023-01231-3
25. Kahles A, Goldschmid H, Volckmar AL, Plöger C, Kazdal D, Penzel R, Budczies J, Kempny G, Kazmierczak M, Flechtenmacher C, Baretton G, Weichert W, Horst D, Klauschen F, Gassner UM, Brüggemann M, Vogeser M, Schirmacher P, Stenzinger A. Struktur und Inhalt der EU-IVDR: Bestandsaufnahme und Implikationen für die Pathologie [Structure and content of the EU-IVDR: Current status and implications for pathology]. Pathologie (Heidelb). 2022 Sep;43(5):351-64. DOI: 10.1007/s00292-022-01077-1
26. Medical Device Coordination Group. MDCG 2023-1: Guidance on the health institution exemption under Article 5(5) of Regulation (EU) 2017/745 and Regulation (EU) 2017/746. 2023. Available from: https://health.ec.europa.eu/latest-updates/mdcg-2023-1-guidance-health-institution-exception-under-article-55-regulation-eu-2017745-and-2023-01-10_en
27. Paul-Ehrlich-Institut (PEI). Meldeformulare. [last accessed 2024 Jan 19]. Available from: <https://www.pei.de/DE/arzneimittelsicherheit/ivd-vigilanz/meldeformulare/meldeformulare-node.html>

28. Regierungspräsidien Baden-Württemberg. Merkblatt: Meldepflicht der Betreiber und Anwender bei mutmaßlichen schwerwiegenden Vorkommnissen mit Medizinprodukten. Version 4, Stand: 02/2022. 2022.
Available from: https://rp.baden-wuerttemberg.de/fileadmin/RP-Internet/Themenportal/Gesundheit/_DocumentLibraries/Documents/MerkblattMeldepflichtVorkommnissen.pdf
29. Sozialgesetzbuch (SGB) Fünftes Buch (V) - Gesetzliche Krankenversicherung - (Artikel 1 des Gesetzes v. 20. Dezember 1988, BGBl. I S. 2477), Stand: Zuletzt geändert durch Art. 10 G v. 17.7.2023 I Nr. 191. [last accessed 2024 Jan 19]. Available from: https://www.gesetze-im-internet.de/sgb_5/
30. Spitzenberger F, Patel J, Gebuhr I, Krutwig K, Safi A, Meisel C. Laboratory-Developed Tests: Design of a Regulatory Strategy in Compliance with the International State-of-the-Art and the Regulation (EU) 2017/746 (EU IVDR [In Vitro Diagnostic Medical Device Regulation]). *Ther Innov Regul Sci.* 2022 Jan;56(1):47-64. DOI: 10.1007/s43441-021-00323-7
31. Stenzinger A, Weichert W. Einfluss der neuen In-vitro-Diagnostik-Regulation (IVDR) der Europäischen Union auf die Pathologie. Was ist wichtig? [Impact of the novel in vitro diagnostic regulation (IVDR) of the European Union on pathology laboratories. What's important?]. *Pathologie.* 2020 Dec;41(Suppl 2):129-33. DOI: 10.1007/s00292-020-00867-9
32. Verordnung über das Errichten, Betreiben und Anwenden von Medizinprodukten (Medizinprodukte-Betreiberverordnung - MPBetreibV). [last accessed 2024 Jan 19]. Available from: <https://www.gesetze-im-internet.de/mpbetreibv/>
33. Verordnung über die Meldung von mutmaßlichen schwerwiegenden Vorkommnissen bei Medizinprodukten sowie zum Informationsaustausch der zuständigen Behörden (Medizinprodukte-Anwendermelde- und Informationsverordnung - MPAMIV). [last accessed 2024 Jan 19]. Available from: <https://www.gesetze-im-internet.de/mpamiv/>
34. Vogeser M, Brüggemann M. Complex analytical procedures in diagnostic laboratories and the IVDR. *Clin Chem Lab Med.* 2020 Dec 11;59(3):457-8. DOI: 10.1515/cclm-2020-1775
35. Vogeser M, Brüggemann M, Lennerz J, Stenzinger A, Gassner UM. Laboratory-Developed Tests in the New European Union 2017/746 Regulation: Opportunities and Risks. *Clin Chem.* 2022 Jan;68(1):40-2. DOI: 10.1093/clinchem/hvab215

Korrespondenzadressen:

Dr. rer. nat. Andy Kahles
Pathologisches Institut, Universitätsklinikum Heidelberg,
Im Neuenheimer Feld 224, 69120 Heidelberg,
Deutschland
Andy.Kahles@med.uni-heidelberg.de

Prof. Dr. med. Albrecht Stenzinger
Pathologisches Institut, Universitätsklinikum Heidelberg,
Im Neuenheimer Feld 224, 69120 Heidelberg,
Deutschland
Albrecht.Stenzinger@med.uni-heidelberg.de

Bitte zitieren als

Kahles A, Goldschmid H, Volckmar AL, Kazdal D, Gassner UM, Vogeser M, Brüggemann M, Bürriq KF, Käab-Sanyal V, Flechtenmacher C, Schirmacher P, Stenzinger A. Die Pathologie im Rahmen des europäischen und nationalen Medizinprodukterechts: Betrieb, Anwendung und Eigenherstellung von In-vitro-Diagnostika. *GMS Ger Med Sci.* 2024;22:Doc09.
DOI: 10.3205/000335, URN: urn:nbn:de:0183-0003358

Artikel online frei zugänglich unter

<https://doi.org/10.3205/000335>

Eingereicht: 22.02.2024

Veröffentlicht: 11.10.2024

Copyright

©2024 Kahles 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/>.

Pathology in the legal framework of European and German medical device law: Operation, use and in-house manufacture of in vitro diagnostic medical devices

Abstract

Institutes for pathology act as operators, users and in-house manufacturers of in vitro diagnostic medical devices and are subject to national and European regulations depending on their function. The entry into force of the EU regulation on medical devices (Regulation (EU) 2017/745, MDR) and the EU regulation on in vitro diagnostic medical devices (Regulation (EU) 2017/746, IVDR) resulted in a need for regulatory adjustments to German medical device law. This has created a new legal framework in which institutes for pathology operate, depending on their function as users, operators or in-house manufacturers of in vitro diagnostic medical devices. This overview of the current legal situation represents a snapshot and provides an up-to-date overview of the landscape of European and German medical device law.

Keywords: IVDR, quality management, legislation, regulatory requirements, laws and regulations, in vitro diagnostic medical devices (IVD)

Andy Kahles¹
Hannah Goldschmid¹
Anna-Lena Volckmar¹
Daniel Kazdal¹
Ulrich M. Gassner²
Michael Vogeser³
Monika Brüggemann⁴
Karl-Friedrich Bürrig⁵
Vanessa Käab-Sanyal⁵
**Christa
Flechtenmacher¹**
Peter Schirmacher¹
Albrecht Stenzinger¹

1 Institute of Pathology,
Heidelberg University
Hospital, Heidelberg,
Germany

2 Faculty of Law, Augsburg
University, Augsburg,
Germany

3 Institute of Laboratory
Medicine, LMU University
Hospital, LMU Munich,
Germany

4 Clinic for Internal Medicine II,
Section for Special
Hematology Diagnostics,
University Hospital Schleswig-
Holstein, Kiel, Germany

5 Professional Association of
German Pathologists,
registered association, Berlin,
Germany

Introduction – pathology in the context of medical device law

The introduction of the regulation on in vitro diagnostic medical devices (Regulation (EU) 2017/746, IVDR) and the regulation on medical devices (Regulation (EU) 2017/745, MDR) in the European Union (EU) resulted in the need for regulatory adjustments to German medical device law. This created a new European and national legal framework in which institutes for pathology operate. In this article, we would like to provide an overview of the landscape of medical device law, situate pathology within it and provide practical guidance.

In pathology, process chains under the responsibility of physicians lead to valid findings that enable a diagnosis and the best possible patient care (Figure 1a). At each link in the process chain, different types of in vitro diagnostic medical devices (IVDs) can be used individually or in combination with each other. According to the definitions within the two regulations (EU) 2017/746 (IVDR) and (EU) 2017/745 (MDR), *in vitro diagnostic medical devices* are a subset of *medical devices* and are therefore subject to European and German medical device legislation (Figure 1b + c, see Table 1 for definitions) [17], [18]. Products and devices for general laboratory use for which the manufacturer does not declare a specific medical purpose are excluded from this definition and must be considered separately [26]. Nevertheless, these are also an indispensable component of the diagnostic process chain.

From a legal perspective, pathology institutes act as operators and users of in vitro diagnostic medical devices (see Table 1 for a definition of “operator” and “user”). The affixing of a CE marking by the manufacturer on an IVD signifies that the manufacturer has declared conformity with the applicable European law. Depending on the risk class of the IVD device, the manufacturer may only add the CE marking after successful assessment by a private conformity assessment body (so-called “Notified Body”). CE marking is a prerequisite for placing the device on the European market. If pathology institutes use IVDs for diagnostic purposes that do not bear this CE marking (e.g. Research Use Only (RUO) devices or self-developed devices) or use IVDR-compliant IVDs (CE-IVDs) outside their intended purpose as specified by the manufacturer or in deviation from their instructions for use, they themselves become in-house manufacturers of so-called in-house in vitro diagnostic medical devices (IH-IVDs) and assume some manufacturer obligations in accordance with Article 5 (5) of the IVDR [25], [26], [30], [31] (see Table 1 for a definition of “manufacturer”). This approach is explicitly allowed and desired by the legislator.

Recital 29 of the preamble to the IVDR emphasizes the particular importance of health institutions and the IVDs they develop themselves. By implementing this recital in Article 5 (5) of the IVDR, the EU legislator recognises the benefits and necessity of IH-IVDs and enables their use

for optimal patient care [26] (see also IVDR fact sheet in Table 2).

Pathology institutes can therefore act multifunctionally as operators and/or users, but also as manufacturers of in-house IVDs. European and German medical device legislation provides a legal framework within which pathology institutes and their employees operate, depending on their respective function.

Adjustments to medical device law due to the introduction of the MDR and IVDR

The introduction of the two EU regulations IVDR and MDR is intended to create harmonised framework conditions throughout the Union in order to ensure a high level of health protection for patients and users in all member states. At the same time, a smoothly functioning internal market for medical devices and in vitro diagnostic medical devices is to be ensured (for fact sheets on IVDR and MDR, see Table 2 and Table 3) [25]. EU regulations are binding legal acts that apply directly and uniformly in all Union member states as soon as they come into force, without having to be transposed into national law. Nevertheless, extensive adjustments are necessary and also permitted in national medical device law, for example to define responsibilities, inspection activities, penalties and national requirements, which must not, however, contradict the EU regulations (Figure 2).

In Germany, the adaptation of national medical device law to the new EU regulations is implemented by an adaptation act, called “Medizinprodukte-EU-Anpassungsgesetz” (MPEUAnpG) [21]. This includes the German Medical Devices Implementation Act “Medizinprodukte-recht-Durchführungsgesetz” (MPDG, Article 1 in the MPEUAnpG), which replaces the former Medical Devices Act “Medizinproduktegesetz” (MPG) (Figure 2). In contrast to the replaced MPG, the new MPDG is an accompanying act that supplements the two EU regulations MDR and IVDR with national requirements.

MPDG – Medizinprodukte-recht-Durchführungsgesetz: German Medical Devices Implementation Act

The German Medical Devices Implementation Act “Medizinprodukte-recht-Durchführungsgesetz” (MPDG) [22] adapts the national medical device law to the new EU regulations IVDR and MDR and replaces the former Medical Devices Act “Medizinproduktegesetz” (MPG) (Figure 2, for fact sheet on MPDG see Table 4). The MPDG also applies to devices within the scope of the IVDR and therefore also applies to pathology institutes, which can act as in-house manufacturers, operators and users of IVDs (Figure 3). The MPDG regulates the penalties and fines for non-compliance with the IVDR and the MPDG itself. Institutes for pathology are subject to general

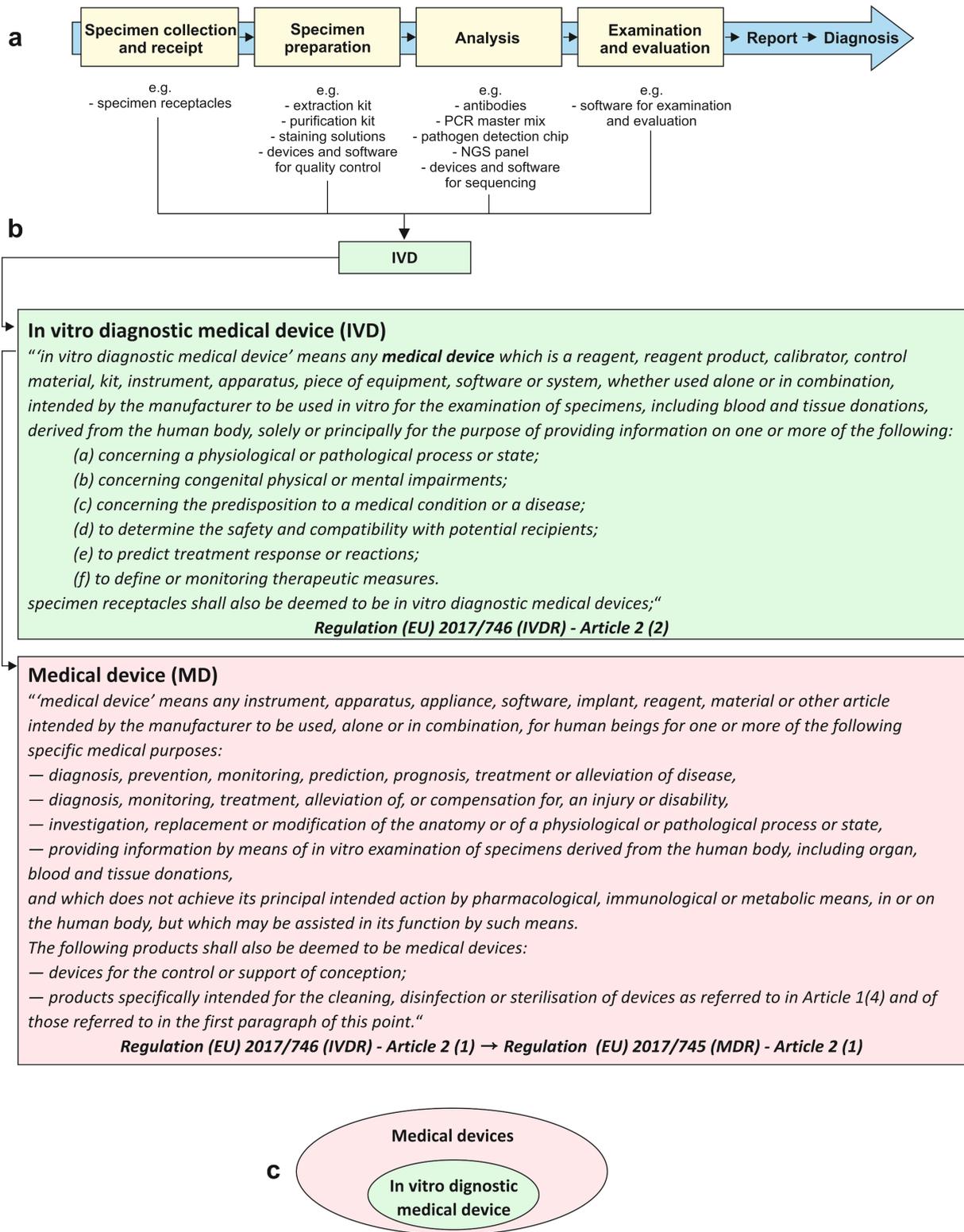


Figure 1

- a:** In pathology, process chains in analytics for which physicians are responsible lead to valid findings and thus to a diagnosis and optimal patient care.
- b:** Definitions of “in vitro diagnostic medical device” and “medical device” according to the two regulations (EU) 2017/745 (MDR) [18] and 2017/746 (IVDR) [17]
- c:** According to the definitions of the IVDR and MDR, in vitro diagnostic medical devices are a subset of medical devices.

market surveillance by the competent regulatory authorities (chapter 5, § 77). They may only operate and use IVDs that are free of defects so that patients, users and potential third parties are not endangered (§ 11, sentence 1). In addition, they must comply with the German Ordinance on Operators of Medical Devices “Medizinprodukte-Betreiberverordnung” (MPBetreibV, § 11, sentence 2). The responsibilities for pathology institutes as operators and users of IVDs are therefore primarily defined in the MPBetreibV.

MPBetreibV – die Medizinprodukte-Betreiberverordnung: German Ordinance on Operators of Medical Devices

The German Ordinance on Operators of Medical Devices “Medizinprodukte-Betreiberverordnung” (MPBetreibV) has been a national regulation to the former German Medical Devices Act “Medizinproduktegesetz” (MPG) since 1998. Since the MPG was replaced by the MPDG on the basis of the MPEUAnpG, the MPBetreibV was also revised, most recently in April 2021 [32]. Currently, a

Table 1: Definitions with the relevant legal bases (sorted alphabetically). Bold type within the definition has been added for highlighting purposes and is not part of the respective original text. Definitions referring to German law texts are given in German. A non-official translation by the authors is added in each case.

Term	Definition	Reference
Accessory for an in vitro diagnostic medical device	“Accessory for an in vitro diagnostic medical device’ means an article which, whilst not being itself an in vitro diagnostic medical device, is intended by its manufacturer to be used together with one or several particular in vitro diagnostic medical device(s) to specifically enable the in vitro diagnostic medical device(s) to be used in accordance with its/their intended purpose(s) or to specifically and directly assist the medical functionality of the in vitro diagnostic medical device(s) in terms of its/their intended purpose(s).”	IVDR [17] Article 2 (4)
Device	“For the purposes of this Regulation (note: IVDR), in vitro diagnostic medical devices and accessories for in vitro diagnostic medical devices shall hereinafter be referred to as ‘devices’.”	IVDR [17] Article 1 (2)
Economic operator	“‘Economic operator’ means a manufacturer, an authorised representative, an importer or a distributor.”	IVDR [17] Article 2 (28)
Health institution	“‘Health institution’ means an organisation the primary purpose of which is the care or treatment of patients or the promotion of public health.”	IVDR [17] Article 2 (29)
In vitro diagnostic medical device	See Figure 1	IVDR [17] Article 2 (2)
Intended purpose	“‘Intended purpose’ means the use for which a device is intended according to the data supplied by the manufacturer on the label, in the instructions for use or in promotional or sales materials or statements or as specified by the manufacturer in the performance evaluation.”	IVDR [17] Article 2 (12)
Making available on the market	“‘Making available on the market’ means any supply of a device, other than a device for performance study , for distribution, consumption or use on the Union market in the course of a commercial activity, whether in return for payment or free of charge.”	IVDR [17] Article 2 (20)
Manufacturer	“‘Manufacturer’ means a natural or legal person who manufactures or fully refurbishes a device or has a device designed, manufactured or fully refurbished, and markets that device under its name or trade mark.”	IVDR [17] Article 2 (23)
Medical device	See Figure 1	IVDR [17] Article 2 (1), MDR [18] Article 2 (1)
Operator (German: Betreiber)	<i>German law text: „Betreiber eines Medizinproduktes ist jede natürliche oder juristische Person, die für den Betrieb der Gesundheitseinrichtung verantwortlich ist, in der das Medizinprodukt durch dessen Beschäftigte betrieben oder angewendet wird. Abweichend von Satz 1 ist Betreiber eines Medizinproduktes, das im Besitz eines Angehörigen der Heilberufe oder des Heilgewerbes ist und von diesem zur Verwendung in eine Gesundheitseinrichtung mitgebracht wird, der betreffende Angehörige des Heilberufs oder des Heilgewerbes. Als Betreiber gilt auch, wer außerhalb von Gesundheitseinrichtungen in seinem Betrieb oder seiner Einrichtung oder im öffentlichen Raum Medizinprodukte zur Anwendung bereithält.“</i> Translated phrase: “‘Operator’ of a medical device is any natural or legal person who is responsible for the operation of the health institution in which the medical device is operated or used by its employees. In deviation from sentence 1, the operator of a medical device that is in the possession of a healthcare professional and is brought into a health institution for use by the healthcare professional is the healthcare professional concerned. An operator is also defined as a natural or legal person who keeps medical devices available for use outside of health institutions in their business or facility or in public areas.”	MPBetreibV [32] § 2 (2)
Putting into service	“‘putting into service’ means the stage at which a device, other than a device for performance study , has been made available to the final user as being ready for use on the Union market for the first time for its intended purpose .”	IVDR [17] Article 2 (22)

(Continued)

Table 1: Definitions with the relevant legal bases (sorted alphabetically). Bold type within the definition has been added for highlighting purposes and is not part of the respective original text. Definitions referring to German law texts are given in German. A non-official translation by the authors is added in each case.

Term	Definition	Reference
Suspected serious incident (German: Mutmaßliches schwerwiegendes Vorkommnis)	<p><i>German law text: „Ergänzend zu Artikel 2 der Verordnung (EU) 2017/745 und Artikel 2 der Verordnung (EU) 2017/746 bezeichnet im Sinne dieser Rechtsverordnung der Ausdruck „mutmaßliches schwerwiegendes Vorkommnis“ ein Vorkommnis, bei dem nicht ausgeschlossen ist, dass es auf einer unerwünschten Nebenwirkung eines Produktes, auf einer Fehlfunktion, einer Verschlechterung der Eigenschaften oder der Leistung eines Produktes, einschließlich Anwendungsfehlern aufgrund ergonomischer Merkmale oder einer Unzulänglichkeit der vom Hersteller bereitgestellten Informationen beruht und das direkt oder indirekt eine der nachstehenden Folgen hatte oder hätte haben können:</i></p> <ol style="list-style-type: none"> <i>1. den Tod eines Patienten, Anwenders oder einer anderen Person,</i> <i>2. die vorübergehende oder dauerhafte schwerwiegende Verschlechterung des Gesundheitszustands eines Patienten, Anwenders oder einer anderen Person oder</i> <i>3. eine schwerwiegende Gefahr für die öffentliche Gesundheit.“</i> <p>Translated phrase: “In addition to Article 2 of Regulation (EU) 2017/745 and Article 2 of Regulation (EU) 2017/746, for the purposes of this Regulation, ‘suspected serious incident’ means an incident which cannot be excluded as being due to an undesirable side effect of a device, a malfunction, a deterioration in the characteristics or performance of a device, including errors in use due to ergonomic features, or an inadequacy in the information provided by the manufacturer, and which has resulted or could have resulted, directly or indirectly, in any of the following:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. the death of a patient, user or other person, 2. the temporary or permanent serious deterioration in the state of health of a patient, user or other person, or 3. a serious risk to public health.” 	MPAMIV [33] § 2
User (German: Anwender)	<p>“‘User’ means any healthcare professional or lay person who uses a device.”</p> <p><i>German law text: „Anwender ist, wer ein Medizinprodukt im Anwendungsbereich dieser Verordnung [Anm.: MPBetreibV] am Patienten einsetzt.“</i></p> <p>Translated phrase: “User is anyone who uses a medical device on a patient within the scope of this Regulation [note: MPBetreibV].”</p>	IVDR [17] Article 2 (30) MPBetreibV [32] § 2 (3)

Table 2: Fact sheet Regulation (EU) 2017/746 IVDR

IVDR [17] → EU Regulation on In Vitro Diagnostic Medical Devices Regulation (EU) 2017/746 of the European Parliament and of the Council of 5 April 2017 on in vitro diagnostic medical devices and repealing Directive 98/79/EC and Commission Decision 2010/227/EU (text with EEA relevance)	
Target group/scope	IVDR applies to manufacturing, making available on the market, placing on the market and putting into service of IVDs, according to the definitions within the IVDR (see Table 1). It therefore applies to both economic operators and health institutions, albeit to varying degrees.
Aim	Ensuring a high level of safety and health protection for patients and users by establishing EU-wide harmonised rules for the placing, making available on the market and putting into service of IVDs.
Reference to pathology	Pathology institutes are operators and users of IVDs. They are also manufacturers of in-house in vitro diagnostic medical devices (IH-IVDs) within the scope of Article 5 (5).
Relevant content for pathology institutes (selected examples)	<ul style="list-style-type: none"> • Article 5 (5) authorises the in-house manufacture and use of IH-IVD by health institutes and imposes several conditions [24], [25]. If these conditions are met, the remaining requirements of the IVDR do not apply. • Document MDCG-2023-1 provides guidance on the health institution exemption under Article 5 (5) [26].

draft from the German Federal Ministry of Health (Bundesgesundheitsministerium) provides for a possible amendment to the MPBetreibV [10].

The ordinance MPBetreibV implements § 11 of the MPDG in conjunction with § 88, sentence 1 no. 6 a), b) and c). It applies to the operation and use of medical devices and in vitro diagnostic medical devices, including the associated activities, such as set-up, maintenance measures and regular inspections, and describes the applicable responsibilities for operators and users (for fact sheet on MPBetreibV see Table 5).

MPBetreibV specifies how institutions that carry out laboratory medical tests must act as operators of IVDs in order to ensure safe and proper use. To achieve this, the MPBetreibV specifies both operator and user obligations that are relevant for pathology institutes and their staff. The aim of this ordinance is to ensure the safe and proper use of medical devices within the health institution. Medical devices, and therefore also IVDs, may only be used in accordance with their intended purpose and only by competent and appropriately trained personnel (§§ 4 and 5). However, the IVDR indicates an exception

Table 3: Fact sheet Regulation (EU) 2017/745 MDR

MDR [18] → EU Regulation on Medical Devices Regulation (EU) 2017/745 of the European Parliament and of the Council of 5 April 2017 on medical devices, amending Directive 2001/83/EC, Regulation (EC) No 178/2002 and Regulation (EC) No 1223/2009 and repealing Council Directives 90/385/EEC and 93/42/EEC (text with EEA relevance)	
Target group/scope	MDR applies to manufacturing, making available on the market, placing on the market and putting into service of medical devices, in accordance with the definitions within the MDR (see Table 1). It therefore applies to both economic operators and health institutions, albeit to varying degrees.
Aim	Ensuring a high level of safety and health protection for patients and users by establishing EU-wide harmonised rules for the placing on the market, making available on the market and putting into service of medical devices.
Reference to pathology	<ul style="list-style-type: none"> • No direct reference to pathology • Pathology institutes act as operators and users of "in vitro diagnostic medical devices", which are "medical devices" by definition of the IVDR (see Table 1). However, the IVDR is an independent regulation (see Table 2) and workflows in pathology does not fall within the scope of the MDR.
Relevant content for pathology institutes (selected examples)	None.

to this – the possible use of devices in deviation from the manufacturer's intended purpose. Health institutions may deviate from the manufacturer's intended purpose in order to meet the specific needs of target patient groups, as long as they fulfil all the conditions specified in Article 5 (5) of the IVDR. Therefore, they have to re-define and document a new intended purpose. For this, they have to take on some of the manufacturer obligations regulated in the IVDR, e.g. by ensuring conformity with the general safety and performance requirements set out in Annex I of the IVDR (Article 5 (5), sentence 1) [24], [25]. In order to achieve greater coherence between the MPBetreibV and the IVDR, the German Federal Ministry of Health's draft proposal to amend the MPBetreibV provides for the repeal of Section 4, paragraph 1, so that the use of medical devices in accordance with their intended purpose will no longer be required under the revised MPBetreibV [10].

Irrespective of this, all IVDs must be used only if their functionality and absence of defects can be guaranteed before use (§ 4). This can be achieved by checking expiry dates and maintenance measures before use, as well as by carrying out functional checks. Maintenance measures, such as inspections and servicing, and functional tests must be carried out regularly and continuously and in accordance with the manufacturer's instructions.

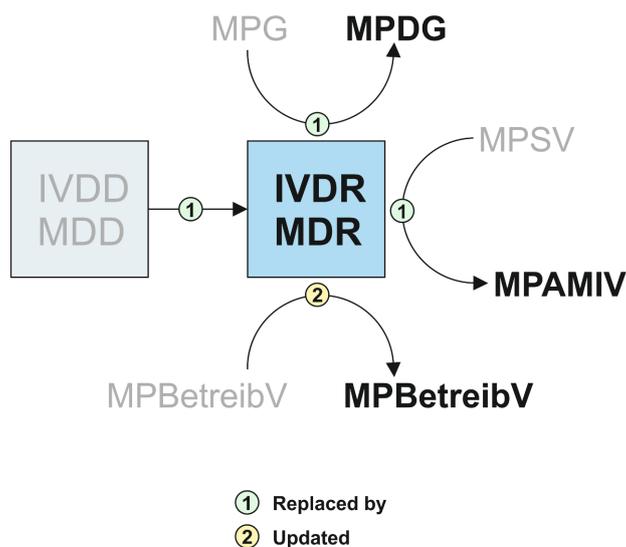
In accordance with the stipulations of § 6, health institutions with a minimum of 20 employees are obliged to appoint a medical device safety officer who can be contacted via a functional email address on the website as a central point of contact within the health institution, e.g. for authorities or for reporting risks and incidents (§ 6). Additionally, the medical device safety officer is responsible for coordinating internal processes required to fulfil the reporting obligation in accordance with the German Medical Devices User Notification and Information Ordinance "Medizinprodukte-Anwendermelde- und Informationsverordnung" (MPAMIV, see below).

The MPBetreibV stipulates that facilities that carry out laboratory medical tests must implement a quality assurance system to assure the required quality, safety and performance in the use of in vitro diagnostic medical

devices and to ensure the reliability of the results obtained (§ 9 (1), sentence 1). An orderly quality assurance system is assumed if the laboratory complies with Part A of the guideline of the German Medical Association (Bundesärztekammer) for quality assurance of laboratory medical tests "Richtlinie der Bundesärztekammer zur Qualitätssicherung laboratoriumsmedizinischer Untersuchungen" (RiliBÄK, § 9 (1), sentence 2).

RiliBÄK-Guideline – Richtlinie der Bundesärztekammer zur Qualitätssicherung laboratoriumsmedizinischer Untersuchungen: Guideline of the German Medical Association (Bundesärztekammer) for Quality Assurance of Laboratory Medical Tests

The application of the guideline of the German Medical Association (Bundesärztekammer) for quality assurance of laboratory medical tests (Richtlinie der Bundesärztekammer zur Qualitätssicherung laboratoriumsmedizinischer Untersuchungen, RiliBÄK) has been stipulated in the MPBetreibV since 2001. The current version of the RiliBÄK was published in the German Medical Journal (Deutsches Ärzteblatt) on 30 May 2023 [5]. As a Medical Association guideline, it is neither a law nor a legal regulation, but physicians in Germany are obliged to participate in the quality assurance measures introduced by the German Medical Association (Bundesärztekammer) in accordance with § 5 of the Medical Association's professional code of conduct (Berufsordnung) (MBO-Ä 1997) [4]. Compliance with the RiliBÄK-guideline is also recommended due to the presumption of conformity in § 9 of the MPBetreibV: its application fulfils the requirement of the MPBetreibV for a suitable quality assurance system when operating and using IVDs. Any deviating action requires special justification [4].



IVDD	Directive 98/79/EC of the European Parliament and of the Council of 27 October 1998 on in vitro diagnostic medical devices
↓	
IVDR	Regulation (EU) 2017/746 of the European Parliament and of the Council of 5 April 2017 on in vitro diagnostic medical devices and repealing Directive 98/79/EC and Commission Decision 2010/227/EU (Text with EEA relevance.)

MDD	Council Directive 93/42/EEC of 14 June 1993 concerning medical devices
↓	
MDR	Regulation (EU) 2017/745 of the European Parliament and of the Council of 5 April 2017 on medical devices, amending Directive 2001/83/EC, Regulation (EC) No 178/2002 and Regulation (EC) No 1223/2009 and repealing Council Directives 90/385/EEC and 93/42/EEC (Text with EEA relevance.)

MPG	Gesetz über Medizinprodukte (Medizinproduktegesetz - MPG) <i>German Medical Devices Act</i>
↓	
MPDG	Gesetz zur Durchführung unionsrechtlicher Vorschriften betreffend Medizinprodukte (Medizinprodukte-Durchführungsgesetz - MPDG) <i>German Medical Devices Implementation Act</i>

MPBetreibV	Verordnung über das Errichten, Betreiben und Anwenden von Medizinprodukten (Medizinprodukte-Betreiberverordnung - MPBetreibV) <i>German Ordinance on Operators of Medical Devices</i>

MPSV	Verordnung über die Erfassung, Bewertung und Abwehr von Risiken bei Medizinprodukten (Medizinprodukte-Sicherheitsplanverordnung - MPSV) <i>German Medical Devices Safety Plan Ordinance</i>
↓	
MPAMIV	Verordnung über die Meldung von mutmaßlichen schwerwiegenden Vorkommnissen bei Medizinprodukten sowie zum Informationsaustausch der zuständigen Behörden (Medizinprodukte-Anwendermelde- und Informationsverordnung - MPAMIV) <i>German Medical Devices User Notification and Information Ordinance</i>

Figure 2: The entry into force of the Regulation (EU) 2017/745 (MDR) and the Regulation (EU) 2017/746 (IVDR) resulted in a need for regulatory adjustments to German medical device law. The changes relevant to pathology institutes for the operation, use and in-house manufacture of in vitro diagnostic medical devices are presented here.

Table 4: Fact sheet German Medical Devices Implementation Act (MPDG)

MPDG [22] → German Medical Devices Implementation Act <i>Gesetz zur Durchführung unionsrechtlicher Vorschriften betreffend Medizinprodukte (Medizinprodukte-recht-Durchführungsgesetz)</i>	
Target group/scope	The MPDG applies to devices within the scope of the MDR and the IVDR.
Aim	The MPDG regulates the technical and medical requirements for placing medical devices on the market and putting them into service. It implements the MDR and IVDR and complements the two EU regulations with national requirements.
Reference to pathology	Institutes of pathology are health institutions as defined by the IVDR (see Table 1). They are in-house manufacturers of IH-IVDs, operators and users of CE-IVDs and IH-IVDs and are therefore subject to the IVDR and in Germany to the national MPDG.
Relevant content for pathology institutes (selected examples)	<ul style="list-style-type: none"> • Institutes of pathology may only operate and use IVDs that are free of defects (§ 11). • Regulation of penalties such as custodial sentences and fines (Chapter 9) • IVDs may only be operated and used in accordance with the MPBetreibV (§ 11). • Institutes for pathology are subject to general market surveillance by the competent regulatory authorities (Chapter 5, § 77). • Authorisation of the German Federal Ministry of Health (Bundesministerium für Gesundheit) to extend Article 5 (5) (g) of the IVDR to Class A, B and C devices

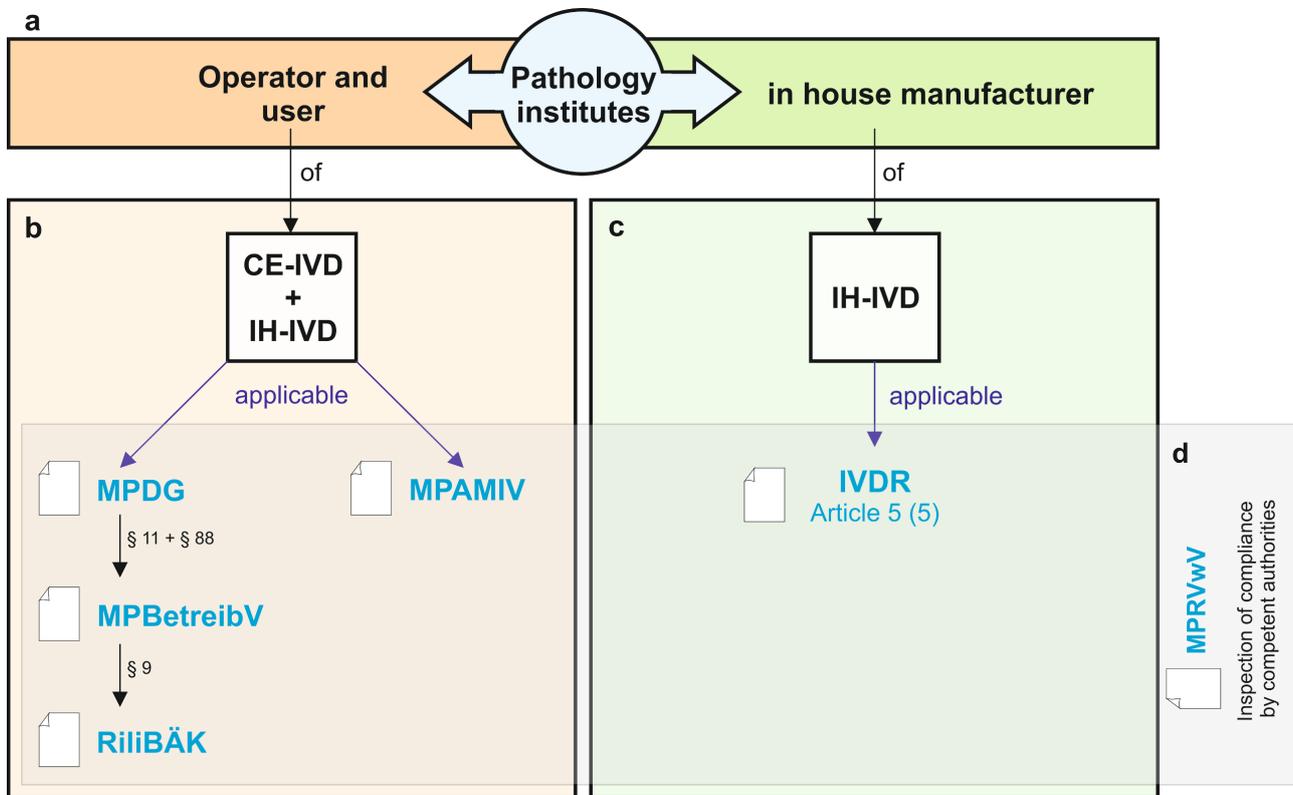


Figure 3

- a:** Institutes of pathology act as operators, users and in-house manufacturers of in vitro diagnostic medical devices and must fulfil the respective legal requirements depending on their function.
- b:** Legal framework as an operator and user of in vitro diagnostic medical devices
- c:** Legal framework as an in-house manufacturer of in vitro diagnostic medical devices
- d:** Inspection of compliance with medical device law by competent authorities in accordance with the general administrative regulation MPRVwV

The aim of the RiliBÄK-guideline is to ensure and continuously improve the quality of laboratory medical tests and to minimise risks for patients and users (see Table 6 for fact sheet on RiliBÄK-guideline) [7]. This objective is to be achieved by defining fundamental requirements for the structural and process quality of laboratory medical tests in healthcare, for the necessary quality management and for permanent quality assurance. Quality assurance

should be risk-based. The test-specific risk assessment must be documented.

RiliBÄK-guideline contains two parts relevant for laboratory medical tests, A and B. Part A specifies the basic requirements for the quality assurance of analyses (e.g. mandatory participation in external round robin tests (Part A, Chapter 8.2)). Part A describes requirements for the pre-analysis (sample submission), for the analysis itself, up to the post-analysis (Part A, Chapter 6). It is stip-

Table 5: Fact sheet German Ordinance on Operators of Medical Devices (MPBetreibV)

MPBetreibV [32] → German Ordinance on Operators of Medical Devices <i>Verordnung über das Errichten, Betreiben und Anwenden von Medizinprodukten (Medizinprodukte-Betreiberverordnung)</i>	
Target group/scope	MPBetreibV applies to the operation and use of medical devices and IVDs, including the associated activities (set-up, maintenance measures, reprocessing, testing).
Aim	The MPBetreibV regulates the tasks and obligations of operators and users of medical devices and IVDs with the aim of formulating the legal requirements of the MPDG more precisely. The aim is to ensure patient safety through the performance and effectiveness of the devices.
Reference to pathology	Pathology institutes are operators and users of IVDs.
Relevant content for pathology institutes (selected examples)	<ul style="list-style-type: none"> • MPBetreibV describes how pathology institutes, acting as operators of IVDs, must ensure safe and proper use of its devices. For example, through: <ul style="list-style-type: none"> ○ Obligation to keep a medical device log (§ 9) and an inventory (§ 13) ○ Maintenance measures (§ 7), safety-related controls (§ 11) and metrological controls (§ 14) ○ Use only by competent, authorised personnel (§ 4, section 2 + 3) • User obligations: <ul style="list-style-type: none"> ○ Use only in accordance with the intended purpose (§ 4, section 1) ○ Use only if free of defects (§ 4, section 6) • Health institutions with more than 20 employees must appoint a medical device safety officer (§ 6, section 1). <ul style="list-style-type: none"> ○ External contact person (functional e-mail address must be set up for contact) ○ Coordination of internal processes to fulfil the reporting obligation ○ Coordination and implementation of corrective measures • Institutes for pathology can set up a quality assurance system in accordance with RiliBÄK (Part A) in order to be compliant with MPBetreibV (§ 9, section 1). • Inspection of compliance with the MPBetreibV is the responsibility of the German federal states and their authorities.

Table 6: Fact sheet Guideline of German Medical Association for quality assurance of laboratory medical tests (RiliBÄK)

RiliBÄK [7] → Guideline of German Medical Association (Bundesärztekammer) <i>Richtlinie der Bundesärztekammer zur Qualitätssicherung laboratoriumsmedizinischer Untersuchungen</i>	
Target group/scope	RiliBÄK-guideline specifies requirements for the quality management and quality assurance of laboratory medical tests in health care.
Aim	The aim of the guideline is to ensure and continuously improve the quality of laboratory medical examinations and to minimise risks for patients and users as far as possible (Part A, Section 2). The guideline is intended to: <ul style="list-style-type: none"> • ensure the minimisation of negative influencing variables and interfering factors in pre-analysis; • ensure the appropriate performance of laboratory medical tests, including the identification and minimisation of influencing variables and interfering factors on the tests; • ensure the correct allocation and documentation of the test results, including the reporting of the results in compliance with data security and privacy protection.
Reference to pathology	<ul style="list-style-type: none"> • Laboratory medical tests are carried out in pathology institutes. These tests formally fall within the scope of the RiliBÄK. • As operators and users of IVDs, institutes for pathology fall within the scope of the ordinance MPBetreibV (Table 5). This ordinance stipulates proper quality assurance, e.g. through compliance with RiliBÄK-guideline, Part A. Part A sets out fundamental requirements for the quality assurance of laboratory medical tests (§ 9 (1) MPBetreibV).
Relevant content for pathology institutes (selected examples)	<ul style="list-style-type: none"> • Part A – Fundamental requirements for the quality assurance of medical laboratory tests <ul style="list-style-type: none"> ○ External quality assurance in the medical laboratory takes place through regular participation in round robin tests in accordance with the procedures prescribed in the subparts of Part B of the RiliBÄK-guideline. ○ Only validated analyses must be used. • Part B1 – Quantitative laboratory medical tests • Part B2 – Qualitative laboratory medical tests • Part B3 – Direct detection and characterisation of pathogens • Part B5 – Molecular genetics and cytogenetic analyses

ulated that only validated analysis methods must be used. The validation and the results obtained must be documented, as well as the analysis procedure, which then must be available at the workplaces.

Part B specifies the test-specific requirements for the quality of results and the relevant principles of quality assurance (e.g. number of round robin tests per calendar year depending on the analysis). Part B is divided into five special subparts B1 to B5:

- B1: Quantitative laboratory medical tests
- B2: Qualitative laboratory medical tests
- B3: Direct detection and characterisation of pathogens
- B4: Ejaculate analyses
- B5: Molecular genetics and cytogenetic analyses

Subparts B1, B2, B3 and B5 would primarily apply to the field of pathology. Part B5 was completely rewritten in May 2023 when the RiliBÄK-guideline was updated due to technical progress. The German Medical Association

provides a “Frequently Asked Questions Sheet” for RiliBÄK-guideline on its website [6]. According to a recent decision by the German Medical Association, the concept of a possible extension of the RiliBÄK-guideline to include the field of pathology is to be developed so that all morphology-based procedures (e.g. immunohistochemistry) would be covered by this guideline [11].

MPAMIV – Medizinprodukte-Anwendermelde- und Informationsverordnung: German Medical Devices User Notification and Information Ordinance

The introduction of the EU-regulations IVDR and MDR, along with the replacement of the German Medical Devices Act “Medizinproduktegesetz” (MPG) by the German Medical Devices Implementation Act “Medizinprodukte-recht-Durchführungsgesetz” (MPDG), resulted in the replacement of the German Medical Devices Safety Plan Ordinance “Medizinprodukte-Sicherheitsplanverordnung” (MPSV) by the new German Medical Devices User Notification and Information Ordinance “Medizinprodukte-Anwendermelde- und Informationsverordnung” (MPAMIV) on 26 May 2021 [33] (Figure 2).

The ordinance MPAMIV regulates the notification and information exchange procedure for *suspected serious incidents* involving IVDs (see Table 1 for definition). The MPAMIV is structured into two sections (see Table 7 for fact sheet on MPAMIV). Section 1, which includes the scope and notification procedure, addresses the reporting of suspected serious incidents and is relevant for pathology institutes acting as operators and users of IVDs. Section 2 of the MPAMIV defines the exchange of information between the competent authorities.

The ordinance MPAMIV fulfils the mandate set out in Article 82 (10) of the IVDR for EU member states to regulate the notification procedure and obligation for operators and users of IVDs. Suspected serious incidents in connection with IVDs made available on the EU market (CE-IVDs) must be reported by the operator or user of IVDs to the competent federal authority (§ 3). This also applies to physicians who become aware of such incidents in the course of their medical practice. Patients can also make notifications directly, but unlike operators and users, they are not obliged to do so. The notification is made via the German Medical Devices Information and Database System (Deutsche Medizinprodukteinformati- und Datenbanksystem, DMIDS) in accordance with § 86 of the German Medical Devices Implementation Act (MPDG) to the federal authority, either to the Federal Institute for Drugs and Medical Devices (Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte – BfArM, [8]) or to the Federal Institute for Vaccines and Biomedicines (Paul-Ehrlich-Institut – PEI, [27]). The coordination of the necessary processes can be carried out via the authorised medical device safety officer (according to MPBetreibV,

§ 6). An information sheet on the notification obligation of the German Federal Council (Regierungspräsidium) of Baden-Württemberg recommends that each institute should have a procedural instruction for the notification process that contains the responsibilities, the reporting deadline, the web addresses of the reporting forms and the regulations for storing the affected device [28].

Notification of suspected serious incidents is only mandatory for medical devices that are made available on the European Union market (CE-IVD) (IVDR, Article 82 (1)). Devices that are manufactured in-house by health institutions in accordance with IVDR, Article 5 (5), and are used exclusively within the health institution (IH-IVD) are therefore presumably not affected by this reporting obligation, as according to IVDR, Article 5 (5), they may not be made available on the market (see Table 1 for definition).

Supervisory measures for medical device law

Institutes of pathology act as operators, users and in-house manufacturers of in vitro diagnostic medical devices and must fulfil the respective legal requirements depending on their function (Figure 3a). European and German medical device legislation provide a legal framework within which pathology institutes and their employees operate, depending on their function as described above (Figure 3b + c). According to Article 5 (5) of the IVDR, the competent authorities of the EU member states shall be permitted access to inspect the activities of the health institutions. In Germany, the details of this authorization for inspection are regulated in § 79, section 1, no. 1 and 2 of the MPDG. According to § 77 of the MPDG, the federal states are responsible for monitoring compliance with medical device law. In order to ensure a uniform and nationwide approach to quality-assured and risk-based inspection by the competent authorities of the federal states, the General Administrative Regulation on the Implementation of Medical Devices Law “Medizinprodukte-recht-Durchführungsvorschrift” (MPRVvV) was issued on 12 June 2023 on the basis of § 89 MPDG (Figure 3d) [9].

MPRVvV – Medizinprodukte-recht-Durchführungsvorschrift: German General Administrative Regulation on the Implementation of Medical Devices Law

The German General Administrative Regulation on the Implementation of Medical Devices Law “Medizinprodukte-recht-Durchführungsvorschrift” (MPRVvV) issued in June 2023 is aimed at the authorities of the federal states that are responsible for implementing medical device law in order to ensure a uniform approach

Table 7: Fact sheet German Medical Devices User Notification and Information Ordinance (MPAMIV)

MPAMIV [33] → German Medical Devices User Notification and Information Ordinance <i>Verordnung über die Meldung von mutmaßlichen schwerwiegenden Vorkommnissen bei Medizinprodukten sowie zum Informationsaustausch der zuständigen Behörden (Medizinprodukte-Anwendermelde- und Informationsverordnung)</i>	
Target group/scope	Ordinance MPAMIV is applicable to devices within the scope of the MDR and the IVDR.
Aim	<ul style="list-style-type: none"> • Section 1: Determining when and to whom notifications of suspected serious incidents are to be submitted • Section 2: Regulation of the exchange of information between the competent authorities
Reference to pathology	Institutes for pathology act as operators and users of IVDs.
Relevant content for pathology institutes (selected examples)	<ul style="list-style-type: none"> • As operators and users, pathology institutes must report suspected serious incidents in connection with CE-IVDs to the German federal authority via an information system.

Table 8: Fact sheet General Administrative Regulation on the Implementation of Medical Devices Law (MPRVwV)

MPRVwV [9] → General Administrative Regulation on the Implementation of Medical Devices Law <i>Allgemeine Verwaltungsvorschrift zur Durchführung des Medizinprodukterechts (Medizinprodukterecht-Durchführungsvorschrift)</i>	
Target group/scope	The general administrative regulation MPRVwV is aimed at the competent federal and state authorities and bodies responsible for monitoring medical device law within the scope of application of § 2 MPDG.
Aim	MPRVwV is intended to provide the framework for a standardised nationwide approach to the monitoring and control of medical device law.
Reference to pathology	As users and operators of IVDs, pathology institutes can be monitored and inspected by the competent authorities in accordance with the MPRVwV.
Relevant content for pathology institutes (selected examples)	<ul style="list-style-type: none"> • The competent authorities carry out inspections on a nationwide uniform basis. • Inspections are usually on-site visits and audits. • Inspections may be announced or unannounced and are carried out routinely on a risk basis according to annual plans, but may also be carried out on an ad hoc basis. • The inspection of devices is carried out by reviewing the device-related documentation, by physical inspections or by laboratory tests.

throughout Germany [9]. This general administrative regulation stipulates that the monitoring measures and inspection intervals must be carried out on the basis of annual plans in a risk-based and quality-assured manner (see Table 8 for fact sheet on MPRVwV). For this purpose, the competent authorities of the federal states should define principles and requirements in accordance with § 3 (Principles of inspection) and § 5 (Quality assurance system). At least one qualified person must be assigned to the authority to carry out the quality assurance measures. Inspections are generally to be carried out on site and are performed by checking device-related documents and information, by physical inspections or by laboratory tests. Such inspections may be conducted on an annual basis, or on an ad hoc basis. They may be carried out both announced and unannounced. In addition, they should consider the special features of the activities in laboratories and facilities (§ 8).

Further guidelines and standards

As healthcare providers, pathology institutes in Germany are legally obliged to implement and continuously improve a quality management system (QMS) (Sozialgesetzbuch (SGB V), Section 9 “Sicherung der Qualität der Leistungserbringung” [29]). The quality management guideline (Qualitätsmanagement-Richtlinie (QM-RL)) of the Federal Joint Committee (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA)) describes the requirements for the implementation and realisation of quality management for medical institutions that work for people with statutory health insurance (SHI) [19]. Part A of the guideline QM-RL contains the framework provisions that apply to all sectors (e.g. risk, complaint and error management), as well as the sector-specific specifications, e.g. for SHI-accredited medical care (Part B).

The German Ordinance on Operators of Medical Devices (MPBetreibV) requires the implementation of a quality assurance system in accordance with the state of the art in medical science and technology to maintain the necessary quality, safety and performance in the use of IVDs and to ensure the reliability of the results obtained (§ 9). The IVDR also requires an appropriate quality management system if the institution acts as a manufacturer of IH-IVDs (Article 5 (5), b) [17]). The IVDR further requires in Article 5 (5), c): “the laboratory of the health institution is *compliant with standard EN ISO 15189 or where applicable national provisions, including national provisions regarding accreditation*” [17]. Standards represent the state of the art and define standardised and harmonised requirements, e.g. for processes, devices or management systems. However, they are not legally binding unless compliance with them is specifically prescribed by law. The standard EN ISO 15189 explicitly mentioned here describes the requirements for the quality and competence of medical laboratories and was revised in terms of structure and content in 2022 and has been available

schuss (G-BA)) describes the requirements for the implementation and realisation of quality management for medical institutions that work for people with statutory health insurance (SHI) [19]. Part A of the guideline QM-RL contains the framework provisions that apply to all sectors (e.g. risk, complaint and error management), as well as the sector-specific specifications, e.g. for SHI-accredited medical care (Part B).

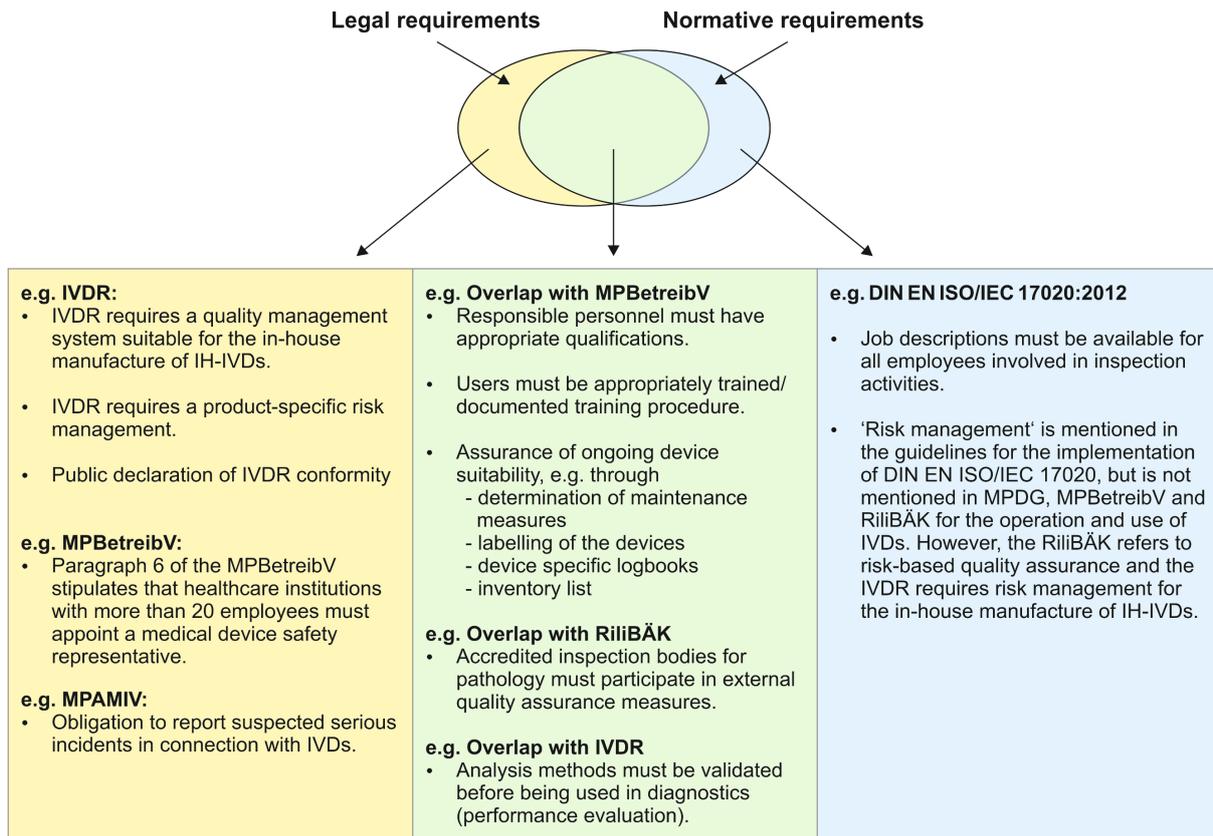


Figure 4: Accreditation in the fields of pathology, neuropathology and dermatohistology is based on the standard DIN EN ISO/IEC 17020 (blue). The standard covers a large part of the legal requirements (green). However, conformity with the standard or accreditation itself does not cover all legal requirements (yellow).

as the German version DIN EN ISO 15189:2023-03 since 2023. However, as this standard does not contain any requirements for the (in-house) manufacture of devices, it does not fully comply with Article 5 (5), b), which also stipulates a quality management system for manufacturing.

The German Accreditation Body DAkkS (Deutsche Akkreditierungsstelle GmbH) has the legal mandate as the national accreditation authority of the Federal Republic of Germany to carry out the voluntary accreditation of conformity assessment bodies upon request (Regulation (EC) No 765/2008 [16], German Act for Accreditation Bodies (Akkreditierungsstellengesetzes (AkkStelleG)) [20]). With an accreditation, the DAkkS confirms that the audited organisation can perform its work competently “in accordance with the requirements of internationally valid standards, legal principles and relevant regulation” [15]. Accreditation is intended to serve the public interest, but is not mandatory for legal compliance for health institutions. Accreditation by itself does not guarantee legal compliance (Figure 4). The accreditation of medical laboratories in Germany is based on the standard DIN EN ISO 15189, supplemented by the RiliBÄK-guideline [12].

In Germany, over 100 institutes for pathology, neuropathology and dermatohistology are accredited as inspection bodies by the DAkkS in accordance with the standard DIN EN ISO/IEC 17020 (see search result in [14] with the following filter: inspection body, pathology, active;

hits: 110), [23]. The focus of accreditation according to DIN EN ISO/IEC 17020 is the expert assessment of the physician on the diagnosis and thus the confirmation of the professional competence of the inspection body [12]. The requirements of the standard DIN EN ISO 15189 must also be taken into account for successful accreditation and the DAkkS confirms conformity with the requirements of this standard for all examination methods within the scope of accreditation in the annex to the certificate.

The catalogue of requirements of the former pathology/neuropathology sector committee (identifier: 71 SD 4 001 [13]) provided interpretations and recommendations for the standard DIN EN ISO/IEC 17020 and referred to the legal basis in its requirement for chapter 7.1.4 of the standard DIN EN ISO/IEC 17020. Although the sector committees and their assistance are currently being transferred to a new established Expert Council and new checklists due to reorganisation within the DAkkS, it makes sense to always have an up-to-date overview of the legal situation, including medical device law, even if the standard itself does not explicitly require this.

Discussion and conclusion

In the performance of diagnostic examination procedures in pathology under the responsibility of a physician, medical devices in the form of in vitro diagnostic medical devices are used as an integral part of the diagnostic process. In all functions, whether as an operator, user or in-house manufacturer of IVDs, patient and user safety and valid diagnosis are always at the centre of pathology's focus. In order to ensure a high level of safety and health protection, there are legal and normative principles at national and European level that form a legal framework and the state of the art for pathology institutes.

The association of the scientific medical societies in Germany (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF)) regularly publishes statements on (planned) changes to medical device law. Thus, the association presents and comments on the requirements that health institutions must fulfil for the in-house manufacture of IH-IVDs due to the IVDR and points out definitional gaps in the regulation [1]. The AWMF also commented on the current draft bill of the German Federal Ministry of Health (Bundesgesundheitsministeriums) for the planned amendment of the German Ordinance on Operators of Medical Devices (MPBetreibV) [3]. This draft provides for an expansion of its scope of application, which is due to increasing digitalisation. It is now also intended to regulate the handling of medical device software. This is in line with the new inclusion of "software" in the definitions of "medical device" and "in vitro diagnostic medical device" in the MDR and IVDR (Table 1). In the previous medical device directive (MDD) and in vitro diagnostic medical device directive (IVDD) software was not yet part of the definitions. Furthermore, it is planned to delete § 4, section 1 of the ordinance MPBetreibV. This section currently permits the use of medical devices and IVDs only in accordance with their intended purpose as specified by the manufacturer, whereas the IVDR also permits the use outside of the intended purpose and thus enables health institutions to address the specific needs of target patient groups (Article 5 (5)). The planned repeal of this section of the MPBetreibV thus underlines the freedom of method choice of pathologists and represents harmonisation with the IVDR.

In vitro diagnostic medical devices are physical devices that are used within a process chain in analytics under professional medical responsibility to enable a profound diagnosis. It is important to make a clear distinction between the IVD as a physical medical device from the professional performance of the diagnostic procedure as a process and as medical service under medical responsibility [34], [35]. This is currently only partially done in the guidance document MDCG-2023-1 of the Medical Device Coordination Group (MDCG) for health institutions [26]. The MDCG and its tasks are described in Articles 98 and 99 of the IVDR. It has the task of developing guidelines to ensure effective and harmonised implementation of the IVDR, but these are not legally binding.

Guideline MDCG-2023-1 is intended to provide recommendations and assistance to health institutions manufacturing IH-IVDs by summarising and commenting on the requirements of Article 5 (5). The PCR master mix as a component is mentioned here as an example of an IVD, but not PCR-method as a test procedure. The AWMF Ad-hoc Commission on In Vitro Diagnostic Medical Devices points out that the performance of diagnostic procedures as a process and under medical responsibility is not an IVD, but instead a medical service that is not regulated by the IVDR. Its quality assurance is subject to medical self-administration in Germany, and therefore calls for a precise demarcation [2].

Conclusion for practice

- As operators and users of CE-IVDs and as manufacturers, operators and users of IH-IVDs, institutes for pathology are subject to European and national medical device law (see Figure 3a + b for the current legal situation in Germany).
- The introduction of the two EU regulations IVDR and MDR resulted in a regulatory adjustment requirement in German medical device law (see Figure 2).
- Pathology institutes can be inspected for compliance with the medical device law. In Germany, the inspections are carried out by the competent authorities in the individual federal states (see Figure 3d).
- Conformity with standards and DAkkS accreditation provide a good basis for compliance with legal requirements, but it does not include all legal requirements for the in-house manufacture (see Figure 4) of IH-IVDs and for the operation and use of CE- and IH-IVDs.

Notes

Competing interests

- Andy Kahles: There is no conflict of interest.
- Hannah Goldschmid: There is no conflict of interest.
- Anna-Lena Volckmar: Personal fees from AstraZeneca and Novartis unrelated to the submitted work
- Daniel Kazdal: There is no conflict of interest.
- Ulrich M. Gassner: There is no conflict of interest.
- Peter Schirmacher: There is no conflict of interest.
- Albrecht Stenzinger: Advisory Board/Talk: AGCT, Aignostics, AstraZeneca, Bayer, BMS, Eli Lilly, Illumina, Incyte, Janssen, MSD, Novartis, Pfizer, Roche, Seattle Genetics, Takeda, Thermo Fisher; Grants: Bayer, BMS, Chugai, Incyte
- Karl-Friedrich Bürrig: There is no conflict of interest.
- Vanessa Kääb-Sanyal: There is no conflict of interest.
- Christa Flechtenmacher: There is no conflict of interest.
- Michael Vogeser: There is no conflict of interest.
- Monika Brüggemann: There is no conflict of interest.

References

1. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. Stellungnahme der AWMF zur Verordnung (EU) 2017/746 über In-vitro-Diagnostika (IVDR). Berlin: AWMF; 2020. Available from: https://www.awmf.org/fileadmin/user_upload/dateien/stellungnahmen/2020/ivdr-stellungnahme-august-2020.pdf
2. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. Stellungnahme der AWMF zu ärztlichen Leistungen in Labordiagnostik und Pathologie im Hinblick auf die IVDR. Berlin: AWMF; 2024. Available from: https://www.awmf.org/fileadmin/user_upload/dateien/stellungnahmen/2023/20231215_AWMF_STN_Regulation_aerztlicher_Leistung_in_Labordiagnostik_u_Pathologie.pdf
3. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. Stellungnahme der AWMF zur Dritten Verordnung zur Änderung medizinprodukterechtlicher Vorschriften - Referentenentwurf zur Medizinproduktebetriebsverordnung (MPBtreibV) vom 19.10.2023. Berlin: AWMF; 2023. Available from: https://www.awmf.org/fileadmin/user_upload/dateien/stellungnahmen/2023/20231201_STN_Dritte_VO_zur_Aenderung_medizinprodukterechtlicher_Vorschriften.pdf
4. Bundesärztekammer. (Muster-)Berufsordnung für die in Deutschland tätigen Ärztinnen und Ärzte - MBO-Ä 1997 - in der Fassung der Beschlüsse des 114. Deutschen Ärztetages 2011 in Kiel. Dtsch Arztebl. 2011;108(38):A-1980/B-1684/C-1668.
5. Bundesärztekammer. Aktualisierung der Richtlinie der Bundesärztekammer zur Qualitätssicherung laboratoriumsmedizinischer Untersuchungen – Rili-BÄK. Dtsch Arztebl. 2023 May 30;120(21-22):A-994/B-858. DOI: 10.3238/arztebl.2023.rili_baek_QS_Labor
6. Bundesärztekammer. Antworten zu häufig gestellten Fragen zur "Richtlinie der Bundesärztekammer zur Qualitätssicherung laboratoriumsmedizinischer Untersuchungen (Rili-BÄK)". Stand: April 2019. 2019. Available from: https://www.bundesaeztekammer.de/fileadmin/user_upload/_old-files/downloads/pdf-Ordner/QS/FAQ-Rili-BAEK.pdf
7. Bundesärztekammer. Richtlinie der Bundesärztekammer zur Qualitätssicherung laboratoriumsmedizinischer Untersuchungen (RiliBÄK). Gemäß des Beschlusses des Vorstands der Bundesärztekammer in seiner Sitzung am 18.10.2019, zuletzt geändert durch Beschlussfassung des Vorstands der Bundesärztekammer am 14.04.2023. Dtsch Arztebl. 2023;120(21-22). DOI: 10.3238/arztebl.2023.rili_baek_QS_Labor
8. Bundesministerium für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM). Formblatt für die Meldung von Vorkommnissen durch Betreiber und Anwender sowie Patienten oder deren Angehörige nach den §§ 3 und 4 der Medizinprodukte-Anwendermelde- und Informationsverordnung (MPAMIV). [last accessed 2024 Jan 19]. Bonn; BfArM. Available from: <https://www2.bfarm.de/medprod/mpsv/>
9. Bundesministerium für Gesundheit (BMG). Allgemeine Verwaltungsvorschrift zur Durchführung des Medizinprodukterechts (Medizinprodukterecht-Durchführungsvorschrift – MPRVvV). Berlin/Bonn: 2023 Jun 12 [last accessed 2024 Jan 01]. Available from: https://www.verwaltungsvorschriften-im-internet.de/bsvwvbund_12062023_BMG.htm
10. Bundesministerium für Gesundheit (BMG). Referentenentwurf - Dritte Verordnung zur Änderung medizinprodukterechtlicher Vorschriften. 2023. Available from: <https://www.bundesgesundheitsministerium.de/service/gesetze-und-verordnungen/detail/verordnungen-zur-aenderung-medizinprodukterechtlicher-vorschriften.html>
11. Bundesverband deutscher Pathologen e.V.; Deutsche Gesellschaft für Pathologie e.V. Pressemitteilung. Erfolgreiche Grundsteinlegung: Erweiterung der Rili-BÄK um die Pathologie hat begonnen. Berlin: 2024 May 16. Available from: https://www.pathologie.de/_Resources/Persistent/f/d/6/2/fd623ecca1f11e8393be47df8b37c29545d22bd9/Pressemitteilung%20BDP%20DGP%20Rili-B%20C3%84K%20Beiratssitzung%2015.04.2024%20%281%29.pdf
12. Deutsche Akkreditierungsstelle (DAkKS). Medizinische Laboratoriumsdiagnostik 1 Pathologie – Fachbereich 3.5 im Überblick. [last accessed 2024 Jan 19]. Available from: <https://www.dakks.de/de/fb-3.5.html>
13. Deutsche Akkreditierungsstelle (DAkKS). Sektorkomitee Pathologie/Neuropathologie. Anforderungen der DIN EN ISO/IEC 17020:2012 und technische Kriterien für deren Anwendung zur Akkreditierung in der Pathologie/Neuropathologie (71 SD 4 001, Revision: 1.6). Berlin: DAkKS; 2017. Available from: <https://www.dakks.de/de/dokument-detail.html?id=anforderungen-der-din-en-iso-iec-17020-2012-und-technische-kriterien-fuer-deren-anwendung-zur-akkreditierung-in-der-pathologie-neuropathologie71-sd-4-001>
14. Deutsche Akkreditierungsstelle (DAkKS). Suchergebnis Akkreditierte Stellen. [last accessed: 2024 Jan 19]. Available from: <https://www.dakks.de/de/akkreditierte-stellen-suchergebnis.html>
15. Deutsche Akkreditierungsstelle (DAkKS). Wir sind die DAkKS. Available from: <https://www.dakks.de/de/home.html>
16. Europäisches Parlament. Verordnung (EG) Nr. 765/2008 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 9. Juli 2008 über die Vorschriften für die Akkreditierung und Marktüberwachung im Zusammenhang mit der Vermarktung von Produkten und zur Aufhebung der Verordnung (EWG) Nr. 339/93 des Rates (Text von Bedeutung für den EWR). Amtsblatt der Europäischen Union. 2008 Aug 13;(L 218):30-47.
17. Europäisches Parlament. Verordnung (EU) 2017/746 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 5. April 2017 über In-vitro-Diagnostika und zur Aufhebung der Richtlinie (EG) 98/79/EG und des Beschlusses 2010/227/EU der Kommission (Text von Bedeutung für den EWR). Amtsblatt der Europäischen Union. 2017 May 05;(L 117):176-332.
18. Eurpäisches Parlament. 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). Amtsblatt der Europäischen Union. 2017 May 05;(L 117):1-175.
19. Gemeinsamer Bundesausschuss. Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses über grundsätzliche Anforderungen an ein einrichtungswirtschaftliches Qualitätsmanagement für Vertragsärztinnen und Vertragsärzte, Vertragspsychotherapeutinnen und Vertragspsychotherapeuten, medizinische Versorgungszentren, Vertragszahnärztinnen und Vertragszahnärzte sowie zugelassene Krankenhäuser (Qualitätsmanagement-Richtlinie/QM-RL). Zuletzt geändert am 20. April 2023, in Kraft getreten am 21. Juli 2023. BANz. 2023 Jul 07:B1. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-3200/QM-RL_2023-04-20_iK-2023-07-21.pdf
20. Gesetz über die Akkreditierungsstelle (Akkreditierungsstellengesetz - AkkStelleG). [last accessed 2024 Jan 19]. Available from: <https://www.gesetze-im-internet.de/akkstellig/>
21. Gesetz zur Anpassung des Medizinprodukterechts an die Verordnung (EU) 2017/745 und die Verordnung (EU) 2017/746 (Medizinprodukte-EU-Anpassungsgesetz - MPEUANpG) 19. Wahlperiode. [last accessed 2024 Jan 19]. Available from: <https://dip.bundestag.de/vorgang/.../255346>

22. Gesetz zur Durchführung unionsrechtlicher Vorschriften betreffend Medizinprodukte (Medizinprodukterecht-Durchführungsgesetz - MPDG). [last accessed 2024 Jan 19]. Available from: <https://www.gesetze-im-internet.de/mpdg/>
23. Holl-Ulrich K, Hagel C, Köhler G, Flechtenmacher C. Akkreditierung in der Pathologie und Neuropathologie: Wege und Pitfalls [Accreditation in pathology and neuropathology: Paths and pitfalls]. *Pathologie (Heidelb)*. 2022 Sep;43(5):338-45. DOI: 10.1007/s00292-022-01098-w
24. Kahles A, Goldschmid H, Volckmar AL, Ploeger C, Kazdal D, Penzel R, Budczies J, Flechtenmacher C, Gassner UM, Brüggemann M, Vogeser M, Schirmacher P, Stenzinger A. Die Verordnung (EU) 2017/746 (IVDR) in der Praxis: Umsetzung von Anhang I in der Pathologie [Regulation (EU) 2017/746 (IVDR): practical implementation of annex I in pathology]. *Pathologie (Heidelb)*. 2023 Nov;44(6):381-91. DOI: 10.1007/s00292-023-01231-3
25. Kahles A, Goldschmid H, Volckmar AL, Plöger C, Kazdal D, Penzel R, Budczies J, Kempny G, Kazmierczak M, Flechtenmacher C, Baretton G, Weichert W, Horst D, Klauschen F, Gassner UM, Brüggemann M, Vogeser M, Schirmacher P, Stenzinger A. Struktur und Inhalt der EU-IVDR: Bestandsaufnahme und Implikationen für die Pathologie [Structure and content of the EU-IVDR: Current status and implications for pathology]. *Pathologie (Heidelb)*. 2022 Sep;43(5):351-64. DOI: 10.1007/s00292-022-01077-1
26. Medical Device Coordination Group. MDCG 2023-1: Guidance on the health institution exemption under Article 5(5) of Regulation (EU) 2017/745 and Regulation (EU) 2017/746. 2023. Available from: https://health.ec.europa.eu/latest-updates/mdcg-2023-1-guidance-health-institution-exemption-under-article-55-regulation-eu-2017745-and-2023-01-10_en
27. Paul-Ehrlich-Institut (PEI). Meldeformulare. [last accessed 2024 Jan 19]. Available from: <https://www.pei.de/DE/arzneimittelsicherheit/ivd-vigilanz/meldeformulare/meldeformulare-node.html>
28. Regierungspräsidien Baden-Württemberg. Merkblatt: Meldepflicht der Betreiber und Anwender bei mutmaßlichen schwerwiegenden Vorkommnissen mit Medizinprodukten. Version 4, Stand: 02/2022. 2022. Available from: https://rp.baden-wuerttemberg.de/fileadmin/RP-Internet/Themenportal/Gesundheit/_DocumentLibraries/Documents/MerkblattMeldepflichtVorkommnissen.pdf
29. Sozialgesetzbuch (SGB) Fünftes Buch (V) - Gesetzliche Krankenversicherung - (Artikel 1 des Gesetzes v. 20. Dezember 1988, BGBl. I S. 2477), Stand: Zuletzt geändert durch Art. 10 G v. 17.7.2023 I Nr. 191. [last accessed 2024 Jan 19]. Available from: https://www.gesetze-im-internet.de/sgb_5/
30. Spitzenberger F, Patel J, Gebuhr I, Kruttwig K, Safi A, Meisel C. Laboratory-Developed Tests: Design of a Regulatory Strategy in Compliance with the International State-of-the-Art and the Regulation (EU) 2017/746 (EU IVDR [In Vitro Diagnostic Medical Device Regulation]). *Ther Innov Regul Sci*. 2022 Jan;56(1):47-64. DOI: 10.1007/s43441-021-00323-7
31. Stenzinger A, Weichert W. Einfluss der neuen In-vitro-Diagnostik-Regulation (IVDR) der Europäischen Union auf die Pathologie. Was ist wichtig? [Impact of the novel in vitro diagnostic regulation (IVDR) of the European Union on pathology laboratories. What's important?]. *Pathologie*. 2020 Dec;41(Suppl 2):129-33. DOI: 10.1007/s00292-020-00867-9
32. Verordnung über das Errichten, Betreiben und Anwenden von Medizinprodukten (Medizinprodukte-Betreiberverordnung - MPBetreibV). [last accessed 2024 Jan 19]. Available from: <https://www.gesetze-im-internet.de/mpbetreibv/>
33. Verordnung über die Meldung von mutmaßlichen schwerwiegenden Vorkommnissen bei Medizinprodukten sowie zum Informationsaustausch der zuständigen Behörden (Medizinprodukte-Anwendermelde- und Informationsverordnung - MPAMIV). [last accessed 2024 Jan 19]. Available from: <https://www.gesetze-im-internet.de/mpamiv/>
34. Vogeser M, Brüggemann M. Complex analytical procedures in diagnostic laboratories and the IVDR. *Clin Chem Lab Med*. 2020 Dec 11;59(3):457-8. DOI: 10.1515/cclm-2020-1775
35. Vogeser M, Brüggemann M, Lennerz J, Stenzinger A, Gassner UM. Laboratory-Developed Tests in the New European Union 2017/746 Regulation: Opportunities and Risks. *Clin Chem*. 2022 Jan;68(1):40-2. DOI: 10.1093/clinchem/hvab215

Corresponding authors:

Dr. rer. nat. Andy Kahles

Institute of Pathology, Heidelberg University Hospital, Im Neuenheimer Feld 224, 69120 Heidelberg, Germany
Andy.Kahles@med.uni-heidelberg.de

Prof. Dr. med. Albrecht Stenzinger

Institute of Pathology, Heidelberg University Hospital, Im Neuenheimer Feld 224, 69120 Heidelberg, Germany
Albrecht.Stenzinger@med.uni-heidelberg.de

Please cite as

Kahles A, Goldschmid H, Volckmar AL, Kazdal D, Gassner UM, Vogeser M, Brüggemann M, Bürrig KF, Käab-Sanyal V, Flechtenmacher C, Schirmacher P, Stenzinger A. Die Pathologie im Rahmen des europäischen und nationalen Medizinprodukterechts: Betrieb, Anwendung und Eigenherstellung von In-vitro-Diagnostika. *GMS Ger Med Sci*. 2024;22:Doc09. DOI: 10.3205/000335, URN: urn:nbn:de:0183-000335

This article is freely available from

<https://doi.org/10.3205/000335>

Received: 2024-02-22

Published: 2024-10-11

Copyright

©2024 Kahles et al. This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 License. See license information at <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.