

IVDR Teil II - wie geht es weiter?

Hilke Andresen-Streichert¹, Julia Dinger², Jürgen Hallbach³, Hilke Jungen⁴,
Peggy Kießling⁵, Katharina Koch⁶, Stefan Neubeck⁷, Eberhard Scheuch⁸

¹Institut für Rechtsmedizin, Universitätsklinikum Köln, Melatengürtel 60/62, 50823 Köln

²Institut für Rechtsmedizin, Universitätsklinikum Jena, Am Klinikum 1, 07747 Jena

³Breitenbaumäcker 5, 96472 Rödental

⁴Institut für Rechtsmedizin, Universitätsklinikum Hamburg, Butenfeld 34, 22529 Hamburg

⁵Labor Berlin – Charité Vivantes GmbH, Sylter Straße 2, 13353 Berlin

⁶ZLMT, Städtisches Klinikum Karlsruhe, Moltkestraße 90, 76133 Karlsruhe

⁷ZLMKH, Toxikologie/Forensik, Carl-Thiem Klinikum Cottbus, Thiemstraße 111,
03048 Cottbus

⁸Universitätsmedizin Greifswald, Institut für Pharmakologie, Felix Hausdorff-Straße 3,
17487 Greifswald

Liebe GTFCh-Mitglieder,

wie in der ersten Stellungnahme [1] zum Thema **IVDR (Verordnung (EU) 2017/745)** angekündigt, geben wir hier einige weitere Informationen.

Wichtig: Zum derzeitigen Stand ist noch nicht abschließend geklärt, was genau unter dem Begriff **IVD (In-vitro-Diagnostikum)** verstanden wird. Explizit genannt werden in der IVDR „Reagenz, Reagenzprodukt, Kalibrator, Kontrollmaterial, Kit, Instrument, Apparat, Gerät, Software oder System“. Gemäß einem Rechtsgutachten, das von einigen Mitgliedern der AWMF-Arbeitsgruppe in Auftrag gegeben wurde, stellt allgemeine Laborausstattung kein IVD dar [2]. Darüber hinaus haben Vogeser et al. in einem Opinion Letter [3] die Einschätzung abgegeben, dass auch Untersuchungsmethoden, die in einer Einrichtung selbst entwickelt und verwendet werden, sog. **LDT (laboratory developed tests)** nicht unter den Begriff des IVD fallen. Sie halten nur die Kalibratoren und Kontrollen, die hierfür eingesetzt werden, für IVD [3].

Prinzipiell müssen sich aber alle Laboratorien, die in irgendeiner Art und Weise an der Versorgung von Patientinnen und Patienten beteiligt sind, darauf einstellen, die Vorgaben der IVDR zu erfüllen. Bei kommerziell erworbenen IVD muss sich der Hersteller um die Zulassung nach der IVDR kümmern. Hat ein Hersteller ein bestimmtes Produkt jedoch nicht explizit für die Anwendung am Patienten entwickelt (z. B. sog. „research only“-Produkte) oder es wird ein kommerziell erworbenes IVD anders als vom Hersteller vorgesehen in der Patientenversorgung verwendet, dann steht das Labor in der Pflicht, die Vorgaben der IVDR zu überprüfen.

Wie kann ich vorgehen, wenn ich mein Labor auf die IVDR vorbereiten will?

Punkt 1. Hilfreich ist eine übergeordnete **Verfahrensanweisung**, in der die Institution/das Labor festlegt, wie die Vorgaben der IVDR umgesetzt werden sollen. Hierin kann z. B. festgelegt werden, in welchem Umfang die IVDR in den verschiedenen QM-Dokumenten, wie z. B. SOPs umgesetzt und in welchen Abständen weitere Maßnahmen geprüft werden sollen. Dies kann natürlich auch übergeordnet im QM-System direkt geregelt werden.

Punkt 2. Grundsätzlich muss ein **Qualitätsmanagement-System** vorliegen. Ausdrücklich genannt wird in der IVDR die DIN ISO EN 15189. Als nationale Richtlinie ist allerdings die bereits notwendige Erfüllung der RiLiBÄK ausreichend. Eine Akkreditierung nach DIN ISO EN 17025 wird außerdem als gleichwertig betrachtet.

Punkt 3. Das Labor muss ein **Risikomanagement** etablieren (Anhang I, Kapitel 1, Punkt 3 der IVDR). Dies ist aber auch bereits durch die DIN ISO EN 17025 oder die DIN ISO EN 15189 (Neufassung) gefordert. Es wird empfohlen – insofern ein entsprechendes Risikomanagementsystem bereits etabliert ist – dieses im Rahmen der für die IVDR umzusetzenden Maßnahmen zu überprüfen und wenn nötig anzupassen.

Punkt 4. Es ist hilfreich, eine **Liste** zu erstellen, in der aufgeführt wird, welche In vitro Diagnostika (IVD) im Labor verwendet werden. Wenn es sich bei dieser Liste um das Leistungsverzeichnis handelt, muss geprüft werden, welche dieser Untersuchungsmethoden kommerzielle Kits darstellen und ob der Hersteller diese auch tatsächlich nach IVDR zugelassen hat. Für alle Untersuchungsmethoden, die anders verwendet werden als vom Hersteller vorgesehen und für alle LDT, muss das Labor selbst die in der IVDR geforderten Dokumente bereitstellen. Je nach Verwendung müssen entweder nur die hierfür eingesetzten Kalibratoren und Kontrollen oder der gesamte Untersuchungsprozess (s. Anmerkung oben) betrachtet werden. Bei letzterem handelt es sich dann um sogenannte in-house-IVD (**LDT - laboratory developed tests**).

Untersuchungsmethoden, bei denen es sich um in-house-IVD (LDT) handeln könnte, sind zum Beispiel:

- Ein kommerziell erworbener Immunoassay für die Drogenanalytik, wenn das Labor einen anderen Cut-off-Wert verwendet, als vom Hersteller angegeben.
- Ein kommerziell erworbener Immunoassay, wenn das Labor ihn für die Untersuchung von Proben verwendet, die eine andere Matrix haben, als vom Hersteller vorgegeben.
- Eine in-house entwickelte Methode zur Bestimmung von Cannabinoiden, wenn die Untersuchung auch nur ausnahmsweise nicht zur Beantwortung einer forensischen, sondern einer klinischen Fragestellung verwendet wird.
- Eine kommerziell erworbene Methode zum TDM, wenn sie für die Notfallanalytik, also zur Feststellung einer Intoxikation verwendet wird.
- Die in-house entwickelte Methode zum General Unknown Screening.
- Die Bestimmung von Amanitin mit Hilfe eines ELISA, der vom Hersteller nicht nach IVDR zugelassen werden soll.
- Die in-house entwickelten Methoden für Untersuchungen im Rahmen des irreversiblen Hirnfunktionsausfalls.

Punkt 5. Alle IVD müssen einer **Risikoklasse (A - D)** zugeordnet werden (Anhang VIII, Punkt 2 (Klassifizierungsregeln)). Die Einteilung basiert auf der Zweckbestimmung und dem daraus resultierenden Risikoprofil.

Punkt 6. Es ist hilfreich, die entsprechenden **SOPs anzupassen**, sodass einige der Forderungen aus der IVDR direkt erfüllt werden:

a) In der SOP der entsprechenden Analyseverfahren muss eine **Zweckbestimmung** definiert sein (siehe Artikel 5 (5) 2 der IVDR). Als Orientierung dafür, worauf bei der Zweckbestimmung geachtet werden muss, kann die Handreichung der ad-hoc-Kommission „Vorlage einer Dokumentation zur Bereitstellung von Informationen des IH-IVD inklusive Erläuterungen auch zu generischen Produktgruppen“, dort Kapitel 2.4, genutzt werden (Link siehe unten). Beispiel: *„Quantitative Bestimmung von Amitriptylin und Nortriptylin im Serum als therapiebegleitendes Diagnostikum zur Festlegung oder Überwachung von therapeutischen Maßnahmen“*.

b) Gefordert ist (eigentlich) ein **Sicherheitsdatenblatt** (siehe Anhang I, Kapitel III, 20.1 der IVDR). Zum jetzigen Zeitpunkt kann unserer Einschätzung nach hierauf verzichtet werden. Eventuell ist es hilfreich, wenn in jeder SOP erwähnt wird, dass *„die allgemeingültigen Regeln*

und Vorsichtsmaßnahmen im Umgang mit Gefahrstoffen beachtet“ werden müssen und auf ggf. vorliegende Besonderheiten eingegangen wird (z. B. Cyanidmethode und Gefährdung durch ggf. vorhandenen Reinstoff).

c) Weiterhin könnte die SOP den Punkt „**analytische Leistungsfähigkeit**“ enthalten (siehe Anhang I, Kapitel 2 der IVDR). Hier kann auf die Validierungsunterlagen verwiesen werden, ebenso wie auf die Teilnahme an Ringversuchen, das Mitführen von Qualitätskontrollen und den Kalibrierbereich. Es können auch die wichtigsten Validierungsparameter, wie z. B. Nachweisgrenze, Bestimmungsgrenze, Linearität, genannt werden.

d) Inwieweit in den SOPs auf die „**klinische Leistungsfähigkeit**“ (Anhang I, Kapitel 2 IVDR) eingegangen werden kann, muss noch geklärt werden. Eventuell kann ganz allgemein auf die Frage eingegangen werden, inwiefern ein Messergebnis Konsequenzen für die klinische Entscheidung hat.

Beispiele für Formulierungen, u. a. zur Zweckbestimmung, zur Einteilung in Risikoklassen oder zur klinischen Leistungsfähigkeit, werden wir in einem weiteren Informationsschreiben zur Verfügung stellen (siehe den nachfolgenden Beitrag „IVDR Teil III - weiter ins Detail...“).

Referenzen

- [1] Koch K, Andresen-Streichert H, Dinger J, Hallbach J, Kießling P, Neubeck S, Scheuch E. Die IVDR kommt definitiv in Schritten ab Mai 2022 - Stellungnahme des Arbeitskreises Klinische Toxikologie der GTFCh zur Einführung der IVDR ab Mai 2022. Toxichem Krimtech 2022;89(1):31-34.
- [2] Gassner UM. Aktuelle Rechtsfragen der Eigenherstellung von In-vitro-Diagnostika, Rechtsgutachterliche Stellungnahme, Forschungsstelle für Medizinprodukterecht, Augsburg, 19.07.2021.
- [3] Vogeser M, Brüggemann M, Lennerz J, Stenzinger A, Gassner UM. Laboratory-Developed Tests in the New European Union 2017/746 Regulation: Opportunities and Risk, Clinical Chemistry, 68(1), 2022, 40-42.

Link zur Homepage der AWMF mit Handreichungen zur Umsetzung der IVDR:

<https://www.awmf.org/die-awmf/kommissionen/nutzenbewertung/ad-hoc-kommission-bewertung-von-medizinprodukten/ad-hoc-kommission-in-vitro-diagnostik.html>

Anmerkung

Wie einleitend angemerkt, **stellen diese Vorschläge die Ansicht der Autorinnen und Autoren dar** und beziehen sich auf den derzeitigen Stand der IVDR. Sie sollen als Empfehlung und Orientierung dienen. Die Auslegungen durch die Überwachungsbehörden sind derzeit noch nicht absehbar.

Stand 02/2022