

IVDR Teil III - weiter ins Detail...

**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 zweiten Handreichung zum Thema IVDR (Verordnung (EU) 2017/745) angekündigt (siehe den voranstehenden Beitrag „IVDR Teil II - wie geht es weiter?“), gehen wir hier weiter in das Detail und schlagen einige Beispielformulierungen vor:

Beispiele für Formulierungen zur Zweckbestimmung

a) General Unknown Screening

„Qualitatives Screening im Serum/Plasma oder Urin als Diagnosehilfe bei Verdacht einer Intoxikation durch die mit dem Verfahren erfassbaren Substanzen.“

b) Amanitin Bühlmann

„Semi-quantitative Bestimmung von alpha-Amanitin im Urin als Diagnosehilfe zur Erkennung oder zum Ausschluss einer Vergiftung mit Amanitin enthaltenden Pilzen.“

c) IHA (Irreversibler Hirnfunktionsausfall)

„Quantitative Analyse ausgewählter Benzodiazepine und Barbiturate im Serum/Plasma als Diagnosehilfe hinsichtlich einer vorliegenden zentral dämpfenden Wirkung im Vorfeld der Diagnostik des irreversiblen Hirnfunktionsausfalls.“

d) Immunoassay mit anderer Matrix

„Qualitative Bestimmung ausgewählter Substanzgruppen als Monitoring einer Drogenabstinenz, als Diagnosehilfe bei Verdacht einer Intoxikation oder als therapiebegleitendes Diagnostikum mit einem Immunoassay in einer anderen Matrix (im Serum/Plasma) als vom Hersteller in seiner Zweckbestimmung angegeben.“

Beispiele zur Einteilung in Risikoklassen

Die Einteilung basiert auf der Zweckbestimmung und dem daraus resultierenden Risikoprofil. Risikoklassen A und D sind für toxikologische Analysen nicht passend. Es kommen die Risikoklassen B und C in Frage. Hierzu muss das Zutreffen der im Anhang VIII aufgeführten Regeln geprüft werden. Es sollte der „schlimmste Fall“ angenommen werden und dazu die passende Regel gesucht werden. Aus unserer Sicht sind insbesondere Regel 3 und Regel 6 relevant:

2.3. Regel 3

Produkte werden der **Klasse C** zugeordnet, wenn sie folgende Zweckbestimmung haben: [...]

- f) Einsatz als therapiebegleitende Diagnostika; [...]
- j) Überwachung des Niveaus von Arzneimitteln, Stoffen oder biologischen Komponenten, wenn das Risiko besteht, dass ein fehlerhaftes Ergebnis zu einer Patientenmanagemententscheidung führen würde, die eine lebensbedrohende Situation für den Patienten oder die Nachkommen des Patienten schafft;
- k) Management von Patienten, die an einer lebensbedrohenden Krankheit leiden oder deren Zustand lebensbedrohend ist; [...]

2.6. Regel 6

Produkte, die nicht unter die zuvor beschriebenen Klassifizierungsregeln fallen, werden der **Klasse B** zugeordnet.

Beispiele

- a) General Unknown Screening → Klasse C, Regel 3 k) (oder Regel 3 j) wenn semi-quantitativ)
- b) Amanitin Bühlmann → Klasse C, Regel 3 j)
- c) IHA → Klasse C, Regel 3 k)
- d) Immunoassay mit anderer Matrix → Klasse B (Abstinenzkontrolle), Regel 6; oder Klasse C (Verdacht auf Intoxikation), Regel 3 j) und/oder k)
- e) Immunoassay EtG im Rahmen der Voruntersuchung zur Lebertransplantation → Klasse B, Regel 6, da noch Bestätigungsanalyse folgt
- f) LC-MS-Analyse für EtG im Rahmen der Lebertransplantation → Klasse C, Regel 3 k)

Anmerkung

Jedes Labor kann die Risikoklassifizierung individuell bewerten, die o.g. Beispiele sind Vorschläge aus unserem Arbeitskreis. Das Risikomanagement muss an die entsprechende Risikoklasse angepasst sein.

Beispiele zur klinischen Leistungsfähigkeit

Es soll auf die „**klinische Leistungsfähigkeit**“ (Anhang I, Kapitel 2 IVDR) eingegangen werden. Da in unseren Laboren die Analysen nur angewendet und nicht in Verkehr gebracht werden, ist es aus unserer Sicht ausreichend, in den SOPs auf wissenschaftliche Literatur bzw. Leitlinien zu verweisen, in denen der Nutzen für diese Analytik aufgezeigt wird bzw. entsprechende Analysen empfohlen/gefordert werden:

- a) General Unknown Screening → z. B. Viette V, Fathi M, Rudaz S, Hochstrasser D, Veuthey JL. Current role of liquid chromatography coupled to mass spectrometry in clinical toxicology screening methods. Clin Chem Lab Med. 2011 Jul;49(7):1091-103.; Köppel C, Tenczer J. Scope and limitations of a general unknown screening by gas chromatography-mass spectrometry in acute poisoning. J Am Soc Mass Spectrom. 1995 Nov;6(11):995-1003.; Maurer HH. Systematic toxicological analysis of drugs and their

metabolites by gas chromatography-mass spectrometry. *J Chromatogr.* 1992 Sep 16;580(1-2):3-41.; Wu AH, Gerona R, Armenian P, French D, Petrie M, Lynch KL. Role of liquid chromatography-high-resolution mass spectrometry (LC-HR/MS) in clinical toxicology. *Clin Toxicol (Phila).* 2012 Sep;50(8):733-42.; Barceló B, Gomila I, Rotolo MC, Marchei E, Kyriakou C, Pichini S, Roset C, Elorza MÁ, Busardò FP. Intoxication caused by new psychostimulants: analytical methods to disclose acute and chronic use of benzofurans and ethylphenidate. *Int J Legal Med.* 2017 Nov;131(6):1543-1553.; F. Pragst, H. H. Maurer, J. Hallbach, U. Staerk, W. R. Külpmann, F. Degel und H. J. Gibitz: Suchverfahren (General Unknown). In: W. R. Külpmann (Hrs.) *Klinisch-toxikologische Analytik – Verfahren, Befunde, Interpretation.* Wiley-VCH Verlag GmbH., Weinheim 2002, Kapitel 4, S. 49-124.; M. Bogusz, M. Erkens: Reversed-phase high performance liquid chromatographic database of retention indices and UV spectra of toxicologically relevant substances and its interlaboratory use. *J. Chromatogr. A* 674 (1994) 97-126

- b) **Amanitin Bühlmann** → z. B. Piering WF and Bratanow N: Role of the clinical laboratory in Guiding Treatment of Amanita virosa mushroom poisoning: a report of two cases. *Clin Chem* 36, 571-4 (1990); Piqueras J: Hepatotoxic mushroom poisoning: diagnosis and management. *Mycopathologia* 105, 99-110 (1989); Butera R et al.: Diagnostic accuracy of urinary amanitin in suspected mushroom poisoning: a pilot study. *J Tox Clin Tox* (2004) 42,6 901-12
- c) **IHA (Irreversibler Hirnfunktionsausfall)** → Übersichtsarbeit: Bedeutung des irreversiblen Hirnfunktionsausfalls als sicheres Todeszeichen (bundesaeztekammer.de); Richtlinie gemäß § 16 Abs. 1 S. 1 Nr. 1 TPG für die Regeln zur Feststellung des Todes nach § 3 Abs. 1 S. 1 Nr. 2 TPG und die Verfahrensregeln zur Feststellung des endgültigen, nicht behebbaren Ausfalls der Gesamtfunktion des Großhirns, des Kleinhirns und des Hirnstamms nach § 3 Abs. 2 Nr. 2 TPG, Vierte Fortschreibung (bundesaeztekammer.de)
- d) **Immunoassays auf Drogen/Medikamente** →
- Bei Abstinenzkontrolle: z. B. AWMF-Leitlinien „Medikamentenbezogene Störungen“, AWMF-Leitlinie „Screening, Diagnostik und Behandlung alkoholbezogener Störungen“
 - Bei Verdacht auf Intoxikation: z. B. AWMF-Leitlinie „Notfallpsychiatrie“; Soichot M, Jullian S, Filatriau J, Hurbain A, Bourgogne E, Mihoubi A, Gurlain H, Delhotal-Landes B. Diagnosis of Heroin Overdose in an 8-Year-Old Boy: Reliable Contribution of Toxicological Investigations. *J Anal Toxicol.* 2018 May 1;42(4):255-264.; Barceló B, Gomila I, Rotolo MC, Marchei E, Kyriakou C, Pichini S, Roset C, Elorza MÁ, Busardò FP. Intoxication caused by new psychostimulants: analytical methods to disclose acute and chronic use of benzofurans and ethylphenidate. *Int J Legal Med.* 2017 Nov;131(6):1543-1553.; Moeller KE, Kissack JC, Atayee RS, Lee KC. Clinical Interpretation of Urine Drug Tests: What Clinicians Need to Know About Urine Drug Screens. *Mayo Clin Proc.* 2017 May;92(5):774-796.
- e) **Immunoassay EtG im Rahmen der Voruntersuchung zur Lebertransplantation** → Richtlinie gemäß § 16 Abs. 1 S. 1 Nrn. 2 u. 5 TPG für die Wartelistenführung und Organvermittlung zur Lebertransplantation (bundesaeztekammer.de)
- f) **LC-MS-Analyse für EtG** → Richtlinie gemäß § 16 Abs. 1 S. 1 Nrn. 2 u. 5 TPG für die Wartelistenführung und Organvermittlung zur Lebertransplantation (bundesaeztekammer.de), AWMF-Leitlinie „Screening, Diagnostik und Behandlung alkoholbezogener Störungen“
- g) **TDM** → Hiemke C, Bergemann N, Clement HW, Conca A, Deckert J, Domschke K, Eckermann G, Egberts K, Gerlach M, Greiner C, Gründer G, Haen E, Havemann-Reinecke U, Hefner G, Helmer R, Janssen G, Jaquenoud E, Laux G, Messer T, Mössner R, Müller MJ, Paulzen M, Pfuhlmann B, Riederer P, Saria A, Schoppek B, Schoretsanitis G, Schwarz M, Gracia MS, Stegmann B, Steimer W, Stingl JC, Uhr M, Ulrich S, Unterecker S, Waschgler R, Zernig G, Zurek G, Baumann P. *Consensus Guidelines for Therapeutic Drug Monitoring in Neuropsychopharmacology: Update 2017.* *Pharmacopsychiatry.* 2018 Jan;51(1-02):9-62.