

## Untersuchungsverfahren sind keine IVDs?!

**Katharina Koch**

ZLMT, Abteilung für medizinische Diagnostik, Städtisches Klinikum Karlsruhe, Moltkestraße 90, 76133 Karlsruhe, katharina.koch@klinikum-karlsruhe.de

---

Seit ihrem Inkrafttreten 2022 ist es um die IVDR [1] eher ruhig geworden. Ein Grund hierfür ist unter anderem, dass noch nicht rechtsverbindlich geklärt wurde, ob ein Untersuchungsverfahren an sich ein In-vitro-Diagnostikum (IVD) darstellt (siehe auch [2]).

Artikel 2 (2) der IVDR lautet: „*In-vitro-Diagnostikum*“ bezeichnet ein Medizinprodukt, das als Reagenz, Reagenzprodukt, Kalibrator, Kontrollmaterial, Kit, Instrument, Apparat, Gerät, Software oder System – einzeln oder in Verbindung miteinander – vom Hersteller zur In-vitro-Untersuchung von aus dem menschlichen Körper stammenden Proben, einschließlich Blut- und Gewebespenden, bestimmt ist und ausschließlich oder hauptsächlich dazu dient, Informationen zu einem oder mehreren der folgenden Punkte zu liefern. [...]“

Untersuchungsverfahren werden also in der IVDR explizit **nicht** aufgeführt! Ob die Bezeichnung „Kit“ auf Untersuchungsverfahren anzuwenden ist, ist nicht abschließend geklärt und wird unter anderem von Mitgliedern der DGKL als nicht korrekt eingestuft [3]. Auch muss beachtet werden, dass die IVDR grundsätzlich nicht die Anwendung von IVDs regelt, sondern ausschließlich deren **Herstellung**.

Dennoch sollte sich jedes Labor Gedanken zu seinen Untersuchungsverfahren machen. Grundsätzlich gibt es Untersuchungsverfahren, die auf In-vitro-Diagnostika basieren, nämlich alle Untersuchungsverfahren, die kommerziell bezogen werden und die IVD-CE-zertifiziert sind (IVD-CE-Verfahren). Hier sind die jeweiligen Hersteller für die Einhaltung der IVDR verantwortlich.

Weiterhin gibt es Untersuchungsverfahren, die keine industriell gefertigten IVDs einbeziehen (Nicht-IVD-CE-Verfahren). Hierbei handelt es sich einerseits um Untersuchungsverfahren, die dem lange etablierten Stand der Labordiagnostik entsprechen, wie beispielsweise die quantitative, mikroskopische Differenzierung von Blutzellen. Die hierbei verwendeten Instrumente sind in der Regel Produkte des „allgemeinen Laborbedarfs“, die keine spezifische medizinisch-diagnostische Zweckbestimmung aufweisen und damit keine IVDs darstellen (beispielsweise ein Mikroskop).

Nicht-IVD-CE-Verfahren sind auch die nach der Literatur oder vollständig selbst entwickelten Untersuchungsverfahren wie beispielsweise Massenspektrometrierverfahren. Hierfür werden ebenfalls Instrumente des „allgemeinen Laborbedarfs“ eingesetzt, die keine medizinisch-diagnostische Zweckbestimmung aufweisen und damit selbst keine IVDs darstellen (zum Beispiel Massenspektrometer).

Bei der Entscheidung, ob ein im Labor verwendetes Instrument ein „Instrument des allgemeinen Laborbedarfs“ darstellt, kann das entsprechende Guidance Document der Europäischen Kommission herangezogen werden [4] (siehe auch Abb. 1).

Oft kommen bei den Nicht-IVD-CE-Verfahren (also z. B. In-house-Verfahren) aber dennoch IVDs zum Einsatz, nämlich in Form von Kalbrationsmaterialien, Qualitätskontrollmaterialien und eventuell Reagenzien. Sind diese Produkte nicht IVD-CE-zertifiziert oder werden sie im Labor selbst hergestellt, so müssen für diese Herstellungsprozesse die Vorgaben der IVDR erfüllt werden.

Unabhängig von der IVDR gilt für die Qualitätssicherung **aller** laboratoriumsmedizinischen Untersuchungsverfahren (IVD-CE-Verfahren und Nicht-IVD-CE-Verfahren) in Deutschland die Richtlinie der Bundesärztekammer zur Qualitätssicherung laboratoriumsmedizinischer Untersuchungen (RiliBÄK). Entsprechend müssen für alle Untersuchungsverfahren die geforderten Maßnahmen der internen und externen Qualitätssicherung durchgeführt werden.

*Examples of product of general laboratory use an IVD medical devices:*

	<b>Laboratory use product</b>	<b>Covered by IVD Directive</b>
<b>Centrifuges</b>	General centrifuges, cytospin	Hematocrite centrifuge
<b>Pipettes</b>	General purpose pipettes (e.g. single or multiple pipettes, plastic pipettes, Pasteur pipettes)	Blood coagulation pipettes with automatic timing (Accessory of coagulaometer)
<b>Tubes and flasks</b>	Erlenmeyers, plastic tubes	Blood collection tubes, urine sample containers
<b>Plates</b>	Empty ELISA plates, empty Petri dishes	Coated microtiter plates for the diagnosis of Lyme's disease
<b>Nucleic Acid extraction products</b>	DNA and RNA extraction kits that only provide a specimen without an intended IVD detection combination	DANN an RNA extractio kits intended to provide a specimen to be used with an IVD device (validation for at least one combinatin ist o be provided)
<b>General equipment</b>	Scales, balances, microtomes, incubators, sterilizers for laboratory equipment, paraffin embedding machine	
<b>HPLC products</b>	size-exclusion HPLC columns	HPLC columns for IVD purposes e.g. HBA1c
<b>Detection equipment</b>	Mass spectrometer, spectrophotometers, ELISA readers providing raw data which is not readily readable and understandable by the user (e.g. peaks, OD)	McFarland bacteria density testing
<b>Others</b>	Foetal calf serum, cell culture media, fixation solution, mounting media, buffers (e.g. PBS), chemicals (e.g. sulphuric acid, formol, water)	

(This table contains a non-exhaustive list of examples).

Abb. 1. Liste von Beispielen für Geräte des allgemeinen Laborbedarfs (Tabelle aus [4]).

Konkret sollte jedes Labor in einer SOP oder Verfahrensanweisung den eigenen Umgang mit der IVDR beschreiben. Zu den Stichpunkten, die eine solche SOP beispielsweise umfassen sollte, siehe Anhang.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass es hinsichtlich der Frage, ob bei selbst entwickelten Untersuchungsverfahren das gesamte Untersuchungsverfahren oder nur die Kalibratoren, und Qualitätskontrollen unter die IVDR fallen, derzeit noch verschiedene Auslegungen existieren. Im Sinne eines praktikablen Umgangs mit der IVDR sollten sich jedes Labor gut überlegen, ob

es sich selbst zu einem Hersteller und selbst entwickelte Untersuchungsverfahren zu IVDs erklären will, obwohl dies von der IVDR so explizit nicht gefordert ist (siehe hierzu auch eine aktuelle Stellungnahme der AWMF [5]).

## Literatur

- [1] 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. <https://eur-lex.europa.eu/eli/reg/2017/746/oj>, zuletzt aufgerufen am 28.05.2024.
- [2] 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.
- [3] Vogeser, M., Brüggemann, M., Lennerz, J., Stenzinger, A., Gassner, U. M. Laboratory-Developed Test in the New European Union 2017/746 Regulation: Opportunities and Risks. Clin. Chem. 2022, 68(1), 40-42.
- [4] Guidance document - In vitro diagnostic medical devices - Borderline and Classification issues. A guide for manufacturers and notified bodies - MEDDEV 2.14/1 rev.2. <https://ec.europa.eu/docsroom/documents/10322>, zuletzt aufgerufen am 28.05.2024.
- [5] Vogeser, M., Brüggemann, M., Stenzinger, A., on behalf of AWMF, AWMF statement on medical services in laboratory diagnostics and pathology with regard to the IVDR., Clin. Chem. Lab. Med. 2024, aop.

## Anhang

Stichpunkte für eine SOP/Verfahrensanleitung zum Umgang mit der IVDR (Vorschläge)

- Bei den im Labor verwendeten Untersuchungsverfahren handelt es sich einerseits um Untersuchungsverfahren, die vollumfänglich auf In-vitro-Diagnostika (IVD) beruhen, sie werden kommerziell bezogen und sind IVD-CE-zertifiziert (IVD-CE-Verfahren), andererseits werden Untersuchungsverfahren eingesetzt die keine industriell gefertigten IVD einbeziehen (Nicht-IVD-CE-Verfahren).
- Bei den Nicht-IVD-CE-Verfahren handelt es sich einerseits um Untersuchungsverfahren, die dem lange etablierten Stand der Labordiagnostik entsprechen (beispielsweise die quantitative, mikroskopische Differenzierung von Blutzellen), andererseits nach der Literatur oder vollständig selbst entwickelte Untersuchungsverfahren (beispielsweise Massenspektrometrieverfahren)
- Die für die Nicht-IVD-CE-Verfahren verwendeten Instrumente sind in der Regel Produkte des allgemeinen Laborbedarfs, die keine spezifische medizinisch-diagnostische Zweckbestimmung aufweisen und damit keine IVDs darstellen (beispielsweise Mikroskope, Massenspektrometer).
- Untersuchungsverfahren werden nicht von der IVDR adressiert.
- Die IVDR regelt grundsätzlich nicht die Anwendung von IVDs, sondern ausschließlich deren Herstellung.
- Die Qualitätssicherung aller Untersuchungsverfahren in der Heilkunde (IVD-CE-Verfahren und Nicht-IVD-CE-Verfahren) wird durch die Richtlinie der Bundesärztekammer zur Qualitätssicherung laboratoriumsmedizinischer Untersuchungen (RiliBÄK) geregelt.
- Nach RiliBÄK dürfen nur validierte Untersuchungsverfahren eingesetzt werden.
- Im Falle von IVD-CE-Verfahren wird die Validierung - d. h. der Nachweis, dass definierte Anforderungen erfüllt werden - herstellereitig im Rahmen der IVD-CE-Zertifizierung erbracht. Im Falle von Nicht-IVD-CE-Verfahren erfolgt die Validierung entsprechend SOP ...
- Kalibrationsmaterialien, Kontrollmaterialien, Reagenzien, Kits und Geräte mit spezifischer medizinischer Zweckbestimmung werden als IVD im Sinne der IVDR betrachtet (Art 2 (IVDR)).
- Im Labor werden keine Geräte mit spezifischer medizinischer Zweckbestimmung hergestellt (Produkte für den allgemeinen Laborbedarf werden laut Art. 1 (3) a) (IVDR) nicht durch die IVDR reguliert).
- Im Labor werden auch keine Kits entsprechend der Begriffsbestimmung in Art. 2 (11) IVDR hergestellt.
- Eine Eigenherstellung von IVDs erfolgt grundsätzlich nur dann, wenn keine entsprechenden, geeigneten Produkte kommerziell verfügbar sind.
- Durch folgende Elemente und Prozesse wird entsprechend die IVDR-Konformität von im Labor hergestellten IVDs gewährleistet (Aufzählung aller relevanten SOPs zum Thema Risikomanagement, Qualitätssystemsmanagement, Chargendokumentation, laufende Leistungsbewertung, öffentliche Erklärung).