

## **Qualitätssicherung in Testeinrichtungen bei der Verwendung von Messgeräten zur SARS CoV-2- PCR-Diagnostik bei patientennaher Anwendung („PoC-PCR“) nach § 9 Medizinprodukte-Betreiberverordnung (MPBetreibV) in Verbindung mit der Richtlinie der Bundesärztekammer zur Qualitätssicherung laboratoriumsmedizinischer Untersuchungen (Rili-BÄK)**

### **Vorbemerkung**

Damit ein Medizinprodukt auf dem europäischen Markt in den Verkehr gebracht oder in Betrieb genommen werden kann, muss dies mit einer CE-Kennzeichnung versehen werden. Diese darf vom Hersteller nur angebracht werden, wenn das Produkt die in den einschlägigen Richtlinien vorgegebenen grundlegenden Sicherheits- und Leistungsanforderungen erfüllt.

Um eine sichere und ordnungsgemäße Anwendung der am Patienten eingesetzten Medizinprodukte zu gewährleisten sind zudem die Regelungen der Medizinprodukte-Betreiberverordnung – (MPBetreibV) zu beachten.

Grundvoraussetzung für eine sichere und erfolgreiche Anwendung von CE-gekennzeichneten SARS CoV-2- PCR-Testsystemen ist die ordnungsgemäße Handhabung durch qualifiziertes Personal entsprechend den Herstellervorgaben. Der Betreiber ist verantwortlich für die sachgerechte Durchführung sowie Etablierung von Maßnahmen zur Qualitätssicherung und die Interpretation der Testergebnisse. Speziell für die Qualitätssicherung bei der Durchführung von laboratoriumsmedizinischen Untersuchungen, wie beispielsweise mit SARS CoV-2- PCR-Testsystemen, ergeben sich aus § 9 Absatz 1 der MPBetreibV besondere Anforderungen.

<https://www.gesetze-im-internet.de/mpbetreibv/>

Eine ordnungsgemäße Qualitätssicherung von laboratoriumsmedizinischen Untersuchungen, einschließlich PCR zur patientennahen Anwendung (PoC-PCR), wird vermutet, wenn die einschlägigen Anforderungen der Richtlinie der Bundesärztekammer zur Qualitätssicherung laboratoriumsmedizinischer Untersuchungen (Rili-BÄK) erfüllt werden.

[https://www.bundesaerztekammer.de/fileadmin/user\\_upload/downloads/pdf-Ordner/QS/Rili\\_BAEK\\_Qualitaetssicherg\\_laboratoriumsmedUntersuchungen\\_2019.pdf](https://www.bundesaerztekammer.de/fileadmin/user_upload/downloads/pdf-Ordner/QS/Rili_BAEK_Qualitaetssicherg_laboratoriumsmedUntersuchungen_2019.pdf)

Die Rili-BÄK gliedert sich in einen Teil A, der die grundlegenden Vorgaben zum Qualitätsmanagementsystem bei der Durchführung von laboratoriumsmedizinische Untersuchungen beschreibt. In den verschiedenen B-Teilen werden spezielle Vorgaben für einzelne Messgrößen und Analysesysteme definiert. Im Teil B 3 der Rili- BÄK werden unter anderem die Mindestanforderungen an die Ergebnisqualität für Erregernachweise beschrieben.

Gesundheitseinrichtungen oder Testzentren dürfen nur Personen mit der SARS CoV-2- PCR- Diagnostik beauftragen, die dafür die erforderliche Ausbildung oder Kenntnis und Erfahrung besitzen (§ 4 Absatz 2 MPBetreibV). Grundsätzlich ist die Durchführung von PoC-PCR-Untersuchungen nur mit ausreichender Kenntniss bezüglich der Testspezifikationen, Risiken und dem erforderlichen Qualitätssicherungssystem angezeigt.

Das Qualitätssicherungssystem ist vor Aufnahme der Tätigkeit nach dem Stand der medizinischen Wissenschaft und Technik einzurichten. Zusätzlich zu den Anforderungen der Rili-BÄK empfiehlt das RKI die regelmäßige Teilnahme an entsprechenden Ringversuchen.

Dieses Informationsblatt soll die Gesundheitseinrichtungen und Testzentren bei der Umsetzung der gesetzlichen Anforderungen einschl. Rili-BÄK, die beim Einsatz von PoC-PCR-Analysesystemen zu beachten sind, unterstützen.

### **Begriffsbestimmungen gemäß Rili-BÄK Teil A, Abschnitt 3:**

#### NAT

Nukleinsäureamplifikationstechnik, z. B. Polymerase Kettenreaktion (PCR), einschließlich Systeme mit isothermaler Amplifikation sowie mit alleiniger Signalamplifikation, z. B. branched DNA (bDNA).

NAT-Systeme, geschlossene (z. B. Nachweis erregerspezifischer Nukleinsäure) Systeme (z. B. Unit-use Testkartuschen), die bereits alle erforderlichen Reagenzien enthalten, einschließlich gebrauchsfertiger Einzelabpackungen für die Probenvorbereitung, und bei denen nach Zugabe der Untersuchungsprobe keinerlei weitere Reagenzien von außen eingebracht werden bzw. in die Systeme eindringen können. Zudem erfolgt während der Prozesskette keine Öffnung des Systems mehr, so dass eine Kontamination und/oder Freisetzung von Amplifikaten weitestgehend ausgeschlossen wird.

#### Sofortdiagnostik, patientennahe (PoC)

Bei der patientennahen Sofortdiagnostik handelt es sich um laboratoriumsmedizinische Untersuchungen, die ohne Probenvorbereitung unmittelbar als Einzelprobenmessungen durchgeführt werden. Ein wesentliches Kriterium der patientennahen Sofortdiagnostik ist die unmittelbare Ableitung weiterer diagnostischer oder therapeutischer Konsequenzen aus der durchgeführten Laboratoriumsuntersuchung.

## I MPBetreibV

### 1 Organisation

- Prüfen, ob das Analysensystem ordnungsgemäß in Verkehr gebracht wurde, u. a. CE-Kennzeichen, Herstellerangaben, Kennzeichnung, Gebrauchsanweisung (§ 1 MPBetreibV)
  - Forderungen des Arbeitsschutzes einhalten, Erstellen von Betriebsanweisung und Gefährdungsbeurteilung (§ 1 Abs. 3 MPBetreibV)
  - Führen eines Bestandsverzeichnisses (§ 13 MPBetreibV)
  - Festlegungen von Verantwortung und Durchführung bezüglich Reparatur/Instandsetzung/Wartung des Analysensystems sowie bei technischen Problemen (§ 7 MPBetreibV)
  - Prüfen, ob das Analysensystem für den geplanten Verwendungszweck (z. B. Bestätigung eines Antigen-Schnelltest) gemäß der Zweckbestimmung des Herstellers und unter Beachtung der Ergebnisqualität und Effizienz in der Diagnose geeignet ist (§ 4, Abs. 1 MPBetreibV)
- Hinweis: Geräte der Hersteller sind teilweise nur für die Testung von Patienten mit Symptomen etc. bestimmt, da eine gewisse Viruslast „benötigt wird“
- Nachweise über die Teilnahme an Ringversuchen und Vorlage der Zertifikate, bzw. Begründung, aus welchem Grund auf eine Teilnahme verzichtet wurde
  - Beachtung der Coronavirus-Schutzverordnung - CoSchuV des Landes Hessen

## II Rili-BÄK Teil A

### 1 Organisation (Abschnitt 4.2 i. V. m. 5.4.4)

- Festlegung von Verantwortung und Zuständigkeit für die Durchführung der Untersuchung, einschließlich Probenahme, Probenbearbeitung und Ergebniserstellung
- Überprüfung, ob das ausgewählte Testverfahren für die Gegebenheiten der jeweiligen Einrichtung (Testklientel) geeignet ist.

Hinweis zur Auswahl der Testverfahren: Geräte der Hersteller sind teilweise nur für die Testung von Patienten mit Symptomen etc. bestimmt, da eine gewisse Viruslast „benötigt wird“. Herstellerangaben beachten.

### 2 Leitung (Abschnitt 5.1)

- Planung und Festlegung einer regelmäßigen wiederkehrenden Kontrolle der Arbeitsweise (Qualitätssicherungssystem)

### 3 Personal (Abschnitt 5.2)

#### • Qualifikation

- gesetzliche Anforderungen gemäß § 9 Gesetz über technische Assistenten in der Medizin (MTAG)
- Regelung der Einarbeitung neuer Mitarbeiter sowie die Einarbeitung der Mitarbeiter in neue Analysensysteme

#### 4 Räume und Umgebungsbedingungen (Abschnitt 5.3)

- **Schutz der Mitarbeiter (5.3.1) gemäß Empfehlung des Ausschusses für Biologische Arbeitsstoffe (ABAS) vom 02.12.2020**
  - Probenahme von nachweislich medizinisch fachkundigen Beschäftigten
  - persönliche Schutzausrüstung (PSA) bei Probenahme und -bearbeitung sowie Analytik:
    - Handschuhe (Wechsel nach jedem Probanden)
    - FFP-2-Maske
    - Gesichtsschild/Visier oder Schutzbrille
    - vorne durchgehend geschlossener Schutzkittel oder flüssigkeitsdichte Schürze
  - unverzüglicher Wechsel der PSA bei Durchfeuchtung oder Kontamination
  - Reinigung und/oder Desinfektion der Arbeitsflächen (nach jeder Testung und zwingend unmittelbar nach jeder sichtbaren Kontamination) mit geeigneten Desinfektionsmitteln
  - Bei der Durchführung von patientennahem NAT zum Erregernachweis können bei verschiedenen Arbeitsschritten Aerosole entstehen (z. B. beim Öffnen deckelverschlossener Probenbehälter, Mischen von Proben, Pipettieren sowie Entleeren von Spritzen und Probenbehältern) Daher ist in Abhängigkeit von den unterschiedlichen NAT-Verfahren eine mikrobiologische Sicherheitswerkbank vorgeschrieben.
  - Nur wenn die Abstrichproben vor dem Transfer direkt inaktiviert wird (bestätigt durch einen validierten Nachweis des Herstellers),, und wenn die Befüllung der Testeinheit mit dem Probematerial unmittelbar im Anschluss durch dieselbe Person in Schutzkleidung im gleichen Raum erfolgt, in dem die Probenahme stattfindet, kann ggf. auf eine mikrobiologische Sicherheitswerkbank verzichtet werden.
- **Umgebungsbedingungen (5.3.2)**
  - Festlegung der Umgebungsbedingungen, die die Qualität der Untersuchungsergebnisse beeinflussen können, unter Beachtung der Herstellervorgaben (z. B. Lager- und Transporttemperatur, Luftfeuchtigkeit)
  - Vermeidung von Kreuzkontaminationen
  - tägliche Überwachung und Dokumentation der Umgebungsbedingungen
  - Räumliche Trennung von Arbeitsplätzen mit Belastung mit infektiösem Material von solchen ohne entsprechende Belastung

#### 5 Ausrüstung (Abschnitt 5.4)

- **Regelmäßige Überwachung der Funktion der Geräte, Reagenzien (5.4.2)**
  - Lagerungstemperatur der Reagenzien (z. B. im Kühlschrank) festlegen und überwachen
  - Chargendokumentation der Testkassetten und der Qualitätskontrollen (für Rückverfolgbarkeit bis zum Patienten)
- **Bedienung der Analysensysteme (5.4.3)**
  - nur durch eingewiesene Mitarbeiter
  - dokumentierter Nachweis der Einweisung

## 6 Präanalytik (Abschnitt 6.1)

- **Untersuchungsanforderung (6.1.3)**
  - Identifizierung der zu testenden Personen und des Berichtsempfängers
  - Beratung und Aufklärung der Testperson
  - Regelungen zur weiteren Vorgehensweise bei positiven Testergebnissen (siehe Anforderungen an die namentliche Meldung aus dem „Gesetz zur Verhütung und Bekämpfung von Infektionskrankheiten beim Menschen“ (§ 9 IfSG))
- **Fachgerechte Entnahme und Behandlung von Untersuchungsmaterial (6.1.4)**
  - Probenahme und Behandlung (ggf. Transport und Lagerung) entsprechend der Vorgaben des Herstellers
  - unverwechselbare Kennzeichnung der Testkassette mit Patienten-ID der getesteten Person
  - Prüfung der Kompatibilität der verwendeten Abstrich- und ggf. Transportsysteme (z. B. Nylon-Flockfaser-Abstrichtupfer)
  - Herstellervorgaben zur Benutzung eines Abstrichsystems sind einzuhalten

## 7 Analytik (Abschnitt 6.2)

- **geeignetes Verfahren entsprechend den medizinischen Erfordernissen (aktueller Stand von Wissenschaft und Technik, 6.2.1)**
- **Validiertes Untersuchungsverfahren (6.2.2)**
  - CE- Kennzeichnung von Gerät, Testkit und Kontrollmaterial
- **Dokumentation des Untersuchungsverfahrens (6.2.3)**
  - Die Verfahrensanweisung und die Gebrauchsanweisung des Herstellers müssen am Arbeitsplatz vorhanden sein
- **Abfallentsorgung**
  - Die Abfallentsorgung ist entsprechend der Herstellerangaben und der örtlich rechtlichen Vorgaben durchzuführen

[https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges\\_Coronavirus/Hygiene.html](https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Hygiene.html)

## 8 Postanalytik (Abschnitt 6.3)

- **Untersuchungsergebnisse (6.3.1)**
  - technische Validierung der Testergebnisse (Validität gemäß Herstellerangaben), Bewertung u. a.:
    - Bewertung der bezüglich, positiver und negativer prädiktiver Werte als Parameter zur Einschätzung der Aussagekraft von medizinischen Testverfahren (u.a. Spezifität, Sensitivität)
    - Umgebungsbedingungen hinsichtlich Lagerungstemperatur
    - Test-Konditionierung,

- Einhaltung der Probennahme-Bedingungen
- interne Qualitätskontrolle
- medizinische Validierung der Testergebnisse (Plausibilitätsprüfung in Bezug auf den Gesundheitszustand der getesteten Person und das Testergebnis)
- Identifizierbarkeit der validierenden Person(en)
- Regelungen für die Freigabe von Testergebnissen (wer darf freigeben, an wen und in welcher Form darf die Abgabe des Testergebnisses erfolgen)
- bei positivem Testergebnis:
  - Regelung der Übermittlung positiver Ergebnisse an das zuständige Gesundheitsamt, ggf. durch Anbindung an (Fach-) Labor mit DEMIS-Schnittstelle
  - Prüfen, ob nach Angaben des Herstellers eine Bestätigungs-PCR notwendig ist
  - Aufklärung des Getesteten über weitere Vorgehensweise
- **Berichtsangaben (6.3.2)**
  - Datum und Uhrzeit der Berichtsabgabe
  - Identifizierung des Patienten
  - Bezeichnung der testdurchführenden Einrichtung
  - Datum und Uhrzeit der Gewinnung des Untersuchungsmaterials
  - Testmethode (NEAR- (nicking enzyme amplification reaction) oder der LAMP- (loop-mediated isothermal amplification), RT-(Real-Time oder Reverse Transkriptase), Bezeichnung des Tests und Name des Herstellers
  - Testergebnis (Bei qualitativem Messverfahren, keine Angabe von ct-Werten!!)
  - Identifikation des für die Freigabe des Berichts verantwortlichen Person

### **Meldepflichten**

- entsprechend § 8 Infektionsschutzgesetz (IfSG)
- ggf. Absprache mit zuständigem Gesundheitsamt wegen anschließender PCR-Bestätigungstests

## **9 Interne Qualitätssicherung (Rili-BÄK Teil A, Abschnitt 7.1.1 Nr. 8 i. V. m. Teil B 3)**

- **Prozess zur Sicherstellung der analytischen Qualität des Untersuchungsverfahrens**
  - Prozessbeschreibung (Anleitung und Dokumentation) zur Durchführung und Bewertung der internen und ggf. externen Qualitätssicherung nach Herstellerangaben und Rili-BÄK (einschl. Verantwortung bei Nichteinhaltung der Vorgaben)

## **10 Fehlermanagement (Abschnitt 7.5)**

- Regelungen und Dokumentation zur Fehlerbeschreibung, Ursachenanalyse, Korrekturmaßnahmen und Bewertung nach Behebung, sowie die Einleitung und Evaluierung von Gegenmaßnahmen.

### III Rili-BÄK Teil B 3

#### 11 Durchführung der internen Qualitätssicherung (Abschnitt 2.1.1; Grundsätzliches)

- Hinsichtlich Art und Häufigkeit sind die Vorgaben des Herstellers zu beachten
- Darüberhinaus ist die interne Qualitätssicherung (QS) hinsichtlich ihrer Häufigkeit entspr. Tabelle B 3-1 durchzuführen, d.h.:
  - gemäß Herstellervorgaben
  - bei Chargenwechsel
  - bei jeder Reagenzlieferrung, (wenn vom Hersteller an den Transport besondere Anforderungen gestellt werden, z. B. durchgehende Kühlung)
  - bei Gerätenutzung durch eine andere Organisationseinheit
  - wie vom Betreiber auf Basis einer risikobasierten Qualitätssicherung festgelegt
- Außerdem ist die interne QS nach Eingriffen ins Untersuchungsverfahren durchzuführen. Diese Eingriffe sind:
  - Kalibration
  - Durchführung von Reparatur oder Wartung
  - Ereignisse, welche die Integrität relevanter Komponenten des Messverfahrens beeinträchtigen können
  - Reagenzchargenwechsel
- Wenn das notwendige Kontrollmaterial bei den Testkassetten enthalten ist:
  - nach Herstellerangaben durchführen
  - Bewertung der Ergebnisse
  - Dokumentation
- Sollte das notwendige Kontrollmaterial nicht bei den Testkassetten enthalten sein, muss der Betreiber
  - prüfen, ob der Hersteller separate Kontrollen anbietet.
    - wenn ja, weitere Vorgehensweise siehe oben „notwendige Kontrollmaterial bei den Testkassetten enthalten“
  - Ansonsten muss der Betreiber prüfen, ob andere Hersteller geeignetes Kontrollmaterial anbieten
    - wenn ja, ist dieses entsprechend den Herstellerangaben zu verwenden (hier müssen beide Herstellerangaben beachtet werden)
    - die Kompatibilität der Produkte (Kontrollmaterial, PoC-PCR Gerät und Messverfahren) ist durch den Betreiber sicherzustellen und zu dokumentieren

## **12 Spezielle Vorgaben der internen Qualitätssicherung für Molekularbiologische Verfahren (Abschnitt 2.1.2.3, Molekularbiologische Verfahren, geschlossene Testsysteme)**

- Zusätzlich zu den in Punkt 11 genannten Anforderungen an die interne Qualitätskontrolle sind bei molekularbiologische Verfahren die nachfolgenden Punkte zu beachten:
  - Es ist durch den Betreiber vor Aufnahme der Tätigkeit zu prüfen, ob es sich bei dem Produkt nachweislich um geschlossene Testsysteme, z. B. Kartuschensysteme (Teil B 3, Abschnitt 2.1.2.3 Absatz 5) handelt.
  - In diesem besonderen Fall kann auf das Mitführen zusätzlicher Kontrollproben bei jeder Testdurchführung verzichtet werden, wenn im Analysesystem ausreichende Verfahrenskontrollen integriert sind, welche die Funktionalität der Reagenzien sicherstellen.
  - Wenn Herstellervorgaben fehlen oder Kontrollen als nicht notwendig deklariert werden, muss der Betreiber die Frequenz positiver und/oder negativer Kontrollproben begründet festlegen (risikobasierte Qualitätssicherung). Frequenz und Ergebnis dieser Kontrollproben sind zu dokumentieren. Dabei ist zu beachten, dass die eingesetzte Positivkontrolle maximal 2 log-Stufen (Basis 10) über der unteren Nachweisgrenze liegen soll.
  - Sollte es sich nicht nachweislich um geschlossene Testsystem handeln, sind:
    - Die auf die Erreger- und Untersuchungsmaterial-Eigenschaften abgestimmten Verfahren zur Nukleinsäureisolierung regelmäßig zu überprüfen.
    - Bei jedem Lauf (Messung) sind Positiv- und Negativkontrollen mitzuführen und ggf. Inhibitionskontrollen (Der Verzicht auf Inhibitionskontrollen ist zu begründen.)
    - Bei Bestimmung der Nukleinsäurekonzentration sind Kontrollproben mit bekannter Nukleinsäure- oder Erregerkonzentration mitzuführen. Diese Kontrollproben sollen mit internationalen Standards, soweit vorhanden, abgeglichen sein

## **13 Bewertung der Ergebnisse der internen Qualitätskontrolle (Abschnitt 2.1.3)**

- Unverzögliche Bewertung der Ergebnisse
- bei Nichterfüllung der Vorgaben der Qualitätskontrollen:
  - Sperrung des Untersuchungsverfahrens
  - Ursachensuche und Beseitigung (sofern möglich)
  - Entscheidung der verantwortlichen Person unter Beachtung der medizinischen Relevanz über Freigabe des Untersuchungsverfahrens bzw. treffen weiterer Maßnahmen (z. B. Wiederholung vorhergehender Untersuchungen, Information der Getesteteten bzw. ggf. des Gesundheitsamtes hinsichtlich bereits übermittelter Ergebnisse)
  - Dokumentation des gesamten Vorganges

## **14 Dokumentation der internen Qualitätskontrolle (Abschnitt 2.1.4)**

- Einrichtung, Arbeitsplatz
- Kartusche: Hersteller, Bezeichnung, Chargennummer, Haltbarkeitsdatum



- Kontrollmaterial: Hersteller, Bezeichnung, Chargennummer, Haltbarkeitsdatum
- Datum, ggf. Uhrzeit der Kontrollmessung
- Zielvorgabe (erwartetes Ergebnis) für die Kontrollen
- Ergebnis der Kontrollmessung
- Bewertung des Ergebnisses
- Freigabe- oder Sperrvermerk
- Korrekturmaßnahmen bei Abweichung
- Name Untersucher
- die Dokumentationen sind 5 Jahre aufzubewahren

#### **15 Durchführung externer Qualitätssicherung (Abschnitt 2.2)**

- Das RKI empfiehlt die regelmäßige Teilnahme an Ringversuchen
- Für die Nukleinsäure-gestützte Diagnostik stehen international verschiedene Referenzmaterialien, hier insbesondere RNA von SARS-CoV-2, zur Verfügung

#### **16 Dokumentation der externen Qualitätskontrolle (Abschnitt 2.2)**

- Bescheinigungen über die Teilnahme an Ringversuchen sowie die erworbenen Ringversuchszertifikate sind für die Dauer von fünf Jahren aufzubewahren
- Die Ergebnisse sind durch den Betreiber zu bewerten, ggf. sind erforderliche Maßnahmen abzuleiten und zu dokumentieren

Stand 01/2022