

Veröffentlicht in: Deutsches Ärzteblatt am 6. Dezember 2002.

Nachtrag: Anmerkung Dierk Meyer-Lüerßen am 19. Januar 2005

Labormedizin

Regelungen für die diagnostische Erprobung von labordiagnostischen Systemen

Diagnostische Erprobung von Laboratoriumsuntersuchungen:

Die neue Rechtslage

Dierk Meyer-Lüerßen, Lothar Thomas

Die neuen Vorschriften des Medizinproduktegesetzes (MPG) regeln unter den Prämissen Schutz des Patienten und seines Persönlichkeitsrechts die ärztliche Erprobung von Diagnostika. Wird sie mit Restproben durchgeführt, ist sicherzustellen, dass die Probe anonymisiert wird, also eine Rückverfolgbarkeit zum Patienten nicht möglich ist. Die Einwilligung des Patienten und die Anzeigepflicht an die zuständige Behörde entfällt. Bei einer Blutentnahme ausschließlich für die Erprobung oder Mehrentnahme von Blut ist die Einwilligung des Patienten und die Anzeige an die zuständige Behörde erforderlich.

Mit dem 2. Medizinprodukte-Änderungsgesetz, das zum 1. Januar 2002 in Kraft getreten ist, gelten in Deutschland neue Regelungen für die diagnostische Erprobung von ärztlichen labordiagnostischen Systemen, im Gesetz In-vitro-Diagnostika (IVD) bezeichnet. Bei seinen Vorschriften hat der Gesetzgeber dem Tatbestand Rechnung getragen, dass bei In-vitro-Diagnostika keine klinische Prüfung erfolgt, sondern eine diagnostische Erprobung, im Gesetz als Leistungsbewertung beschrieben. Bei In-vitro-Diagnostika ist das Risiko anders als bei den übrigen Medizinprodukten, weil diese mit dem Probanden in Kontakt kommen beziehungsweise in ihn verbracht werden. Dagegen kommen In-vitro-Diagnostiker mit dem Probanden nicht in Berührung. Eine Gefährdung ist daher nur bei der Probengewinnung und bezüglich der Persönlichkeitsrechte des Probanden denkbar, und dieser Tatsache tragen die Regelungen des MPG detailliert Rechnung.

Aus medizinischer und juristischer Sicht müssen die wesentlichen Voraussetzungen für die Abgabe von Probenmaterial zur diagnostischen Erprobung und die zu beachtenden Vorschriften jedem Beteiligten an der Erprobung bekannt sein. Sie gelten nach § 5 MPG für den Verantwortlichen, der das Diagnostikum in Verkehr bringt, im Gesetz Hersteller genannt, und den die diagnostische Erprobung Durchführenden, zum Beispiel den Arzt.

Voraussetzungen für die Abgabe von Produkten

In-vitro-Diagnostika dürfen zur diagnostischen Erprobung, vom Gesetz Leistungsbewertung genannt, nur an Ärzte, Zahnärzte oder sonstige Personen, die aufgrund ihrer beruflichen Qualifikation zur Durchführung dieser Prüfungen befugt sind, zur Leistungsbewertung abgegeben werden, § 12 Abs. 3 Satz 1 MPG. Die Frage der beruflichen Qualifikation wird in § 20 Abs. 1 Satz 4 MPG, der über § 24 Abs. 1 MPG auch für die diagnostische Erprobung von In-vitro-Diagnostika anwendbar ist, dahingehend konkretisiert, dass der Leiter mindestens eine zweijährige Erfahrung in der Leistungsbewertung von In-vitro-Diagnostika nachweisen muss. Neben Ärzten und Zahnärzten kommen Naturwissenschaftler, die im medizinischen Laboratorium arbeiten, Medizinisch-Technische Assistenten (MTA-Gesetz) und Heilpraktiker (Heilpraktikergesetz) als beruflich qualifiziert in Betracht.

Als weitere Voraussetzung fordert § 12 Abs. 3 Satz 1 MPG die Erfüllung der Voraussetzungen der Nr. 3 des Anhangs VIII der In-Vitro-Diagnostika-Direktive 98/79/EG (IVDD). Dieser regelt die Erklärung und das Verfahren bei Produkten für Leistungsbewertungszwecke. Er fordert vom Hersteller die Verpflichtung, für die zuständige nationale Behörde die Dokumentation bereitzuhalten, aus der die Auslegung, die Herstellung und die Leistungsdaten des Produktes einschließlich der vorgesehenen Leistung hervorgehen, so dass sich beurteilen lässt, ob es den Anforderungen dieser Richtlinie entspricht. Darüber hinaus hat der Hersteller alle erforderlichen Maßnahmen zu treffen, damit im Herstellungsverfahren die Konformität der hergestellten Produkte mit der geforderten Dokumentation sichergestellt wird.

Vor Beginn der Studie müssen detaillierte Prüfunterlagen vorliegen. Ergänzende, noch detailliertere Informationen zu Anhang VIII der IVDD bezüglich der Leistungsbewertung enthält die mandatierte Norm DIN EN 13612 „Leistungsbewertung von In-vitro-Diagnostika“. Diese Norm kann beim Beuth Verlag GmbH, Burggrafenstraße 6, 10787 Berlin, Telefon: 030 2601-0 und Telefax: 030 2601-1260, bezogen werden.

Die Dokumentation ist vom Auftraggeber mindestens fünf Jahre nach Beendigung der Prüfung aufzubewahren, § 12 Absatz 3 Satz 2 MPG und Anhang VIII Nr. 3 der IVDD.

Prüfungen und Anzeigepflichten

Eine diagnostische Erprobung (Leistungsbewertungsprüfung) soll ein diagnostisches System (Reagenz, Gerät) im Hinblick auf seine Zuverlässigkeit für die patientenorientierte Diagnostik überprüfen. Voraussetzung ist die Verfügbarkeit von humanem Probenmaterial. Im Gegensatz zu den übrigen Medizinprodukten und Arzneimitteln ist bei In-vitro-Diagnostika nicht jede diagnostische Erprobung eine Leistungsbewertungsprüfung im Sinne des MPG und damit einwilligungs- und anzeigepflichtig. Vielmehr ist dies nach § 24 Abs. 2 i. V. m. Abs. 1 Satz 1 MPG nur erforderlich, wenn:

- **eine invasive Probennahme ausschließlich oder in zusätzlicher Menge erfolgt.**
- **zusätzliche invasive oder eine andere belastende Untersuchung damit verbunden sind.**
- **die Ergebnisse für die Diagnostik verwendet werden, ohne dass sie mit etablierten Verfahren eine Bestätigung finden.**

Unter invasiver Probennahme für diagnostische Zwecke wird die Blutentnahme verstanden. Nur diese unterliegt, wenn Blut zur diagnostischen Erprobung entnommen oder in zusätzlicher Menge entnommen wird, dem § 24 Abs. 1 Satz 1 des MPG. Urin und Stuhl fallen nicht unter diese Vorschrift. Auch besteht keine nach § 20 Abs. 1-5, 7 und 8 MPG erforderliche Einwilligung- und Anzeigepflicht, wenn Blut verwendet wird, das sonst vernichtet würde.

Weil der Arzt oft nicht genau weiß, welche Volumina das Labor für die durchzuführenden Untersuchungen benötigt, eine auf den Milliliter genaue Entnahme auch kaum möglich und auf jeden Fall nicht erforderlich ist, und er auch mit eventuellen Wiederholungsuntersuchungen rechnen muss, wird in der Regel etwas mehr Blut als benötigt entnommen. In diesen Fällen wäre es verfehlt, das später nicht benötigte Blut zu verwerfen. Wenn der Entnehmer der Probe also nicht weiß, dass später mit übrig gebliebenem Material eine diagnostische Erprobung durchgeführt wird, kann er auch keine Einwilligung einholen und hinterher ist der Probengeber (Patient) zwecks Einholung der Einwilligung nicht mehr problemlos verfügbar. Eine

Einwilligung des Probengebers sowie eine Anzeige sind in diesen Fällen nicht erforderlich; sie werden vom Gesetz auch nicht gefordert.

Anders ist dies, wenn zum Zwecke der Erprobung schon bei der Entnahme gezielt mehr entnommen, als für die Untersuchung benötigt wird. Dann ist die Einwilligung des Patienten und die Anzeige an die zuständige Behörde durch den Diagnostika-Hersteller und den Prüfer erforderlich.

Im Interesse des Persönlichkeitsrechtsschutzes des Patienten fordert § 24 Abs. 1 Satz 2 MPG zusätzlich, wie auch in allen anderen Fällen, in denen die drei Alternativen des § 24 Abs. 1 Satz 1 MPG nicht vorliegen, also eine Leistungsbewertung im Sinne des MPG nicht durchgeführt wird, dennoch die Einholung der Einwilligung des Probengebers, wenn dessen Persönlichkeitsrecht oder seine kommerziellen Interessen berührt werden. Daraus folgt, dass ein etwaiger Überschuss nur *anonymisiert* zur diagnostischen Erprobung verwendet werden kann, also keine Rückverfolgungsmöglichkeit der Probe zu dem Patienten bestehen darf.

Kommerzielle Interessen können dann bestehen, wenn der Patient beispielsweise eine sehr seltene Konstellation der Blutgruppenmerkmale besitzt und hierfür üblicherweise erhebliche Geldmittel bezahlt werden oder wenn der Arzt mit der entnommenen Probe erhebliche Profite macht, an denen der Patient beteiligt werden sollte. In beiden Fällen verzichtet das MPG zwar auf die Anzeigepflicht nach § 24 Abs. 2 MPG, fordert jedoch die Einwilligung des Patienten, damit dieser seine Rechte wahren kann.

Wird im Rahmen der diagnostischen Erprobung eine zusätzliche invasive oder eine andere belastende Untersuchung durchgeführt, handelt es sich ebenfalls um eine diagnostische Erprobung gemäss § 24 Abs. 1 Satz 1 MPG. Denn es werden über den Behandlungsauftrag hinaus Maßnahmen ergriffen, die nicht der Heilung oder Linderung von Krankheiten beziehungsweise deren Symptomen dienen, sondern der diagnostischen Erprobung für einen Dritten. Eine solche Erprobung ist anzuzeigen und auch die Einwilligung des Betroffenen erforderlich.

Sollen die im Rahmen der diagnostischen Prüfung erhaltenen Ergebnisse für die Diagnostik verwendet werden, ohne dass sie mit etablierten Verfahren bestätigt wurden, § 24 Abs. 1 Satz 1 MPG, ist eine Anzeige an die zuständige Behörde und eine Einwilligung des Patienten notwendig. Patient und Behörde haben ein Interesse daran, zu erfahren, dass ein noch nicht etabliertes und MPG-konformes In-vitro-Diagnostikum zur

Diagnose eingesetzt wird, und dafür bedarf es der Einwilligung des Patienten und der Anzeige an die Behörde.

Der Auftraggeber (Diagnostika- und Diagnostikgeräte-Hersteller) und auch die beteiligten Prüfeinrichtungen (der Arzt) haben vor dem Beginn von diagnostischen Erprobungen diese der zuständigen Behörde anzuzeigen, § 24 Abs. 2 Satz 1 MPG. Hat der Auftraggeber seinen Sitz nicht in Deutschland, ist die Anzeige bei der Behörde zu erstatten, in deren Bereich der Leiter der diagnostischen Erprobung seinen Sitz hat oder, falls dies nicht zutrifft, in deren Bereich mit der diagnostischen Erprobung begonnen wird; § 24 Abs. 2 Satz 2 MPG. Dabei muss die Anzeige die Angaben nach Nr. 2 des Anhangs VIII der IVDD enthalten. Auch hier besteht eine fünfjährige Aufbewahrungsfrist der Prüfunterlagen für den Auftraggeber ab Beendigung der Prüfung; § 24 Abs. 3 MPG.

Das zur Prüfung vorgesehene Produkt muss mit dem Hinweis „Nur für Leistungsbewertungszwecke“ gekennzeichnet werden. Ferner sind aus Sicherheitsgründen Angaben zur eindeutigen Identifizierung des Produktes und des Herstellers sowie Informationen zur sicheren Handhabung notwendig. Die Beifügung einer endgültigen Gebrauchsanweisung ist nicht vorgeschrieben. Allerdings ist die Arbeitsvorschrift für den Erprobenden Teil des Prüfplans.

Erprobung und Bewertungsprüfung

Nach § 19 Abs. 2 MPG sind Zuverlässigkeit und Eignung von In-vitro-Diagnostika für den vorgesehenen Verwendungszweck mit geeigneten Daten zu belegen. Dies kann sich einerseits auf eine Zusammenstellung der wissenschaftlichen Literatur stützen, andererseits auf die Ergebnisse von Leistungsbewertungsprüfungen oder auf sonstige geeignete Prüfungen, zum Beispiel auch im eigenen Labor des Herstellers durchgeführte Prüfungen.

Die Erstellung des Prüfplanes liegt in der Verantwortung des Herstellers und wird in der Regel in Abstimmung mit dem Leiter der diagnostischen Erprobung erfolgen. Wesentlich für die Zahl der zu untersuchenden Patientenproben ist unter anderem das relative Risiko des In-vitro-Diagnostikums. Begrenzte Probenzahlen sollten begründet werden, zum Beispiel mit ethischen Argumenten, Schwierigkeiten bei der Probengewinnung, Prävalenz oder ähnlichem. Näheres regelt die DIN EN 13612. Eine Leistungsbewertung mit begrenzter Stichprobenzahl kann gegebenenfalls durch geeignete Maßnahmen

der aktiven Produktbeobachtung und unter Berücksichtigung der wissenschaftlichen Literatur nach dem Inverkehrbringen abgesichert werden.

Wenn für die Durchführung einer diagnostischen Erprobung separate Blutentnahmen erforderlich sind oder vermehrt Blut entnommen werden muss, wenn also eine der Alternativen des § 24 Abs.1 MPG vorliegt und somit die Einwilligung des Patienten erforderlich ist, gelten nach § 24 Abs. 1 MPG die Vorschriften des § 20 Abs. 1 bis 5, 7 und 8 MPG entsprechend. Es gilt dann ein erheblicher Teil der allgemeinen Vorschriften für die klinische Prüfung von Medizinprodukten. Es gelten dann beispielsweise die Einwilligungsvorschriften, die Sachkundevorschriften für die Prüfer und für einen Prüfplan, die Versicherungspflicht und auch die Vorschriften über die Einschaltung einer Ethikkommission.* Spezielle Vorschriften gelten für Heimdiagnostika. Das sind Produkte, die der Patient in eigener Verantwortung anwendet, bezüglich zusätzlicher Design- und Kennzeichnungsanforderungen, des Antrags auf Prüfung der Auslegung bei einer „Benannten Stelle“ und der diagnostischen Erprobung.

Literatur

Dierk Meyer-Lüerßen, in Anhalt/Dieners, Handbuch des Medizinprodukterechts, München, 2002, § 18,

Anschrift der Verfasser:

Rechtsanwalt Dierk Meyer-Lüerßen
Geschäftsführer
Verband der Diagnostica-Industrie e. V.
Karlstraße 19 - 21
60329 Frankfurt am Main

Prof. Dr. med. Lothar Thomas
Ärztlicher Direktor und Chefarzt für Laboratoriumsmedizin
Krankenhaus Nordwest
Steinbacher Hohl 2-26
60488 Frankfurt am Main

veröffentlicht in: Deutsches Ärzteblatt 2002; 99: A 3312 - 3314 (Heft 49)

*** Anmerkung Dierk Meyer-Lüerßen am 19. Januar 2005:**

A. A. Will [Medizinprodukterecht: Neue Entwicklungen und aktuelle Informationen, DIN-Mitteilungen 8-2004, S. 36 ff. (43)] und Meyer-Lüerßen in Hill/Schmitt, WiKo, § 24 Rz. 9, 1. Ergänzungslieferung 2005 (in Vorbereitung) für die Einschaltung einer Ethikkommission, die nicht notwendig ist bei Leistungsbewertungsprüfungen von In-vitro-Diagnostika.