

## Neufassung der „Richtlinie der Bundesärztekammer zur Qualitätssicherung laboratoriumsmedizinischer Untersuchungen – Rili-BÄK“

Im November 2007 wurde vom Vorstand der Bundesärztekammer die bisher geltende Fassung der Rili-BÄK verabschiedet und im Frühjahr 2008 im Deutschen Ärzteblatt veröffentlicht. Zu dem Zeitpunkt bestand die Richtlinie aus dem Teil A, dem Teil B 1 und den Teilen C, D und E. Damit waren grundlegende Anforderungen an die Qualitätssicherung laboratoriumsmedizinischer Untersuchungen ebenso formuliert und in Kraft gesetzt wie die Anforderungen an quantitative laboratoriumsmedizinischer Untersuchungen und Anforderungen an die Durchführung von Ringversuchen. In den folgenden Jahren sind sukzessive die Richtlinienteile B 2, B 3, B 4 und B 5 sowie die dazu gehörenden Anforderungen an Fachgremien und an die Ringversuchsdurchführung hinzugekommen. Im Jahr 2013 haben die nach Rili-BÄK eingesetzten Fachgremien alle Richtlinienteile noch einmal

durchgearbeitet und eine sprachlich konsolidierte Neufassung erstellt. Einige wenige Ergänzungen sind im Teil A bei den Begriffsbestimmungen vorgenommen worden und Aktualisierungen in den Tabellen zu B 1 und B 5.

Beschlossen wurde vom Vorstand der Bundesärztekammer, dass die konsolidierte Fassung der Rili-BÄK insgesamt veröffentlicht wird, damit ein zusammenhängender Text zitierfähig zur Verfügung steht. Für interessierte Kreise wird zeitnah auf der Internetseite der Bundesärztekammer – [www.bundesaerztekammer.de](http://www.bundesaerztekammer.de) – in der Rubrik „Richtlinien“ eine Version der vorherigen Fassung mit den Änderungen im Korrekturmodus bereitgestellt.

Berlin, im August 2014

### Bekanntmachungen

## Richtlinie der Bundesärztekammer zur Qualitätssicherung laboratoriumsmedizinischer Untersuchungen

Gemäß dem Beschluss des Vorstands der Bundesärztekammer vom 11.04.2014 und 20.06.2014

### A Grundlegende Anforderungen an die Qualitätssicherung laboratoriumsmedizinischer Untersuchungen

#### 1 Geltungsbereich

Diese Richtlinie regelt die Qualitätssicherung laboratoriumsmedizinischer Untersuchungen in der Heilkunde.

Dabei gelten die in diesem Teil A der Richtlinie beschriebenen grundlegenden Anforderungen für alle laboratoriumsmedizinischen Untersuchungen und spezifische Anforderungen, soweit für letztere ein spezieller Teil B formuliert ist.

#### 2 Ziel

Das in dieser Richtlinie beschriebene System hat das Ziel, die Qualität laboratoriumsmedizinischer Untersuchungen zu sichern. Es soll insbesondere gewährleisten:

- Die Minimierung von Einflussgrößen und Störfaktoren in der Präanalytik,
- die fachgerechte Durchführung der laboratoriumsmedizinischen Untersuchungen einschließlich der Erkennung und Minimierung von Störeinflüssen auf die Untersuchungen und
- die korrekte Zuordnung und Dokumentation der Untersuchungsergebnisse, einschließlich der Erstellung eines Berichts.

### 3 Begriffsbestimmungen

Die folgenden Begriffsbestimmungen erläutern wichtige Begriffe, wie sie in dieser Richtlinie Anwendung finden.

Die Begriffsbestimmungen berücksichtigen nationale und internationale Normen sowie die Terminologie der Metrologie. Sie zielen allerdings auf den Sinnzusammenhang in dieser Richtlinie ab, weshalb Abweichungen von vorgenannten Terminologien möglich sind.

#### Analyt

Die bei der Analyse zu bestimmende Komponente.

#### Audit

Systematischer, dokumentierter Prozess, um zu ermitteln, inwieweit festgelegte Auditkriterien erfüllt sind.

#### Ausrüstung

Ausrüstung umfasst u. a. Geräte, Reagenzien, Kontrollproben, Referenzmaterialien, Verbrauchsgüter und Analysensysteme.

#### Befund

Befunde sind ärztlich bewertete Untersuchungsergebnisse. ►

**Bericht**

Zusammenfassende Darstellung von Untersuchungsergebnissen.

**Dokument**

Information und ihr Trägermedium. Dies sind z. B. Aufzeichnungen, Anweisungen einschließlich der Qualitätsregelungen, Verfahrensbeschreibungen, Spezifikationen, Kalibriertabellen, Referenzbereiche, Zeichnungen, Berichte, Befunde, rechtliche Bestimmungen oder Normen.

**Einflussgrößen**

Einflussgrößen beziehen sich auf den zu untersuchenden Patienten. Es handelt sich dabei um Änderungen der Zusammensetzung von Körperflüssigkeiten durch Krankheiten oder Defekte (diagnostisch relevant) oder andere biologische Phänomene (diagnostisch nicht relevant). Sie reflektieren die Verhältnisse im Patienten.

**Fehlergrenzen**

Beträge der durch diese Richtlinie vorgegebenen Grenzwerte für Messabweichungen. Werden diese Beträge überschritten, sind die Abweichungen Fehler und erfordern Korrekturmaßnahmen.

**Fremdlaboratorium**

Ein einem anderen Rechtsträger/Betreiber unterstehendes medizinisches Laboratorium, dem Untersuchungs- oder Probenmaterial zur Untersuchung überwiesen wird.

**Gerät**

Technischer Gegenstand oder technische Vorrichtung, mit dessen oder deren Hilfe etwas bearbeitet, bewirkt oder hergestellt wird.

**Kontrollstamm**

Referenzkultur bzw. -stamm von Mikroorganismen, Viren und Zellen, die bzw. der direkt aus einer anerkannten Stammsammlung oder von einem nationalen Referenzlabor bezogen wird oder gegebenenfalls durch geeignete Methoden hinreichend charakterisiert ist (z. B. Charakterisierung als Ringversuchsisolat, durch Sequenzierung, durch Massenspektrometrie). Bei Anwendung normativer Verfahren (z. B. Empfindlichkeitsprüfung) sind die entsprechenden normativen Kontrollstämme zu verwenden.

**Laboratorium, medizinisches**

Ein medizinisches Laboratorium im Sinn dieser Richtlinie bedeutet abhängig vom Zusammenhang

- einen Raum, einen Anteil daran oder mehrere Räume, in dem/denen laboratoriumsmedizinische Untersuchungen durchgeführt werden (räumliche Definition),
- eine Person, in deren Verantwortung laboratoriumsmedizinische Untersuchungen durchgeführt werden (personale Definition) oder
- eine Funktions- oder Organisationseinheit (organisatorische Definition).

**Leistungsfähigkeit**

Die Leistungsfähigkeit eines Messverfahrens wird durch die Kriterien analytische Empfindlichkeit, analytische Spezifität, Messgenauigkeit, Richtigkeit ausgedrückt als systematische Messabweichung, Vergleichspräzision ausgedrückt als zufällige Messabweichung, Wiederholpräzision, Messbereich, theoretische und praktische Nachweisgrenze sowie Linearität beschrieben.

**Messabweichung**

Die Differenz eines Messergebnisses zum wahren Wert der Messgröße. Zur Schätzung der Messabweichung wird im Rahmen der Qualitätssicherung laboratoriumsmedizinischer Untersuchungen die Differenz eines Messergebnisses einer Kontrollprobe zum Zielwert dieser Kontrollprobe verwendet.

Die relative Messabweichung ergibt sich durch Division der Messabweichung durch den Zielwert.

**Messabweichung, quadratischer Mittelwert der**

Der quadratische Mittelwert der Messabweichung ist ein Maß für die Streuung der Messwerte um den (konventionellen) wahren Wert der Messgröße (hier: Zielwert der Kontrollprobe). Er berechnet sich aus

$$\Delta = \sqrt{\frac{1}{n} \sum_{i=1}^n (x_i - x_0)^2}$$

wobei

- $\Delta$  quadratischer Mittelwert der Messabweichung  
 $x_0$  wahrer Wert der Messgröße, hier: Zielwert der Kontrollprobe  
 $x_i$  Wert der Einzelmessung  
 $n$  Anzahl der zur Berechnung herangezogenen Einzelergebnisse

Zwischen dem quadratischen Mittelwert der Messabweichung, der systematischen Messabweichung und der empirischen Standardabweichung einer Stichprobe besteht rechnerisch folgender Zusammenhang

$$\Delta = \sqrt{\frac{n-1}{n} s^2 + \delta^2}$$

wobei

- $s$  empirische Standardabweichung der Stichprobe  
 $\delta$  systematische Messabweichung

Der relative quadratische Mittelwert der Messabweichung ergibt sich durch Division von  $\Delta$  durch den Zielwert  $x_0$ .

**Messabweichung, systematische (Unrichtigkeit)**

Mittelwert, der sich aus einer unbegrenzten Anzahl von Wiederholungsmessungen derselben Messgröße ergeben würde, minus eines wahren Werts der Messgröße. Die systematische Messabweichung  $\delta$  eines Messverfahrens wird geschätzt durch Bildung der Differenz des arithmetischen Mittelwertes  $\bar{x}$  aus einer angemessenen Anzahl von Wiederholungsmessungen zum Zielwert  $x_0$ , d. h.

$$\delta = \bar{x} - x_0$$

Die relative systematische Messabweichung ergibt sich durch Division von  $\delta$  durch den Zielwert  $x_0$ .

**Messabweichung, zufällige (Unpräzision)**

Die Differenz eines Messergebnisses zum Mittelwert, der sich aus einer unbegrenzten Anzahl von Wiederholungsmessungen derselben Messgröße ergeben würde. Die zufällige Messabweichung wird geschätzt durch Bildung der Differenz des Wertes der Einzelmessung zum arithmetischen Mittelwert der Messwerte.

**Messgenauigkeit**

Ausmaß der Übereinstimmung zwischen dem Messergebnis und einem wahren Wert der Messgröße.

Die Messgenauigkeit kann in Bezug auf eine Messgröße nicht als numerischer Wert angegeben werden, sondern nur in der Form von Beschreibungen wie z. B. „ausreichend“ oder „nicht ausreichend“.

**Messgröße**

Spezielle Größe, die Gegenstand einer Messung ist.

**Messmethode**

Allgemeine Beschreibung der logischen Abfolge von Handlungen zur Durchführung von Messungen.

**Messung**

Gesamtheit der Tätigkeiten zur Ermittlung eines Größenwertes.

**Messverfahren**

Gesamtheit der genau beschriebenen Tätigkeiten, wie sie bei der Ausführung spezieller Messungen entsprechend einer vorgegebenen Messmethode angewandt werden.

**Organisationseinheit**

Eine Organisationseinheit ist jeder abgegrenzte Bereich einer medizinischen Einrichtung (z. B. das Zentrallabor oder eine andere Teileinheit eines Krankenhauses), in dem laboratoriumsmedizinische Untersuchungen durchgeführt werden. Sie ist gekennzeichnet durch:

- einen festgelegten Bereich von Anwendern (Ärzte, Pflegepersonal),
- einen nur diesem Bereich zugeordneten Pool von Messplätzen/Messgeräten und
- das Betreiben der Messplätze nur durch den festgelegten Anwenderkreis.

**Präanalytik**

Unter Präanalytik werden alle Arbeitsschritte verstanden, die bis zur eigentlichen Messung durchlaufen werden:

- Gewinnung des Untersuchungsmaterials
- Transport und Verwahrung des Untersuchungs- oder Probenmaterials
- Beurteilung des Untersuchungs- oder Probenmaterials und
- Probenvorbereitung (z. B. Abtrennung korpuskulärer Bestandteile durch Zentrifugation).

**Präzision**

Im Zusammenhang dieser Richtlinie handelt es sich um die Vergleichspräzision. Es ist dann die Bezeichnung für das Ausmaß der gegenseitigen Annäherung von Messergebnissen aufeinanderfolgender Messungen derselben Messgröße, gewonnen unter veränderten Messbedingungen (z. B. untersuchende Person, Zeit, Reagenzalierung). Das Ausmaß der Präzision wird üblicherweise durch die statistischen Maße der Unpräzision von Messungen „Standardabweichung“ und „relative Standardabweichung (Variationskoeffizient)“ quantifiziert, die in umgekehrter Beziehung zur Präzision stehen.

**Probenmaterial**

Das bei der laboratoriumsmedizinischen Untersuchung mit oder ohne vorhergehende Probenvorbereitung verwendete Untersuchungsmaterial.

**Probenvorbereitung**

Probenvorbereitung ist jegliche durch denjenigen, der das Untersuchungsmaterial entnimmt, oder den Untersucher herbeigeführte Veränderung des Untersuchungsmaterials, die vor Einbringen in das Messgerät oder den Analysengang erfolgt. Eine Pipettierung/Volumendosierung ist keine Probenvorbereitung im Sinne dieser Richtlinie. Ebenso ist es keine Probenvorbereitung, wenn das Entnahmesystem vom Hersteller eingebrachte Zusätze enthält.

**Qualitätspolitik**

Umfassende Absichten und Zielsetzungen eines medizinischen Laboratoriums zur Qualität, wie sie durch die Leitung formell ausgedrückt werden.

**Qualitative Untersuchung**

Mit einer qualitativen laboratoriumsmedizinischen Untersuchung wird ein qualitatives Merkmal bestimmt.

Ein Merkmal ist dann qualitativ, wenn dessen Werte einer Skala zugeordnet sind, auf der keine Abstände definiert sind (topologische Skala).

Nominalmerkmale sind qualitative Merkmale, für deren Werte keine Ordnungsbeziehung besteht (Nominalskala): z. B. nachweisbar, nicht nachweisbar.

Ordinalmerkmale sind qualitative Merkmale, für deren Werte eine Ordnungsbeziehung besteht (Ordinalskala): z. B. Titerstufe, + bis +++, Angabe eines Wertebereichs, pH-Wert auf Teststreifen. Entscheidend für die Zuordnung einer laboratoriumsmedizinischen Untersuchung zum Teil B1 oder B2 ist, wie das Ergebnis im Bericht angegeben wird (Skalenniveau).

**Quantitative Untersuchung**

Mit einer quantitativen laboratoriumsmedizinischen Untersuchung wird ein quantitatives Merkmal bestimmt.

Ein Merkmal ist dann quantitativ, wenn dessen Werte einer Skala zugeordnet sind, auf der Abstände definiert sind (Metrische oder Kardinalskala).

Entscheidend für die Zuordnung einer laboratoriumsmedizinischen Untersuchung zum Teil B1 oder B2 ist, wie das Ergebnis im Bericht angegeben wird (Skalenniveau).

**Referenzmessverfahren**

Sorgfältig untersuchtes Messverfahren, dessen Ergebnisse eine Messunsicherheit besitzen, die ihrer vorgesehenen Verwendung entspricht, z. B. der Bewertung der Richtigkeit anderer Messverfahren für dieselbe Messgröße oder der Charakterisierung von Referenzmaterialien.

**Referenzmethodenwert**

Mit einem Referenzmessverfahren ermittelter Wert.

**Richtigkeit**

Ausmaß der Übereinstimmung zwischen dem in einer Kontrollperiode aus den Messergebnissen erhaltenen Mittelwert und dem Zielwert. Sie wird üblicherweise numerisch durch die systematische Messabweichung quantifiziert, die in umgekehrter Beziehung zur Richtigkeit steht.

**Sofortdiagnostik, Patientennahe**

Bei der patientennahen Sofortdiagnostik handelt es sich um laboratoriumsmedizinische Untersuchungen, die ohne Probenvor-

reitung unmittelbar als Einzelprobenmessungen durchgeführt werden.

Ein wesentliches Kriterium der patientennahen Sofortdiagnostik ist die unmittelbare Ableitung therapeutischer Konsequenzen aus der durchgeführten Laboratoriumsuntersuchung.

#### Sollwert

Ohne Anwendung eines Referenzmessverfahrens ermittelter Zielwert.

#### Standardabweichung, empirische

Die empirische Standardabweichung einer Stichprobe ist ein Maß für die Streuung der Messwerte um ihren Mittelwert. Sie berechnet sich als der quadratische Mittelwert der (geschätzten) zufälligen Messabweichungen, d. h.

$$s = \sqrt{\frac{1}{n-1} \sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2}$$

Der Variationskoeffizient (VK) ergibt sich aus Division von  $s$  durch den Mittelwert  $\bar{x}$ .

#### Standort

Standort ist der geographische Ort (postalische Adresse) eines Betriebes oder einer Einrichtung, an dem laboratoriumsmedizinische Untersuchungen durchgeführt werden.

#### Störeinflüsse

Störeinflüsse wirken auf die laboratoriumsmedizinische Untersuchung ein. Sie stören das Untersuchungsverfahren und führen so zu Veränderungen des Untersuchungsergebnisses. Sie reflektieren nicht die Verhältnisse im Patienten.

#### Unit-use-Reagenzien

Unit-use-Reagenzien sind solche Reagenzien, die für Einzelbestimmungen portioniert und mit einer Untersuchung verbraucht sind.

#### Untersuchungsmaterial

Für Untersuchungszwecke einem zu Untersuchenden entnommenes oder von ihm ausgeschiedenes Körpermateriale (z. B. venöses Blut, Liquor cerebrospinalis, Punktatflüssigkeit, Gewebe, Urin, Stuhl) einschließlich eventueller Zusätze in einem geeigneten Behältnis.

#### Validierung eines Messverfahrens

Objektiver Nachweis, dass die Anforderungen an das Messverfahren erfüllt werden.

Objektive Nachweise können durch Beobachtung, Messung, Test oder mit anderen Mitteln erbracht werden.

#### Validierung eines Untersuchungsergebnisses

Sie setzt sich zusammen aus der technischen Validierung (Beurteilung der analytischen Qualität), und medizinischen Validierung (Plausibilität), gegebenenfalls einschließlich der Bewertung der Übereinstimmung mit einer vom Anfordernden mitgeteilten Orientierungsdiagnose (u. a. Konstellationskontrolle).

#### Verantwortung des Zentrallabors

Verantwortung bedeutet in diesem Zusammenhang Anleitung und Aufsicht. Bezogen auf die patientennahe Sofortdiagnostik bedeutet „in Verantwortung des Zentrallabors“, dass das Zentral-

labor die richtlinienkonforme Durchführung der internen Qualitätssicherung in den einzelnen Organisationseinheiten der Einrichtung überwacht.

Verantwortung bedeutet nicht, dass die Kontrollprobenmessungen und ihre Bewertung von Mitarbeitern des Zentrallabors durchgeführt werden.

#### Zentrallabor

Zentrallabor bedeutet, dass die laboratoriumsmedizinischen Untersuchungen in der Regel von einer einzigen Organisationseinheit „medizinisches Laboratorium“ für die gesamte Einrichtung (z. B. Krankenhaus) von entsprechend qualifiziertem Fachpersonal durchgeführt werden. Das Zentrallabor kann auch ein externes Labor sein, das einem anderen Rechtsträger/Betreiber untersteht.

#### Zielwert

Der vom Hersteller deklarierte oder von einer Referenzinstitution festgelegte Wert in einer Kontrollprobe.

## 4 Struktur

### 4.1 Identifikation

Einrichtungen, in denen laboratoriumsmedizinische Untersuchungen durchgeführt werden, müssen rechtlich identifizierbar sein.

### 4.2 Organisation

Die Verantwortung und die Zuständigkeit für die Durchführung laboratoriumsmedizinischer Untersuchungen und die Aufgaben müssen eindeutig festgelegt und nachvollziehbar dokumentiert sein.

## 5 Ressourcen

### 5.1 Ressourcen

Das medizinische Laboratorium muss unter fachlich qualifizierter Leitung stehen.

In die Verantwortlichkeit der Leitung gehören fachliche, organisatorische, Verwaltungs-, Schulungs- und Fortbildungsaufgaben sowie die Beratung.

### 5.2 Personal

Laboratoriumsmedizinische Untersuchungen dürfen nur von hierfür nach den gesetzlichen Vorschriften qualifizierten Personen, die von der Leitung hierzu befugt wurden, durchgeführt werden.

Zur Erfüllung der Aufgaben müssen Mitarbeiter in erforderlicher Anzahl vorhanden sein.

Für alle Mitarbeiter muss eine regelmäßige fachbezogene Schulung und Fortbildung sichergestellt werden. Erfolgte Schulungen und Fortbildungen sind zu dokumentieren.

Es ist zu regeln und zu dokumentieren, durch wen und wie die Einarbeitung von neuen Mitarbeitern und die Einarbeitung der Mitarbeiter in neue Analysensysteme und laboratoriumsmedizinische Untersuchungsverfahren zu erfolgen hat.

Die Durchführung vorgeschriebener Einweisungen und Schulungen ist zu dokumentieren.

### 5.3 Räume und Umgebungsbedingungen

5.3.1 Für laboratoriumsmedizinische Untersuchungen müssen Räume vorhanden sein, in denen die vorgesehenen Arbeiten ohne Beeinträchtigung der Qualität der laboratoriumsmedizinischen Untersuchungen, der Gesundheit und der Sicherheit der Mitarbeiter sowie der Patienten durchgeführt werden können.

**5.3.2** Für laboratoriumsmedizinische Untersuchungen müssen diejenigen Umgebungsbedingungen festgelegt, überwacht, geregelt und dokumentiert werden, welche die Qualität der Untersuchungsergebnisse beeinflussen können.

**5.3.3** Der Zugang zu Räumen und Bereichen, deren Zustand sich auf die Qualität der laboratoriumsmedizinischen Untersuchungen auswirken kann, und deren Nutzung müssen festgelegt und kontrolliert werden.

**5.3.4** Zur Sicherstellung der Unversehrtheit insbesondere von Untersuchungsmaterial, aufbewahrten Mikroorganismen, Zellen, Geräten, Reagenzien, Labormaterialien, Aufzeichnungen, Berichten und anderen Dokumenten muss ausreichend Raum für die Lagerung zur Verfügung stehen und müssen geeignete Raumbedingungen gewährleistet sein. Es sind Maßnahmen zum Schutz vor unbefugtem Zugriff zu treffen.

**5.3.5** Es müssen Regelungen getroffen sein, welche die zeitnahe Verfügbarkeit der Daten sicherstellen. Dabei muss die Integrität der Daten gewahrt und sie müssen vor unbefugtem Zugriff geschützt sein.

#### **5.4 Ausrüstung**

**5.4.1** Das medizinische Laboratorium muss über die Ausrüstung verfügen, die für die Erfüllung seiner Aufgaben erforderlich ist. Die Anforderungen dieser Richtlinien gelten auch für Ausrüstungen, die vom medizinischen Laboratorium benutzt werden und nicht seiner Verantwortung unterliegen.

**5.4.2** Das medizinische Laboratorium muss über ein Verfahren für die regelmäßige Überwachung der Funktion der Geräte, der Reagenzien und der Analysensysteme verfügen und dieses umsetzen. Die Instandhaltung ist nach einem schriftlich festgelegten Plan vorzunehmen.

**5.4.3** Für jedes Analysensystem und Gerät, das für die Durchführung laboratoriumsmedizinischer Untersuchungen benötigt wird und das Einfluss auf die Qualität der laboratoriumsmedizinischen Untersuchungen haben kann, sind Aufzeichnungen zu führen. Diese enthalten mindestens:

- (1) die Bezeichnung,
- (2) den Namen des Herstellers, die Typbezeichnung und Seriennummer oder eine sonstige Identifizierung,
- (3) das Datum der Inbetriebnahme,
- (4) die Gebrauchsanweisungen, Betriebsanleitungen und andere Informationen des Herstellers oder eine Begründung, falls sie nicht vorliegen,
- (5) die Funktionsprüfung,
- (6) Fristen für Instandhaltungen sowie das Ergebnis mit Datum, Uhrzeit und Art der durchgeführten Kontrollen und anderen Instandhaltungen,
- (7) die Ausfälle, Funktionsstörungen, baulichen Veränderungen und die Reparaturen jeweils mit Datum und Uhrzeit. Diese Aufzeichnungen sind zwei Jahre über die Nutzungsdauer hinaus aufzubewahren und müssen zeitnah zugänglich sein.

**5.4.4** Die Geräte und Analysensysteme dürfen nur durch hierzu befugte und eingewiesene Mitarbeiter bedient werden. Die Anweisungen über die Bedienung und die Instandhaltung müssen auf dem aktuellen Stand gehalten werden und den Mitarbeitern am Arbeitsplatz zugänglich sein.

## **6 Laboratoriumsmedizinische Untersuchungen**

### **6.1 Präanalytik**

**6.1.1** Dem Einsender von laboratoriumsmedizinischem Untersuchungsmaterial muss ein für seine Belange relevantes Verzeichnis der vom medizinischen Laboratorium angebotenen laboratoriumsmedizinischen Untersuchungen und das Dokument für die Gewinnung des Untersuchungsmaterials zur Verfügung gestellt werden.

**6.1.2** Eine fachlich kompetente Beratung hinsichtlich der Nutzung des Leistungsangebotes, vor allem hinsichtlich der Auswahl der laboratoriumsmedizinischen Untersuchungen, gegebenenfalls des zu wählenden Untersuchungsverfahrens, der Art des Untersuchungsmaterials und der Bewertung der Untersuchungsergebnisse, muss gewährleistet sein.

**6.1.3** Aus der Untersuchungsanforderung des Einsenders muss insbesondere Folgendes hervorgehen:

- (1) die Identifizierung des Patienten – bei alters- und geschlechtsspezifischen Messgrößen zusätzlich mit Angabe von Geschlecht und Geburtsdatum,
- (2) die Identifizierung des Einsenders und des Empfängers für die Übersendung des Berichts, wenn er sich vom Einsender unterscheidet,
- (3) die Art des Untersuchungsmaterials und – falls erforderlich – der anatomische Entnahmeort am Patienten und der Entnahmezeitpunkt,
- (4) die angeforderten Untersuchungen und
- (5) die für die angeforderten laboratoriumsmedizinischen Untersuchungen relevanten klinischen Angaben.

**6.1.4** Es müssen schriftliche Anweisungen für die fachgerechte Entnahme und Behandlung von Untersuchungsmaterial den Personen zur Verfügung gestellt werden, die hierfür verantwortlich sind. Diese Anweisungen müssen in einem Dokument für die Gewinnung des Untersuchungsmaterials zusammengefasst sein.

**6.1.5** Das Dokument für die Gewinnung des Untersuchungsmaterials muss insbesondere Folgendes enthalten:

- (1) die Liste der angebotenen laboratoriumsmedizinischen Untersuchungen oder Verweise darauf,
- (2) Anweisungen für
  - a) die Vorbereitung des Patienten,
  - b) das Ausfüllen des Untersuchungsantrags oder der elektronischen Anforderungsmaske,
  - c) die erforderlichen Informationen zum Patienten,
  - d) die Art und Menge des zu entnehmenden Untersuchungsmaterials,
  - e) besondere zeitliche Bedingungen für die Entnahme, die Lagerung und den Transport des Untersuchungsmaterials, falls dies erforderlich ist,
  - f) die Entnahme von Untersuchungsmaterial mit Beschreibung der Behältnisse für das Untersuchungsmaterial und aller erforderlichen Zusätze,
  - g) die unverwechselbare Kennzeichnung des Untersuchungsmaterials,
  - h) alle zu treffenden Maßnahmen zwischen dem Zeitpunkt der Gewinnung und dem Eingang des Untersuchungsmaterials im medizinischen Laboratorium und
  - i) die Zeitspanne, innerhalb der noch weitere laboratoriumsmedizinische Untersuchungen angefordert werden können, ▶

(3) an Patienten zu übergebende Informationen und Anweisungen hinsichtlich der Vorbereitung zur Gewinnung des Untersuchungsmaterials und gegebenenfalls Formblätter für die Einverständniserklärung des Patienten zur Gewinnung des Untersuchungsmaterials und für die laboratoriumsmedizinischen Untersuchungen und

(4) Information des Patienten für die Selbstgewinnung eigenen Untersuchungsmaterials, sowie für die Lagerung und den Transport des selbst gewonnenen Untersuchungsmaterials.

**6.1.6** Für die Ablehnung von laboratoriumsmedizinischen Untersuchungen sind Kriterien schriftlich festzulegen.

**6.1.7** Das eingesandte Untersuchungsmaterial und Teilmengen davon müssen eindeutig einem Patienten zuzuordnen sein. Ist dies nicht möglich, darf dieses durch das medizinische Laboratorium nicht bearbeitet werden. Der Einsender ist davon zu informieren. Ein solcher Vorgang ist zu dokumentieren.

Wenn das Untersuchungsmaterial einem Patienten nicht zweifelsfrei zuzuordnen ist, aber das Untersuchungsmaterial in gleicher Qualität nicht wieder gewonnen werden kann oder bei kritischem Zustand des Patienten gewonnen wurde, wird nach Rücksprache mit dem Einsender im medizinischen Laboratorium entschieden, ob die angeforderten laboratoriumsmedizinischen Untersuchungen dennoch durchgeführt werden. Das Ergebnis der Absprache ist zu dokumentieren.

**6.1.8** Das medizinische Laboratorium muss bei Eingang des Untersuchungsmaterials prüfen, ob Anhaltspunkte dafür vorliegen, dass für die angeforderten laboratoriumsmedizinischen Untersuchungen eine zeitgerechte Zustellung nicht erfolgt ist oder

dass die im Dokument für die Gewinnung des Untersuchungsmaterials festgelegten Bedingungen für die Gewinnung, Behandlung, die Lagerung und den Transport des Untersuchungsmaterials nicht eingehalten wurden.

Liegen solche Anhaltspunkte vor, muss das medizinische Laboratorium entscheiden, ob die Untersuchung dennoch durchgeführt oder neues Untersuchungsmaterial angefordert wird. Der Vorgang ist zu dokumentieren.

**6.1.9** Sofern erforderlich, muss das medizinische Laboratorium über ein dokumentiertes Verfahren für die Annahme, Kennzeichnung, Bearbeitung von Untersuchungsmaterial und die Berichtübermittlung von laboratoriumsmedizinischen Untersuchungen, die als zeitkritisch anzusehen sind, verfügen.

## **6.2 Verfahren für die Durchführung von laboratoriumsmedizinischen Untersuchungen**

**6.2.1** Das medizinische Laboratorium hat nur Untersuchungsverfahren anzuwenden, die den medizinischen Erfordernissen entsprechen.

**6.2.2** Das medizinische Laboratorium darf nur validierte Untersuchungsverfahren einsetzen. Es muss das für die Validierung verwendete Verfahren und die erhaltenen Ergebnisse dokumentieren.

**6.2.3** Alle laboratoriumsmedizinischen Untersuchungsverfahren müssen in Verfahrensanweisungen dokumentiert sein. Diese Anweisungen müssen so verfasst sein, dass sie für

die Mitarbeiter des medizinischen Laboratoriums verständlich sind. Sie müssen an den Arbeitsplätzen ständig zur Verfügung stehen.

Die Gebrauchsanweisungen des Herstellers und gegebenenfalls zusätzliche Hinweise sind Teil der Verfahrensanweisungen.

Eine Verfahrensanweisung muss – soweit zutreffend – Folgendes enthalten:

- (1) die Identifizierung des Dokuments,
- (2) das Prinzip des für die Untersuchung angewandten Verfahrens (Methode),
- (3) die Schritte im Arbeitsablauf,
- (4) das Kalibrationsverfahren, sofern möglich oder verfügbar,
- (5) das Verfahren zur Ergebnisberechnung, sofern möglich oder verfügbar,
- (6) das benötigte Untersuchungsmaterial (einschließlich der Behältnisse und der erforderlichen Zusätze),
- (7) die benötigten Geräte, Reagenzien, Anzuchtmedien, Untersuchungssysteme,
- (8) die Spezifikation der Leistungsfähigkeit des Untersuchungsverfahrens,
- (9) die Informationen über die möglichen Interferenzen und Kreuzreaktionen,
- (10) die Referenzbereiche gesunder Probanden,
- (11) das Ziel der laboratoriumsmedizinischen Untersuchung (Indikation),
- (12) die möglichen Ursachen von Ergebnisabweichungen,
- (13) die Vorgehensweise bei auffälligen Ergebnissen,
- (14) die Sicherheitsmaßnahmen und
- (15) die Literaturangaben.

**6.2.4** Wenn das medizinische Laboratorium ein bei sich eingeführtes Untersuchungsverfahren so modifiziert, dass sich die Ergebnisse und damit die Interpretation klinisch signifikant ändern, muss dies den Einsendern rechtzeitig schriftlich mitgeteilt werden.

## **6.3 Postanalytik**

**6.3.1** Die Ergebnisse müssen technisch und unter Berücksichtigung der verfügbaren klinischen Angaben medizinisch validiert werden.

Im medizinischen Laboratorium müssen Verfahrensanweisungen für die Freigabe von Untersuchungsergebnissen vorhanden sein, einschließlich der Einzelheiten darüber, wer Berichte freigeben darf und an wen diese abgegeben werden dürfen. Die Verfahren müssen auch Vorgaben für die direkte Weitergabe von Berichten an Patienten enthalten.

Es muss dokumentiert werden, welche Personen die technische und medizinische Validierung durchgeführt haben.

**6.3.2** Die Berichte müssen gut lesbar sein. Sie müssen mindestens folgende Angaben enthalten:

- (1) das Datum und – soweit erforderlich – die Uhrzeit der Berichtsausgabe,
- (2) die Identifizierung des Patienten,
- (3) den Namen oder eine andere Identifizierung des Einsenders und – falls erforderlich – dessen Anschrift; gegebenenfalls die vom Einsender abweichende Empfängeranschrift für den Bericht,
- (4) die Bezeichnung des medizinischen Laboratoriums,

- (5) das Datum und die Uhrzeit des Eingangs des Untersuchungsmaterials im medizinischen Laboratorium,
- (6) das Datum und die Uhrzeit der Gewinnung des Untersuchungsmaterials, wenn diese Angaben zur Verfügung stehen und für die Interpretation des Untersuchungsergebnisses von Bedeutung sind,
- (7) die Art des Untersuchungsmaterials,
- (8) die Bezeichnung der laboratoriumsmedizinischen Untersuchungen und die angewandten Methoden, wenn letztere für die Interpretation der Untersuchungsergebnisse von Bedeutung ist,
- (9) die Untersuchungsergebnisse und – falls zutreffend – die dazu gehörenden Einheiten,
- (10) die Referenzbereiche oder andere Hinweise zur Interpretation der Untersuchungsergebnisse und
- (11) die Identifikation des für die Freigabe des Berichts Verantwortlichen.

**6.3.3** Wenn der Zustand des Untersuchungsmaterials die Untersuchungsergebnisse beeinflusst haben kann, ist dies im Bericht anzugeben. Es ist gegebenenfalls darauf hinzuweisen, dass das Ergebnis nur mit Einschränkungen zu verwenden ist.

**6.3.4** Das medizinische Laboratorium muss für die nachträgliche Änderung von Berichten über schriftlich festgelegte Regeln verfügen. Die Änderungen müssen mit Datum, Uhrzeit und Namen der für die Veränderung verantwortlichen Person versehen sein. Die ursprünglichen Ergebnisse müssen weiterhin verfügbar bleiben.

**6.3.5** Das medizinische Laboratorium muss die Vorgehensweise für die sofortige Benachrichtigung eines Arztes (oder des sonstigen für die Patientenversorgung verantwortlichen klinischen Personals) festlegen, wenn Untersuchungsergebnisse „Alarm-“ oder „kritische“ Grenzen überschreiten. Dies schließt Berichte von Fremdlaboratorien mit ein.

**6.3.6** Untersuchungs- und Probenmaterialien müssen unter solchen Bedingungen aufbewahrt werden, die über einen vom medizinischen Laboratorium festgelegten Zeitraum eine Wiederholung oder zusätzliche laboratoriumsmedizinische Untersuchungen ermöglichen.

## 7 Qualitätsmanagementsystem

### 7.1 Qualitätsmanagementhandbuch

**7.1.1** Das Qualitätsmanagementsystem und die im medizinischen Laboratorium verwendeten Dokumente müssen in einem Qualitätsmanagementhandbuch zusammen gestellt sein. Das Qualitätsmanagementhandbuch muss alle Prozesse oder Verweise auf diese enthalten. Alle Mitarbeiter müssen in der Benutzung des Qualitätsmanagementhandbuches und aller Dokumente, auf die in ihm verwiesen wird, und in den Erfordernissen für ihre Umsetzung unterwiesen werden. Das Qualitätsmanagementhandbuch muss stets aktuell sein.

Das Qualitätsmanagementhandbuch muss – soweit zutreffend – folgende Inhalte haben:

- (1) Einleitung:  
Beschreibung des medizinischen Laboratoriums, seines Rechtsstatus und seiner Hauptaufgaben
- (2) Ziele und Strategie:  
Beschreibung der Qualitätspolitik

- (3) Leitung:  
Beschreibung der Verantwortlichkeiten und Qualifikationen
- (4) Mitarbeiter:
  - a) Qualifikation, Einweisung, Schulung und Fortbildung und
  - b) Gesundheitsschutz und Sicherheit
- (5) Ressourcen und Partnerschaften:
  - a) Räume,
  - b) Ausstattung,
  - c) Umgebungsbedingungen,
  - d) Partnerschaften (Fremdlaboratorien, externe Dienstleister und Lieferanten) und
  - e) Umweltgesichtspunkte
- (6) Prozesse:
  - a) Verfahren entsprechend dem Dokument für die Gewinnung des Untersuchungsmaterials,
  - b) Untersuchungsverfahren, Umgang mit Geräten, Reagenzien und relevanten anderen Verbrauchsmaterialien, Validierung der Untersuchungsverfahren,
  - c) Sicherstellung der analytischen Qualität der Untersuchungsverfahren durch interne und externe Qualitätssicherung und regelmäßige Diskussion der Ergebnisse der Qualitätssicherung,
  - d) postanalytische Verfahren und Erstellung der Berichte sowie deren Übermittlung,
  - e) technische Validierung und medizinische Validierung der Untersuchungsergebnisse,
  - f) Lenkung der Dokumente,
  - g) Führung von Aufzeichnungen, deren Aufbewahrung und Archivierung,
  - h) Klärung von Beschwerden,
  - i) Feststellung von Fehlern und Maßnahmen zu deren Korrektur,
  - j) vorbeugende Maßnahmen,
  - k) Kommunikation und andere Wechselbeziehungen insbesondere mit Patienten, medizinischem Personal, Fremdlaboratorien und
  - l) interne Audits.

**7.1.2** Ist das medizinische Laboratorium Teil einer Einrichtung, die insgesamt ein Qualitätsmanagementsystem eingerichtet hat, kann auf ein gesondertes Qualitätsmanagementhandbuch für das medizinische Laboratorium dann verzichtet werden, wenn der entsprechende Abschnitt im Qualitätsmanagementhandbuch der Einrichtung mit den Anforderungen dieser Richtlinie vergleichbar ist. Dies gilt sinngemäß auch für die folgenden Abschnitte 7.2 und 7.3.

### 7.2 Dokumentenlenkung

Das medizinische Laboratorium muss ein Verfahren zur Lenkung aller zu seiner Qualitätssicherung gehörenden Schriftstücke und Informationen (interne und externe) festlegen, dokumentieren und pflegen. Ein Exemplar jeder Version dieser Dokumente muss für eine spätere Bezugnahme archiviert werden. Die Leitung muss den Zeitraum der Aufbewahrung unter Beachtung rechtlich vorgeschriebener Regelungen festlegen.

Es muss ein Verfahren eingeführt sein, das sicherstellt, dass nur die aktuellen Versionen der Dokumente an den jeweiligen Orten zur Benutzung zugänglich sind. ▶

**7.3 Klärung von Beschwerden**

Das medizinische Laboratorium muss ein Verfahren zur Dokumentation und Klärung von Beschwerden festlegen und umsetzen. Es sind Aufzeichnungen über die Beschwerden und die vom medizinischen Laboratorium durchgeführten Aufklärungs-, Vorbeuge- und Korrekturmaßnahmen zu führen und aufzubewahren.

**7.4 Untersuchungen in Fremdlaboratorien**

**7.4.1** Das medizinische Laboratorium muss ein Verzeichnis über alle von ihm beauftragten Fremdlaboratorien führen. Alle laboratoriumsmedizinischen Untersuchungen, die an ein Fremdlaboratorium weitergegeben worden sind, müssen dokumentiert werden.

**7.4.2** Das beauftragende medizinische Laboratorium ist dafür verantwortlich, dass die Untersuchungsergebnisse und die Befunde des Fremdlaboratoriums an den ursprünglichen Einsender mitgeteilt werden.

**7.4.3** Bei Beauftragung von Fremdlaboratorien außerhalb des Geltungsbereiches dieser Richtlinie muss sich das beauftragende medizinische Laboratorium vergewissern, dass die erforderliche Kompetenz vorhanden ist und ein vergleichbares Qualitätsmanagementsystem eingeführt ist.

**7.5 Fehlerhafte Untersuchungsergebnisse**

Das medizinische Laboratorium muss ein Verfahren für die Korrekturmaßnahmen im Falle fehlerhafter Untersuchungsergebnisse festlegen und anwenden.

Die Leitung muss insbesondere sicherstellen, dass

- (1) Mitarbeiter als verantwortlich für Problemlösungen benannt sind,
- (2) die medizinische Bedeutung der fehlerhaften Untersuchungen berücksichtigt und gegebenenfalls dem Einsender mitgeteilt wird,
- (3) erforderlichenfalls Untersuchungen unterbrochen und Berichte zurückgehalten werden,
- (4) sofort Maßnahmen zur Abhilfe ergriffen werden,
- (5) erforderlichenfalls bereits übermittelte fehlerhafte Ergebnisse widerrufen werden oder in geeigneter Weise auf den Fehler hingewiesen wird,
- (6) die Verantwortung für den Widerruf von Untersuchungsergebnissen festgelegt ist,
- (7) die Ursachen und die zu ihrer Beseitigung getroffenen Maßnahmen dokumentiert werden und
- (8) der Erfolg aller durchgeführten Korrekturmaßnahmen geprüft wird, um sicherzustellen, dass die aufgetretenen Fehler ursächlich behoben wurden.

Die Aufzeichnungen über festgestellte Fehler und die zu ihrer Beseitigung getroffenen Maßnahmen sind zwei Jahre aufzubewahren.

**8 Interne und externe Qualitätssicherung**

**8.1** Die interne Qualitätssicherung im medizinischen Laboratorium erfolgt mit einem Kontrollsystem nach dem Stand von Wissenschaft und Technik und den in den B-Teilen dieser Richtlinie vorgeschriebenen Verfahren.

**8.2** Die externe Qualitätssicherung im medizinischen Laboratorium erfolgt durch regelmäßige Teilnahme an Ringversuchen gemäß den in den B-Teilen dieser Richtlinie vorgeschriebenen Verfahren.

**B Spezielle Teile****B 1 Quantitative laboratoriumsmedizinische Untersuchungen****1 Grundsätze der Qualitätssicherung**

- (1) In Teil B 1 sind Mindestanforderungen an die Sicherung der Qualität der Messergebnisse quantitativer laboratoriumsmedizinischer Untersuchungen festgelegt. Diese Mindestanforderungen umfassen die interne und die externe Qualitätssicherung.
- (2) Alle vom medizinischen Laboratorium durchgeführten quantitativen laboratoriumsmedizinischen Untersuchungen unterliegen der internen Qualitätssicherung. Findet eine Untersuchung an mehreren Geräten oder Arbeitsplätzen statt, so ist die interne Qualitätssicherung an jedem dieser Geräte oder Arbeitsplätze durchzuführen.
- (3) Zusätzlich unterliegen alle in der Tabelle B 1 a bis c dieses Teils aufgeführten Messgrößen der externen Qualitätssicherung.
- (4) Die Messgrößen in der Tabelle B 1 a bis c sind getrennt nach Art des Untersuchungsmaterials alphabetisch aufgeführt. Kriterien für die Aufnahme einer Messgröße in die Tabelle sind insbesondere die Häufigkeit der Untersuchung und deren medizinische Bedeutung nach dem Stand der Wissenschaft. Die Festlegung der Grenzen für die Messabweichung in der Tabelle richtet sich nach den medizinischen Erfordernissen und dem Stand der Analyentechnik. Die Tabelle wird fortgeschrieben.
- (5) Dieser Richtlinienteil findet keine Anwendung auf die Kammerzählung von korpuskulären Bestandteilen in Körperflüssigkeiten, die Bestimmung der Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit und die pH-Teststreifenuntersuchung.

**2 Durchführung der Qualitätssicherung****2.1 Interne Qualitätssicherung****2.1.1 Durchführung**

- (1) Hinsichtlich Art und Häufigkeit der Durchführung der internen Qualitätssicherung sind die Vorgaben des Herstellers zu beachten. Unabhängig davon ist die interne Qualitätssicherung nach den Absätzen (2) bis (4) durchzuführen.
- (2) Mit dem Start des Messverfahrens ist eine Kontrollprobeneinzelmessung durchzuführen.
- (3) An den Tagen, an denen mit einem Messverfahren Patientenproben untersucht werden, ist mindestens 2-mal innerhalb von 24 Stunden und spätestens nach 16 Stunden eine Kontrollprobeneinzelmessung durchzuführen.
- (4) Außerdem ist eine Kontrollprobeneinzelmessung nach jedem Eingriff in das Messsystem durchzuführen. Eingriffe ins Messsystem sind:
  - a) Neustart nach vollständiger Abschaltung des Geräts,
  - b) Kalibration durch den Anwender,
  - c) Durchführung von Reparatur oder Wartung untersuchungsergebnisrelevanter Geräte und
  - d) Reagenzchargenwechsel.
- (5) Die Kontrollproben müssen den zu untersuchenden Patientenproben so ähnlich wie möglich sein. Im selben Messverfahren dürfen Kontroll- und Kalibriermaterial nicht identisch sein.



- (6) Es sind Kontrollproben mit bekannten Zielwerten zu verwenden, welche in den für ärztliche Entscheidungen relevanten Messbereichen liegen.
- (7) Es sind Kontrollproben mit Zielwerten in mindestens zwei unterschiedlichen Konzentrationsbereichen im Wechsel einzusetzen, soweit verfügbar.

### 2.1.2 Bewertung der Ergebnisse der Kontrollprobeneinzelmessungen

- (1) Die Bewertung der Ergebnisse von Kontrollprobeneinzelmessungen hat unverzüglich nach Vorliegen der Ergebnisse zu erfolgen. Die Bewertung erfolgt an Hand der Fehlergrenzen in Tabelle B 1 a bis c, Spalte 3, ansonsten an Hand laboratoriumsinterner Fehlergrenzen oder an den Bereichen der Hersteller der Kontrollproben.
- (2) Überschreitet ein Kontrollprobeneinzelmesswert die Fehlergrenze, ist das Messverfahren zunächst für weitere Messungen von Probenmaterial von Patienten gesperrt. Es muss nach der Ursache der Abweichung gesucht und diese, sofern möglich, beseitigt werden. Unter Beachtung der medizinischen Relevanz hat die verantwortliche Person zu entscheiden, ob das Untersuchungsverfahren zur Messung wieder freigegeben werden kann und ob noch weitergehende Maßnahmen getroffen werden müssen, z. B. ob die gesamten der Kontrollprobe vorhergehenden Untersuchungen einschließlich der Kontrollmessung zu wiederholen sind oder ob die Einsender hinsichtlich bereits übermittelter Ergebnisse informiert werden müssen. Der gesamte Vorgang ist zu dokumentieren.

### 2.1.3 Errechnen und Bewerten des quadratischen Mittelwerts der Messabweichung nach Beendigung einer Kontrollperiode

- (1) Aus den Ergebnissen aller Kontrollprobeneinzelmessungen, die zur Freigabe des Messverfahrens oder der Patientenergebnisse geführt haben, ist nach Beendigung einer Kontrollperiode unverzüglich der relative quadratische Mittelwert der Messabweichung zu errechnen. Eine Kontrollperiode umfasst in der Regel den Zeitraum eines Kalendermonats. Wenn weniger als 15 Ergebnisse von Kontrollprobeneinzelmessungen je Kontrollprobe eines Messverfahrens, die zur Freigabe zur Messung geführt haben, pro Kontrollperiode vorliegen, verlängert sich der Zeitraum um jeweils einen Monat, bis mindestens 15 derartige Ergebnisse vorliegen. Der Gesamtzeitraum darf jedoch drei Monate nicht überschreiten.
- (2) Überschreitet der relative quadratische Mittelwert der Messabweichung für eine Kontrollprobe den in Tabelle B 1 a bis c, Spalte 3, angegebenen Wert, ist das Untersuchungsverfahren für Messungen von Patientenprobenmaterial zu sperren. Das Messverfahren darf erst dann zur Messung wieder freigegeben werden, wenn die Funktionsfähigkeit des Verfahrens durch geeignete Maßnahmen festgestellt wurde. Der gesamte Vorgang ist zu dokumentieren.
- (3) Wird der in Tabelle B 1 a bis c, Spalte 3, angegebene Wert in der folgenden Kontrollperiode für dieselbe Kontrollprobe erneut überschritten und wurden Ursachen, die der Anwender zu vertreten hat, ausgeschlossen, ist neben den

zu treffenden Maßnahmen nach Absatz (2) die zuständige Behörde des Bundes zu informieren, wenn der Begriff des Vorkommnis nach § 2 Medizinprodukte-Sicherheitsplanverordnung erfüllt ist.

- (4) Für Analyte, die nicht in Tabelle B 1 a bis c aufgeführt sind, gilt Absatz (2) analog. Anstelle der maximal zulässigen Abweichung in Tabelle B 1 a bis c, Spalte 3 gilt das gemäß 2.1.4 selbst ermittelte laboratoriumsinterne  $\Delta_{\max}$ . Das Messverfahren darf erst dann zur Messung wieder freigegeben werden, wenn die Funktionsfähigkeit des Verfahrens durch geeignete Maßnahmen festgestellt wurde. Der gesamte Vorgang ist zu dokumentieren.

### 2.1.4 Ermittlung der laboratoriumsinternen Fehlergrenzen für Messgrößen, die nicht in Tabelle B 1 aufgeführt sind

- (1) Zur Ermittlung der laboratoriumsinternen Fehlergrenzen für die Kontrollprobeneinzelmessung von Messgrößen, die nicht in Tabelle B 1 a bis c aufgeführt sind, wird für jede eingesetzte Kontrollprobe ein Kontrollprobenmesswert pro Tag von mindestens 15 Tagen und längstens einer Kontrollperiode ausgewählt, und zwar nach dem jeweils selben Schema der jeweils erste, x-te oder letzte. Die Auswahl nach statistischen Zufallsprinzipien ist ebenfalls zulässig.

Die Fehlergrenzen errechnen sich anschließend aus dem Zielwert  $x_0$  zuzüglich sowie abzüglich  $\Delta_{\max}$ . Die Berechnung von  $\Delta_{\max}$  erfolgt nach folgender Formel:

$$\Delta_{\max} = \sqrt{k^2 * s_{ep}^2 + \delta_{ep}^2},$$

wobei

$k = 3$ , Erweiterungsfaktor für die Berechnung der laboratoriumsinternen Fehlergrenze

$S_{ep}$ , empirische Standardabweichung der zur Berechnung herangezogenen Kontrollprobenmessungen in der Ermittlungsperiode ( $ep$ )

$\delta_{ep}$ , systematische Messabweichung der zur Berechnung herangezogenen Kontrollprobenmessungen in der Ermittlungsperiode ( $ep$ )

Zur Vereinfachung wird auf die Korrektur der Varianz  $\delta_{ep}^2$  mit  $(n-1)/n$  verzichtet.

Zur Berechnung relativer laboratoriumsinterner Fehlergrenzen ist  $\Delta_{\max}$  durch den Zielwert  $x_0$  zu dividieren.

In begründeten Fällen kann die laboratoriumsinterne Fehlergrenze auch abweichend von diesem Verfahren festgelegt werden. Die Gründe und das gewählte Verfahren sind nachvollziehbar zu dokumentieren.

- (2) Für den Zeitraum der Ermittlung der laboratoriumsinternen Fehlergrenzen gelten die vom Hersteller der Kontrollproben angegebenen Bereiche.
- (3) Die laboratoriumsinternen Fehlergrenzen müssen innerhalb des vom Hersteller der Kontrollprobe angegebenen Bereichs liegen.
- (4) Für Kontrollproben mit einer Chargenlaufzeit von weniger als zwölf Wochen entfällt die Ermittlung von laboratoriumsinternen Fehlergrenzen. Es gelten die vom Hersteller der Kontrollproben angegebenen Bereiche. ▶

**2.1.5 Patientennahe Sofortdiagnostik mit Unit-use-Reagenzien**

- (1) Werden Unit-use-Reagenzien und die entsprechenden Messsysteme in der patientennahen Sofortdiagnostik angewendet, sind sie nach den Herstelleranweisungen zur Qualitätskontrolle zu prüfen. Das Ergebnis ist zu dokumentieren.
- (2) Die Regelungen nach 2.1.1 Absätze (2), (3) und (4) Buchstabe a) sind nicht zu beachten, wenn benutzungstäglich elektronische/physikalische Standards angewandt werden und so oder durch andere integrierte Prüfung der Gerätefunktion verhindert wird, dass fehlerhafte Messergebnisse ausgegeben werden können. In diesen Fällen ist mindestens einmal wöchentlich eine Kontrollprobeneinzelmessung durchzuführen, sofern in dieser Kalenderwoche mit diesem Verfahren Patientenproben untersucht werden. Bei Geräten, die keine elektronischen/physikalischen Standards verwenden und so oder durch andere integrierte Prüfung der Gerätefunktion nicht verhindern, dass fehlerhafte Messergebnisse ausgegeben werden, entfallen lediglich die Regelungen nach 2.1.1 Absätze (2) und (4) Buchstabe a).
- (3) Die Bewertung der Kontrollprobeneinzelmessungen und die daraus zu ziehenden Konsequenzen erfolgen gemäß 2.1.2 Absatz (2).  
Für Analyte, die nicht in Tabelle B 1 aufgeführt sind, gilt Satz 1 entsprechend. Als Fehlergrenzen gelten die vom Hersteller der Kontrollproben angegebenen Bereiche.
- (4) Errechnen und Bewerten des quadratischen Mittelwertes der Messabweichung gemäß 2.1.3 entfallen, ebenso die grafische Darstellung nach 2.1.7 Absatz (3).

**2.1.6 Messgrößen mit geringen Analysenfrequenzen**

- (1) Bei Messgrößen, die voraussichtlich an weniger als 15 Tagen in drei Monaten bestimmt werden, sind an jedem Tag, an dem Patientenproben untersucht werden, mindestens zwei Kontrollproben mit Zielwerten in unterschiedlichen Konzentrationsbereichen zu analysieren, soweit verfügbar.
- (2) Die Bewertung der Kontrollprobeneinzelmessungen und die daraus zu ziehenden Konsequenzen gemäß 2.1.2 Absatz (2) erfolgen für alle Kontrollproben.  
Für Messgrößen, die nicht in Tabelle B 1 aufgeführt sind, gilt Satz 1 entsprechend. Als Fehlergrenzen gelten die vom Hersteller der Kontrollproben angegebenen Bereiche.
- (3) Errechnen und Bewerten des quadratischen Mittelwertes der Messabweichung gemäß 2.1.3 entfallen, ebenso die graphische Darstellung nach 2.1.7 Absatz (3).

**2.1.7 Dokumentation**

- (1) Alle Ergebnisse der internen Qualitätssicherung sind nach Analyten und Art des Probenmaterials unter Berücksichtigung des Messverfahrens und des Messplatzes geordnet zu dokumentieren. Auf Anforderung der mit der Prüfung der Einhaltung dieser Richtlinie beauftragten zuständigen Stelle ist die Dokumentation vorzulegen.
- (2) Die Dokumentation muss enthalten:
  - a) Bezeichnung des medizinischen Laboratoriums,
  - b) Bezeichnung des Messplatzes,
  - c) Datum und Uhrzeit der Messung,

- d) Analyt, Probenmaterial, Einheit,
- e) Messmethode,
- f) Kontrollprobenmesswert,
- g) Zielwert der Kontrollprobe,
- h) die relative oder die absolute Abweichung vom Zielwert und die Bewertung gemäß Tabelle B 1 a bis c Spalte 3, bzw. an den laboratoriumsinternen ermittelten Fehlergrenzen oder an den vom Hersteller der Kontrollproben angegebenen Bereichen,
  - i) Freigabe- oder Sperrvermerk,
  - j) Ergriffene Korrekturmaßnahmen,
  - k) Hersteller, Bezeichnung und Chargennummer der Kontrollprobe und
  - l) Name/Namenszeichen oder Unterschrift des Untersuchers
- (3) Zusätzlich sollen die Kontrollprobenmesswerte grafisch dargestellt werden.
- (4) Alle Messergebnisse der Qualitätssicherung sind fünf Jahre aufzubewahren zusammen mit den entsprechenden Berechnungen nach den Kontrollzyklen und den Bewertungen sowie den Protokollen der Maßnahmen beim Überschreiten von Fehlergrenzen für die Messabweichung, sofern aufgrund anderer Vorschriften keine davon abweichenden längeren Aufbewahrungsfristen vorgeschrieben sind.

**2.2 Externe Qualitätssicherung (Ringversuche)**

- (1) Die Teilnahme an einem Ringversuch pro Quartal ist für jede in Tabelle B 1 a bis c genannte Messgröße an jedem Standort Pflicht, sofern das medizinische Laboratorium diese Untersuchung dort bereithält.
- (2) Der Ringversuchsteilnehmer führt die Analysen der Ringversuchsproben unter Routinebedingungen durch und übermittelt die Messergebnisse und die von der Referenzinstitution benötigten Informationen. Mit der Übermittlung der Ergebnisse bestätigt der Teilnehmer, dass die Analysen gemäß dieser Richtlinie in seinen Räumen und unter seiner Verantwortung durchgeführt worden sind.
- (3) Die Verpflichtung nach Absatz (1) gilt nicht für Untersuchungen mit Unit-use-Reagenzien im Rahmen der patientennahen Sofortdiagnostik
  - a) in Praxen niedergelassener Ärzte sowie bei medizinischen Diensten ohne Zentrallabor,
  - b) in Krankenhäusern, wenn das Zentrallabor die Verantwortung für die Durchführung der internen Qualitätssicherung trägt und die Messgröße auch selbst bestimmt.
- (4) Erhält ein Teilnehmer für eine Messgröße kein Zertifikat, weil eines seiner Messergebnisse die zulässige Abweichung nach Tabelle B 1 a bis c, Spalte 5, überschritten hat, so ist er verpflichtet, die Ursachen zu klären und – soweit in seiner Verantwortung möglich – zu beseitigen. Der gesamte Vorgang ist zu dokumentieren.
- (5) Die Bescheinigung über die Teilnahme an Ringversuchen sowie die erworbenen Ringversuchszertifikate sind für die Dauer von fünf Jahren aufzubewahren, sofern aufgrund anderer Vorschriften keine davon abweichenden längeren Aufbewahrungsfristen vorgeschrieben sind.

**Tabelle B 1****Erläuterungen zur nachfolgenden Tabelle B 1**

Die Spalten 2 bis 4 beinhalten die Vorgaben für den Anwender im medizinischen Laboratorium, die Spalten 2 sowie 4 bis 6 diejenigen für die Bewertung der Ergebnisse durch die Referenzinstitutionen.

Gültigkeitsbereich ist derjenige Bereich der Wertlage der Zielwerte von Kontrollproben, für den die Vorgaben in Spalte 3 und 5 gelten.

Liegt der Zielwert der Kontrollprobe außerhalb des angegebenen Bereichs, gelten die Vorschriften für Nicht-Tabelle B 1-Messgrößen. Werden insbesondere Kontrollproben mit niedrigeren Zielwerten als im Gültigkeitsbereich vorgesehen eingesetzt, können ersatzweise auch die für den Gültigkeitsbereich festgelegten Fehlergrenzen zur Bewertung der Kontrollprobenmessungen herangezogen werden.

RMW = Referenzmethodenwert

SW = Messmethodenspezifischer Sollwert.

**Tabelle B 1a – Analyte in Plasma/Serum/Vollblut**

| 1<br>lfd.<br>Nr. | 2<br>Analyt   | 3<br>Zulässige relative Abweichung des Einzelwertes bzw. des relativen quadratischen Mittelwertes | 4<br>Gültigkeitsbereich der Spalten 3 und 5 |               |                     | 5<br>Zulässige relative Abweichung beim Ringversuch | 6<br>Zielwertart beim Ringversuch |
|------------------|---|---|---|---------------|---------------------|---|-----------------------------------|
|                  |   |   | von   | bis           | Einheit             |   |                                   |
| 1                | Aktivierete partielle Thromboplastinzeit (aPTT)     | 10,5 %  | 20  | 120           | s                   | 18,0 %  | SW                                |
| 2                | Alanin-Aminotransferase (ALT bzw. GPT) EC 2.6.1.2   | 11,5 %  | 30<br>0,5                                   | 300<br>5,0    | U/l<br>µkat/l       | 21,0 %  | RMW                               |
| 3                | Albumin   | 12,5 %  | 20  | 70            | g/l                 | 20,0 %  | SW                                |
| 4                | Alkalische Phosphatase (AP) EC 3.1.3.1              | 11,0 %  | 20<br>0,33                                  | 600<br>10     | U/l<br>µkat/l       | 18,0 %  | SW                                |
| 5                | alpha-Fetoprotein (AFP)                             | 17,0 %  | 5   | 250           | klU/l               | 24,0 %  | SW                                |
| 6                | Aspartat-Aminotransferase (AST bzw. GOT) EC 2.6.1.1 | 11,5 %  | 20<br>0,33                                  | 400<br>6,67   | U/l<br>µkat/l       | 21,0 %  | RMW                               |
| 7                | Bilirubin (gesamt)                                  | 13,0 %  | > 2<br>> 34                                 | 30<br>513     | mg/dl<br>µmol/l     | 22,0 %  | SW                                |
|                  |   | 22,0 %  | 0,1<br>1,7                                  | ≤ 2<br>≤ 34   | mg/dl<br>µmol/l     |   |                                   |
| 8                | CA 15–3   | 16 %  | 10  | 250           | U/ml                | 24 %  | SW                                |
| 9                | Calcium (gesamt)                                    | 6,0 %   | 1   | 6             | mmol/l              | 10,0 %  | RMW                               |
| 10               | Calcium (ionisiert)                                 | 7,5 %   | > 1   | 2,5           | mmol/l              | 15,0 %  | SW                                |
|                  |   | 14,0 %  | 0,2   | ≤ 1           | mmol/l              | 18,0 %  |                                   |
| 11               | Carbamazepin  | 12,0 %  | 2   | 20            | mg/l                | 20,0 %  | SW                                |
| 12               | Carcinoembryonales Antigen (CEA)                    | 14,0 %  | 1   | 200           | µg/l                | 24,0 %  | SW                                |
| 13               | Chlorid   | 4,5 %   | 70  | 150           | mmol/l              | 8,0 %   | RMW                               |
| 14               | Cholesterin (gesamt)                                | 7,0 %   | 50<br>1,3                                   | 350<br>9,1    | mg/dl<br>mmol/l     | 13,0 %  | RMW                               |
|                  |   |   | > 60<br>> 166                               | 500<br>1 380  | µg/l<br>nmol/l      |   |                                   |
| 15               | Cortisol  | 16,0 %  | 20<br>55                                    | ≤ 60<br>≤ 166 | µg/l<br>nmol/l      | 30,0 %  | RMW                               |
|                  |   |   | 18,5  | 20<br>55      | ≤ 60<br>≤ 166       |   |                                   |
| 16               | Creatinkinase (CK) EC 2.7.3.2                       | 11,0 %  | 50<br>0,83                                  | 1000<br>16,7  | U/l<br>µkat/l       | 20,0 %  | RMW                               |
| 17               | C-reaktives Protein (CRP)                           | 13,5 %  | 1   | 120           | mg/l                | 20,0 %  | SW                                |
| 18               | Digitoxin   | 15,5 %  | 5   | 80            | µg/l                | 30,0 %  | RMW                               |
| 19               | Digoxin   | 14,0 %  | > 1   | 5             | µg/l                | 30,0 %  | RMW                               |
|                  |   | 17,5 %  | 0,5   | ≤ 1           | µg/l                |   |                                   |
| 20               | Erythrozyten  | 4,0 %   | 1,5   | 7             | 10 <sup>12</sup> /l | 8,0 %   | RMW                               |
| 21               | Estradiol, 17-beta                                  | 22,0 %  | 10<br>37                                    | 500<br>1 835  | ng/l<br>pmol/l      | 35,0 %  | RMW                               |
| 22               | Ethanol (klinisch toxikologisch)                    | 9,0 %   | > 0,6                                       | 5             | g/l                 | 12,0 %  | SW                                |
|                  |   | 15,0 %  | 0,2   | ≤ 0,6         | g/l                 | 21,0 %  |                                   |

| 1<br>lfd.<br>Nr. | 2<br>Analyt                                  | 3<br>Zulässige relative Abweichung des Einzelwertes bzw. des relativen quadratischen Mittelwertes | 4<br>Gültigkeitsbereich der Spalten 3 und 5 |               |                    | 5<br>Zulässige relative Abweichung beim Ringversuch | 6<br>Zielwertart beim Ringversuch |
|------------------|--|---|---|---------------|--------------------|---|-----------------------------------|
|                  |  |   | von   | bis           | Einheit            |   |                                   |
| 23               | Ferritin                                     | 13,5 %  | 10  | 600           | µg/l               | 25,0 %  | SW                                |
| 24               | FSH  | 14,0 %  | 4   | 70            | U/l                | 21 %  | SW                                |
| 25               | Gamma-Glutamyl-Transferase (γ-GT) EC 2.3.2.2 | 11,5 %  | 20<br>0,33                                  | 300<br>5      | U/l<br>µkat/l      | 21,0 %  | RMW                               |
| 26               | Glucose                                      | 11,0 %  | 40<br>2,2                                   | 400<br>22     | mg/dl<br>mmol/l    | 15,0 %  | RMW                               |
| 27               | Hämatokrit                                   | 5,0 %   | 10<br>0,1                                   | 60<br>0,6     | %<br>l/l           | 9,0 %   | SW                                |
| 28               | Hämoglobin                                   | 4,0 %   | 2<br>1,2                                    | 20<br>12,4    | g/dl<br>mmol/l     | 6,0 %   | RMW                               |
| 29               | Hämoglobin A 1c (HbA1c)                      | 10,0 %  | 30  | 140           | mmol/mol<br>Hb     | 18,0 %  | RMW                               |
| 30               | Harnsäure                                    | 7,0 %   | 2<br>119                                    | 13<br>773     | mg/dl<br>µmol/l    | 13,0 %  | RMW                               |
| 31               | Harnstoff                                    | 10,5 %  | 15<br>2,5                                   | 200<br>33     | mg/dl<br>mmol/l    | 20,0 %  | RMW                               |
| 32               | Humanes Choriongonadotropin (hCG)            | 14,0 %  | > 100                                       | 1 500         | IU/l               | 30,0 %  | SW                                |
|                  |  | 17,0 %  | 2   | ≤ 100         | IU/l               |   |                                   |
| 33               | Immunglobulin A                              | 12,0 %  | 0,5   | 6             | g/l                | 20,0 %  | SW                                |
| 34               | Immunglobulin G                              | 10,0 %  | 4   | 30            | g/l                | 18,0 %  | SW                                |
| 35               | Immunglobulin M                              | 13,0 %  | 0,4   | 5             | g/l                | 26,0 %  | SW                                |
| 36               | Kalium                                       | 4,5 %   | 2   | 8             | mmol/l             | 8,0 %   | RMW                               |
| 37               | Kreatinin                                    | 11,5 %  | 0,5<br>44                                   | 10<br>884     | mg/dl<br>µmol/l    | 20,0 %  | RMW                               |
| 38               | Lactat                                       | 11,0 %  | 9<br>1                                      | 90<br>10      | mg/dl<br>mmol/l    | 18,0 %  | SW                                |
| 39               | Lactat-Dehydrogenase (LDH) EC 1.1.1.27       | 9,0 %   | 100<br>1,67                                 | 700<br>11,7   | U/l<br>µkat/l      | 18,0 %  | RMW                               |
| 40               | Leukozyten                                   | 6,5 %   | 2   | 30            | 10 <sup>9</sup> /l | 18,0 %  | RMW                               |
| 41               | Lithium                                      | 6,0 %   | 0,3   | 3,5           | mmol/l             | 12,0 %  | RMW                               |
| 42               | Magnesium                                    | 7,5 %   | 0,3   | 3,5           | mmol/l             | 15,0 %  | RMW                               |
| 43               | Natrium                                      | 3,0 %   | 110   | 180           | mmol/l             | 5,0 %   | RMW                               |
| 44               | pCO <sub>2</sub>                             | 7,5 %<br>6,5 %  | ≤ 35<br>> 35                                |               | mmHg               | 12,0 %  | SW                                |
| 45               | pH   | 0,4%  | 6,75  | 7,80          |                    | 0,80 %  | RMW                               |
| 46               | Phenobarbital                                | 10,0 %  | 8   | 80            | mg/l               | 20,0 %  | SW                                |
| 47               | Phenytoin                                    | 11,0 %  | 3   | 35            | mg/l               | 20,0 %  | SW                                |
| 48               | Phosphat (anorganisch)                       | 9,0 %   | 1<br>0,3                                    | 10<br>3,2     | mg/dl<br>mmol/l    | 16,0 %  | RMW                               |
| 49               | pO <sub>2</sub>                              | 5,5 %   | > 125                                       | 350           | mmHg               | 12,0 %  | SW                                |
|                  |  | 7,0 %   | > 80  | ≤ 125         | mmHg               | 18,0 %  |                                   |
|                  |  | 11,0 %  | 40  | ≤ 80          | mmHg               | 18,0 %  |                                   |
| 50               | Progesteron                                  | 17,0 %  | > 5,0<br>> 16                               | 35<br>111     | µg/l<br>nmol/l     | 35,0 %  | RMW                               |
|                  |  | 22,0 %  | 0,2<br>0,6                                  | ≤ 5,0<br>≤ 16 | µg/l<br>nmol/l     |   |                                   |
| 51               | Prostata-spezifisches Antigen (PSA)          | 15,5 %  | 0,2   | 50            | µg/l               | 25,0 %  | SW                                |

| 1<br>lfd.<br>Nr. | 2<br>Analyt                  | 3<br>Zulässige relative Abweichung des Einzelwertes bzw. des relativen quadratischen Mittelwertes | 4<br>Gültigkeitsbereich der Spalten 3 und 5 |                |                    | 5<br>Zulässige relative Abweichung beim Ringversuch | 6<br>Zielwertart beim Ringversuch |
|------------------|------------------------------|---|---|----------------|--------------------|---|-----------------------------------|
|                  |                              |   | von   | bis            | Einheit            |   |                                   |
| 52               | Protein (Gesamt-)            | 6,0 %   | 35  | 110            | g/l                | 10,0 %  | RMW                               |
| 53               | Testosteron                  | 20,5 %  | 0,2<br>0,7                                  | 20<br>69       | µg/l<br>nmol/l     | 35,0 %  | RMW                               |
| 54               | Theophyllin                  | 13,0 %  | 3   | 40             | mg/l               | 24,0 %  | RMW                               |
| 55               | Thromboplastinzeit (Quick)   | 11,5 %  | 10  | 120            | %                  | 23,0 %  | SW                                |
| 56               | Thrombozyten                 | 7,5 %   | > 300                                       | 700            | 10 <sup>9</sup> /l | 13,0 %  | SW                                |
|                  |                              | 8,5 %   | > 150                                       | ≤ 300          | 10 <sup>9</sup> /l | 15,0 %  |                                   |
|                  |                              | 13,5 %  | 40  | ≤ 150          | 10 <sup>9</sup> /l | 18,0 %  |                                   |
| 57               | Thyreotropes Hormon (TSH)    | 13,5 %  | 0,1   | 40             | mU/l               | 24,0 %  | SW                                |
| 58               | Thyroxin, gesamt (T4)        | 12,5 %  | 0,5<br>6,4                                  | 22<br>283      | µg/dl<br>nmol/l    | 24,0 %  | RMW                               |
| 59               | Thyroxin, freies (fT4)       | 13,0 %  | > 20<br>> 26                                | 85<br>109      | ng/l<br>pmol/l     | 20,0 %  | SW                                |
| 60               | Transferrin                  | 8,0 %   | 0,5   | 6              | g/l                | 12,0 %  | SW                                |
| 61               | Triglyceride                 | 9,0 %   | 60<br>0,68                                  | 400<br>4,6     | mg/dl<br>mmol/l    | 16,0 %  | RMW                               |
| 62               | Trijodthyronin, gesamt (T3)  | 15,0 %  | > 1,2<br>> 1,8                              | 10<br>15       | µg/l<br>nmol/l     | 24,0 %  | SW                                |
|                  |                              | 16,0 %  | 0,2<br>0,3                                  | ≤ 1,2<br>≤ 1,8 | µg/l<br>nmol/l     |   |                                   |
| 63               | Trijodthyronin, freies (fT3) | 13,0%   | 1<br>1,5                                    | 25<br>39       | ng/l<br>pmol/l     | 20,0 %  | SW                                |
| 64               | Troponin I                   | 20,0 %  | 0,1   | 35             | µg/l               | 33,0 %  | SW                                |
| 65               | Troponin T                   | 16,0 %  | > 1   | 8              | µg/l               | 33,0 %  | SW                                |
|                  |                              | 21,0 %  | 0,08  | ≤ 1            | µg/l               |   |                                   |
| 66               | Valproinsäure                | 11,5 %  | 20  | 150            | mg/l               | 20,0 %  | SW                                |
| 67               | Vancomycin                   | 12,0 %  | 4   | 100            | mg/l               | 18,0 %  | SW                                |

Tabelle B 1b – Analyte im Urin

| 1<br>lfd.<br>Nr. | 2<br>Analyt | 3<br>Zulässige relative Abweichung des Einzelwertes bzw. des relativen quadratischen Mittelwertes | 4<br>Gültigkeitsbereich der Spalten 3 und 5 |              |                | 5<br>Zulässige relative Abweichung beim Ringversuch | 6<br>Zielwertart beim Ringversuch |
|------------------|-------------|---|---|--------------|----------------|---|-----------------------------------|
|                  |             |   | von   | bis          | Einheit        |   |                                   |
| 1                | Albumin     | 15,0 %  | 1   | 500          | mg/l           | 26,0 %  | SW                                |
| 2                | Calcium     | 8,5 %   | 0,5   | 6            | mmol/l         | 17,0 %  | SW                                |
| 3                | Glucose     | 11,0 %  | 100<br>0,6                                  | 4 000<br>22  | mg/l<br>mmol/l | 22,0 %  | RMW                               |
| 4                | Harnsäure   | 13,5 %  | 5<br>30                                     | 300<br>1 784 | mg/l<br>µmol/l | 23,0 %  | RMW                               |
| 5                | Harnstoff   | 13,5 %  | 0,1<br>1,7                                  | 20<br>333    | g/l<br>mmol/l  | 21,0 %  | RMW                               |
| 6                | Kalium      | 8,5 %   | 2   | 140          | mmol/l         | 15,0 %  | RMW                               |

| 1<br>Ifd.<br>Nr. | 2<br>Analyt            | 3<br>Zulässige relative Abweichung des Einzelwertes bzw. des relativen quadratischen Mittelwertes | 4<br>Gültigkeitsbereich der Spalten 3 und 5 |           |                | 5<br>Zulässige relative Abweichung beim Ringversuch | 6<br>Zielwertart beim Ringversuch |
|------------------|------------------------|---|---|-----------|----------------|---|-----------------------------------|
|                  |                        |   | von   | bis       | Einheit        |   |                                   |
| 7                | Kreatinin              | 12,0 %  | 0,01<br>0,1                                 | 3<br>27   | g/l<br>mmol/l  | 21,0 %  | RMW                               |
| 8                | Natrium                | 6,5 %   | 50  | 200       | mmol/l         | 12,0 %  | RMW                               |
| 9                | Phosphat (anorganisch) | 11,5 %  | 30<br>1                                     | 900<br>29 | mg/l<br>mmol/l | 20,0 %  | SW                                |
| 10               | Protein (Gesamt-)      | 11,5 %  | 5   | 10 000    | mg/l           | 24,0 %  | SW                                |

**Tabelle B 1c – Analyte im Liquor cerebrospinalis**

| 1<br>Ifd.<br>Nr. | 2<br>Analyt       | 3<br>Zulässige relative Abweichung des Einzelwertes bzw. des relativen quadratischen Mittelwertes | 4<br>Gültigkeitsbereich der Spalten 3 und 5 |           |                 | 5<br>Zulässige relative Abweichung beim Ringversuch | 6<br>Zielwertart beim Ringversuch |
|------------------|-------------------|---|---|-----------|-----------------|---|-----------------------------------|
|                  |                   |   | von   | bis       | Einheit         |   |                                   |
| 1                | Albumin           | 13,5 %  | 20  | 1 000     | mg/l            | 23,0 %  | SW                                |
| 2                | Glucose           | 9,5 %   | 20<br>1,1                                   | 300<br>17 | mg/dl<br>mmol/l | 18,0 %  | RMW                               |
| 3                | Immunglobulin A   | 15,5 %  | 2   | 40        | mg/l            | 27,0 %  | SW                                |
| 4                | Immunglobulin G   | 12,0 %  | 15  | 500       | mg/l            | 20,0 %  | SW                                |
| 5                | Immunglobulin M   | 15,5 %  | 1   | 30        | mg/l            | 33,0 %  | SW                                |
| 6                | Lactat            | 11,5 %  | 10<br>1,1                                   | 99<br>11  | mg/dl<br>mmol/l | 20,0 %  | SW                                |
| 7                | Protein (Gesamt-) | 13,5 %  | 10  | 2 000     | mg/l            | 23,0 %  | SW                                |

**B 2 Qualitative laboratoriumsmedizinische Untersuchungen**

**1 Grundsätze der Qualitätssicherung**

- (1) In Teil B 2 sind Mindestanforderungen an die Sicherung der Qualität der Ergebnisse qualitativer laboratoriumsmedizinischer Untersuchungen festgelegt. Diese Mindestanforderungen umfassen die interne und die externe Qualitätssicherung.
- (2) Alle vom medizinischen Laboratorium durchgeführten qualitativen laboratoriumsmedizinischen Untersuchungen (Messgrößen und Nominalmerkmale) unterliegen der internen Qualitätssicherung.  
Findet eine Untersuchung an mehreren Geräten oder Arbeitsplätzen statt, so ist die interne Qualitätssicherung an jedem dieser Geräte oder Arbeitsplätze durchzuführen.
- (3) Zusätzlich unterliegen alle in der Tabelle B 2–2 dieses Teils aufgeführten Messgrößen und Nominalmerkmale der externen Qualitätssicherung.

- (4) Die Messgrößen in den Tabellen B 2–1 und B 2–2 sind alphabetisch aufgeführt. Kriterien für die Aufnahme einer Messgröße in die Tabellen sind insbesondere die Häufigkeit der Untersuchung und deren medizinische Bedeutung nach dem Stand der Wissenschaft. Die Tabellen B 2–1 und B 2–2 werden fortgeschrieben.
- (5) Dieser Richtlinienenteil findet keine Anwendung auf qualitative Untersuchungen von Gewebe und auf Untersuchungen, für die spezielle Anforderungen an die interne und externe Qualitätssicherung in weiteren Teilen des Abschnitts B formuliert sind.

**2 Durchführung der Qualitätssicherung**

**2.1 Interne Qualitätssicherung**

**2.1.1 Durchführung**

- (1) Hinsichtlich Art und Häufigkeit der Durchführung der internen Qualitätssicherung sind die Vorgaben des Herstellers zu beachten.

Unabhängig davon ist die interne Qualitätssicherung hinsichtlich ihrer Häufigkeit

- a) entsprechend Tabelle B 2–1, für die dort aufgeführten Untersuchungen,
- b) ausreichend und regelmäßig entsprechend der medizinischen Notwendigkeit und der Untersuchungsfrequenz von Patientenproben, sofern die Untersuchungen nicht in Tabelle B 2–1 aufgeführt sind, durchzuführen.

Absatz (1) Satz 2 gilt als erfüllt, wenn in dem angewandten Analysesystem entsprechende Kontrollen integriert sind, welche die Richtigkeit des Ergebnisses sicherstellen.

- (2) Außerdem ist die interne Qualitätssicherung nach Eingriffen ins Untersuchungsverfahren durchzuführen. Eingriffe ins Untersuchungsverfahren sind:
  - a) Neustart nach vollständiger Abschaltung des Geräts,
  - b) Kalibration durch den Anwender,
  - c) Durchführung von Reparatur oder Wartung untersuchungsergebnisrelevanter Geräte und
  - d) Reagenzchargenwechsel<sup>1</sup>
- (3) Die Kontrollproben müssen den zu untersuchenden Patientenproben so ähnlich wie möglich sein. Im selben Untersuchungsverfahren dürfen Kontroll- und Kalibriermaterial nicht identisch sein.
- (4) Es sind Kontrollproben mit bekanntem Ergebnis zu verwenden, welches in den für ärztliche Entscheidungen relevanten Messbereichen liegt.
- (5) Werden Unit-use-Reagenzien und die entsprechenden Messsysteme für die patientennahe Sofortdiagnostik angewendet, braucht neben der Regelung nach Absatz (1) Satz 2 auch die Regelung nach Absatz (2) Satz 2 Nummer a) nicht beachtet zu werden, wenn eine Verfahrenskontrolle im Test integriert ist, welche die Ausgabe fehlerhafter Untersuchungsergebnisse anzeigt.

### 2.1.2 Bewertung der Ergebnisse

- (1) Die Bewertung der Untersuchungsergebnisse der Kontrollen hat unverzüglich nach Vorliegen des Ergebnisses zu erfolgen. Die Bewertung erfolgt an Hand der dem Kontrollmaterial zugewiesenen Zielvorgaben.
- (2) Werden die Vorgaben nicht erfüllt, ist das Untersuchungsverfahren zunächst für weitere Untersuchungen von Probenmaterial von Patienten gesperrt. Es muss nach der Ursache der Nichterfüllung gesucht und diese, sofern möglich, beseitigt werden. Unter Beachtung der medizinischen Relevanz hat die verantwortliche Person zu entscheiden, ob das Untersuchungsverfahren wieder freigegeben werden kann oder ob noch weitergehende Maßnahmen getroffen werden müssen, z. B. ob die gesamten der Kontrollprobe vorhergehenden Untersuchungen einschließlich der Kontrolluntersuchung zu wiederholen sind oder ob die Einsender hinsichtlich bereits übermittelter Ergebnisse informiert werden müssen. Der gesamte Vorgang ist zu dokumentieren.

<sup>1</sup> Hierunter sind auch Änderungen der Reagenzienzusammensetzung wie z. B. das Herstellen von Verdünnungen oder bei Eigenherstellung das erneute Ansetzen der Reagenzien zu verstehen.

### 2.1.3 Dokumentation

- (1) Alle Ergebnisse der internen Qualitätssicherung sind nach Untersuchungen und Art des Probenmaterials unter Berücksichtigung des Untersuchungsverfahrens und des Arbeitsplatzes oder des Gerätes geordnet zu dokumentieren. Auf Anforderung der mit der Prüfung der Einhaltung dieser Richtlinie beauftragten zuständigen Stelle ist die Dokumentation vorzulegen.
- (2) Die Dokumentation muss enthalten
  - a) Bezeichnung des medizinischen Laboratoriums,
  - b) Bezeichnung des Arbeitsplatzes oder Analysegerätes,
  - c) Datum und, sofern entscheidend, Uhrzeit der Untersuchung,
  - d) Untersuchung, Probenmaterial, gegebenenfalls Einheit,
  - e) Untersuchungsmethode,
  - f) Kontrollprobenergebnis,
  - g) Zielvorgaben der Kontrollprobe,
  - h) die Bewertung,
  - i) Freigabe- oder Sperrvermerk,
  - j) ergriffene Korrekturmaßnahmen,
  - k) Hersteller, Bezeichnung und Chargennummer der Kontrollprobe und
  - l) Name/Namenszeichen oder Unterschrift des Untersuchers.
- (3) Die Dokumentation über die durchgeführte interne Qualitätssicherung ist zusammen mit den Bewertungen sowie den Protokollen der Maßnahmen bei Nichterfüllung der Zielvorgaben fünf Jahre aufzubewahren, sofern aufgrund anderer Vorschriften keine davon abweichenden längeren Aufbewahrungsfristen vorgeschrieben sind.

### 2.2 Externe Qualitätssicherung (Ringversuche)

- (1) Die Teilnahme an einem Ringversuch ist für jede in Tabelle B 2–2 genannte Untersuchung entsprechend der dort aufgeführten Häufigkeit an jedem Standort Pflicht, sofern das medizinische Laboratorium diese Untersuchung dort bereithält. Die Teilnahmepflicht für die in der Tabelle gelisteten Untersuchungen gilt unabhängig davon, ob im Bericht oder Befund das Untersuchungsergebnis quantitativ oder qualitativ ausgewiesen wird.
- (2) Der Ringversuchsteilnehmer führt die Untersuchungen der Ringversuchsproben unter Routinebedingungen durch und übermittelt die Ergebnisse und die von der Referenzinstitution benötigten Informationen. Mit der Übermittlung der Ergebnisse bestätigt der Teilnehmer, dass die Untersuchungen gemäß dieser Richtlinie in seinen Räumen und unter seiner Verantwortung durchgeführt worden sind.
- (3) Erhält ein Teilnehmer für eine Untersuchung kein Zertifikat, weil eines oder mehrere seiner Ergebnisse nicht mit den vom jeweiligen Referenzinstitut vorgegebenen Zielvorgaben übereinstimmen, so ist er verpflichtet, die Ursachen zu klären und – soweit in seiner Verantwortung möglich – zu beseitigen. Der gesamte Vorgang ist zu dokumentieren.
- (4) Die Bescheinigungen über die Teilnahme an Ringversuchen sowie die erworbenen Ringversuchszertifikate sind für die Dauer von fünf Jahren aufzubewahren, sofern aufgrund anderer Vorschriften keine davon abweichenden längeren Aufbewahrungsfristen vorgeschrieben sind. ►

**Tabelle B 2-1 - Interne Qualitätssicherung**

| Lfd. Nr. | Messgröße/Untersuchung  | Häufigkeit der Kontrolluntersuchung |
|----------|---|-------------------------------------|
| 1.       | 6-Acetylmorphin   | täglich                             |
| 2.       | AB0-Merkmale  | wöchentlich                         |
| 3.       | Amphetamine   | täglich                             |
| 4.       | Barbiturate   | täglich                             |
| 5.       | Benzodiazepine  | täglich                             |
| 6.       | Borrelia burgdorferi, Antikörper gegen  | täglich                             |
| 7.       | Buprenorphin  | täglich                             |
| 8.       | Candida albicans, Antikörper gegen  | täglich                             |
| 9.       | Cannabinoide  | täglich                             |
| 10.      | Chromatographische Analyse mit Identifizierung der Wirksubstanz (STA)   | täglich                             |
| 11.      | Cocain und Metabolite   | täglich                             |
| 12.      | Direkter Coombstest   | wöchentlich                         |
| 13.      | dsDNA, Autoantikörper gegen   | täglich                             |
| 14.      | Echinococcus, Antikörper gegen  | täglich                             |
| 15.      | Elektrophorese mit Immunreaktion  | monatlich                           |
| 16.      | Entamoeba histolytica, Antikörper gegen   | täglich                             |
| 17.      | Erythrozytenantigene, Antikörper gegen (Suchtest)   | täglich                             |
| 18.      | extrahierbare, nukleäre Antigene, Autoantikörper gegen  | täglich                             |
| 19.      | Glatte Muskulatur, Autoantikörper gegen   | täglich                             |
| 20.      | Glutaminase, Antikörper gegen   | täglich                             |
| 21.      | HbC-Antigen, Antikörper gegen   | täglich                             |
| 22.      | HBe-Antigen, Antikörper gegen   | täglich                             |
| 23.      | HBs-Antigen, Antikörper gegen   | täglich                             |
| 24.      | Hepatitis A-Virus, Antikörper gegen   | täglich                             |
| 25.      | Hepatitis C-Virus, Antikörper gegen   | täglich                             |
| 26.      | HIV, Antikörper gegen   | täglich                             |
| 27.      | IgE-Antikörper, allergenspezifischer-Einzelallergentest<br>Methodenspezifische Kontrolle im Rotationsverfahren mit einem Leitallergen | wöchentlich                         |
| 28.      | Immunkomplexe, zirkulierende  | täglich                             |
| 29.      | Kerne (ANA), Autoantikörper gegen   | täglich                             |
| 30.      | Methadon und Metabolite   | täglich                             |
| 31.      | Methaqualon   | täglich                             |
| 32.      | Mitochondrien (AMA), Autoantikörper gegen   | täglich                             |
| 33.      | Opiate  | täglich                             |
| 34.      | Phencyclidin  | täglich                             |
| 35.      | Plasmodium, Antikörper gegen  | täglich                             |
| 36.      | Rhesusformel  | wöchentlich                         |
| 37.      | Rheumafaktor (RF)   | täglich                             |
| 38.      | Ribonukleoprotein (RNP), Autoantikörper gegen   | täglich                             |
| 39.      | Röteln-Virus, Antikörper gegen  | täglich                             |
| 40.      | Schistosoma, Antikörper gegen   | täglich                             |

| Lfd. Nr. | Messgröße/Untersuchung  | Häufigkeit der Kontrolluntersuchung |
|----------|---|-------------------------------------|
| 41.      | Scl-70-Antigen, Autoantikörper gegen  | täglich                             |
| 42.      | Sm-Antigen, Autoantikörper gegen  | täglich                             |
| 43.      | SS-A-Antigen, Autoantikörper gegen  | täglich                             |
| 44.      | SS-B-Antigen, Autoantikörper gegen  | täglich                             |
| 45.      | Streptokokken-Desoxyribonuklease, Antikörper gegen                          | täglich                             |
| 46.      | Streptolysin O, Antikörper gegen  | täglich                             |
| 47.      | Toxoplasma gondii, Antikörper gegen   | täglich                             |
| 48.      | Treponema pallidum, Antikörper gegen  | täglich                             |
| 49.      | Trizyklische Antidepressiva   | täglich                             |
| 50.      | Zytoplasma neutrophiler Granulozyten (C-ANCA, P-ANCA), Autoantikörper gegen | täglich                             |

täglich = jeder Kalendertag, an welchem Patientenproben untersucht werden  
wöchentlich = jede Kalenderwoche, in welcher Patientenproben untersucht werden, usw.

**Tabelle B 2-2 - Externe Qualitätssicherung (Ringversuche)**

| Lfd. Nr. | Messgröße/Untersuchung  | Häufigkeit der Teilnahme/ einmal pro |
|----------|---|--------------------------------------|
| 1.       | AB0-Merkmale  | Quartal                              |
| 2.       | Borrelia burgdorferi, Antikörper gegen  | Halbjahr                             |
| 3.       | Candida albicans, Antikörper gegen  | Halbjahr                             |
| 4.       | Cannabinoide  | Quartal                              |
| 5.       | CD4-T-Zellen  | Halbjahr                             |
| 6.       | CD8-T-Zellen  | Halbjahr                             |
| 7.       | Chromatographische Analyse mit Identifizierung der Wirksubstanz (STA)   | Halbjahr                             |
| 8.       | Cocain und Metabolite   | Quartal                              |
| 9.       | Differenzierung, Blutausschick  | Quartal                              |
| 10.      | Direkter Coombstest   | Quartal                              |
| 11.      | dsDNA, Autoantikörper gegen   | Halbjahr                             |
| 12.      | Echinococcus, Antikörper gegen  | Kalenderjahr                         |
| 13.      | Entamoeba histolytica, Antikörper gegen   | Kalenderjahr                         |
| 14.      | Erythrozytenantigene, Antikörper gegen (Suchtest)   | Quartal                              |
| 15.      | Glutaminase, Antikörper gegen   | Halbjahr                             |
| 16.      | HbC-Antigen, Antikörper gegen   | Halbjahr                             |
| 17.      | HBe-Antigen, Antikörper gegen   | Halbjahr                             |
| 18.      | HBs-Antigen, Antikörper gegen   | Halbjahr                             |
| 19.      | Hepatitis A-Virus, Antikörper gegen   | Halbjahr                             |
| 20.      | Hepatitis C-Virus, Antikörper gegen   | Halbjahr                             |
| 21.      | HIV, Antikörper gegen   | Halbjahr                             |
| 22.      | IgE-Antikörper, allergenspezifischer-Einzelallergentest<br>Methodenspezifische Kontrolle im Rotationsverfahren mit 6 Leitallergenen aus folgenden Gruppen:<br>a) saisonales Inhalationsallergen,<br>b) ganzjähriges Inhalationsallergen,<br>c) Nahrungsmittelallergen,<br>d) Insektengiftallergen | Halbjahr                             |



| Lfd. Nr. | Messgröße/Untersuchung  | Häufigkeit der Teilnahme/ einmal pro |
|----------|---|--------------------------------------|
| 23.      | Immunglobuline, oligoklonale (oligoklonale Banden)                          | Halbjahr                             |
| 24.      | Kerne (ANA), Autoantikörper gegen   | Halbjahr                             |
| 25.      | Methadon und Metabolite   | Quartal                              |
| 26.      | Opiate  | Quartal                              |
| 27.      | Plasmodium, Antikörper gegen  | Kalenderjahr                         |
| 28.      | Rhesusformel  | Quartal                              |
| 29.      | Rheumafaktor (RF)   | Quartal                              |
| 30.      | Röteln-Virus, Antikörper gegen  | Halbjahr                             |
| 31.      | Schistosoma, Antikörper gegen   | Kalenderjahr                         |
| 32.      | Streptokokken-Desoxyribonuklease, Antikörper gegen                          | Halbjahr                             |
| 33.      | Streptolysin O, Antikörper gegen  | Halbjahr                             |
| 34.      | Toxoplasma gondii, Antikörper gegen   | Halbjahr                             |
| 35.      | Treponema pallidum, Antikörper gegen  | Halbjahr                             |
| 36.      | Trizyklische Antidepressiva   | Quartal                              |
| 37.      | Urinsediment  | Kalenderjahr                         |
| 38.      | Zytoplasma neutrophiler Granulozyten (C-ANCA, P-ANCA), Autoantikörper gegen | Halbjahr                             |

### B3 Direkter Nachweis und Charakterisierung von Infektionserregern

#### 1 Grundsätze der Qualitätssicherung

- (1) In Teil B 3 sind Mindestanforderungen an die Sicherung der Qualität laboratoriumsmedizinischer Untersuchungen zum direkten Nachweis von medizinisch relevanten Infektionserregern festgelegt. Diese beinhalten auch sich gegebenenfalls daran anschließende Untersuchungen zur Charakterisierung von Infektionserregern (z. B. Differenzierung, Identifizierung, Typisierung) und zu deren relevanten Eigenschaften hinsichtlich der Therapie von Infektionen (z. B. Prüfung der Empfindlichkeit gegenüber Antiinfektiva). Diese Mindestanforderungen umfassen die interne und die externe Qualitätssicherung.
- (2) Alle vom medizinischen Laboratorium durchgeführten Untersuchungen nach Absatz (1) unterliegen der internen Qualitätssicherung. Findet eine Untersuchung an mehreren Geräten oder Arbeitsplätzen statt, so ist die interne Qualitätssicherung an jedem dieser Geräte oder Arbeitsplätze durchzuführen.
- (3) Zusätzlich unterliegen alle in den Tabellen B 3–2 und B 3–2a aufgeführten Untersuchungen der externen Qualitätssicherung.
- (4) Die Untersuchungen in den Tabellen B 3–1, B 3–1a, B 3–2 und B 3–2a sind getrennt nach Art der Erreger oder der angewandten Methodik aufgeführt. Kriterien für die Aufnahme einer Untersuchung in diese Tabellen sind insbesondere die Häufigkeit der Untersuchung und deren medizinische Bedeutung nach dem Stand der Wissenschaft. Die Tabellen werden fortgeschrieben.

## 2 Durchführung der Qualitätssicherung

### 2.1 Interne Qualitätssicherung

#### 2.1.1 Durchführung

- (1) Hinsichtlich Art und Häufigkeit der Durchführung der internen Qualitätssicherung sind die Vorgaben des Herstellers zu beachten.  
Unabhängig davon ist die interne Qualitätssicherung hinsichtlich ihrer Häufigkeit
  - a) entsprechend Tabellen B 3–1 und B 3–1a für die dort aufgeführten Untersuchungen,
  - b) ausreichend und regelmäßig entsprechend der medizinischen Notwendigkeit und der Untersuchungsfrequenz von Patientenproben, sofern die Untersuchungen oder Verfahren nicht in den Tabellen B 3–1 und B 3–1a aufgeführt sind, durchzuführen.  
Absatz (1) Satz 2 gilt als erfüllt, wenn in dem angewandten Analysesystem entsprechende Kontrollen integriert sind, welche die Richtigkeit des Ergebnisses sicherstellen.
- (2) Im Rahmen der internen Qualitätssicherung müssen überprüft werden:
  - a) Nährmedien und Supplemente,
  - b) Zelllinien für Zellkulturverfahren,
  - c) Reagenzien, Färbelösungen, diagnostische Antikörper und Antigene,
  - d) Systeme zur Erregeridentifizierung und zur Empfindlichkeitsprüfung sowie
  - e) hierbei eingesetzte ergebnisrelevante Geräte und Instrumente.
- (3) Außerdem ist die interne Qualitätssicherung nach Eingriffen ins Untersuchungsverfahren durchzuführen. Eingriffe in Untersuchungsverfahren sind:
  - a) Kalibration,
  - b) Durchführung von Reparatur oder Wartung untersuchungsergebnisrelevanter Geräte und
  - c) Reagenzchargenwechsel<sup>2</sup>.
- (4) Kontrollproben müssen den zu untersuchenden Patientenproben so ähnlich wie möglich sein. Im selben Untersuchungsverfahren dürfen Kontroll- und Kalibriermaterial nicht identisch sein.
- (5) Es sind Kontrollproben mit bekanntem Ergebnis zu verwenden, sofern im Folgenden nicht anders bestimmt.
- (6) Es sind Statistiken zur Häufigkeit nachgewiesener Erreger und zu deren Empfindlichkeit gegenüber Antiinfektiva zu führen und zu bewerten.

#### 2.1.2 Spezielle Vorgaben

##### 2.1.2.1 Mikroskopische Verfahren

Die interne Qualitätssicherung bei mikroskopischen Verfahren ist in Tabelle B 3–1 aufgeführt. Zusätzlich gilt: Geeignete Präparate (z. B. Dauerpräparate, konservierte Parasiten) oder Anschauungsmaterial (z. B. Bildtafeln, Atlanten) müssen als Referenz-, Vergleichs- und Schulungsmaterial in ausreichendem Umfang verfügbar sein. ▶

<sup>2</sup> Hierunter sind auch Änderungen der Reagenzienzusammensetzung wie z. B. das Herstellen von Verdünnungen oder bei Eigenherstellung das erneute Ansetzen der Reagenzien zu verstehen.

### 2.1.2.2 Kulturelle Verfahren

#### 2.1.2.2.1 Nicht-Zellkultur-basierte Verfahren

Die interne Qualitätssicherung bei nicht-Zellkultur-basierten Verfahren ist in Tabelle B 3–1 aufgeführt. Zusätzlich gilt:

- (1) Zur Kontrolle werden entsprechend vorbereitete und gegebenenfalls kryokonservierte Kontrollstämme verwendet.
- (2) Das Laboratorium muss das für die Empfindlichkeitsprüfung verwendete Regelwerk benennen. Empfindlichkeitsprüfungen dürfen nur bei Vorliegen von Reinkulturen abschließend beurteilt werden. Deshalb ist immer eine Reinheitskontrolle des Inokulums mitzuführen. Orientierende Empfindlichkeitsprüfungen mit nicht standardisierten Inokula (z. B. aus Blutkulturen) sind standardisiert zu wiederholen.
- (3) Für die Empfindlichkeitsprüfung sind Stammkulturen mindestens monatlich aus Referenzvorratskulturen herzustellen. Gebrauchskulturen aus den Stammkulturen dürfen längstens eine Woche verwendet werden.

#### 2.1.2.2.2 Zellkultur-basierte Verfahren

Die interne Qualitätssicherung bei Zellkultur-basierten Verfahren ist in Tabelle B 3–1 aufgeführt. Zusätzlich gilt:

- (1) Als Kontrollproben werden entsprechend vorbereitete und gegebenenfalls kryokonservierte Kontrollstämme (positive Kontrollprobe) sowie eine nicht infizierte Zellkontrolle (negative Kontrollprobe) verwendet. Es ist zu dokumentieren, dass die mitgeführte negative Kontrollprobe morphologisch unauffällig ist.
- (2) Subkultivierungen zur Anreicherung geringer Erregermengen aus Patientenproben sind zu dokumentieren.
- (3) Bei Zellkultur-basierten Neutralisationstests ist die Virusdosis durch eine TCID<sub>50</sub>-Bestimmung oder ein vergleichbares Verfahren zu ermitteln und zu dokumentieren.
- (4) Für die phänotypische Resistenztestung sind als positive und negative Kontrollproben sensitive und nicht sensitive Kontrollstämme zu verwenden. Der Grad der Inhibition durch die antivirale Kontrollsubstanz ist zu dokumentieren.

#### 2.1.2.3 Molekularbiologische Verfahren

Die interne Qualitätssicherung bei molekularbiologischen Verfahren ist in den Tabellen B 3–1 und B 3–1a aufgeführt. Zusätzlich gilt:

- (1) Die auf die Erreger- und Untersuchungsmaterial-Eigenschaften abgestimmten Verfahren zur Nukleinsäureisolierung sind regelmäßig zu überprüfen.
- (2) Es sind mindestens eine positive und eine negative Kontrollprobe mitzuführen und gegebenenfalls Inhibitionskontrollen durchzuführen. Soweit verfügbar, soll die Konzentration einer der positiven Kontrollproben nahe an der Sensitivitätsgrenze des angewendeten Amplifikationsverfahrens liegen. Auf die negative Kontrollprobe kann bei geschlossenen, vollmechanisierten Systemen verzichtet werden. Die Bewertung erfolgt anhand der zugewiesenen Zielvorgaben.
- (3) Bei Bestimmung der Nukleinsäurekonzentration sind Kontrollproben mit bekannter Nukleinsäure- oder Erregerkonzentration mitzuführen. Diese Kontrollproben sollen mit internationalen Standards, soweit vorhanden, abgeglichen sein.

- (4) Für die in der Tabelle 3–1a aufgeführten Bestimmungen sind die angegebenen Grenzen einzuhalten. Für nicht in der Tabelle 3–1a aufgeführte Bestimmungen gilt: Die zulässige absolute Abweichung des logarithmierten (Basis 10) Einzelwertes vom logarithmierten Sollwert der quantitativen Positivkontrolle ist laborintern festzulegen und zu dokumentieren, gegebenenfalls alternativ bei Real-Time-PCRs die zulässige absolute Abweichung der Zykluszahl vom Sollwert (Cycle Threshold/C<sub>t</sub>, Crossing Point/C<sub>p</sub>, Cycle quantitative/C<sub>q</sub>). Ebenso muss ein Gültigkeitsbereich für die quantitative Positivkontrolle festgelegt und dokumentiert sein.
- (5) Die Sequenzidentität von Amplifikationsprodukten muss nachgewiesen werden.

#### 2.1.2.4 Immunologische Verfahren zum direkten Erregernachweis

Die interne Qualitätssicherung bei immunologischen Verfahren zum direkten Erregernachweis ist in Tabelle B 3–1 aufgeführt. Zusätzlich gilt: Bei direkten Verfahren zum Nachweis von Erreger-Antigenen mit fluoreszenzmarkierten Antikörpern sind Kriterien für die Bewertung festzulegen und bei Verwendung von Partikel-/Erythrozyten-Suspensionen als Bestandteil des diagnostischen Verfahrens (z. B. Agglutinations-, Lysereaktion) Kriterien für die Ablesung zu definieren.

#### 2.1.3 Bewertung der Ergebnisse

- (1) Die Bewertung der Untersuchungsergebnisse der Kontrollen hat unverzüglich nach Vorliegen des Ergebnisses zu erfolgen. Die Bewertung erfolgt anhand der Zielvorgaben.
- (2) Werden die Vorgaben nicht erfüllt, ist das Untersuchungsverfahren zunächst für weitere Untersuchungen von Patientenproben gesperrt. Es muss nach der Ursache der Nichterfüllung gesucht und diese, sofern möglich, beseitigt werden. Unter Beachtung der medizinischen Relevanz hat die verantwortliche Person zu entscheiden, ob das Untersuchungsverfahren wieder freigegeben werden kann und ob noch weitergehende Maßnahmen getroffen werden müssen, z. B. ob die gesamten der Kontrollprobe vorhergehenden Untersuchungen einschließlich der Kontrolluntersuchung zu wiederholen sind oder ob die Einsender hinsichtlich bereits übermittelter Ergebnisse informiert werden müssen. Der gesamte Vorgang ist zu dokumentieren.

#### 2.1.4 Dokumentation

- (1) Alle Ergebnisse der internen Qualitätssicherung sind nach Untersuchungen und Art des Probenmaterials unter Berücksichtigung des Untersuchungsverfahrens und des Arbeitsplatzes oder Gerätes geordnet zu dokumentieren. Auf Anforderung der mit der Prüfung der Einhaltung dieser Richtlinie beauftragten zuständigen Stelle ist die Dokumentation vorzulegen.
- (2) Die Dokumentation muss enthalten:
  - a) Bezeichnung des medizinischen Laboratoriums,
  - b) Bezeichnung des Arbeitsplatzes oder des Untersuchungsgerätes,
  - c) Datum und, sofern entscheidend, Uhrzeit der Untersuchung,
  - d) Untersuchung, Probenmaterial, gegebenenfalls Einheit,

- e) Untersuchungsmethode,
  - f) Ergebnis der Kontrolle,
  - g) Vorgaben für die Kontrolle,
  - h) die Bewertung,
  - i) Freigabe- oder Sperrvermerk,
  - j) ergriffene Korrekturmaßnahmen,
  - k) Hersteller, Bezeichnung und Chargennummer der Kontrollprobe, soweit zutreffend,
  - l) Name/Namenszeichen oder Unterschrift des Untersuchers.
- (3) Die Dokumentation über die durchgeführte interne Qualitätssicherung ist zusammen mit den Bewertungen sowie den Protokollen der Maßnahmen bei Nichterfüllung der Zielvorgaben fünf Jahre aufzubewahren, sofern aufgrund anderer Vorschriften keine davon abweichenden längeren Aufbewahrungsfristen vorgeschrieben sind.
- 2.2. Externe Qualitätssicherung (Ringversuche)**
- (1) Die Teilnahme an einem Ringversuch ist für jede in den Tabellen B 3–2 und B 3–2a genannte Untersuchung entsprechend der dort aufgeführten Häufigkeit an jedem

- Standort Pflicht, sofern das medizinische Laboratorium diese Untersuchung dort bereithält.
- (2) Der Ringversuchsteilnehmer führt die Untersuchungen der Ringversuchsproben unter Routinebedingungen durch und übermittelt die Ergebnisse und die von der Referenzinstitution benötigten Informationen. Mit der Übermittlung der Ergebnisse bestätigt der Teilnehmer, dass die Untersuchungen gemäß dieser Richtlinie in seinen Räumen und unter seiner Verantwortung durchgeführt worden sind.
- (3) Erhält ein Teilnehmer für eine Untersuchung kein Zertifikat, weil eines oder mehrere seiner Ergebnisse nicht mit den vom jeweiligen Referenzinstitut vorgegebenen Zielvorgaben übereinstimmen, so ist er verpflichtet, die Ursachen zu klären und – soweit in seiner Verantwortung möglich – zu beseitigen. Der gesamte Vorgang ist zu dokumentieren.
- (4) Die Bescheinigungen über die Teilnahme an Ringversuchen sowie die erworbenen Ringversuchszertifikate sind für die Dauer von fünf Jahren aufzubewahren, sofern aufgrund anderer Vorschriften keine davon abweichenden längeren Aufbewahrungsfristen vorgeschrieben sind.

**Tabelle B 3-1 – Interne Qualitätssicherung**

| Untersuchung   | Anforderung  | zulässige Abweichung   | Häufigkeit  |
|--|--|--|---|
| <b>Mikroskopische Verfahren</b>  |  |  |   |
| Gram-Färbung   | charakteristische Anfärbung gramnegativer und grampositiver Keime auf einem Kontrollpräparat (z. B. Zungenabstrichmaterial)  | keine Abweichung   | täglich   |
| Ziehl-Neelsen-Färbung  | charakteristische Anfärbung säurefester Stäbchen auf einem Kontrollpräparat  | keine Abweichung   | täglich   |
| Giemsa-Färbung   | charakteristische Anfärbung von Erythrozyten und Leukozyten in einem Ausstrich, gegebenenfalls vom zu untersuchenden Patienten   | keine Abweichung   | täglich   |
|  | pH-Wert des Puffers  | 6,8–7,2  | wöchentlich   |
| mikroskopischer Erregernachweis, z. B. Parasiten   | Erkennung charakteristischer Erregerstrukturen z. B. anhand von Bildtafeln oder Ringversuchs- und anderen Dauerpräparaten („Konsensustraining“)  | höchstens 20 % Abweichung (bezogen auf die Anzahl der beurteilten Präparate) | jährlich  |
| Negativkontrastierung bei Transmissionselektronenmikroskopie von Viren   | Einsatz von Proben mit definierten Viren/Virusmengen (Überprüfung der Integrität des Trägerfilms, seiner Bindungseigenschaften, der Negativkontrastierung und des Vergrößerungsfaktors), eindeutige Erkennung der eingesetzten Viren/Virengruppen  | keine Abweichung   | bei jeder neuen Charge befilmter Kupfernetze                                  |
| <b>Kulturelle Verfahren</b>  |  |  |   |
| <b>Nicht-Zellkultur-basierte Verfahren</b>   |  |  |   |
| visuelle Kontrolle fester Kulturmedien   | Aufdeckung von Transportschäden bzw. Lagerschäden, wie z. B. Verunreinigung, Austrocknung  | keine Abweichung   | jede Verpackungseinheit bei jeder Anlieferung bzw. Einsatz einer neuen Charge |
| Prüfung der Sterilität <sup>3</sup>  | kein Wachstum  | keine Abweichung   | bei Chargenwechsel  |
| Überprüfung von Nährmedien <sup>4</sup> mit Kontrollstämmen oder parallele Testung im Vergleich mit früheren Chargen bei<br>– allen Medien<br>– Festnährmedien bei Langzeitbebrütung von mehr als 72 Stunden<br>– Selektivmedien<br>– Indikatormedien<br>– Induktion typischer Morphologien bei Pilzen | – Ausbildung der charakteristischen Koloniemorphologie<br>– Nachweis der ausreichenden Feuchtigkeit durch Vorinkubation von mindestens 3 Tagen und Wachstum eines geeigneten Kontrollstammes nach anschließender Beimpfung (z. B. Sabouraud-Agar zum Nachweis von Dermatophyten)<br>– Unterdrückung des Wachstums von Nicht-Ziel-Organismen<br>– Erreger-typischer Reaktionsausfall<br>– Ausbildung der charakteristischen Morphologie | keine Abweichung   | bei Chargenwechsel  |

| Untersuchung  | Anforderung   | zulässige Abweichung  | Häufigkeit   |
|---|---|---|--|
| <b>Erregeridentifizierung</b>   |   |   |  |
| Überprüfung von Einzelverfahren zur (orientierenden) Erregeridentifizierung mit Kontrollstämmen:<br>Katalase, Oxidase, Indol, Koagulase, Keimschlauchtest, Urease | Erreger-typischer Reaktionsausfall  | keine Abweichung  | täglich  |
| Verifizierung kommerzieller Systeme zur Erregeridentifizierung  | Erreger-typischer Reaktionsausfall von Kontrollstämmen  | keine Abweichung  | bei Chargenwechsel   |
| Überprüfung der Inokulumreinheit bei kommerziellen Systemen zur Erregeridentifizierung  | Reinkultur  | keine Abweichung  | bei jedem Isolat   |
| <b>Empfindlichkeitsprüfungen</b>  |   |   |  |
| Beta-Laktamase  | Positiv- und Negativkontrolle mit Kontrollstämmen   | Keine Abweichung  | täglich  |
| Verifizierung der Empfindlichkeitsprüfung   | an 20 aufeinander folgenden Arbeitstagen mit geeigneten Kontrollstämmen, Bewertung der Ergebnisse der Erreger-Antibiotikum-Kombinationen  | 1 von 20 Ergebnissen pro Erreger-Antibiotikum-Kombination außerhalb des Toleranzbereiches   | vor erstmaliger Verwendung und bei Nichterfüllung der Vorgaben der laufenden internen Qualitätskontrolle                       |
| laufende interne Qualitätskontrolle der Empfindlichkeitsprüfung   | Einhaltung der Toleranzbereiche für die normativen Kontrollstämme   | bei mehr als zweimaliger Abweichung für eine Erreger-Antibiotikum-Kombination: Fehlersuche, -beseitigung und gegebenenfalls erneute Verifizierung des Testsystems | wöchentlich und bei Chargenwechsel; bei jeder Durchführung bei Systemen, die seltener als einmal wöchentlich eingesetzt werden |
| Reinheitskontrolle  | Überprüfung der Inokulumreinheit  | keine Abweichung  | bei jedem Isolat   |
| <b>Zellkultur-basierte Verfahren</b>  |   |   |  |
| Überprüfung der Permissivität mit positiven Kontrollstämmen   | Nachweis von virustypischem zytopathogenem Effekt oder Virusantigen   | keine Abweichung  | monatlich und bei Chargenwechsel der Zellen oder bei Neupassage aus kryokonservierten Zellkulturen                             |
| Ausschluss von viralen Kontaminationen der Zellkultur durch Mitführen von negativen Kontrollen (nicht infizierte Zellkontrolle)                                   | Freiheit von viralen Kontaminationen  | keine Abweichung  | monatlich und bei Chargenwechsel der Zellen oder bei Neupassage aus kryokonservierten Zellkulturen                             |
| Virusanzucht: Ausschluss der Mykoplasmenkontamination der Zellkultur  | Mykoplasmenfreiheit   | keine Abweichung  | vierteljährlich und bei Chargenwechsel der Zellkultur  |
| <b>Molekularbiologische Verfahren</b>   |   |   |  |
| Nukleinsäureisolierung  | Extraktionskontrolle über Nukleinsäurebestimmung einer im Untersuchungsgut vorkommenden oder zugesetzten Zielsequenz <sup>5</sup> (die Extraktionskontrolle kann mit der Inhibitionskontrolle identisch sein) | keine Abweichung  | bei jeder Probenextraktion   |
| Reaktionskomponenten  | Konformitätstestung der Reagenzien (Primer, Polymerase, Nukleotide und Sonden) durch Nukleinsäure-/Signalamplifikation der Zielsequenz mit alter und neuer Reagenziencharge                                   | keine Abweichung  | bei neuer Reagenziencharge oder neu gelöstem Reagenz   |
| Erreger-spezifischer Nukleinsäurenachweis   | Positiv- und Negativkontrolle gemäß 2.1.2.3   | keine Abweichung  | bei jeder Durchführung   |
| Sequenz-basierte Verfahren (NAT, FISH und andere Hybridisierungsverfahren)  | Datenbank-Abgleich der bei diesen Nachweisverfahren benutzten Primer- und Sondensequenzen hinsichtlich der deklarierten Speziespezifität  | keine Abweichung, die das Testergebnis beeinflusst  | mindestens jährlich, beziehungsweise gemäß Bereitstellung durch den Hersteller   |
| <b>Immunologische Verfahren</b>   |   |   |  |
| diagnostische Antikörper  | Positiv- und gegebenenfalls Negativkontrolle  | keine Abweichung  | bei Chargenwechsel   |
| Antigennachweise (EIA, ELFA, CLIA und andere immunchemische Nachweise)  | Positiv- und Negativkontrolle   | keine Abweichung  | täglich  |

| Untersuchung  | Anforderung   | zulässige Abweichung | Häufigkeit             |
|---|---|----------------------|------------------------|
| Antigennachweise mittels Schnelltests (z. B. immunchromatographische Tests) mit integrierten Funktionskontrollen (z. B. Stuhlpathogene) | Positiv- und gegebenenfalls Negativkontrolle                                      | keine Abweichung     | einmal pro Testpackung |
| direkter Immunfluoreszenztest (z. B. respiratorische Viren, Legionellen, Pneumocystis jirovecii, Giardia lamblia)                       | Positiv- und Negativkontrolle   | keine Abweichung     | täglich                |
| Partikel-/Erythrozyten-Suspensionen für Antigennachweise (Agglutinationsassays)   | Funktionskontrolle durch Mitführen bekannt positiver und negativer Kontrollproben | keine Abweichung     | täglich                |

täglich = jeder Kalendertag, an welchem Patientenproben untersucht werden, wöchentlich = jede Kalenderwoche, in welcher Patientenproben untersucht werden, usw.

<sup>3</sup> Bei kommerziell bezogenen Nährmedien kann diese Überprüfung durch entsprechende Chargenzertifikate der Hersteller belegt werden.

<sup>4</sup> Die Prüfungen auf Wachstumsförderung, Koloniemorphologie und biochemische Reaktivität werden soweit möglich mit den gleichen Kontrollstämmen durchgeführt. Die Prüfung der Einhaltung der geforderten Spezifikation von Kulturmedien (z. B. Wachstumsförderung, Koloniemorphologie, ggf. biochemische Reaktivität) kann auch durch die regelmäßige Subkultivierung der für die interne Qualitätskontrolle benötigten Kontrollstämmen erfolgen.

<sup>5</sup> Liegen für geschlossene, mechanisierte Systeme Validierungsdaten für die effiziente Nukleinsäureextraktion aus dem entsprechenden Zielorganismus vor, so kann auf eine Extraktions- gegebenenfalls Inhibitionskontrolle verzichtet werden.

**Tabelle B 3-1a – Interne Qualitätssicherung bei der Bestimmung der Nukleinsäurekonzentration in Blut/Plasma/Serum**

| 1<br>Lfd.<br>Nr. | 2<br>Analyt | 3<br>Zulässige absolute Abweichung des logarithmierten (Basis 10) Einzelwertes vom logarithmierten Sollwert <sup>6</sup> | 4<br>Gültigkeitsbereich der Spalte 3 |           |           | 5<br>Häufigkeit der Kontrolluntersuchung |
|------------------|-------------|--|--------------------------------------|-----------|-----------|--|
|                  |             |  | von                                  | bis       | Einheit   |  |
| 1                | CMV DNA     | -0,5 bis +0,5  | 5 000                                | 5 000 000 | IU/mL     | bei jeder Verwendung                     |
| 2                | HBV DNA     | -0,5 bis +0,5  | 500                                  | 5 000 000 | IU/mL     | bei jeder Verwendung                     |
| 3                | HCV RNA     | -0,5 bis +0,5  | 500                                  | 5 000 000 | IU/mL     | bei jeder Verwendung                     |
| 4                | HIV-1 RNA   | -0,5 bis +0,5  | 500                                  | 5 000 000 | Kopien/mL | bei jeder Verwendung                     |

<sup>6</sup> Alternativ kann eine Kontrolle mit einem ausgewiesenen Zielbereich mit maximaler Spannweite von einer log<sub>10</sub>-Stufe eingesetzt werden.

**Tabelle B 3-2 – Externe Qualitätssicherung (Ringversuche)**

| Lfd. Nr.         | Untersuchung  | Häufigkeit | Zielwertart im Ringversuch <sup>7</sup> |
|------------------|---|------------|---|
| <b>Bakterien</b> |   |            |   |
| 1.               | Gramfärbung   | Halbjahr   | SW                                      |
| 2.               | Anzüchtung, Identifizierung und Empfindlichkeitsprüfung von Bakterien   | Halbjahr   | SWLW                                    |
| 3.               | Anzüchtung, Identifizierung und Empfindlichkeitsprüfung schnellwachsender Bakterien und gegebenenfalls Nachweis der Begleitflora des Uro-Genitalsystems | Halbjahr   | SWLW                                    |
| 4.               | <i>Bordetella pertussis</i> , Genom-Nachweis  | Halbjahr   | SW                                      |
| 5.               | <i>Borrelia burgdorferi sensu lato</i> , Genom-Nachweis   | Halbjahr   | SW                                      |
| 6.               | <i>Chlamydia pneumoniae</i> , Genom-Nachweis  | Halbjahr   | SW                                      |
| 7.               | <i>Chlamydia trachomatis</i> , Antigen-Nachweis   | Halbjahr   | SW                                      |
| 8.               | <i>Chlamydia trachomatis</i> , Genom-Nachweis   | Halbjahr   | SW                                      |
| 9.               | EHEC/STEC (Shigatoxin), Genom-Nachweis  | Halbjahr   | SW                                      |
| 10.              | <i>Helicobacter pylori</i> , Genom-Nachweis   | Halbjahr   | SW                                      |
| 11.              | <i>Legionella pneumophila</i> , Genom-Nachweis  | Halbjahr   | SW                                      |
| 12.              | <i>Listeria monocytogenes</i> , Genom-Nachweis  | Halbjahr   | SW                                      |
| 13.              | Methicillin-resistenter <i>Staphylococcus aureus</i> (MRSA), Genom-Nachweis   | Halbjahr   | SW                                      |
| 14.              | <i>Mycoplasma pneumoniae</i> , Genom-Nachweis   | Halbjahr   | SW                                      |

| Lfd. Nr.             | Untersuchung   | Häufigkeit   | Zielwertart im Ringversuch <sup>7</sup> |
|----------------------|--|--------------|---|
| 15.                  | <i>Neisseria gonorrhoeae</i> , Genom-Nachweis  | Halbjahr     | SW                                      |
| 16.                  | <i>Salmonella enterica</i> , Genom-Nachweis  | Halbjahr     | SW                                      |
| 17.                  | <i>Coxiella burnetii</i> , Genom-Nachweis  | Halbjahr     | SW                                      |
| 18.                  | <i>Francisella tularensis</i> , Genom-Nachweis   | Halbjahr     | SW                                      |
| <b>Mykobakterien</b> |  |              |   |
| 19.                  | Mikroskopischer Nachweis von Mykobakterien   | Halbjahr     | SW                                      |
| 20.                  | Anzüchtung von Mykobakterien   | Halbjahr     | SW                                      |
| 21.                  | Differenzierung von Tuberkulosebakterien   | Halbjahr     | SW                                      |
| 22.                  | Empfindlichkeitsprüfung von Tuberkulosebakterien   | Halbjahr     | SW                                      |
| 23.                  | Identifizierung von Mykobakterien  | Halbjahr     | SW                                      |
| 24.                  | Tuberkulosebakterien, Genom-Nachweis   | Halbjahr     | SW                                      |
| <b>Parasiten</b>     |  |              |   |
| 25.                  | Parasiten im Blut, mikroskopischer Nachweis  | Halbjahr     | SWLW                                    |
| 26.                  | Parasiten im Stuhl, mikroskopischer Nachweis   | Halbjahr     | SWLW                                    |
| 27.                  | <i>Toxoplasma gondii</i> , Genom-Nachweis  | Halbjahr     | SWLW                                    |
| <b>Pilze</b>         |  |              |   |
| 28.                  | Anzüchtung und Identifikation von Sprossspitzen und Hyphomyzeten (Erreger von Schleimhaut-, Organ-, System- oder Verletzungsmykosen) | Halbjahr     | SWLW                                    |
| 29.                  | Identifikation von Dermatophyten, Hefen und Schimmelpilzen (Erreger von Dermatomykosen und Pilzinfektionen der Schleimhäute)         | Halbjahr     | SWLW                                    |
| 30.                  | <i>Candida</i> , Antigen-Nachweis  | Halbjahr     | SW                                      |
| 31.                  | <i>Cryptococcus neoformans</i> , Antigen-Nachweis  | Halbjahr     | SW                                      |
| <b>Viren</b>         |  |              |   |
| 32.                  | Adenoviren, Genom-Nachweis   | Halbjahr     | SW                                      |
| 33.                  | Cytomegalovirus, Genom-Nachweis  | Halbjahr     | SW                                      |
| 34.                  | Enteroviren, Genom-Nachweis  | Halbjahr     | SW                                      |
| 35.                  | Epstein-Barr-Virus, Genom-Nachweis   | Halbjahr     | SW                                      |
| 36.                  | Hepatitis-A-Virus, Genom-Nachweis  | Halbjahr     | SW                                      |
| 37.                  | Hepatitis-B-Virus, Genom-Nachweis  | Halbjahr     | SW                                      |
| 38.                  | Hepatitis-B-Virus, HBs-Antigen-Nachweis  | Halbjahr     | SW                                      |
| 39.                  | Hepatitis-B-Virus, HBe-Antigen-Nachweis  | Halbjahr     | SW                                      |
| 40.                  | Hepatitis-C-Virus, Genom-Nachweis  | Halbjahr     | SW                                      |
| 41.                  | Hepatitis-C-Virus Genotypisierung, Genom-Nachweis  | Kalenderjahr | SW                                      |
| 42.                  | Hepatitis-C-Virus, HCV-Antigen-Nachweis  | Halbjahr     | SW                                      |
| 43.                  | Herpes-Simplex-Virus Typ 1 / Typ 2, Genom-Nachweis   | Halbjahr     | SW                                      |
| 44.                  | HIV-1 (RNA), Genom-Nachweis  | Halbjahr     | SW                                      |
| 45.                  | HIV-1, p24-Antigen-Nachweis  | Halbjahr     | SW                                      |
| 46.                  | Humane Papillomviren, Genom-Nachweis   | Halbjahr     | SW                                      |
| 47.                  | Influenza A- und B-Viren, Genom-Nachweis   | Halbjahr     | SW                                      |
| 48.                  | Influenza A- und B-Viren, Antigen-Nachweis   | Halbjahr     | SW                                      |
| 49.                  | Parvovirus B19, Genom-Nachweis   | Halbjahr     | SW                                      |
| 50.                  | Respiratory Syncytial Virus, Genom-Nachweis  | Halbjahr     | SW                                      |
| 51.                  | Respiratory Syncytial Virus, Antigen-Nachweis  | Halbjahr     | SW                                      |
| 52.                  | Varizella-Zoster-Virus, Genom-Nachweis   | Halbjahr     | SW                                      |

<sup>7</sup> SWLW = Sollwertlaboratorienwert: Die Zielwerte des Ringversuchs werden durch Sollwertlaboratorien als arithmetischer Mittelwert oder Median (sofern anwendbar) ermittelt.  
SW = Sollwert: Die Zielwerte werden aus den Ergebnissen des Ringversuches als arithmetischer Mittelwert oder Median (sofern anwendbar) ermittelt.

Tabelle B 3-2a – Externe Qualitätssicherung bei der Bestimmung der Nukleinsäurekonzentration in Blut/Plasma/Serum

| 1<br>Lfd.<br>Nr. | 2<br>Analyt | 3<br>Zulässige Abweichung der logarithmierten<br>(Basis 10) Werte vom logarithmierten Soll-<br>wert beim Ringversuch | 4<br>Gültigkeitsbereich der Spalte 3 |           |           | 5<br>Zielwertart beim<br>Ringversuch | 6<br>Häufigkeit des<br>Ringversuches |
|------------------|-------------|--|--------------------------------------|-----------|-----------|--------------------------------------|--------------------------------------|
|                  |             |  | von                                  | bis       | Einheit   |                                      |                                      |
| 1                | CMV DNA     | -0,8 bis +0,8  | 5 000                                | 5 000 000 | IU/mL     | SW                                   | Halbjahr                             |
| 2                | HBV DNA     | -0,6 bis +0,6  | 500                                  | 5 000 000 | IU/mL     | SW                                   | Halbjahr                             |
| 3                | HCV RNA     | -0,6 bis +0,6  | 500                                  | 5 000 000 | IU/mL     | SW                                   | Halbjahr                             |
| 4                | HIV-1 RNA   | -0,6 bis +0,6  | 500                                  | 5 000 000 | Kopien/mL | SW                                   | Halbjahr                             |

## B 4 Ejakulatuntersuchungen

### 1 Grundsätze der Qualitätssicherung

- (1) In Teil B 4 sind Mindestanforderungen an die Sicherung der Qualität der Ergebnisse von Ejakulatuntersuchungen festgelegt. Diese Mindestanforderungen umfassen die interne und die externe Qualitätssicherung.
- (2) Ejakulatuntersuchungen sind im Sinne dieses Richtlinien-teils Untersuchungen der Spermienkonzentration, -motilität und -morphologie.
- (3) Alle vom medizinischen Laboratorium durchgeführten Ejakulatuntersuchungen unterliegen der internen und externen Qualitätssicherung. Findet eine Untersuchung an mehreren Geräten oder Arbeitsplätzen statt, so ist die interne Qualitätssicherung an jedem dieser Geräte oder Arbeitsplätze durchzuführen.
- (4) Zusätzlich unterliegen alle in Absatz (2) aufgeführten Untersuchungen der externen Qualitätssicherung.

### 2 Durchführung der Qualitätssicherung

#### 2.1 Interne Qualitätssicherung

##### 2.1.1 Durchführung

- (1) Alle Untersuchungen der Spermatozoen hinsichtlich ihrer Konzentration, Motilität und Morphologie sind in Doppelbestimmung durchzuführen und zu dokumentieren. Hierfür sind mindestens  $2 \times 200$  Spermien zu zählen. Die Verdünnung oder Anreicherung des Ejakulats und/oder die Anzahl der zur Auszählung herangezogenen Zählfelder sind entsprechend einer orientierenden Voruntersuchung zu wählen. Liegt hierbei die Spermienkonzentration unter 1–2 Spermien pro Gesichtsfeld (Objektivvergrößerung 40-fach), sollte die Probe angereichert werden. Finden sich danach weniger als 200 Spermien pro Zählnetz der Zählkammer, entfällt die Vorgabe von mindestens  $2 \times 200$  zu zählenden Spermatozoen.
- (2) Der Absolutbetrag der Differenz  $|x_{i1}-x_{i2}|$  und das arithmetische Mittel  $\bar{x}_i=(x_{i1}+x_{i2})/2$  sind für jede einzelne der Doppelbestimmungen zu errechnen.

Für die Untersuchung der Spermatozoen-Konzentration:

$$|x_{i1}-x_{i2}| \leq 1,96 \cdot \sqrt{2 \cdot \bar{x}_i}$$

wobei

in diesem Falle  $x_{i1}=N_{i1}$  und  $x_{i2}=N_{i2}$  die Zählergebnisse in den Zählkammerhälften und  $\bar{x}_i=N_i$  der dazugehörige Mittelwert aus der Doppelbestimmung sind.

Erläuterung: Die o. g. Prüfregel geht von einer Poisson-Verteilung für die Zählergebnisse und einem Vertrauensniveau von 95 % aus.

Überschreitet der Absolutbetrag der Differenz dieser Doppelbestimmung den rechten Term der Ungleichung (Formel), darf das Ergebnis dieser Untersuchung nicht frei gegeben werden. Die Untersuchung dieser Patientenprobe muss, soweit möglich, wiederholt und das Ergebnis bewertet werden.

Treten die Abweichungen wiederholt auf, ist die Ursache zu klären und, soweit möglich, zu beseitigen. Der gesamte Vorgang ist zu dokumentieren.

Für die Untersuchung der Morphologie und Motilität der Spermatozoen:

Hinsichtlich der Morphologie sind die normalen oder abnormalen Spermatozoen, hinsichtlich der Motilität die progressiv beweglichen, lokal beweglichen oder immotilen Spermatozoen zu quantifizieren.

$$|x_{i1} - x_{i2}| \leq 1,96 \cdot \sqrt{2\bar{x}_i(100 - \bar{x}_i) / N}$$

wobei

in diesem Falle  $x_{i1}=p_{i1}$  und  $x_{i2}=p_{i2}$  die prozentualen Anteile der entsprechenden Spermatozoen und  $\bar{x}_i=\bar{p}_i$  den dazugehörigen Mittelwert aus der Doppelbestimmung bezeichnen,

$N$  = Anzahl der differenzierten Spermatozoen.

Erläuterung: Die o. g. Prüfregel geht von einer Binomial-Verteilung für die relativen Zählergebnisse und einem Vertrauensniveau von 95 % aus.

Überschreitet der Absolutbetrag der Differenz der jeweiligen Doppelbestimmung den rechten Term der Ungleichung (Formel), darf das Ergebnis dieser Untersuchung nicht frei gegeben werden. Die Untersuchung dieser Patientenprobe muss wiederholt und das Ergebnis bewertet werden.

Treten die Abweichungen wiederholt auf, ist die Ursache zu klären und, soweit möglich, zu beseitigen. Der gesamte Vorgang ist zu dokumentieren.

#### 2.1.3 Errechnen und Bewertung des Mittelwertes der Differenzen aus den Ergebnissen der Doppelbestimmungen nach Beendigung einer Kontrollperiode

- (1) Eine Kontrollperiode umfasst in der Regel den Zeitraum eines Kalendermonats. Liegen nach einem Kalendermonat mehr als 50 frei gegebene Wertepaare vor, ist aus diesen der Mittelwert  $(\bar{x}_1-\bar{x}_2)$  nach der Formel ▶

$$\overline{(x_1 - x_2)} = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n (x_{i1} - x_{i2})$$

sowie die Standardabweichung

$$s(x_{i1} - x_{i2}) = \sqrt{\frac{1}{n-1} \sum_{i=1}^n ((x_{i1} - x_{i2}) - \overline{(x_1 - x_2)})^2}$$

zu errechnen, wobei n = Anzahl der frei gegebenen Wertepaare. Für die Werte  $x_{i1}$  und  $x_{i2}$  sind entweder die Konzentrationen oder die relativen Anteile der Merkmale für die Morphologie und Motilität der jeweiligen Doppelbestimmung einzusetzen.

Liegen im angegebenen Zeitraum weniger als 50 frei gegebene Wertepaare vor, verlängert sich der Zeitraum, bis 50 Wertepaare erreicht sind.

- (2) Die Bewertung erfolgt anhand der Prüffregel (Formel):

$$|\overline{x_1 - x_2}| \leq 1,96 \cdot \frac{s(x_{i1} - x_{i2})}{\sqrt{n}}$$

Überschreitet der Absolutbetrag dieses Mittelwertes den rechten Term der Ungleichung (Formel), ist das Untersuchungsverfahren für Messungen von Patientenproben zu sperren. Das Messverfahren darf zur Messung erst dann wieder freigegeben werden, wenn die Funktionsfähigkeit des Verfahrens durch geeignete Maßnahmen festgestellt wurde. Der gesamte Vorgang ist zu dokumentieren.

### 2.1.4 Dokumentation

- (1) Alle Ergebnisse der internen Qualitätssicherung sind nach Untersuchungen unter Berücksichtigung des Untersuchungsverfahrens und des Arbeitsplatzes oder Gerätes geordnet zu dokumentieren. Auf Anforderung der mit der Prüfung der Einhaltung dieser Richtlinie beauftragten zuständigen Stelle ist die Dokumentation vorzulegen.
- (2) Die Dokumentation muss enthalten:
- Bezeichnung des medizinischen Laboratoriums,
  - Bezeichnung des Messplatzes,
  - Zeitraum der Auswertung,
  - Untersuchung, Probenmaterial, Einheit,
  - Untersuchungsmethode (verwendete Zählkammer; Färbemethode),
  - Untersuchungsergebnisse einschließlich der Einzelwerte der Doppelbestimmungen,
  - die Bewertung gemäß der entsprechenden Formeln,
  - Freigabe- oder Sperrvermerk,
  - ergriffene Korrekturmaßnahmen und
  - Name/Namenszeichen oder Unterschrift der Untersucher.
- (3) Die Dokumentation über die durchgeführte interne Qualitätssicherung ist zusammen mit den Bewertungen sowie den Protokollen der Maßnahmen bei Nichterfüllung der Zielvorgaben fünf Jahre aufzubewahren, sofern aufgrund anderer Vorschriften keine davon abweichenden längeren Aufbewahrungsfristen vorgeschrieben sind.

### 2.2 Externe Qualitätssicherung (Ringversuche)

- (1) Die Teilnahme an einem Ringversuch pro Halbjahr ist für die Untersuchungen von Konzentration, Morphologie und Motilität an jedem Standort Pflicht, sofern das medizinische Laboratorium diese Untersuchung dort bereithält.

- (2) Der Ringversuchsteilnehmer führt die Untersuchungen an Ringversuchsmaterialien unter Routinebedingungen durch und übermittelt die Ergebnisse, und die von der Referenzinstitution benötigten Informationen. Mit der Übermittlung der Ergebnisse bestätigt der Teilnehmer, dass die Untersuchungen gemäß dieser Richtlinie in seinen Räumen und unter seiner Verantwortung durchgeführt worden sind.
- (3) Erhält ein Teilnehmer für eine Untersuchung kein Zertifikat, weil eines oder mehrere Ergebnisse nicht mit den vom jeweiligen Referenzinstitut vorgegebenen Zielvorgaben übereinstimmt, so ist er verpflichtet, die Ursachen zu klären und – soweit in seiner Verantwortung möglich – zu beseitigen. Der gesamte Vorgang ist zu dokumentieren.
- (4) Die Bescheinigungen über die Teilnahme an Ringversuchen sowie die erworbenen Ringversuchszertifikate sind für die Dauer von fünf Jahren aufzubewahren, sofern aufgrund anderer Vorschriften keine davon abweichenden längeren Aufbewahrungsfristen vorgeschrieben sind.

## B 5 Molekulargenetische und zytogenetische laboratoriumsmedizinische Untersuchungen

### 1 Grundsätze der Qualitätssicherung

- (1) In Teil B 5 sind Mindestanforderungen an die Sicherung der Qualität der Ergebnisse molekulargenetischer und zytogenetischer laboratoriumsmedizinischer Untersuchungen festgelegt. Diese Mindestanforderungen umfassen die interne und die externe Qualitätssicherung.
- (2) Molekulargenetische laboratoriumsmedizinische Untersuchungen sind im Sinne dieses Richtliniensteils alle laboratoriumsmedizinischen Untersuchungen am menschlichen Genom und Transkriptom, welche den Nachweis bekannter Sequenzvarianten, die Identifizierung nicht bekannter Varianten oder die Ermittlung der Struktur oder Kopienzahl genomischer Abschnitte oder den Nachweis epigenetischer Modifikationen genomischer Abschnitte zum Ziele haben. Sie schließen methodisch die molekulare Karyotypisierung mittels Array-Analyse (z. B. array-CGH, SNP-arrays) mit ein.
- Zytogenetische laboratoriumsmedizinische Untersuchungen sind im Sinne dieses Richtliniensteils alle laboratoriumsmedizinischen Untersuchungen der zytogenetischen Postnataldiagnostik, zytogenetischen Pränataldiagnostik und der tumorzytogenetischen Diagnostik.
- Eine zytogenetische Postnataldiagnostik im Sinne dieser Richtlinie ist die zytogenetische Untersuchung einer Blutprobe, einer Gewebeprobe, eines Zellabstrichs oder einer Zellkultur aus einem Körpergewebe nach der Geburt.
  - Eine zytogenetische Pränataldiagnostik im Sinne dieser Richtlinie ist die zytogenetische Untersuchung von Amnionzellen, von Chorionzotten oder von fetalen Lymphozyten.
  - Eine tumorzytogenetische Diagnostik im Sinne dieser Richtlinie ist die Analyse von neoplastischen Zellen. Dies schließt die Analyse von Zellen aus Knochenmark, Blut, Lymphknoten und anderen Geweben ein.
- Die zytogenetischen laboratoriumsmedizinischen Untersuchungen in der zytogenetischen Postnataldiagnostik, der zytogenetischen Pränataldiagnostik und der tumorzytogenetischen Diagnostik schließen die Anwendung der



konventionellen molekularen Zytogenetik (ISH, zumeist als Fluoreszenz *in situ* Hybridisierung [FISH]) mit ein.

- (3) Alle vom medizinischen Laboratorium durchgeführten molekulargenetischen und zytogenetischen laboratoriumsmedizinischen Untersuchungen (Messgrößen und Nominalmerkmale) unterliegen der internen Qualitätssicherung. Findet eine Untersuchung an mehreren Geräten oder Arbeitsplätzen statt, so ist die interne Qualitätssicherung an jedem dieser Geräte oder Arbeitsplätze durchzuführen.
- (4) Zusätzlich unterliegen alle in der Tabelle B 5–1 in Spalte 7 dieses Teils gekennzeichneten Untersuchungen und die in Tabelle B 5–2b aufgeführten Prüfgrößen der externen Qualitätssicherung.  
Für molekulargenetische Untersuchungen, die nicht in Tabelle B 5–1 Spalte 7 gelistet sind, ist die externe Qualitätssicherung durch die Teilnahme an einem Ringversuch, welcher die angewandte Methodik überprüft, zu belegen, sofern ein solcher Ringversuch angeboten wird. Satz 2 gilt als erfüllt, wenn die angewandte Methodik durch einen in Tabelle B 5–1 aufgeführten Ringversuch erfasst und an diesem teilgenommen wird.
- (5) Die Untersuchungen und Prüfgrößen sind in den Tabellen B 5–1, B 5–2a und B 5–2b getrennt nach molekulargenetischen und zytogenetischen Untersuchungen aufgeführt. Kriterien für die Aufnahme in die Tabellen sind insbesondere die Häufigkeit der Untersuchung und deren medizinische Bedeutung nach dem Stand der Wissenschaft. Die Tabellen werden fortgeschrieben.

## 2 Durchführung der Qualitätssicherung

### 2.1 Interne Qualitätssicherung

#### 2.1.1 Durchführung

##### 1. Allgemeines

- (1) Hinsichtlich Art und Häufigkeit der Durchführung der internen Qualitätssicherung sind die Vorgaben des Herstellers zu beachten.  
Unabhängig davon ist die interne Qualitätssicherung hinsichtlich ihrer Häufigkeit
  - a) entsprechend den Tabellen B 5–1 und B 5–2a, für diejenigen Untersuchungen oder Prüfgrößen, welche dort einzeln aufgeführt sind,
  - b) ausreichend und regelmäßig entsprechend der medizinischen Notwendigkeit und der Untersuchungsfrequenz von Patientenproben, sofern die Untersuchungen nicht in den Tabellen B 5–1 und B 5–2a aufgeführt sind, durchzuführen.  
Absatz (1) Satz 2 gilt als erfüllt, wenn in dem angewandten Analysesystem entsprechende Kontrollen integriert sind, welche die Richtigkeit des Ergebnisses sicherstellen.
- (2) Außerdem ist die interne Qualitätssicherung nach Eingriffen ins Untersuchungsverfahren durchzuführen.  
Eingriffe ins Untersuchungsverfahren sind:
  - a) Neustart nach vollständiger Abschaltung des Gerätes,
  - b) Kalibration durch den Anwender,
  - c) Durchführung von Reparatur oder Wartung untersuchungsergebnisrelevanter Geräte und
  - d) Reagenzchargenwechsel<sup>8</sup>

<sup>8</sup> Hierunter sind auch Änderungen der Reagenzienzusammensetzung wie z. B. das Herstellen von Verdünnungen oder bei Eigenherstellung das erneute Ansetzen der Reagenzien zu verstehen.

### 2. Molekulargenetische laboratoriumsmedizinische Untersuchungen

- (1) Die Kontrollproben müssen dem zu untersuchenden Patientenprobenmaterial so ähnlich wie möglich sein. Im selben Untersuchungsverfahren dürfen Kontroll- und Kalibriermaterial nicht identisch sein.
- (2) Es sind Kontrollproben mit bekanntem Ergebnis zu verwenden. Beim Nachweis von bekannten Sequenzvarianten oder von Varianten der Struktur oder Kopienzahl genomischer Abschnitte sollen die Kontrollproben, soweit verfügbar, die bekannten Allele oder Allelbereiche repräsentieren.
- (3) Bei Untersuchungen mit Nukleinsäureamplikationsverfahren sind Kontrollen zu verwenden, mit denen Kontaminationen erkannt werden können.
- (4) Bei Arrayanalysen muss an Hand bekannter Kontrollgrößen sichergestellt werden, dass mindestens die Vorgaben des Herstellers für die Auswertung erreicht worden sind.

### 3. Zytogenetische laboratoriumsmedizinische Untersuchungen

Alle Präparate aus Patientenproben müssen, soweit zutreffend, hinsichtlich der Bandenauflösung, der Anzahl der Überlagerungen, der Helligkeitsstufen und der Hybridisierungseffizienz geprüft werden. Die Ergebnisse sind zu dokumentieren.

#### 2.1.2 Bewertung der Ergebnisse

##### 2.1.2.1 bei molekulargenetischen laboratoriumsmedizinischen Untersuchungen an Hand der Kontrollprobenuntersuchung

- (1) Die Bewertung der Kontrollprobenuntersuchung beziehungsweise der Kontrollgröße hat unverzüglich nach Vorliegen des Ergebnisses zu erfolgen. Die Bewertung erfolgt an Hand der Zielvorgaben.
- (2) Werden die Vorgaben nicht erfüllt, ist das Untersuchungsverfahren zunächst für weitere Untersuchungen von Patientenprobenmaterial gesperrt. Es muss nach der Ursache der Nichterfüllung gesucht und diese, sofern möglich, beseitigt werden. Unter Beachtung der medizinischen Relevanz hat die verantwortliche Person zu entscheiden, ob das Untersuchungsverfahren wieder freigegeben werden kann und ob noch weitergehende Maßnahmen getroffen werden müssen, z. B. ob die gesamten der Kontrolle vorhergehenden Untersuchungen zu wiederholen sind oder ob die Einsender hinsichtlich bereits übermittelter Ergebnisse informiert werden müssen. Der gesamte Vorgang ist zu dokumentieren.

##### 2.1.2.2 bei zytogenetischen laboratoriumsmedizinischen Untersuchungen an Hand der Prüfgröße

Die Qualität jeder Patientenprobe ist, soweit zutreffend, an Hand der in Tabelle B 5–2a aufgeführten Prüfgrößen zu prüfen. Überschreitet eine der Prüfgrößen die in Tabelle B 5–2a Spalte 4 vorgegebenen Grenzen, entscheidet die verantwortliche Person, ob die Untersuchung der Patientenprobe zu wiederholen ist. Wird auch bei der Wiederholung der Untersuchung die Grenze verletzt, muss nach der Ursache gesucht und diese, sofern möglich, beseitigt werden. Unter Beachtung der medizinischen Relevanz hat die verantwortliche Person zu entscheiden, ob mit dieser Probe dennoch Untersuchungsergebnisse erhoben und mit entsprechender Kommentierung im Befund verwendet werden können.

##### 2.1.3 Bewertung der Ergebnisse bei zytogenetischen Untersuchungen an Hand der Prüfgrößen nach Beendigung einer Kontrollperiode

Eine Kontrollperiode umfasst in der Regel den Zeitraum eines Kalendermonats. ▶

Liegen nach einem Kalendermonat mehr als 50 frei gegebene Ergebnisse von Patientenproben vor, hat das medizinische Laboratorium den relativen Anteil der Überschreitungen der in Tabelle B 5–2a Spalte 4 vorgegebenen Grenzen zu errechnen und an Hand der in Spalte 4 aufgeführten Grenzen zu prüfen.

Wenn weniger als 50 Ergebnisse von frei gegebenen Ergebnissen von Patientenproben vorliegen, verlängert sich der Zeitraum um jeweils einen Monat, bis mindestens 50 derartige Ergebnisse vorliegen. Der Gesamtzeitraum darf jedoch drei Monate nicht überschreiten. Werden die in Tabelle B 5–2a Spalte 4 vorgegebenen Grenzen überschritten, ist das Untersuchungsverfahren zunächst für die Untersuchung weiterer Patientenproben zu sperren. Das Untersuchungsverfahren darf erst dann wieder freigegeben werden, wenn die Funktionsfähigkeit des Verfahrens durch geeignete Maßnahmen festgestellt wurde.

Wird voraussichtlich in drei Monaten die Anzahl von 50 frei gegebenen Ergebnissen von Patientenproben nicht erreicht, entfällt die Errechnung des relativen Anteils der Überschreitungen gemäß Satz 1. Wird in diesem Fall geringerer Untersuchungszahlen in drei Monaten fünfmal die in Tabelle B 5–2a Spalte 3 vorgegebene Grenze überschritten, ist ebenfalls nach den Sätzen 4 und 5 vorzugehen.

Der gesamte Vorgang ist zu dokumentieren

**2.1.4 Dokumentation**

- (1) Alle Ergebnisse der internen Qualitätssicherung sind nach Untersuchungen und Art des Probenmaterials unter Berücksichtigung des Untersuchungsverfahrens und des Arbeitsplatzes geordnet zu dokumentieren. Auf Anforderung der mit der Prüfung der Einhaltung dieser Richtlinie beauftragten zuständigen Stelle ist die Dokumentation vorzulegen.
- (2) Die Dokumentation muss enthalten
  - a) Bezeichnung des medizinischen Laboratoriums,
  - b) Bezeichnung des Arbeitsplatzes oder Analysegerätes,
  - c) Datum und, sofern entscheidend, Uhrzeit der Untersuchung,
  - d) Untersuchung, Probenmaterial, gegebenenfalls Einheit,
  - e) Untersuchungsmethode,
  - f) Ergebnis der Kontrolle oder Prüfgröße,
  - g) Vorgaben für die Kontrolle oder Prüfgröße,

- h) die Bewertung,
- i) Freigabe- oder Sperrvermerk,
- j) Ergriffene Korrekturmaßnahmen,
- k) Hersteller, Bezeichnung und Chargennummer der Kontrollprobe, soweit zutreffend und
- l) Name/Namenszeichen oder Unterschrift des Untersuchers.

- (3) Die Dokumentation über die durchgeführte interne Qualitätssicherung ist zusammen mit den Bewertungen sowie den Protokollen der Maßnahmen bei Nichterfüllung der Vorgaben fünf Jahre aufzubewahren, sofern aufgrund anderer Vorschriften keine davon abweichenden längeren Aufbewahrungsfristen vorgeschrieben sind.

**2.2 Externe Qualitätssicherung (Ringversuche)**

- (1) Die Teilnahme an einem Ringversuch ist für jede der in den Tabellen B 5–1 Spalte 7 und B 5–2b genannte Untersuchung oder Prüfgröße entsprechend der dort aufgeführten Häufigkeit an jedem Standort Pflicht, sofern das medizinische Laboratorium diese Untersuchung dort bereithält.
- (2) Der Ringversuchsteilnehmer führt die Untersuchungen der Ringversuchsproben unter Routinebedingungen durch und übermittelt die Ergebnisse und die von der Referenzinstitution benötigten Informationen. Mit der Übermittlung der Ergebnisse bestätigt der Teilnehmer, dass die Untersuchungen gemäß dieser Richtlinie in seinen Räumen und unter seiner Verantwortung durchgeführt worden sind.
- (3) Erhält ein Teilnehmer für eine Untersuchung kein Zertifikat, weil eines oder mehrere seiner Ergebnisse nicht mit den vom jeweiligen Referenzinstitut vorgegebenen Zielvorgaben übereinstimmen, so ist er verpflichtet, die Ursachen zu klären und – soweit in seiner Verantwortung möglich – zu beseitigen. Der gesamte Vorgang ist zu dokumentieren.
- (4) Die Bescheinigungen über die Teilnahme an Ringversuchen sowie die erworbenen Ringversuchszertifikate sind für die Dauer von fünf Jahren aufzubewahren, sofern aufgrund anderer Vorschriften keine davon abweichenden längeren Aufbewahrungsfristen vorgeschrieben sind.

**Tabelle B 5-1 – Interne und externe Qualitätssicherung molekulargenetischer Untersuchungen**

| Lfd Nr. | Gen Trivialname(n)                  | Gen HGNC-Name | Molekular-genetische Kategorie(n) der genetischen Veränderungen* | Häufigkeit der internen Qualitätssicherung bzw. der Bewertung der Kontrollgröße | Häufigkeit der Teilnahme an Ringversuchen/ einmal pro |
|---------|-------------------------------------|---------------|--|---|---|
| 1       | Alpha1-Antitrypsin                  | AAT, PI1      | SERPINA1   | MUT/SNP   | wöchentlich<br>Halbjahr                               |
| 2       | Apolipoprotein B 100                | APOB          | APOB   | MUT/SNP   | wöchentlich<br>Halbjahr                               |
| 3       | Apolipoprotein E                    | APOE          | APOE   | MUT/SNP   | wöchentlich<br>Halbjahr                               |
| 4       | Cytochrom p450 2C9 (CYP2C9)         | CYP2C9        | CYP2C9   | MUT/SNP   | wöchentlich<br>Halbjahr                               |
| 5       | Cytochrom p450 2C19 (CYP2C19)       | CYP2C19       | CYP2C19  | MUT/SNP   | wöchentlich<br>Halbjahr                               |
| 6       | Cytochrom p450 2D6 (CYP2D6)         | CYP2D6        | CYP2D6   | MUT/SNP, IN/DEL, CNV  | wöchentlich<br>Halbjahr                               |
| 7       | Faktor V (Leiden)                   | FV-Leiden     | F5   | MUT/SNP   | wöchentlich<br>Halbjahr                               |
| 8       | Hereditäre Hämochromatose           | HLA-H         | HFE  | MUT/SNP   | wöchentlich<br>Halbjahr                               |
| 9       | HLA-B27                             | HLA-B         | HLA-B  | MUT/SNP   | wöchentlich<br>Halbjahr                               |
| 10      | Lactase-Phlorizin-Hydrolase         | LPH           | LCT  | MUT/SNP   | wöchentlich<br>Halbjahr                               |
| 11      | Methylen-Tetra-Hydrofolat-Reduktase | MTHFR         | MTHFR  | MUT/SNP   | wöchentlich<br>Halbjahr                               |

| Lfd Nr. |  | Gen Trivialname(n)       | Gen HGNC-Name       | Molekular-genetische Kategorie(n) der genetischen Veränderungen* | Häufigkeit der internen Qualitätssicherung bzw. der Bewertung der Kontrollgröße | Häufigkeit der Teilnahme an Ringversuchen/ einmal pro |
|---------|--|--------------------------|---------------------|--|---|---|
| 12      | Plasminaktivator Inhibitor I                       | <i>PAI1</i>              | <i>SERPINE1</i>     | IN/DEL   | wöchentlich   | Halbjahr  |
| 13      | Prothrombin  | <i>FII</i>               | <i>F2</i>           | MUT/SNP  | wöchentlich   | Halbjahr  |
| 14      | Thiopurin-S-Methyltransferase                      | <i>TPMT</i>              | <i>TPMT</i>         | MUT/SNP  | wöchentlich   | Halbjahr  |
| 15      | Uridyl-Glucuronyltransferase-1A                    | <i>UGT1</i>              | <i>UGT1A1</i>       | IN/DEL   | wöchentlich   | Halbjahr  |
| 16      | Vitamin K-Epoxid Reduktase                         | <i>VKORC1</i>            | <i>VKORC-1</i>      | MUT/SNP  | wöchentlich   | Halbjahr  |
| 17      | Zystische Fibrose, Mukoviszidose                   | <i>CFTR</i>              | <i>CFTR</i>         | MUT/SNP, IN/DEL, CNV   | wöchentlich   | Kalenderjahr  |
| 18      | Familiäres Brust-/Ovarial-Karzinom (BRCA)          | <i>BRCA1, BRCA2</i>      | <i>BRCA1, BRCA2</i> | MUT/SNP, IN/DEL, CNV   | wöchentlich   | Kalenderjahr  |
| 19      | 21-Hydroxylase-Defizienz (Adrenogenitales Syndrom) | <i>P450-C21</i>          | <i>CYP21A2</i>      | MUT/SNP, IN/DEL, CNV   | wöchentlich   | Kalenderjahr  |
| 20      | Duchenne und Becker Muskeldystrophie               | <i>Dystrophin</i>        | <i>DMD</i>          | CNV, MUT/SNP, IN/DEL   | wöchentlich   | Kalenderjahr  |
| 21      | Fragiles-X Syndrom                                 | <i>FRAXA</i>             | <i>FMR1</i>         | EXP  | wöchentlich   | Kalenderjahr  |
| 22      | Erbliche Hörstörungen                              | <i>Connexin 26</i>       | <i>GJB2</i>         | MUT/SNP, IN/DEL,   | wöchentlich   | Kalenderjahr  |
| 23      | Hereditäres Kolonkarzinom ohne Polyposis           | <i>HNPCC</i>             | <i>MSH2, MLH1</i>   | MUT/SNP, IN/DEL, CNV   | wöchentlich   | Kalenderjahr  |
| 24      | Huntington'sche Krankheit                          | <i>Huntingtin</i>        | <i>HTT</i>          | EXP  | wöchentlich   | Kalenderjahr  |
| 25      | Prader-Willi und Angelman Syndrome                 | <i>Chr. 15q11-q13</i>    | <i>ANCR</i>         | CNV, METH  | wöchentlich   | Kalenderjahr  |
| 26      | Spinale Muskelatrophie                             | <i>SMA</i>               | <i>SMN1</i>         | CNV  | wöchentlich   | Kalenderjahr  |
| 27      | Wilson-Krankheit                                   | <i>ATPase</i>            | <i>ATP7B</i>        | MUT/SNP, IN/DEL  | wöchentlich   | Kalenderjahr  |
| 28      | Y-Chromosom, Mikrodeletionen                       | <i>Azoospermiefaktor</i> | <i>AZF</i>          | CNV  | wöchentlich   | Kalenderjahr  |

täglich = jeder Kalendertag, an welchem Patientenproben untersucht werden, wöchentlich = jede Kalenderwoche, in welcher Patientenproben untersucht werden, usw.

\*Aufgrund der genetischen Heterogenitäten sind – im Sinne des Platzhalterkonzepts – „molekulargenetische Kategorien“ als Klassifikatoren genetischer Veränderungen aufgeführt: Punktmutation und/oder Einzelbasenpolymorphismus (MUT/SNP), Insertion/Deletion (IN/DEL), Änderung der Kopienzahl des Gens- oder eines Gen-Teilabschnitts (CNV), Repeat-Expansion (EXP), Methylierungsstörung (METH)

**Tabelle B 5-2a – Zytogenetische Untersuchungen – Interne Qualitätssicherung**

|  | Prüfgröße                                     | Kontinuierliche Qualitätssicherung | Retrospektive Qualitätssicherung                        |
|--|---|------------------------------------|---|
|  |   | Vorgaben                           | Vorgaben  |
| <b>Postnatale Analyse</b>                              |   |                                    |   |
| Lymphozyten  | Bandenauflösung                               | mindestens 400 bphs                | höchstens 5 % der Proben mit Bandenauflösung < 400 bphs |
|  | Anzahl der Überlagerungspunkte bei bphs < 400 | höchstens 12 pro Metaphase         | höchstens 5 % der Proben > 12                           |
|  | Anzahl der Überlagerungspunkte bei bphs ≥ 400 | höchstens 20 pro Metaphase         | höchstens 5 % der Proben > 20                           |
|  | Helligkeitsstufen                             | mindestens 3                       | höchstens 5 % der Proben < 3                            |
| <b>Pränatale Analyse</b>                               |   |                                    |   |
| Amnionzellen   | Bandenauflösung                               | mindestens 400 bphs                | höchstens 5 % der Proben < 400 bphs                     |
| Chorionzotten-Zellen                                   | Bandenauflösung                               | mindestens 300 bphs                | höchstens 5 % der Proben < 300 bphs                     |
| Amnion- und Chorionzotten-Zellen                       | Anzahl der Überlagerungspunkte bei bphs < 400 | höchstens 12 pro Metaphase         | höchstens 5 % der Proben > 12                           |
|  | Anzahl der Überlagerungspunkte bei bphs ≥ 400 | höchstens 20 pro Metaphase         | höchstens 5 % der Proben > 20                           |
|  | Helligkeitsstufen                             | mindestens 3                       | höchstens 5 % der Proben < 3                            |
| FISH (Interphase) konstitutionell und Tumorzytogenetik | Hybridisierungseffizienz                      | entfällt                           | höchstens 10 % ohne Signale der Kontrollsonde           |

Tabelle B 5-2b - Zytogenetische Untersuchungen - Externe Qualitätssicherung

|  | Prüfgröße                                     | Vorgabe   | Teilnahme am Ringversuch einmal pro |
|--|---|---|-------------------------------------|
| <b>Postnatale Analyse</b>                              |   |   |                                     |
| Lymphozyten  | nominale Chromosomenzahl*                     | keine Abweichung                                      | Kalenderjahr                        |
|  | Bandenauflösung                               | keine der Proben < 400 bphs                           | Kalenderjahr                        |
|  | Anzahl der Überlagerungspunkte bei bphs < 400 | keine der Proben > 12                                 | Kalenderjahr                        |
|  | Anzahl der Überlagerungspunkte bei ≥ 400      | keine der Proben > 20                                 | Kalenderjahr                        |
|  | Helligkeitsstufen                             | keine der Proben < 3                                  | Kalenderjahr                        |
| <b>Pränatale Analyse</b>                               |   |   |                                     |
|  | nominale Chromosomenzahl*                     | keine Abweichung                                      | Kalenderjahr                        |
| Amnionzellen   | Bandenauflösung                               | keine der Proben < 400 bphs                           | Kalenderjahr                        |
| Chorionzotten-Zellen                                   | Bandenauflösung                               | keine der Proben < 300 bphs                           | Kalenderjahr                        |
| Amnion- und Chorionzotten-Zellen                       | Anzahl der Überlagerungspunkte bei bphs < 400 | keine der Proben > 12                                 | Kalenderjahr                        |
|  | Anzahl der Überlagerungspunkte bei bphs > 400 | keine der Proben > 20                                 | Kalenderjahr                        |
|  | Helligkeitsstufen                             | keine der Proben < 3                                  | Kalenderjahr                        |
| FISH (Interphase) konstitutionell und Tumorzytogenetik | Hybridisierungseffizienz                      | keine der Proben > 10 % ohne Signal der Kontrollsonde | Kalenderjahr                        |

\*nominale Chromosomenzahl z. B. 45.X (Turner-Syndrom), 46, XX (normal weiblich), 47, XXY (Klinefeltersyndrom)

## C Beirat

- (1) Bei der Bundesärztekammer wird ein Beirat „Qualitätssicherung laboratoriumsmedizinischer Untersuchungen“ gebildet, der vorrangig folgende Aufgaben wahrnimmt:
  - a) Beratung der Bundesärztekammer in allen Fragen zu dieser Richtlinie,
  - b) Bearbeitung von Fragen in der Anwendung dieser Richtlinie und
  - c) Sammlung, Bewertung und Erarbeitung von Vorschlägen zur Fortschreibung dieser Richtlinie.
- (2) Die Mitglieder des Beirates werden durch die unter (4) genannten Institutionen vorgeschlagen und vom Vorstand der Bundesärztekammer für die Dauer von vier Jahren berufen. Nachberufungen in der laufenden Amtsperiode gelten bis zu deren Ende. Wiederberufungen sind zulässig. Der Beirat wählt aus seiner Mitte den Vorsitzenden. Die Mitglieder des Beirats können sich mit Zustimmung des Vorsitzenden vertreten lassen.
- (3) Der Beirat kann Sachverständige hinzuziehen.
- (4) Dem Beirat gehören Vertreter folgender Institutionen an:
  - a) Drei Vertreter der fachlich zuständigen Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften,
  - b) die Vorsitzenden der Fachgruppen der Teile B,
  - c) ein Vertreter der Bundesärztekammer,
  - d) ein Vertreter der Kassenärztlichen Bundesvereinigung,
  - e) ein Vertreter der Deutschen Krankenhausgesellschaft,
  - f) ein Vertreter des Dachverbandes für Technologen/-innen und Analytiker/-innen in der Medizin Deutschland e.V.,
  - g) ein Vertreter des zuständigen Industrieverbandes,
  - h) drei Vertreter der Länder,
  - i) ein Vertreter des Bundesministeriums für Gesundheit,
  - j) ein Vertreter des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte und
  - k) ein Vertreter der Physikalisch-Technischen Bundesanstalt.
- (5) Die Geschäfte für diesen Beirat werden von der Bundesärztekammer geführt. Die Bundesärztekammer trägt die Durchführungskosten für die Beiratssitzungen. Die Aufwendungen für die Teilnahme der Mitglieder tragen die entsendenden Institutionen.
- (6) Der Beirat gibt sich und den Fachgruppen gemäß Teil D dieser Richtlinie eine Geschäftsordnung.

## D Fachgruppen

- (1) Für jeden Teil B wird eine Fachgruppe eingesetzt.
- (2) Die Zusammensetzung der Fachgruppen und ihre Aufgaben werden in den speziellen Teilen D geregelt.
- (3) Die Geschäfte für die Fachgruppen werden von der Bundesärztekammer geführt. Die Bundesärztekammer trägt die Durchführungskosten für die Fachgruppensitzungen. Die Aufwendungen für die Teilnahme der Mitglieder tragen die entsendenden Institutionen.

### D 1 Fachgruppe „Quantitative laboratoriumsmedizinische Untersuchungen“

- (1) Bei der Bundesärztekammer wird eine Fachgruppe „Quantitative laboratoriumsmedizinische Untersuchungen“ gebildet, die folgende Aufgaben wahrnimmt:
  - a) Beratung der Bundesärztekammer in allen Fragen zu Teil B 1 und E 1,

- b) Festlegung der Bestehensmodalitäten für die Ringversuche,
  - c) Bearbeitung von Fragen in der Anwendung des Teils B 1 und E 1 und
  - d) Sammlung, Bewertung und Erarbeitung von Vorschlägen zur Fortschreibung des Teils B 1 und E 1.
- (2) Die Mitglieder der Fachgruppe werden durch die unter Absatz (3) genannten Institutionen vorgeschlagen und vom Vorstand der Bundesärztekammer für die Dauer von vier Jahren berufen. Nachberufungen in der laufenden Amtsperiode gelten bis zu deren Ende. Wiederberufungen sind zulässig. Die Fachgruppe wählt aus ihrer Mitte den Vorsitzenden. Die Mitglieder der Fachgruppe können sich mit Zustimmung des Vorsitzenden vertreten lassen. Die Fachgruppe kann Sachverständige hinzuziehen.
- (3) Der Fachgruppe gehören an:
- a) Drei Vertreter der fachlich zuständigen Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften,
  - b) ein Vertreter der Bundesärztekammer,
  - c) ein Vertreter der Kassenärztlichen Bundesvereinigung,
  - d) ein Vertreter der Deutschen Krankenhausgesellschaft,
  - e) ein Vertreter des Dachverbandes für Technologen/-innen und Analytiker/-innen in der Medizin Deutschland,
  - f) ein Vertreter des zuständigen Industrieverbandes,
  - g) zwei Vertreter der Länder und
  - h) ein Vertreter der Physikalisch-Technischen Bundesanstalt.

## D 2 Fachgruppe „Qualitative laboratoriumsmedizinische Untersuchungen“

- (1) Bei der Bundesärztekammer wird eine Fachgruppe „Qualitative laboratoriumsmedizinische Untersuchungen“ gebildet, die folgende Aufgaben wahrnimmt:
- a) Beratung der Bundesärztekammer in allen Fragen zu Teil B 2 und E 2
  - b) Festlegung der Bestehensmodalitäten für die Ringversuche
  - c) Bearbeitung von Fragen in der Anwendung des Teils B 2 und E 2 und
  - d) Sammlung, Bewertung und Erarbeitung von Vorschlägen zur Fortschreibung des Teils B 2 und E 2.
- (2) Die Mitglieder der Fachgruppe werden durch die unter Absatz (3) genannten Institutionen vorgeschlagen und vom Vorstand der Bundesärztekammer für die Dauer von vier Jahren berufen. Nachberufungen in der laufenden Amtsperiode gelten bis zu deren Ende. Wiederberufungen sind zulässig. Die Fachgruppe wählt aus ihrer Mitte den Vorsitzenden. Die Mitglieder der Fachgruppe können sich mit Zustimmung des Vorsitzenden vertreten lassen. Die Fachgruppe kann Sachverständige hinzuziehen.
- (3) Der Fachgruppe gehören an:
- a) Fünf Vertreter der fachlich zuständigen Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften,
  - b) ein Vertreter der Bundesärztekammer,
  - c) ein Vertreter der Kassenärztlichen Bundesvereinigung,
  - d) ein Vertreter der Deutschen Krankenhausgesellschaft,
  - e) ein Vertreter des Dachverbandes für Technologen/-innen und Analytiker/-innen in der Medizin Deutschland,
  - f) ein Vertreter des zuständigen Industrieverbandes,
  - g) zwei Vertreter der Länder und

- h) ein Vertreter der Physikalisch-Technischen Bundesanstalt.

## D 3 Fachgruppe „Direkter Nachweis und Charakterisierung von Infektionserregern“

- (1) Bei der Bundesärztekammer wird eine Fachgruppe „Qualitätssicherung laboratoriumsmedizinischer Untersuchungen zum direkten Nachweis und zur Charakterisierung von Infektionserregern“ gebildet, die folgende Aufgaben wahrnimmt:
- a) Beratung der Bundesärztekammer in allen Fragen zu Teil B 3 und E 3,
  - b) Festlegung der Bestehensmodalitäten für die Ringversuche,
  - c) Bearbeitung von Fragen in der Anwendung des Teils B 3 und E 3,
  - d) Sammlung, Bewertung und Erarbeitung von Vorschlägen zur Fortschreibung des Teils B 3 und E 3.
- (2) Die Mitglieder der Fachgruppe werden durch die unter Absatz (3) genannten Institutionen vorgeschlagen und vom Vorstand der Bundesärztekammer für die Dauer von vier Jahren berufen. Nachberufungen in der laufenden Amtsperiode gelten bis zu deren Ende. Wiederberufungen sind zulässig. Die Fachgruppe wählt aus ihrer Mitte den Vorsitzenden. Die Mitglieder der Fachgruppe können sich mit Zustimmung des Vorsitzenden vertreten lassen. Die Fachgruppe kann Sachverständige hinzuziehen.
- (3) Der Fachgruppe gehören an:
- a) Fünf Vertreter der fachlich zuständigen Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften,
  - b) ein Vertreter der Bundesärztekammer,
  - c) ein Vertreter der Kassenärztlichen Bundesvereinigung,
  - d) ein Vertreter der Deutschen Krankenhausgesellschaft,
  - e) ein Vertreter des Dachverbandes für Technologen/-innen und Analytiker/-innen in der Medizin Deutschland,
  - f) ein Vertreter des zuständigen Industrieverbandes,
  - g) ein Vertreter der Länder und
  - h) je ein Vertreter der Physikalisch-Technische Bundesanstalt, des Paul Ehrlich-Instituts, des Robert Koch-Institutes, des Bundesinstitutes für Arzneimittel und Medizinprodukte.

## D 4 Fachgruppe „Ejakulatuntersuchungen“

- (1) Bei der Bundesärztekammer wird eine Fachgruppe „Ejakulatuntersuchungen“ gebildet, die folgende Aufgaben wahrnimmt:
- a) Beratung der Bundesärztekammer in allen Fragen zu Teil B 4 und E 4,
  - b) Festlegung der Bestehensmodalitäten für die Ringversuche,
  - c) Bearbeitung von Fragen in der Anwendung des Teils B 4 und E 4 und
  - d) Sammlung, Bewertung und Erarbeitung von Vorschlägen zur Fortschreibung des Teils B 4 und E 4.
- (2) Die Mitglieder der Fachgruppe werden durch die unter Absatz (3) genannten Institutionen vorgeschlagen und vom Vorstand der Bundesärztekammer für die Dauer von vier Jahren berufen. Nachberufungen in der laufenden Amtsperiode gelten bis zu deren Ende. Wiederberufungen sind zulässig. Die Fachgruppe wählt aus ihrer Mitte

den Vorsitzenden. Die Mitglieder der Fachgruppe können sich mit Zustimmung des Vorsitzenden vertreten lassen. Die Fachgruppe kann Sachverständige hinzuziehen.

- (3) Der Fachgruppe gehören an:
- Fünf Vertreter der fachlich zuständigen Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften,
  - ein Vertreter der Bundesärztekammer,
  - ein Vertreter der Kassenärztlichen Bundesvereinigung,
  - ein Vertreter der Deutschen Krankenhausgesellschaft,
  - ein Vertreter des Dachverbandes für Technologen/-innen und Analytiker/-innen in der Medizin Deutschland,
  - ein Vertreter des zuständigen Industrieverbandes,
  - ein Vertreter der Länder und
  - ein Vertreter der Physikalisch-Technischen Bundesanstalt.

#### **D 5 Fachgruppe „Molekulargenetische und zytogenetische laboratoriumsmedizinische Untersuchungen“**

- (1) Bei der Bundesärztekammer wird eine Fachgruppe „Molekulargenetische und zytogenetische laboratoriumsmedizinische Untersuchungen“ gebildet, die folgende Aufgaben wahrnimmt:
- Beratung der Bundesärztekammer in allen Fragen zu Teil B 5 und E 5,
  - Festlegung der Bestehensmodalitäten für die Ringversuche,
  - Bearbeitung von Fragen in der Anwendung des Teils B 5 und E 5 und
  - Sammlung, Bewertung und Erarbeitung von Vorschlägen zur Fortschreibung des Teils B 5 und E 5.
- (2) Die Mitglieder der Fachgruppe werden durch die unter Absatz (3) genannten Institutionen vorgeschlagen und vom Vorstand der Bundesärztekammer für die Dauer von vier Jahren berufen. Nachberufungen in der laufenden Amtsperiode gelten bis zu deren Ende. Wiederberufungen sind zulässig. Die Fachgruppe wählt aus ihrer Mitte den Vorsitzenden. Die Mitglieder der Fachgruppe können sich mit Zustimmung des Vorsitzenden vertreten lassen. Die Fachgruppe kann Sachverständige hinzuziehen.
- (3) Der Fachgruppe gehören an:
- Drei Vertreter der fachlich zuständigen Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften,
  - ein Vertreter der Bundesärztekammer,
  - ein Vertreter der Kassenärztlichen Bundesvereinigung,
  - ein Vertreter der Deutschen Krankenhausgesellschaft,
  - ein Vertreter des Dachverband für Technologen/-innen und Analytiker/-innen in der Medizin Deutschland,
  - ein Vertreter des zuständigen Industrieverbandes,
  - ein Vertreter der Länder,
  - ein Vertreter der Physikalisch-Technischen Bundesanstalt und
  - ein Vertreter des Robert Koch-Institutes.

#### **E Allgemeine Anforderungen an Referenzinstitutionen, welche die Ringversuche durchführen**

- (1) Ringversuche werden von Referenzinstitutionen durchgeführt. Die Referenzinstitutionen werden von der Bundesärztekammer für die Dauer von fünf Jahren bestellt. Die Bestellung erfolgt, sofern die folgenden Voraussetzungen erfüllt sind:

- Die Referenzinstitution hat nachgewiesen, dass sie ein Qualitätsmanagementsystem unterhält, Zuverlässigkeit und Sachkenntnis aufweist und in der Lage ist, das für den Betrieb der Referenzinstitution erforderliche sachkundige Personal bereitzustellen und die erforderlichen Mittel für die notwendigen Räume, die technischen Einrichtungen und den laufenden Betrieb aufzubringen.
- Die Referenzinstitution muss über Referenzlaboratorien oder Sollwertlaboratorien in ausreichender Anzahl verfügen, die für die jeweiligen Aufgaben qualifiziert sind.
- Die Referenzinstitution oder deren Träger muss nachweisen, dass sie bereit und in der Lage ist, Schäden zu ersetzen, die aufgrund der Tätigkeit gemäß dieser Richtlinie entstehen können.
- Die Referenzinstitution muss unabhängig von Verantwortlichen für das erstmalige Inverkehrbringen von Medizinprodukten nach § 5 Medizinproduktegesetz (MPG) sein.

Die Bestellung ist mit dem Vorbehalt des Widerrufs zu überprüfen, wenn die Voraussetzungen nicht mehr vollständig vorliegen.

- (2) Die Referenzinstitutionen sind jeweils insbesondere zuständig für
- die Ankündigung, die Organisation und die sachgemäße Durchführung der Ringversuche entsprechend dieser Richtlinie sowie für deren zeitgerechte Auswertung und Veröffentlichung dieser Ergebnisse,
  - die Benennung von Ringversuchsleitern,
  - die Auswahl und Prüfung der Eignung des Ringversuchsmaterials,
  - die Ermittlung der Zielwerte für die Kontrollproben der externen Qualitätssicherung, wobei die Referenzinstitutionen dabei mit Referenz- oder Sollwertlaboratorien zusammenarbeiten,
  - weiterführende Maßnahmen im Falle von Problemen mit Ringversuchsproben gegebenenfalls unter Einbeziehung des betroffenen Herstellers.
- (3) Die speziellen Anforderungen an Ringversuchsorganisationen und Ringversuche sind in den speziellen Teilen E 1 und folgende geregelt.

#### **E 1 Spezielle Anforderungen an Ringversuche bei quantitativen laboratoriumsmedizinischen Untersuchungen**

##### **1 Pflichten der Referenzinstitutionen**

- (1) Die Referenzinstitutionen stellen jeweils sicher, dass für alle in der Tabelle B 1a bis c genannten Messgrößen Ringversuche in so ausreichender Zahl angeboten werden, dass jedes medizinische Laboratorium an mindestens einem Ringversuch pro Quartal teilnehmen kann. Hiervon darf nur abgewichen werden, wenn nachvollziehbar keine geeigneten Ringversuchsproben in ausreichender Menge zur Verfügung stehen.
- (2) Die Referenzinstitutionen kündigen jeweils im Voraus für ein Jahr die von ihnen geplanten Ringversuche für die Messgrößen gemäß Absatz (1) an. In diesen Ankündigungen nennen sie
- die Anmeldetermine für die Teilnahme an den Ringversuchen,

- b) den jeweiligen Termin für den Probenversand und den letzten Absendetag der Ergebnisse,
- c) die in den Ringversuch eingeschlossenen Messgrößen, erforderlichenfalls mit Angabe des Messverfahrens,
- d) Art des Probenmaterials, das Probenvolumen der flüssigen oder rekonstituierten Ringversuchsproben.
- (3) Die Referenzinstitutionen wählen die Ringversuchsproben aus und prüfen deren Eignung. Die Eignung der ausgewählten Ringversuchsproben für diejenigen Messgrößen, deren Bewertung auf der Basis von Referenzmethodenwerten erfolgt, muss vor dem Einsatz in Ringversuchen unter Routinebedingungen mit Routinemessverfahren geprüft werden.
- (4) Die Referenzinstitutionen beauftragen geeignete Referenzlaboratorien mit der Bestimmung der Referenzmethodenwerte von Ringversuchsproben für die externe Qualitätssicherung, sofern dieses in Tabelle B 1a bis c des Richtlinienteils B 1 gefordert ist. Die Eignung der Referenzlaboratorien gilt als nachgewiesen, wenn eine Akkreditierung nach DIN EN ISO/IEC 17025 und nach DIN EN ISO 15195 als Kalibrierlaboratorium vorliegt. Dies gilt nur für Messgrößen, für die eine solche Akkreditierung durch eine Akkreditierungsstelle angeboten wird. Als Akkreditierungsstellen kommen solche in Frage, die in das multilaterale Abkommen über die gegenseitige Anerkennung von Kalibrierscheinen (Multilateral Agreement on the Mutual Acceptance of Calibration Certificates) der European co-operation for Accreditation (EA) aufgenommen sind. Zusätzlich muss der Leiter eines Referenzlaboratoriums auf dem Gebiet der Referenzmessverfahren über besondere fachliche Kenntnisse und Erfahrungen verfügen und in der Lage sein, neue Methoden zu prüfen.
- (5) Die Referenzinstitutionen lassen bei jedem Ringversuch von jedem Teilnehmer mindestens zwei Ringversuchsproben mit unterschiedlichen Konzentrationen bzw. Aktivitäten der Messgrößen untersuchen.
- (6) Die Referenzinstitutionen versenden an jeden Ringversuchsteilnehmer die Ringversuchsproben mit Hinweisen zum Umgang mit den Proben und zur Übermittlung der Untersuchungsergebnisse.
- (7) Von den Referenzinstitutionen werden nur Messergebnisse ausgewertet, die bis zur gesetzten Frist vom Ringversuchsteilnehmer abgesandt wurden.
- (8) Jedem Ringversuchsteilnehmer ist ein Zertifikat mit Datum des Einsendeschlusses des Ringversuchs darüber auszustellen, welche seiner Untersuchungsergebnisse innerhalb der Bewertungsgrenzen liegen. Darüber hinaus ist für alle Analyte, mit denen an einem Ringversuch teilgenommen wurde, eine Teilnahmebescheinigung auszustellen. Zertifikat und Teilnahmebescheinigung sollen spätestens vier Wochen vor dem nächsten Ringversuch an die Teilnehmer versandt werden.
- Zusätzlich sind dem Ringversuchsteilnehmer mitzuteilen:
- a) Zielwerte und Bewertungsgrenzen der Ringversuchsproben,
- b) Lage und Streuungsparameter der Messergebnisse aller Teilnehmer sowie für das von ihm verwendete Messverfahren,
- c) Anzahl der Teilnehmer, gegebenenfalls differenziert nach Messverfahren.
- Die Gültigkeit eines Zertifikates beträgt sechs Monate.
- (9) Stellt die Referenzinstitution fest, dass Teilnehmer bei einer Messgröße mit Reagenzien oder Geräten bestimmter Hersteller gehäuft kein Zertifikat erhalten und wurden Ursachen in dem am Ringversuch teilnehmenden medizinischen Laboratorium und in der Referenzinstitution ausgeschlossen, ist die zuständige Behörde des Bundes darüber zu informieren, wenn der Begriff des Vorkommnis nach § 2 Medizinprodukte-Sicherheitsplanverordnung erfüllt ist.
- (10) Weitere Einzelheiten zur Durchführung von Ringversuchen und zur Bewertung von Ringversuchsergebnissen werden in Ausführungsbestimmungen geregelt. Diese werden von der Bundesärztekammer und den Referenzinstitutionen veröffentlicht.

## 2 Ermittlung von Zielwerten

- (1) Die Bundesärztekammer legt nach Beratung in den bei ihr gebildeten fachlich zuständigen Gremien und nach Anhörung der betroffenen Kreise für die Messgrößen fest, welche Zielwertart anzuwenden ist und gibt diese bekannt.
- So weit möglich, sind Referenzmessverfahren zur Ermittlung von Zielwerten in Kontrollproben anzuwenden.
- (2) Die Festlegung der Versuchspläne für die Ermittlung der Zielwerte der Ringversuchsproben, die Beauftragung der Referenzlaboratorien und die Auswertung der Messergebnisse und deren Zusammenfassung zu einem Zielwert erfolgen durch die Referenzinstitutionen.
- (3) Die Referenzinstitutionen müssen die Dokumentation über die Ermittlung der Zielwerte über einen Zeitraum von mindestens fünf Jahren gerechnet vom Zeitpunkt der Verwendung bei den Ringversuchen aufbewahren.

### 2.1 Ermittlung von Referenzmethodenwerten

- (1) Der Referenzmethodenwert für eine Messgröße wird von einem von der Referenzinstitution beauftragten Referenzlabor mit einem Referenzmessverfahren ermittelt.
- (2) Die Referenzmethodenwerte für Ringversuchsproben müssen vor Beginn des Ringversuchs vorliegen. Ausnahmen sind aus besonderem Grund (z. B. bei stark eingeschränkter Haltbarkeit der Kontrollproben) zulässig.

### 2.2 Ermittlung von Sollwerten

Die messmethodenabhängigen Sollwerte werden aus den Ringversuchen als arithmetischer Mittelwert oder als Median ermittelt.

## 3 Bewertung der Ringversuchsergebnisse

- (1) Die Bewertung erfolgt an Hand Tabelle B 1a bis c, Spalte 5.
- (2) Weisen das Gesamtkollektiv oder verfahrensabhängige Teilkollektive der Teilnehmerergebnisse eine wesentliche, d. h. die Bestehensquote beeinflussende Abweichung zum Zielwert auf, müssen die Referenzinstitutionen nach der Ursache suchen und diese in Zusammenarbeit mit dem betroffenen Hersteller der Ringversuchsprobe oder Sachverständigen, sofern möglich, beseitigen. Sie haben zu prüfen, ob in einem solchen Fall eine Erweiterung der

Bestehensgrenzen oder eine Änderung des Zielwertes eine sachgerechte Ergebnisbewertung erlaubt. Sie entscheiden, ob die Ergebnisbewertung nach den in Spalte 5 aufgeführten oder nach den modifizierten Bewertungsgrenzen erfolgt, oder ob der Ringversuch für diese Messgröße zu wiederholen ist.

Das Vorgehen ist zu begründen und zu dokumentieren. Die Ringversuchsteilnehmer und die Fachgruppe bei der Bundesärztekammer nach Teil B 1 sind zu informieren.

## E 2 Spezielle Anforderungen an Ringversuche bei qualitativen laboratoriumsmedizinischen Untersuchungen

### 1 Pflichten der Referenzinstitutionen

- (1) Die Referenzinstitutionen stellen jeweils sicher, dass für alle in der Tabelle B 2–2 genannten Untersuchungen Ringversuche in so ausreichender Zahl angeboten werden, dass jedes medizinische Laboratorium entsprechend dem in Tabelle B 2–2 aufgeführten Intervall teilnehmen kann. Hiervon darf nur abgewichen werden, wenn nachvollziehbar keine geeigneten Ringversuchsproben in ausreichender Menge zur Verfügung stehen.
- (2) Die Referenzinstitutionen kündigen jeweils im Voraus für ein Jahr die von ihnen geplanten Ringversuche für die Untersuchungen gemäß Absatz (1) an. In diesen Ankündigungen nennen sie
  - a) die Anmeldetermine für die Teilnahme an den Ringversuchen,
  - b) den jeweiligen Termin für den Probenversand und den letzten Absendetag der Ergebnisse,
  - c) die in den Ringversuch eingeschlossenen Untersuchungen, erforderlichenfalls mit Angabe des Untersuchungsverfahrens,
  - d) Art des Probenmaterials, Probenvolumen der flüssigen oder rekonstituierten Ringversuchsproben.
- (3) Die Referenzinstitutionen wählen die Ringversuchsproben aus und prüfen deren Eignung. Die Eignung der ausgewählten Ringversuchsproben für diejenigen Untersuchungen, deren Bewertung auf der Basis von Referenzmethodenergebnissen erfolgt, muss vor dem Einsatz in Ringversuchen unter Routinebedingungen mit Routineuntersuchungsverfahren geprüft werden.
- (4) Die Referenzinstitutionen lassen bei jedem Ringversuch von jedem Teilnehmer mindestens zwei Ringversuchsproben untersuchen.
- (5) Die Referenzinstitutionen versenden an jeden Ringversuchsteilnehmer die Ringversuchsproben mit Hinweisen zum Umgang mit den Proben und zur Übermittlung der Untersuchungsergebnisse.
- (6) Von den Referenzinstitutionen werden nur Untersuchungsergebnisse ausgewertet, die bis zur gesetzten Frist vom Ringversuchsteilnehmer abgesandt wurden.
- (7) Jedem Ringversuchsteilnehmer ist ein Zertifikat mit Datum des Einsendeschlusses des Ringversuchs darüber auszustellen, welche seiner Untersuchungsergebnisse mit den Zielergebnissen übereinstimmen bzw. innerhalb der zulässigen Bewertungsgrenzen liegen. Darüber hinaus ist für alle Untersuchungen, mit denen an einem Ringversuch teilgenommen wurde, eine Teilnahmebescheinigung

auszustellen. Zertifikat und Teilnahmebescheinigung sollen spätestens vier Wochen vor dem nächsten Ringversuchstermin an die Teilnehmer versandt werden. Zusätzlich sind dem Ringversuchsteilnehmer mitzuteilen:

- a) Zielergebnisse und gegebenenfalls Bewertungsgrenzen der Ringversuchsproben,
- b) Lage der Untersuchungsergebnisse aller Teilnehmer sowie für das von ihm verwendete Untersuchungsverfahren,
- c) Anzahl der Teilnehmer, gegebenenfalls differenziert nach Untersuchungsverfahren.

Die Gültigkeit eines Zertifikats beträgt das Doppelte des in Tabelle B 2–2 vorgegebenen Intervalls.

- (8) Stellt die Referenzinstitution fest, dass Teilnehmer bei einer Untersuchung mit Reagenzien oder Geräten bestimmter Hersteller gehäuft kein Zertifikat erhalten und wurden Ursachen in den am Ringversuch teilnehmenden medizinischen Laboratorien und in der Referenzinstitution ausgeschlossen, ist die zuständige Behörde des Bundes darüber zu informieren, wenn der Begriff des Vorkommnis nach § 2 Medizinprodukte-Sicherheitsplanverordnung erfüllt ist.
- (9) Weitere Einzelheiten zur Durchführung von Ringversuchen und zur Bewertung von Ringversuchsergebnissen werden in Ausführungsbestimmungen geregelt. Diese werden von der Bundesärztekammer und den Referenzinstitutionen veröffentlicht.

### 2 Ermittlung von Zielergebnissen

- (1) Die Bundesärztekammer legt nach Beratung in den bei ihr gebildeten fachlich zuständigen Gremien und nach Anhörung der betroffenen Kreise für die Untersuchungen fest, welche Zielergebnisart anzuwenden ist und gibt diese bekannt. So weit möglich, sind Referenzuntersuchungsverfahren zur Ermittlung von Zielergebnissen in Kontrollproben anzuwenden.
- (2) Die Festlegung der Versuchspläne für die Ermittlung der Zielergebnisse der Ringversuchsproben, die Beauftragung der Referenzlaboratorien, die Auswertung der Ergebnisse und deren Zusammenfassung zu einem Zielergebnis erfolgen durch die Referenzinstitutionen.
- (3) Die Referenzinstitutionen müssen die Dokumentation über die Ermittlung der Zielergebnisse über einen Zeitraum von mindestens fünf Jahren gerechnet vom Zeitpunkt der Verwendung bei den Ringversuchen aufbewahren.

### 3 Bewertung der Ringversuchsergebnisse

- (1) Die Bewertung erfolgt an Hand der Zielergebnisse. Die Bewertungskriterien müssen bei allen Proben erfüllt sein. Die Bewertungskriterien sind von den Ringversuchsorganisationen den Teilnehmern mitzuteilen.
- (2) Weisen das Gesamtkollektiv oder verfahrensabhängige Teilkollektive der Teilnehmerergebnisse eine wesentliche, d. h. die Bestehensquote beeinflussende Abweichung zum Zielergebnis auf, müssen die Referenzinstitutionen nach der Ursache suchen und diese in Zusammenarbeit mit dem betroffenen Hersteller der Ringversuchsprobe, den Herstellern der jeweiligen Testsysteme oder Sachverständigen sofern möglich beseitigen. Sie haben zu prüfen, ob in einem solchen Fall eine Änderung des Zielergebnis-



ses eine sachgerechte Ergebnisbewertung erlaubt oder ob der Ringversuch für diese Messgröße zu wiederholen ist. Das Vorgehen ist zu begründen und zu dokumentieren. Die Ringversuchsteilnehmer und die Fachgruppe bei der Bundesärztekammer nach Teil D 2 sind zu informieren.

### E 3 Spezielle Anforderungen an Ringversuche zum laboratoriumsmedizinischen Nachweis und zur Charakterisierung von Infektionserregern

#### 1. Pflichten der Referenzinstitutionen

- (1) Die Referenzinstitutionen stellen jeweils sicher, dass für alle in den Tabellen B 3–2 und B 3–2a genannten Untersuchungen Ringversuche in so ausreichender Zahl angeboten werden, dass jedes medizinische Laboratorium entsprechend dem in den Tabellen B 3–2 und B 3–2a aufgeführten Intervall teilnehmen kann. Hiervon darf nur abgewichen werden, wenn nachvollziehbar keine geeigneten Ringversuchsproben in ausreichender Menge zur Verfügung stehen.
- (2) Die Referenzinstitutionen kündigen jeweils im Voraus für ein Jahr die von ihnen geplanten Ringversuche für die Untersuchungen gemäß Absatz (1) an. In diesen Ankündigungen nennen sie
  - a) die Anmeldetermine für die Teilnahme an den Ringversuchen,
  - b) den jeweiligen Termin für den Probenversand und den letzten Absendetag der Ergebnisse,
  - c) die in den Ringversuch eingeschlossenen Untersuchungen, erforderlichenfalls mit Angabe des Untersuchungsverfahrens,
  - d) die Art des Probenmaterials, das Probenvolumen von flüssigen oder rekonstituierten Ringversuchsproben,
  - e) Bestehensmodalitäten.
- (3) Die Referenzinstitutionen wählen die Ringversuchsproben aus und prüfen deren Eignung. Die Eignung der ausgewählten Ringversuchsproben muss vor dem Einsatz in Ringversuchen unter Routinebedingungen mit Routineuntersuchungsverfahren geprüft werden.
- (4) Die Referenzinstitutionen lassen bei jedem Ringversuch von jedem Teilnehmer mindestens zwei Ringversuchsproben untersuchen.
- (5) Die Referenzinstitutionen versenden an jeden Ringversuchsteilnehmer die Ringversuchsproben mit Hinweisen zum Umgang mit den Proben und zur Übermittlung der Untersuchungsergebnisse.
- (6) Von den Referenzinstitutionen werden nur Untersuchungsergebnisse ausgewertet, die bis zur gesetzten Frist vom Ringversuchsteilnehmer abgesandt wurden.
- (7) Jedem Ringversuchsteilnehmer ist ein Zertifikat mit Datum des Einsendeschlusses des Ringversuchs darüber auszustellen, welche seiner Untersuchungsergebnisse mit den Zielergebnissen übereinstimmen bzw. innerhalb der zulässigen Bewertungsgrenzen liegen. Darüber hinaus ist für alle Untersuchungen, mit denen an einem Ringversuch teilgenommen wurde, eine Teilnahmebescheinigung auszustellen. Zertifikat und Teilnahmebescheinigung sollen spätestens vier Wochen vor dem nächsten Ringversuchstermin an die Teilnehmer versandt werden. Zusätzlich sind dem Ringversuchsteilnehmer mitzuteilen:

- a) Zielergebnisse und gegebenenfalls Bewertungsgrenzen der Ringversuchsproben,
- b) Lage der Untersuchungsergebnisse aller Teilnehmer sowie gegebenenfalls für das von ihm verwendete Untersuchungsverfahren,
- c) Anzahl der Teilnehmer, gegebenenfalls differenziert nach Untersuchungsverfahren.

Die Gültigkeit eines Zertifikats beträgt das Doppelte des in den Tabellen B 3–2 und B 3–2a vorgegebenen Intervalls.

- (8) Stellt die Referenzinstitution fest, dass Teilnehmer bei einer Untersuchung mit Reagenzien oder Geräten bestimmter Hersteller gehäuft kein Zertifikat erhalten und wurden Ursachen dafür in diesen Laboratorien und in der Referenzinstitution ausgeschlossen, ist die Bundesoberbehörde darüber zu informieren, wenn der Begriff des Vorkommnis nach § 2 Medizinprodukte-Sicherheitsplanverordnung erfüllt ist.
- (9) Weitere Einzelheiten zur Durchführung von Ringversuchen und zur Bewertung von Ringversuchsergebnissen werden in Ausführungsbestimmungen geregelt. Diese werden von der Bundesärztekammer und den Referenzinstitutionen veröffentlicht.

#### 2. Ermittlung von Zielergebnissen

- (1) Die Bundesärztekammer legt nach Beratung in den bei ihr gebildeten fachlich zuständigen Gremien und nach Anhörung der betroffenen Kreise für die Untersuchungen fest, welche Zielergebnisart anzuwenden ist und wie die Zielwerte ermittelt werden, und gibt dies bekannt. Soweit möglich sind Referenzuntersuchungsverfahren zur Ermittlung von Zielergebnissen in Kontrollproben anzuwenden.
- (2) Die Festlegung der Versuchspläne für die Ermittlung der Zielergebnisse der Ringversuchsproben, die Beauftragung der Referenz- und Sollwertlaboratorien, die Auswertung der Ergebnisse und deren Zusammenfassung zu einem Zielergebnis erfolgen durch die Referenzinstitutionen.
- (3) Die Referenzinstitutionen müssen die Dokumentation über die Ermittlung der Zielergebnisse über einen Zeitraum von mindestens fünf Jahren, gerechnet vom Zeitpunkt der Verwendung an, bei den Ringversuchen aufbewahren.

#### 3. Bewertung der Ringversuchsergebnisse

- (1) Die Bewertung erfolgt anhand der Zielergebnisse. Die Bewertungskriterien müssen bei allen Proben erfüllt sein. Die Bewertungskriterien sind von den Ringversuchsorganisationen den Teilnehmern mitzuteilen.
- (2) Weisen das Gesamtkollektiv oder verfahrensabhängige Teilkollektive der Teilnehmerergebnisse eine wesentliche, d. h. die Bestehensquote beeinflussende Abweichung zum Zielergebnis auf, müssen die Referenzinstitutionen nach der Ursache suchen und diese in Zusammenarbeit mit dem betroffenen Hersteller der Ringversuchsprobe, den Herstellern der jeweiligen Testsysteme oder Sachverständigen, sofern möglich, beseitigen. Sie haben zu prüfen, ob in einem solchen Fall eine Änderung des Zielergebnisses eine sachgerechte Ergebnisbewertung er-

laubt. Sie entscheiden, ob der Ringversuch für diese Untersuchung zu wiederholen ist.

Das Vorgehen ist zu begründen und zu dokumentieren. Die Ringversuchsteilnehmer und die Fachgruppe bei der Bundesärztekammer nach Teil D 3 sind zu informieren.

#### **E 4 Spezielle Anforderungen an Ringversuche bei Ejakulatuntersuchungen**

##### **1 Pflichten der Referenzinstitutionen**

- (1) Die Referenzinstitutionen stellen jeweils sicher, dass für alle genannten Untersuchungen Ringversuche in so ausreichender Zahl angeboten werden, dass jedes medizinische Laboratorium an mindestens einem Ringversuch pro Halbjahr teilnehmen kann. Hiervon darf nur abgewichen werden, wenn nachweislich keine geeigneten Ringversuchsmaterialien in ausreichender Menge zur Verfügung stehen.
- (2) Der Ringversuch umfasst die Untersuchung der Spermienkonzentration, der Spermienmotilität und der Spermienmorphologie.
- (3) Die Referenzinstitutionen kündigen jeweils im Voraus für ein Jahr die von ihnen geplanten Ringversuche gemäß Absatz (1) an. In diesen Ankündigungen nennen sie
  - a) die Anmeldetermine für die Teilnahme an den Ringversuchen,
  - b) den jeweiligen Termin für den Versand der Kontrollmaterialien und den letzten Absendetag der Ergebnisse,
  - c) die in den Ringversuch eingeschlossenen Messgrößen, erforderlichenfalls mit Angabe des Messverfahrens,
  - d) Art des Ringversuchsmaterials, das Probenvolumen der flüssigen oder rekonstituierten Ringversuchsmaterialien.
- (4) Die Referenzinstitutionen wählen die Ringversuchsmaterialien aus und prüfen deren Eignung. Die Eignung der ausgewählten Ringversuchsproben muss vor ihrem Einsatz im Ringversuch unter Routinebedingungen mit Routineuntersuchungsverfahren geprüft werden.
- (5) Die Referenzinstitutionen lassen bei jedem Ringversuch von jedem Teilnehmer mindestens zwei Ringversuchsmaterialien untersuchen.
- (6) Die Referenzinstitutionen versenden an jeden Ringversuchsteilnehmer die Ringversuchsmaterialien mit Hinweisen zum Umgang mit den Proben und zur Übermittlung der Untersuchungsergebnisse.
- (7) Von den Referenzinstitutionen werden nur Messergebnisse ausgewertet, die bis zur gesetzten Frist vom Ringversuchsteilnehmer abgesandt wurden.
- (8) Jedem Ringversuchsteilnehmer ist ein Zertifikat mit Datum des Einsendeschlusses des Ringversuchs darüber auszustellen, welche seiner Untersuchungsergebnisse mit den Zielergebnissen übereinstimmen bzw. innerhalb der Bewertungsgrenzen liegen. Darüber hinaus ist für alle Untersuchungen, mit denen am Ringversuch teilgenommen wurde, eine Teilnahmebescheinigung auszustellen. Zertifikat und Teilnahmebescheinigung sollen spätestens vier Wochen vor dem nächsten Ringversuch an die Teilnehmer versandt werden.

Zusätzlich sind dem Ringversuchsteilnehmer mitzuteilen:

- a) Zielwerte und Bewertungsgrenzen der Ringversuchsmaterialien,
- b) Lage und Streuungsparameter der Messergebnisse aller Teilnehmer sowie für das von ihm verwendete Verfahren,
- c) Anzahl der Teilnehmer, gegebenenfalls differenziert nach Messverfahren.

Die Gültigkeit eines Zertifikates beträgt 12 Monate.

- (9) Stellt die Referenzinstitution fest, dass Teilnehmer mit einem bestimmten Messverfahren gehäuft kein Zertifikat erhalten und wurden Ursachen in dem am Ringversuch teilnehmenden medizinischen Laboratorium und in der Referenzinstitution ausgeschlossen, ist die zuständige Behörde des Bundes darüber zu informieren, wenn der Begriff des Vorkommnis nach § 2 Medizinprodukte-Sicherheitsplanverordnung erfüllt ist.
- (10) Weitere Einzelheiten zur Durchführung von Ringversuchen und zur Bewertung von Ringversuchsergebnissen werden in Ausführungsbestimmungen geregelt. Diese werden von der Bundesärztekammer und den Referenzinstitutionen veröffentlicht.

##### **2 Ermittlung von Zielergebnissen**

- (1) Die Bundesärztekammer legt nach Beratung in den bei ihr gebildeten fachlich zuständigen Gremien und nach Anhörung der betroffenen Kreise für die Untersuchungen fest, welche Zielergebnisart anzuwenden ist und gibt diese bekannt.  
So weit möglich, sind Referenzuntersuchungsverfahren zur Ermittlung von Zielergebnissen in Kontrollproben anzuwenden. Sollwerte werden aus den jeweiligen Ringversuchen als arithmetischer Mittelwert oder als Median ermittelt.
- (2) Die Festlegung der Versuchspläne für die Ermittlung der Zielergebnisse der Ringversuchsproben, die Beauftragung der Referenzlaboratorien, die Auswertung der Ergebnisse und deren Zusammenfassung zu einem Zielergebnis erfolgen durch die Referenzinstitutionen.
- (3) Die Referenzinstitutionen müssen die Dokumentation über die Ermittlung der Zielwerte über einen Zeitraum von mindestens fünf Jahren gerechnet vom Zeitpunkt der Verwendung bei den Ringversuchen aufbewahren.

##### **3 Bewertung der Ringversuchsergebnisse**

- (1) Die Bewertung erfolgt an Hand von Zielergebnissen. Die Bewertungskriterien müssen bei allen Proben erfüllt sein. Die Bewertungskriterien sind von den Referenzinstitutionen den Teilnehmern mitzuteilen.
- (2) Weisen das Gesamtkollektiv oder verfahrensabhängige Teilkollektive der Teilnehmerergebnisse eine wesentliche, d. h. die Bestehensquote beeinflussende Abweichung zum Zielwert auf, müssen die Referenzinstitutionen nach der Ursache suchen und diese in Zusammenarbeit mit Sachverständigen, sofern möglich, beseitigen. Sie haben zu prüfen, ob in einem solchen Fall eine Erweiterung der Bestehensgrenzen oder eine Änderung des Zielwertes eine sachgerechte Ergebnisbewertung erlaubt. Sie entscheiden, ob die Ergebnisbewertung an Hand der zuvor ermittelten Sollwerte oder nach modifizierten Bewertungsgrenzen er-

folgt, oder ob der Ringversuch zu wiederholen ist. Das Vorgehen ist zu begründen und zu dokumentieren. Die Ringversuchsteilnehmer und die Fachgruppe bei der Bundesärztekammer nach Teil D 4 sind zu informieren.

## E 5 Spezielle Anforderungen an Ringversuche bei molekulargenetischen und zytogenetischen laboratoriumsmedizinischen Untersuchungen

### 1 Pflichten der Referenzinstitutionen

- (1) Die Referenzinstitutionen stellen jeweils sicher, dass Ringversuche für alle in den Tabellen B 5–1 Spalte 7 oder B 5–2b genannten Untersuchungen oder Prüfgrößen und methodische Ringversuche in so ausreichender Zahl angeboten werden, dass jedes medizinische Laboratorium entsprechend dem in den Tabellen B 5–1 Spalte 7 oder B 5–2b aufgeführten Intervall teilnehmen kann. Hiervon darf nur abgewichen werden, wenn nachvollziehbar keine geeigneten Ringversuchsproben in ausreichender Menge zur Verfügung stehen.
- (2) Die Referenzinstitutionen kündigen jeweils im Voraus für ein Jahr die von ihnen geplanten Ringversuche gemäß Absatz (1) an. In diesen Ankündigungen nennen sie
  - a) die Anmeldetermine für die Teilnahme an den Ringversuchen,
  - b) den jeweiligen Termin für den Probenversand und den letzten Absendetag der Ergebnisse,
  - c) die in den Ringversuch eingeschlossenen Untersuchungen, erforderlichenfalls mit Angabe des Untersuchungsverfahrens,
  - d) Art des Probenmaterials, Probenvolumen der flüssigen oder rekonstituierten Ringversuchsproben.
- (3) Die Referenzinstitutionen wählen die Ringversuchsproben aus und prüfen deren Eignung. Die Eignung der ausgewählten Ringversuchsproben für diejenigen Untersuchungen, deren Bewertung auf der Basis von Referenzmethodenergebnissen erfolgt, muss vor dem Einsatz in Ringversuchen unter Routinebedingungen mit Routineuntersuchungsverfahren geprüft werden.
- (4) Die Referenzinstitutionen lassen bei jedem Ringversuch von jedem Teilnehmer mindestens zwei Ringversuchsproben untersuchen.
- (5) Die Referenzinstitutionen versenden an jeden Ringversuchsteilnehmer die Ringversuchsproben mit Hinweisen zum Umgang mit den Proben und zur Übermittlung der Untersuchungsergebnisse.
- (6) Von den Referenzinstitutionen werden nur Untersuchungsergebnisse ausgewertet, die bis zur gesetzten Frist vom Ringversuchsteilnehmer abgesandt wurden.
- (7) Jedem Ringversuchsteilnehmer ist ein Zertifikat mit Datum des Einsendeschlusses des Ringversuchs darüber auszustellen, welche seiner Untersuchungsergebnisse mit den Zielergebnissen übereinstimmen beziehungsweise innerhalb der zulässigen Bewertungsgrenzen liegen. Darüber hinaus ist für alle Untersuchungen, mit denen am Ringversuch teilgenommen wurde, eine Teilnahmebescheinigung auszustellen. Zertifikat und Teilnahmebescheinigung sollen spätestens vier Wochen vor dem nächsten Ringversuchstermin an die Teilnehmer versandt werden.

- Zusätzlich sind dem Ringversuchsteilnehmer mitzuteilen:
- a) Zielergebnisse und gegebenenfalls Bewertungsgrenzen der Ringversuchsproben,
  - b) Lage der Untersuchungsergebnisse aller Teilnehmer sowie für das von ihm verwendete Verfahren,
  - c) Anzahl der Teilnehmer, gegebenenfalls differenziert nach Untersuchungsverfahren.

Die Gültigkeit eines Zertifikats beträgt das Doppelte des in den Tabellen B 5–1 Spalte 7 und B 5–2b vorgegebenen Intervalls.

- (8) Stellt die Referenzinstitution fest, dass Teilnehmer bei einer Messgröße mit Reagenzien oder Geräten bestimmter Hersteller gehäuft kein Zertifikat erhalten und wurden Ursachen in dem am Ringversuch teilnehmenden medizinischen Laboratorium und in der Referenzinstitution ausgeschlossen, ist dies der zuständigen Bundesoberbehörde zu melden, wenn der Begriff des Vorkommnis nach § 2 Medizinprodukte-Sicherheitsplanverordnung erfüllt ist.
- (9) Weitere Einzelheiten zur Durchführung von Ringversuchen und zur Bewertung von Ringversuchsergebnissen werden in Ausführungsbestimmungen geregelt. Diese werden von der Bundesärztekammer und den Referenzinstitutionen veröffentlicht.

### 2 Ermittlung von Zielergebnissen

- (1) Die Bundesärztekammer legt nach Beratung in den bei ihr gebildeten fachlich zuständigen Gremien und nach Anhörung der betroffenen Kreise für die Untersuchungen fest, welche Zielergebnisart anzuwenden ist und gibt diese bekannt. So weit möglich, sind Referenzuntersuchungsverfahren zur Ermittlung von Zielergebnissen in Kontrollproben anzuwenden.
- (2) Die Festlegung der Versuchspläne für die Ermittlung der Zielergebnisse der Ringversuchsproben, die Beauftragung der Referenzlaboratorien, die Auswertung der Ergebnisse und deren Zusammenfassung zu einem Zielergebnis erfolgen durch die Referenzinstitutionen.
- (3) Die Referenzinstitutionen müssen die Dokumentation über die Ermittlung der Zielergebnisse über einen Zeitraum von mindestens fünf Jahren gerechnet vom Zeitpunkt der Verwendung bei den Ringversuchen aufbewahren.

### 3 Bewertung der Ringversuchsergebnisse

- (1) Die Bewertung erfolgt an Hand der Zielergebnisse. Die Bewertungskriterien müssen bei allen Proben erfüllt sein. Die Bewertungskriterien sind von den Ringversuchsorganisationen den Teilnehmern mitzuteilen.
- (2) Weisen das Gesamtkollektiv oder verfahrensabhängige Teilkollektive der Teilnehmerergebnisse eine wesentliche, d. h. die Bestehensquote beeinflussende Abweichung zum Zielergebnis auf, müssen die Referenzinstitutionen nach der Ursache suchen und diese in Zusammenarbeit mit dem betroffenen Hersteller der Ringversuchsprobe oder Sachverständigen sofern möglich beseitigen. Sie haben zu prüfen, ob in einem solchen Fall eine Änderung des Zielergebnisses eine sachgerechte Ergebnissbewertung erlaubt oder ob der Ringversuch für diese Messgröße zu wiederholen ist.

Das Vorgehen ist zu begründen und zu dokumentieren. Die Ringversuchsteilnehmer und die Fachgruppe bei der Bundesärztekammer nach Teil D 5 sind zu informieren.

## F Übergangsregelungen

Die im Richtlinienenteil B 3 niedergelegten Anforderungen sind spätestens bis zum 31.05.2015 zu erfüllen.

## G Inkrafttreten

Die am 11.04.2014 beschlossene Neufassung dieser Richtlinie tritt mit Veröffentlichung im Deutschen Ärzteblatt in Kraft.

Die Änderungen in der Tabelle B 1 a bis c treten zum 01.01.2015 in Kraft.

Die Richtlinie der Bundesärztekammer zur Qualitätssicherung in der Mikrobiologie vom 10.01.1992 (Dtsch Arztebl 1992; 89[20]: A-1871) wird mit Wirkung vom 01.04.2015 außer Kraft gesetzt.

Stand: Juni 2014

ses und die Beschlüsse der 323. und 328. Sitzung des Bewertungsausschusses (Präsenzsitzung) sowie der Beschluss des Erweiterten Bewertungsausschusses in seiner 40. Sitzung (Präsenzsitzung) wurden im Deutschen Ärzteblatt unter dem Vorbehalt der Nichtbeanstandung durch das Bundesministerium für Gesundheit (BMG) gemäß § 87 Abs. 6 Satz 2 SGB V veröffentlicht. Nach Ablauf der Vorbehaltsfristen sind die Vorbehalte zu den Veröffentlichungen damit gegenstandslos. □

## Bekanntmachungen

### Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses

#### über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Canagliflozin

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 4. September 2014 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der am Beschlussstag geltenden Fassung in Anlage XII um den Wirkstoff Canagliflozin zu ergänzen. Der Beschluss trat am 4. September 2014 in Kraft. Er ist auf der Website des G-BA abrufbar unter <https://www.g-ba.de/informationen/beschluesse/2061/>.

*Redaktionelle Anmerkung der Kassenärztlichen Bundesvereinigung (KBV): Weitere Informationen zu diesem Beschluss finden Sie auf den Internetseiten der KBV unter [www.arzneimittel-infoservice.de](http://www.arzneimittel-infoservice.de).* □

## KASSENÄRZTLICHE BUNDESVEREINIGUNG

### Mitteilungen

## Aufhebung der Vorbehalte

### zu den Beschlüssen des Bewertungsausschusses gemäß § 87 Abs. 1 Satz 1 SGB V sowie des Erweiterten Bewertungsausschusses gemäß § 87 Abs. 4 SGB V

Die Beschlüsse (schriftliche Beschlussfassung) der 321., 322., 324., 327., 329., 330. und 331. Sitzung des Bewertungsausschusses

## Fortbildungsveranstaltungen der AkdÄ – Terminankündigung

Folgende Fortbildungsveranstaltungen finden statt:

in Kooperation mit der ÄK und der KV Nordrhein  
Termin: 8. Oktober, 15.00–18.00 Uhr  
Tagungsort: ÄK Nordrhein  
Tersteegenstraße 9  
40474 Düsseldorf

in Kooperation mit der Sächsischen LÄK und der KV Sachsen  
Termin: 11. Oktober, 10.00–13.00 Uhr  
Tagungsort: Sächsische LÄK  
Schützenhöhe 16  
01099 Dresden

in Kooperation mit der ÄK und der KV Hamburg  
Termin: 29. Oktober, 15.00–18.00 Uhr  
Tagungsort: ÄK Hamburg  
Weidestraße 122B  
22083 Hamburg

**Wissenschaftliches Programm:** Zweckmäßige Osteoporose-Therapie • Lipidwirksame Therapie zur Prävention kardiovaskulärer Erkrankungen in den aktuellen Leitlinien • Arzneimitteltherapie-sicherheit: Fallbeispiele, Lösungsansätze und Ausblick • Aktuelle Themen und interessante Fälle aus der Pharmakovigilanz • Neue Arzneimittel – ein Überblick

**Wissenschaftliche Leitung:** Prof. Dr. med. Wolf-Dieter Ludwig, Dr. med. Katrin Bräutigam

**Die Teilnahme ist kostenfrei, als Fortbildungsveranstaltung anerkannt**

#### Auskunft und Organisation:

Karoline Luzar  
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)  
Herbert-Lewin-Platz 1, 10623 Berlin  
Telefon: 030 400456-500, Fax: 030 400456-555  
E-Mail: [sekretariat@akdae.de](mailto:sekretariat@akdae.de), [www.akdae.de](http://www.akdae.de) □