# Richtlinie der Bundesärztekammer zur Qualitätssicherung laboratoriumsmedizinischer Untersuchungen

Gemäß des Beschlusses des Vorstands der Bundesärztekammer
in seiner Sitzung am 11.09.2026

## A Grundlegende Anforderungen an die Qualitätssicherung laboratoriumsmedizinischer Untersuchungen

### 1 Geltungsbereich

Diese Richtlinie legt grundsätzliche Anforderungen an das Qualitätsmanagement und die Qualitätssicherung laboratoriumsmedizinischer Untersuchungen in der Heilkunde fest.
Dabei gelten die im Teil A der Richtlinie beschriebenen grundlegenden Anforderungen an die Struktur- und Prozessqualität für alle laboratoriumsmedizinischen Untersuchungen und die spezifischen Anforderungen an die Ergebnisqualität in den Teilen B.

### 2 Ziel

Ziel dieser Richtlinie ist, die Qualität laboratoriumsmedizinischer Untersuchungen zu sichern, kontinuierlich zu verbessern und Risiken für Patienten und Anwender so gering wie möglich zu halten. Sie soll insbesondere gewährleisten:

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

### 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**
(siehe „Messgröße“)

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

**Anleitung**
Anleitungen sind definierte Anweisungen zur Durchführung bestimmter Tätigkeiten. Anleitungen beinhalten z. B. Standardarbeitsanweisungen, Dokumente, Videos, Apps. Diese Anleitungen müssen für die Mitarbeiter des medizinischen Laboratoriums verständlich sein.

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

**Befund**
Befunde sind ärztlich bewertete Untersuchungsergebnisse.

**Bericht**
Berichte sind zusammenfassende Darstellungen von Untersuchungsergebnissen.

**Dokumentation, dokumentierte Information**
Gelenkte Information und ihr Trägermedium (digital oder analog). Dies sind z. B. Aufzeichnungen, Anleitungen einschließlich Qualitätsregelungen, Flussdiagramme, Verfahrensbeschreibungen, Spezifikationen, Kalibriertabellen, Referenzbereiche, Zeichnungen, Berichte, Befunde, rechtliche Bestimmungen oder Normen.

Die Dokumentation kann auch mittels prozessorientierter Qualitätsmanagementprogramme erfolgen.

**Einflussgrößen**
Einflussgrößen wirken auf die zu untersuchenden Patienten. Sie beeinflussen die Zusammensetzungen im Untersuchungsmaterial durch Krankheiten oder Defekte oder andere biologische Phänomene. 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 und/oder 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.

**HIL-Index**
Für Untersuchungen aus Blut können die Analysenergebnisse für die Störfaktoren Hämolyse, Ikterus und Lipämie (HIL-Index) relevante und objektivierbare Informationen ergeben.

**Kontrollprobe**
Probe mit bereitgestellten Zielvorgaben

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

**Leistungsfähigkeit eines Messverfahrens**
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 (Impräzision)**
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**
Definierte 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.

**Minimale Differenz (MD)**
Der kleinste Abstand zwischen einem Messwert und einem Grenzwert, bei denen sie als verschieden bezeichnet werden können, berechnet sich aus der Standardabweichung (s). MD = 1,65 × s

**Mittelwert, robuster**
Schätzwert für den Mittelwert einer Grundgesamtheit unter Anwendung eines robusten Schätzverfahrens. Ein robustes Schätzverfahren reagiert unsensibel auf Ausreißer.

**NAT**
Nukleinsäure-Amplifikationstechnik, z. B. Polymerase-Kettenreaktion (PCR), einschließlich Systemen mit isothermaler Amplifikation sowie mit alleiniger Signalamplifikation, z. B. branched DNA (bDNA).

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

**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 und/oder Messgeräten und
- das Betreiben der Messplätze nur durch den festgelegten Anwenderkreis.

**Peer Review**
Kritische (Selbst-)Reflexion des ärztlichen Handelns im Dialog mit Fachkollegen – unter Verwendung eines strukturierten Verfahrens mit dem Ziel einer kontinuierlichen Verbesserung der Qualität und Sicherheit der Patientenversorgung.

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

- 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, Reagenzalterung). Das Ausmaß der Präzision wird üblicherweise durch die statistischen Maße der Impräzision 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.

**Qualitätssicherung, risikobasiert**
Konzept zur Qualitätssicherung, mit dem das Laboratorium für eine Messgröße/Untersuchung eine ausreichende Frequenz mitzuführender Kontrollproben sicherstellt. Dabei werden für die Messgröße/Untersuchung z. B. die Aussagerelevanz, die Untersuchungsfrequenz, die jeweilige Positiv- bzw. Negativrate sowie ggf. die Durchführung weiterer Untersuchungsverfahren berücksichtigt. Die risikobasierte Qualitätssicherung schließt auch Maßnahmen ein, die geeignet sind, Auffälligkeiten im Testsystem zu detektieren sowie präventive Maßnahmen zur Minimierung negativer Auswirkungen zu ergreifen. Die untersuchungsspezifische Risikobewertung ist zu dokumentieren.

**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 B 1 oder B 2 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 B 1 oder B 2 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 Referenzmethodenverfahren ermittelter Zielwert.

**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.

**Risikomanagement**
Risikomanagement dient dem Umgang mit potentiellen Risiken, der Vermeidung und Verhütung von Fehlern und unerwünschten Ereignissen.

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

**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.

**Störfaktoren**
Störfaktoren wirken auf die laboratoriumsmedizinische Untersuchung ein. Sie stören das Untersuchungsverfahren und führen so zur Verfälschung 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.

**Untersuchung, laboratoriumsmedizinische**
In-vitro-diagnostisches Verfahren zur Gewinnung von Untersuchungsergebnissen aus Probenmaterial.

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

**Validierung eines Messverfahrens**
Objektiver Nachweis, dass festgelegte Anforderungen an ein 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), ggf. 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 Zentrallabor 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 ermittelte und deklarierte oder der von einer Referenzinstitution ermittelte Zielwert 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 Leitung

Das medizinische Laboratorium muss unter fachlich qualifizierter Leitung stehen.
In die Verantwortlichkeit der Leitung gehören fachliche, organisatorische, Verwaltungs-, Schulungs- und Fortbildungsaufgaben sowie die Beratung. Hierzu gehört auch das Qualitätsmanagement als Führungsaufgabe.

### 5.2 Personal

Laboratoriumsmedizinische Untersuchungen dürfen nur von hierfür nach den gesetzlichen Vorschriften qualifizierten Personen, die von der Leitung hierzu befugt wurden, durchgeführt werden.
Es muss die erforderliche Anzahl an qualifiziertem Personal für die Durchführung der laboratoriumsmedizinischen Untersuchungen und das Betreiben des Qualitätsmanagements sowie ggf. für die Vorhalteleistungen im Rahmen der Notfallversorgung vorhanden sein. Für alle Mitarbeiter müssen regelmäßige Besprechungen, fachbezogene Schulungen und Fortbildungen sichergestellt werden. Erfolgte Schulungen und Fortbildungen sind zu dokumentieren. Die Einarbeitung von neuen Mitarbeitern und die Einarbeitung der Mitarbeiter in neue Analysensysteme und laboratoriumsmedizinische Untersuchungsverfahren sind zu regeln und 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** Die die Qualität der Untersuchungsergebnisse beeinflussenden Umgebungsbedingungen müssen festgelegt, überwacht, geregelt und dokumentiert werden.

**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. Maßnahmen zum Schutz vor unbefugtem Zugriff sind zu treffen.

**5.3.5** Es müssen Regelungen getroffen sein, welche die zeitnahe Verfügbarkeit der Daten sicherstellen. Dabei muss zur Gewährleistung von Informationssicherheit und Datenschutz die Integrität der Daten gewahrt und diese müssen vor unbefugtem Zugriff geschützt werden.

### 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 definierten Vorgaben durchzuführen und zu dokumentieren.

**5.4.3** Für jedes Analysesystem und Gerät, das für die Durchführung laboratoriumsmedizinischer Untersuchungen benötigt wird und das Einfluss auf die Qualität der laboratoriumsmedizinischen Untersuchungen haben kann, ist eine Dokumentation zu führen. Diese enthält mindestens:

(1) die Bezeichnung,
(2) den Namen des Herstellers, die Typbezeichnung und Seriennummer oder eine sonstige Identifizierung,
(3) das Datum der Inbetriebnahme,
(4) die Gebrauchsanweisung, Betriebsanleitung und andere Informationen des Herstellers oder eine Begründung, falls diese nicht vorliegen,
(5) die Funktionsprüfung,
(6) Vorgaben für die Instandhaltung sowie das Ergebnis mit Datum, Uhrzeit und Art der durchgeführten Kontrollen,
(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. 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 zur Verfügung gestellt werden.

**6.1.2** Eine fachlich kompetente Beratung zur Nutzung des Leistungsangebotes, vor allem hinsichtlich der Auswahl der laboratoriumsmedizinischen Untersuchungen, ggf. 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 beauftragten Untersuchungen und
(5) die hierfür relevanten klinischen Angaben.

**6.1.4** Es müssen Anleitungen für die fachgerechte Entnahme und Behandlung sowie den Transport von Untersuchungsmaterial den Personen zur Verfügung gestellt werden, die hierfür zuständig sind.
Die Anleitungen für die Gewinnung des Untersuchungsmaterials müssen mindestens enthalten:
(1) die Liste der angebotenen laboratoriumsmedizinischen Untersuchungen oder Verweise darauf,
(2) Anweisungen für
a) die Vorbereitung des Patienten,
b) die Beauftragung der Untersuchung,
c) die erforderlichen Informationen zum Patienten,
d) die Art und Menge des zu entnehmenden Untersuchungsmaterials,
e) die Entnahme von Untersuchungsmaterial mit Beschreibung der Behältnisse für das Untersuchungsmaterial und aller erforderlichen Zusätze,
f) besondere Bedingungen für die Entnahme, die Handhabung, die Lagerung und den Transport des Untersuchungsmaterials, falls erforderlich,
g) die unverwechselbare Kennzeichnung des Untersuchungsmaterials und
h) die zu treffenden Maßnahmen zwischen dem Zeitpunkt der Gewinnung und dem Eingang des Untersuchungsmaterials im medizinischen Laboratorium,
(3) Kriterien für die Nachforderung laboratoriumsmedizinischer Untersuchungen,
(4) an Patienten zu übergebende Informationen und Anweisungen hinsichtlich der Vorbereitung und Gewinnung des Untersuchungsmaterials und ggf. Formblätter für die Einverständniserklärung des Patienten zur Gewinnung des Untersuchungsmaterials und für die laboratoriumsmedizinischen Untersuchungen,
(5) Information für den Patienten zur Selbstgewinnung eigenen Untersuchungsmaterials sowie für dessen Handhabung, Lagerung und Transport.

**6.1.5** Das medizinische Laboratorium muss über eine Anleitung für die Annahme, Kennzeichnung und Bearbeitung von Untersuchungsmaterial für laboratoriumsmedizinische Untersuchungen verfügen.

**6.1.6** Kriterien für die Ablehnung von laboratoriumsmedizinischen Untersuchungen sind zu definieren. Erfolgte Ablehnungen sind zu dokumentieren.

**6.1.7** Das eingesandte Untersuchungsmaterial und Teilmengen davon müssen eindeutig einem Patienten zuzuordnen sein. Ist dies nicht möglich, darf dieses nicht bearbeitet werden. Der Einsender ist darüber zu informieren. Der 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 vom 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
(1) die in der Anleitung für die Gewinnung des Untersuchungsmaterials festgelegten Bedingungen nicht eingehalten wurden oder
(2) für die angeforderten laboratoriumsmedizinischen Untersuchungen keine zeitgerechte Zustellung erfolgt ist oder
(3) die angeforderte Untersuchung nicht durchgeführt werden kann.
Liegen solche Anhaltspunkte vor, muss das medizinische Laboratorium anhand von festgelegten Kriterien entscheiden, ob die Untersuchung dennoch durchgeführt oder neues Untersuchungsmaterial angefordert wird. Der Vorgang ist zu dokumentieren.

**6.1.9** Für zeitkritische laboratoriumsmedizinische Untersuchungen sind ggf. besondere Prozesse zu definieren.

**6.1.10** Zur Minimierung von Einflussgrößen und Störfaktoren – nach dem Stand der Wissenschaft und Technik – finden sich Vorgaben in den B-Teilen dieser Richtlinie.

### 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 dokumentiert sein und an den Arbeitsplätzen ständig zur Verfügung stehen.

- Die Gebrauchsanweisungen des Herstellers und ggf. zusätzliche Hinweise sind Teil der Dokumentation.
- Die Dokumentation muss – soweit zutreffend – Folgendes enthalten:

(1) die Identifizierung des Untersuchungsverfahrens,
(2) das Ziel der laboratoriumsmedizinischen Untersuchung (Indikation),
(3) das Prinzip des Untersuchungsverfahrens (Methode),
(4) die Schritte im Arbeitsablauf (Prozess),
(5) das Kalibrationsverfahren,
(6) das Verfahren zur Ergebnisberechnung,
(7) das benötigte Untersuchungsmaterial unter Berücksichtigung der Präanalytik (einschließlich der Behältnisse und der erforderlichen Zusätze),
(8) die benötigten Geräte, Reagenzien, Anzuchtmedien, Untersuchungssysteme,
(9) die Spezifikation der Leistungsfähigkeit des Untersuchungsverfahrens,
(10) die Informationen über die möglichen Störfaktoren, Interferenzen und Kreuzreaktionen,
(11) die Referenzbereiche gesunder Probanden, therapeutische Bereiche, Entscheidungsgrenzen oder andere Hinweise zur Interpretation der Untersuchungsergebnisse,
(12) die Vorgehensweise bei auffälligen Ergebnissen,
(13) die Sicherheitsmaßnahmen und
(14) die Literaturangaben.

**6.2.4** Wenn das medizinische Laboratorium ein Untersuchungsverfahren so modifiziert, dass sich die Ergebnisse und damit die Interpretation klinisch signifikant ändern, muss dieses Verfahren validiert und die Änderungen den Einsendern rechtzeitig mitgeteilt werden.

### 6.3 Postanalytik

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

Es müssen Anleitungen für die Freigabe von Untersuchungsergebnissen vorhanden sein, einschließlich der Einzelheiten darüber, wer Berichte freigeben darf und an wen und wie diese abgegeben werden dürfen. Die Anleitungen 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; ggf. 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 letzteres 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 ggf. 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 Anleitungen 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** Für die Bewertung quantitativer Analyseergebnisse hält das medizinische Laboratorium Daten zur Messunsicherheit vor und stellt diese auf Anfrage zur Verfügung. Hierbei stellt die Minimale Differenz (MD) ein nützliches Werkzeug dar, um die Messunsicherheit zu beschreiben.

**6.3.7** 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

Qualitätsmanagement bedeutet, dass Organisation und Arbeitsabläufe festgelegt und zusammen mit den erzielten Ergebnissen regelmäßig überprüft werden.

### 7.1 Dokumentation des Qualitätsmanagements

**7.1.1** Die für das Qualitätsmanagement erstellten Dokumentationen müssen alle relevanten Prozesse abbilden. Alle Mitarbeiter müssen im Umgang mit den Dokumentationen des Qualitätsmanagements und ihrer Umsetzung unterwiesen werden. Diese Dokumentationen sind stets aktuell zu halten.
Folgende Inhalte müssen – soweit zutreffend – enthalten sein:

(1) Beschreibung des medizinischen Laboratoriums, seines Rechtsstatus und seiner Hauptaufgaben,
(2) Ziele und Strategie: Beschreibung der Qualitätspolitik, des Risikomanagements und der Maßnahmen zur Weiterentwicklung des Laboratoriums und zur Verbesserung der Qualität,
(3) Leitung: Beschreibung der Verantwortlichkeiten und Qualifikationen,
(4) Mitarbeiter:
  a) Qualifikation, Einweisung, Schulung, Fortbildung sowie Besprechungen,
  b) Gesundheitsschutz und Sicherheit,
(5) Ressourcen:
  a) Räume,
  b) Einrichtung und Ausrüstung,
  c) Umgebungsbedingungen,
(6) Partnerschaften (Fremdlaboratorien, externe Dienstleister und Lieferanten),
(7) Umweltgesichtspunkte,
(8) Prozesse: Anleitungen für
  a) die Gewinnung von Untersuchungsmaterial,
  b) Untersuchungsverfahren, Umgang mit Geräten, Reagenzien und anderen relevanten Verbrauchsmaterialien, Validierung der Untersuchungsverfahren,
  c) die 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) die technische Validierung und medizinische Validierung der Untersuchungsergebnisse,
  f) die Lenkung der Dokumentation,
  g) die Führung von Aufzeichnungen, deren Aufbewahrung und Archivierung,
  h) die Klärung von Beschwerden,
  i) die Feststellung von Fehlern und Maßnahmen zu deren Korrektur,
  j) vorbeugende Maßnahmen,
  k) Kommunikation und Kooperation mit Patienten, medizinischem Personal und Partnern,
  l) interne Audits oder Peer Reviews und
  m) Informationssicherheit und Datenschutz.

**7.1.2** Ist das medizinische Laboratorium Teil einer Einrichtung, die insgesamt ein Qualitätsmanagement betreibt, kann auf die entsprechenden Dokumente der Einrichtung verwiesen werden. 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 Dokumentationen (interne und externe) festlegen, dokumentieren und pflegen. Jede Version einer Dokumentation muss für eine spätere Bezugnahme archiviert werden. Die Leitung muss den Zeitraum der Aufbewahrung unter Beachtung rechtlich vorgeschriebener Regelungen festlegen.
Es muss sichergestellt sein, dass nur die aktuellen Versionen der Dokumentationen an den jeweiligen Orten zur Benutzung zugänglich sind.

**7.3 Beschwerdemanagement**

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 Fehlermanagement**

Das medizinische Laboratorium muss Verfahren für Korrektur- und Vorbeugemaßnahmen im Falle fehlerhafter Prozesse festlegen und anwenden.

Die Leitung muss insbesondere bei fehlerhaften Untersuchungsergebnissen sicherstellen, dass

(1) Mitarbeiter als verantwortlich für Problemlösungen benannt sind,
(2) die medizinische Bedeutung der fehlerhaften Untersuchungen berücksichtigt und ggf. 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 entsprechend 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 Ergebnisse quantitativer laboratoriumsmedizinischer Untersuchungen festgelegt. Diese Mindestanforderungen umfassen die interne und die externe Qualitätssicherung.

(2) Alle vom medizinischen Laboratorium durchgeführten laboratoriumsmedizinischen 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) Vorgaben und Erläuterungen für die Präanalytik hinsichtlich der zu verwendenden Probenmaterialien – zur Minimierung von Einflussgrößen und Störfaktoren – sowie der spezifischen Transportbedingungen finden sich in der Tabelle B 1-1.

(4) Zusätzlich unterliegen die in der Tabelle B 1-2 a bis d dieses Teils aufgeführten Messgrößen der externen Qualitätssicherung, sofern nicht ausgenommen.

(5) Die Messgrößen in der Tabelle B 1-2 a bis d 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 Analysentechnik. Die Tabelle wird fortgeschrieben.

(6) 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 zweimal 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 anhand der Fehlergrenzen in Tabelle B 1-2 a bis d, Spalte 3, ansonsten anhand laboratoriumsinterner Fehlergrenzen oder an den Bereichen der Hersteller der Kontrollproben. Sind die Fehlergrenzen der Hersteller enger als die zulässige Abweichung der Tabelle B 1-2 a bis d, Spalte 3, gelten die Fehlergrenzen der Hersteller.

(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 1-2 a bis d, 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 1-2 a bis d, 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-Anwendermelde- und Informationsverordnung (MPAMIV) erfüllt ist.

(4) Für Analyte, die nicht in Tabelle B 1-2 a bis d aufgeführt sind, gilt Absatz (2) analog. Anstelle der maximal zulässigen Abweichung in Tabelle B 1-2 a bis d, 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 1-2 a bis d 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:

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

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 $s^2_{ep}$ 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 eine 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. Für Analyte, die nicht in den Tabellen B 1-2 a bis d 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

erfolgen für alle Kontrollproben. Für Messgrößen, die nicht in den Tabellen B 1-2 a bis d 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 grafische 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 1-2 a bis d, Spalte 3, bzw. an den laboratoriumsintern 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 den Tabellen B 1-2 a bis d genannte Messgröße an jedem Standort Pflicht, für welche in den Spalten 5 und 6 Kriterien definiert sind, sofern diese laboratoriumsmedizinische Untersuchung dort bereitgehalten wird.

(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 Krankenhäusern, wenn das Zentrallabor die Verantwortung für die Durchführung der internen Qualitätssicherung trägt und die Messgröße auch selbst bestimmt,
b) in Praxen niedergelassener Ärzte sowie bei medizinischen Diensten ohne Zentrallabor. Eine Teilnahme an Ringversuchen wird empfohlen.

(4) Erhält ein Teilnehmer für eine Messgröße kein Zertifikat, weil eines seiner Messergebnisse die zulässige Abweichung nach Tabelle B 1-2 a bis d, 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 1-1 – Vorgaben zu Probenmaterialien**

| 1<br>lfd. Nr. | 2<br>Messgröße | 3<br>Probenmaterialien | 4<br>Vorgaben zur Präanalytik | 5<br>Erläuterung |
|---|---|---|---|---|
| 1 | Glucose | Plasma oder Vollblut (im Rahmen der patientennahen Sofortdiagnostik, ggf. mit geeigneten Antikoagulanzien) | Wenn Plasmaseparation oder Messung nicht innerhalb von 15 min, in Ausnahmefällen spätestens aber nach 30 min erfolgt, sind Blutentnahmeröhrchen mit geeigneter Glykolyseinhibition zu verwenden. | Ohne Glykolyseinhibition werden zu niedrige Glucosewerte ermittelt. Die Verwendung von Serum ist ungeeignet. |
| 2 | Kalium | Heparin-Plasma oder Vollblut (im Rahmen der patientennahen Sofortdiagnostik, ggf. mit geeigneten Antikoagulanzien), sind zu präferieren. | Die Abtrennung der zellulären Bestandteile hat möglichst zeitnah zu erfolgen. | Eine Abweichung der Kalium-Werte von der in- vivo-Plasma-Situation entsteht insbesondere:<br><br>1) durch eine verzögerte Abtrennung der zellulären Bestandteile, durch Hämolyse und durch die Beeinflussung der membranständigen temperaturabhängigen Natrium-Kalium-ATPase.<br><br>2) bei der Verwendung von Serum aufgrund einer Kaliumfreisetzung aus den Thrombozyten während der in-vitro-Gerinnung. |

## Hinweise zu den Tabellen B 1-2 a bis d:

In den nachfolgenden Tabellen sind die bevorzugten Einheiten fett dargestellt. Diese Kennzeichnung dient der schnellen Orientierung und weist darauf hin, dass es sich bei der fett gesetzten Einheit, um die in der Rili-BÄK bevorzugte Darstellung handelt. Soweit andere Einheiten in der Tabelle aufgeführt sind, stellen diese zulässige, jedoch nicht bevorzugte Schreibweisen dar.

In Deutschland wird für die Volumeneinheit Liter üblicherweise das kleine „l“ verwendet. Im internationalen Kontext ist hingegen die Schreibweise mit großem „L“ gebräuchlich, um Verwechslungen mit der Ziffer „1“ zu vermeiden. Für die Rili-BÄK wird festgelegt, die deutsche Schreibweise mit kleinem „l“ zu nutzen.

## Tabelle B 1-2 a

**Erläuterungen zur nachfolgenden Tabelle B 1-2 a**

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 1-2 a-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 1-2 a – Messgrößen in Plasma/Serum/Vollblut**

| 1<br>lfd. Nr. | 2<br>Messgröße | 3<br>Zulässige relative Abweichung der Kontrollproben-einzelmessung bzw. des relativen quadratischen Mittelwertes der Messabweichung | 4<br>Gültigkeitsbereich der Spalten 3 und 5 | | | 5<br>Zulässige relative Abweichung beim Ringversuch | 6<br>Zielwertart beim Ringversuch |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | von | bis | Einheit | | |
| 1 | 1,25-$OH_2$-Vitamin D | ±25,0 % | 24<br>10 | 384<br>160 | **pmol/l**<br>ng/l | – | – |

| 1<br>lfd. Nr. | 2<br>Messgröße | 3<br>Zulässige relative Abweichung der Kontrollproben-einzelmessung bzw. des relativen quadratischen Mittelwertes der Messabweichung | 4<br>Gültigkeitsbereich der Spalten 3 und 5 | | | 5<br>Zulässige relative Abweichung beim Ringversuch | 6<br>Zielwertart beim Ringversuch |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | von | bis | Einheit | | |
| 2 | 25-OH-Vitamin D | ±25,0 % | 12,5 | 300 | **nmol/l** | – | – |
| | | | 5 | 120 | µg/l | | |
| 3 | ACE | ±23,0 % | 10 | 200 | **U/l** | – | – |
| | | | 0,16 | 3,33 | µkat/l | | |
| 4 | Aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT) | ±10,5 % | 20 | 120 | s | ±18,0 % | SW |
| 5 | Alanin-Aminotransferase (ALT bzw. GPT) EC 2.6.1.2 | ±11,5 % | 30 | 300 | **U/l** | ±21,0 % | RMW |
| | | | 0,5 | 5,0 | µkat/l | | |
| 6 | Albumin | ±12,5 % | 20 | 70 | g/l | ±20,0 % | SW |
| 7 | Aldosteron (nur im Plasma) | ±25,0 % | 5 | 1000 | ng/l | – | – |
| 8 | Alkalische Phosphatase (AP) EC 3.1.3.1 | ±11,0 % | 20 | 600 | **U/l** | ±18,0 % | SW |
| | | | 0,33 | 10 | µkat/l | | |
| 9 | Alpha-Amylase | ±7,0 % | 20 | 1000 | **U/l** | – | – |
| | | | 0,33 | 16,7 | µkat/l | | |
| 10 | Alpha-Fetoprotein (AFP) | ±17,0 % | 5 | 250 | kU/l | ±24,0 % | SW |
| 11 | ApoA1 | ±10,0 % | 0,5 | 2,5 | **g/l** | ±15,0 % | SW |
| | | | 50 | 250 | mg/dl | | |
| 12 | ApoB | ±10,0 % | 0,4 | 2,0 | **g/l** | ±15,0 % | SW |
| | | | 40 | 200 | mg/dl | | |
| 13 | Aspartat-Aminotransferase (AST bzw. GOT) EC 2.6.1.1 | ±11,5 % | 20 | 400 | **U/l** | ±21,0 % | RMW |
| | | | 0,33 | 6,67 | µkat/l | | |
| 14 | Bilirubin (gesamt) | ±13,0 % | > 34 | 513 | **µmol/l** | ±22,0 % | SW |
| | | | > 2 | 30 | mg/dl | | |
| | | ±22,0 % | 1,7 | ≤ 34 | **µmol/l** | | |
| | | | 0,1 | ≤ 2 | mg/dl | | |
| 15 | BNP | ±15,0 % | 20 | 5000 | **ng/l** | – | – |
| | | | 20 | 5000 | pg/ml | | |
| 16 | CA 15-3 | ±16,0 % | 10 | 250 | kU/l | ±24,0 % | SW |
| 17 | CA 19-9 | ±20,0 % | 5 | 500 | kU/l | – | – |
| 18 | CA 125 | ±16,0 % | 10 | 1000 | kU/l | – | – |
| 19 | Calcium (gesamt) | ±6,0 % | 1 | 6 | mmol/l | ±10,0 % | RMW |
| 20 | Calcium (ionisiert) | ±7,5 % | > 1 | 2,5 | mmol/l | ±15,0 % | SW |
| | | ±14,0 % | 0,2 | ≤ 1 | mmol/l | ±18,0 % | |
| 21 | Carbamazepin | ±12,0 % | 2 | 20 | mg/l | ±20,0 % | SW |
| 22 | Carcinoembryonales Antigen (CEA) | ±14,0 % | 1 | 200 | µg/l | ±24,0 % | SW |
| 23 | CDT | ±25,0 % | 0,5 | 10 | % | – | – |
| 24 | Chlorid | ±4,5 % | 70 | 150 | mmol/l | ±8,0 % | RMW |

| 1<br>lfd. Nr. | 2<br>Messgröße | 3<br>Zulässige relative Abweichung der Kontrollproben-einzelmessung bzw. des relativen quadratischen Mittelwertes der Messabweichung | 4<br>Gültigkeitsbereich der Spalten 3 und 5 | | | 5<br>Zulässige relative Abweichung beim Ringversuch | 6<br>Zielwertart beim Ringversuch |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | von | bis | Einheit | | |
| 25 | Cholesterin (gesamt) | ±7,0 % | 1,3<br>50 | 9,1<br>350 | **mmol/l**<br>mg/dl | ±13,0 % | RMW |
| 26 | Cortisol | ±16,0 %<br><br><br><br>±18,5 % | > 166<br>> 60<br><br><br>55<br>20 | 1380<br>500<br><br><br>≤ 166<br>≤ 60 | **nmol/l**<br>µg/l<br><br><br>**nmol/l**<br>µg/l | ±30,0 % | RMW |
| 27 | C-reaktives Protein (CRP) | ±13,5 % | 1 | 120 | mg/l | ±20,0 % | SW |
| 28 | Creatinkinase (CK)<br>EC 2.7.3.2 | ±11,0 % | 50<br>0,83 | 1000<br>16,7 | **U/l**<br>µkat/l | ±20,0 % | RMW |
| 29 | Cyclosporin A | ±25,0 % | 20<br>20 | 1500<br>1500 | **µg/l**<br>ng/ml | – | – |
| 30 | Cystatin C | ±13,0 % | 0,3 | 6 | mg/l | – | – |
| 31 | D-Dimer | ±20,0 % | 0,1 | 5 | mg/l | – | – |
| 32 | Digitoxin | ±15,5 % | 5 | 80 | µg/l | ±30,0 % | RMW |
| 33 | Erythrozyten | ±4,0 % | 1,5 | 7 | $10^{12}$/l | ±8,0 % | RMW |
| 34 | Estradiol, 17-beta | ±22,0 % | 37<br>10 | 1835<br>500 | **pmol/l**<br>ng/l | ±35,0 % | RMW |
| 35 | Ethanol<br>(klinisch toxikologisch)<br><br><br>Ethanol im Vollblut<br>(klinisch toxikologisch)<br><br><br>Ethanol im Plasma/Serum<br>(klinisch toxikologisch) | ±9,0 %<br>±15,0 %<br><br><br>±9,0 %<br>±15,0 %<br><br><br>±9,0 %<br>±15,0 % | > 0,6<br>0,2<br><br><br>> 0,57<br>0,19<br><br><br>> 0,49<br>0,16 | 5<br>≤ 0,6<br><br><br>4,73<br>≤ 0,57<br><br><br>4,06<br>≤ 0,49 | g/l<br>g/l<br><br><br>**‰**<br><br><br><br>**‰**<br> | ±12,0 %<br>±21,0 %<br><br><br>±12,0 %<br>±21,0 %<br><br><br>±12,0 %<br>±21,0 % | SW<br><br><br><br>SW<br><br><br><br>SW<br> |
| 36 | Ferritin | ±13,5 % | 10 | 600 | µg/l | ±25,0 % | SW |
| 37 | Fibrinogen | ±20,0 % | 0,5 | 10 | g/l | – | – |
| 38 | Folsäure | ±25,0 % | 2,27<br>1 | 90,8<br>40 | **nmol/l**<br>ng/ml | – | – |
| 39 | FSH | ±14,0 % | 4 | 70 | U/l | ±21,0 % | SW |
| 40 | 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 |
| 41 | Gentamicin | ±25,0 % | 0,5<br>0,5 | 15<br>15 | **mg/l**<br>µg/ml | – | – |
| 42 | Glucose<br>(siehe auch Tabelle B 1-1) | ±5,0 % | 2,2<br>40 | 22<br>400 | **mmol/l**<br>mg/dl | ±8,0 % | RMW |

| 1<br>lfd. Nr. | 2<br>Messgröße | 3<br>Zulässige relative Abweichung der Kontrollproben-einzelmessung bzw. des relativen quadratischen Mittelwertes der Messabweichung | 4<br>Gültigkeitsbereich der Spalten 3 und 5 | | | 5<br>Zulässige relative Abweichung beim Ring-versuch | 6<br>Zielwertart beim Ringversuch |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | von | bis | Einheit | | |
| 43 | Hämatokrit | ±5,0 % | 0,1<br>10 | 0,6<br>60 | **l/l**<br>% | ±9,0 % | SW |
| 44 | Hämoglobin | ±4,0 % | 1,2<br>2 | 12,4<br>20 | **mmol/l**<br>g/dl | ±6,0 % | RMW |
| 45 | Hämoglobin A 1c (HbA1c) | ±3,0 % | 30 | 140 | mmol/<br>molHb | ±8,0 % | RMW |
| 46 | Haptoglobin **größer** 1 g/l<br>Haptoglobin **kleiner** 1 g/l | ±10,0 %<br>±20,0 % | > 1<br>0,05 | 6<br>1,0 | g/l<br>g/l | – | – |
| 47 | Harnsäure | ±7,0 % | 119<br>2 | 773<br>13 | **µmol/l**<br>mg/dl | ±13,0 % | RMW |
| 48 | Harnstoff | ±10,5 % | 2,5<br>15 | 33,3<br>200 | **mmol/l**<br>mg/dl | ±20,0 % | RMW |
| 49 | HDL-C | ±13 % | 0,26<br>10 | 3,1<br>120 | **mmol/l**<br>mg/dl | _ | _ |
| 50 | Humanes Chorion-gonadotropin (hCG) | ±14,0 %<br>±17,0 % | > 100<br>2 | 1500<br>≤ 100 | U/l<br>U/l | ±30,0 % | SW |
| 51 | Immunglobulin A (IgA) | ±12,0 % | 0,5 | 6 | g/l | ±20,0 % | SW |
| 52 | Immunglobulin E (IgE gesamt) | ±20,0 % | 0,1<br>0,1 | 1000<br>1000 | **kU/l**<br>U/ml | – | – |
| 53 | Immunglobulin G (IgG) | ±10,0 % | 4 | 30 | g/l | ±18,0 % | SW |
| 54 | Immunglobulin M (IgM) | ±13,0 % | 0,4 | 5 | g/l | ±26,0 % | SW |
| 55 | Interleukin 6 (IL-6) | ±18,0 % | 3<br>3 | 2000<br>2000 | ng/l<br>pg/ml | – | – |
| 56 | Kalium<br>(siehe auch Tabelle B 1-1) | ±4,5 % | 2 | 8 | mmol/l | ±8,0 % | RMW |
| 57 | Kreatinin | ±11,5 % | 44<br>0,5 | 884<br>10 | **µmol/l**<br>mg/dl | ±20,0 % | RMW |
| 58 | Lactat | ±11,0 % | 1<br>9 | 10<br>90 | **mmol/l**<br>mg/dl | ±18,0 % | SW |
| 59 | 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 |
| 60 | LDL-C | ±9,0 % | 0,78<br>30 | 7,8<br>300 | **mmol/l**<br>mg/dl | _ | _ |
| 61 | Leukozyten | ±6,5 % | 2 | 30 | $10^9$/l | ±18,0 % | RMW |
| 62 | LH | ±15,0 % | 0,2 | 150 | U/l | – | – |
| 63 | Lipase | ±11,0 % | 20<br>0,33 | 1000<br>16,7 | **U/l**<br>µkat/l | _ | _ |
| 64 | Lithium | ±6,0 % | 0,3 | 3,5 | mmol/l | ±12,0 % | RMW |
| 65 | Magnesium | ±7,5 % | 0,3 | 3,5 | mmol/l | ±15,0 % | RMW |

| 1<br>lfd. Nr. | 2<br>Messgröße | 3<br>Zulässige relative Abweichung der Kontrollproben-einzelmessung bzw. des relativen quadratischen Mittelwertes der Messabweichung | 4<br>Gültigkeitsbereich der Spalten 3 und 5 | | | 5<br>Zulässige relative Abweichung beim Ring-versuch | 6<br>Zielwertart beim Ringversuch |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | von | bis | Einheit | | |
| 66 | Methotrexat | ±25,0 % | 0,05 | 10 | µmol/l | – | – |
| 67 | Natrium | ±3,0 % | 110 | 180 | mmol/l | ±5,0 % | RMW |
| 68 | NT-proBNP | ±15,0 % | 30 | 10 000 | **ng/l** | – | – |
| | | | 30 | 10 000 | pg/ml | | |
| 69 | $pCO_2$<br>(SI-konforme Einheit) | ±7,5 % | ≤ 4,67 | | **kPA** | ±12,0 % | SW |
| | | ±6,5 % | > 4,67 | | **kPA** | ±12,0 % | |
| | $pCO_2$<br>(konventionelle Einheit) | ±7,5 % | ≤ 35 | | mmHg | ±12,0 % | SW |
| | | ±6,5 % | > 35 | | mmHg | ±12,0 % | |
| 70 | pH | ±0,4% | 6,75 | 7,80 | | ±0,80 % | SW |
| 71 | Phenobarbital | ±10,0 % | 8 | 80 | mg/l | ±20,0 % | SW |
| 72 | Phenytoin | ±11,0 % | 3 | 35 | mg/l | ±20,0 % | SW |
| 73 | Phosphat (anorganisch) | ±9,0 % | 0,3 | 3,2 | **mmol/l** | ±16,0 % | SW |
| | | | 1 | 10 | mg/dl | | |
| 74 | $pO_2$<br>(SI-konforme Einheit) | ±5,5 % | > 16,66 | | **kPA** | ±12,0 % | SW |
| | | ±7,0 % | > 10,66 | | **kPA** | ±18,0 % | |
| | | ±11,0 % | 5,33 | | **kPA** | ±18,0 % | |
| | $pO_2$<br>(konventionelle Einheit) | ±5,5 % | > 125 | 350 | mmHg | ±12,0 % | SW |
| | | ±7,0 % | > 80 | ≤ 125 | mmHg | ±18,0 % | |
| | | ±11,0 % | 40 | ≤ 80 | mmHg | ±18,0 % | |
| 75 | Procalcitonin | ±18,0 % | 0,1 | 60 | µg/l | – | – |
| 76 | Progesteron | ±17,0 % | > 16 | 111 | **nmol/l** | ±35,0 % | RMW |
| | | | > 5,0 | 35 | µg/l | | |
| | | ±22,0 % | 0,6 | 16 | **nmol/l** | | |
| | | | 0,2 | ≤ 5,0 | µg/l | | |
| 77 | Prostata-spezifisches Antigen (PSA) | ±15,5 % | 0,2 | 50 | µg/l | ±25,0 % | SW |
| 78 | PSA, freies | ±20,0 % | < 30 | | **µg/l** | | |
| | | | < 30 | | ng/ml | | |
| 79 | Protein (Gesamt-) | ±6,0 % | 35 | 110 | g/l | ±10,0 % | RMW |
| 80 | Prothrombinzeit | ±11,5 % | 10 | 120 | % | ±23,0 % | SW |
| 81 | Renin | ±25,0 % | 1 | 300 | ng/l | – | – |
| 82 | Retikulozyten, Automaten-messung | ±25,0 % | 20 | 400 | **$10^9$ Zellen/l** | – | – |
| | | | 20 | 400 | Zellen/nl | | |
| 83 | Tacrolimus | ±25,0 % | 1 | 50 | µg/l | – | – |

| 1<br>lfd. Nr. | 2<br>Messgröße | 3<br>Zulässige relative Abweichung der Kontrollproben-einzelmessung bzw. des relativen quadratischen Mittelwertes der Messabweichung | 4<br>Gültigkeitsbereich der Spalten 3 und 5 | | | 5<br>Zulässige relative Abweichung beim Ringversuch | 6<br>Zielwertart beim Ringversuch |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | von | bis | Einheit | | |
| 84 | Testosteron | ±20,5 % | 0,7<br>0,2 | 69<br>20 | **nmol/l**<br>µg/l | ±35,0 % | RMW |
| 85 | Theophyllin | ±13,0 % | 3 | 40 | mg/l | ±24,0 % | RMW |
| 86 | Thrombozyten | ±7,5 %<br>±8,5 %<br>±13,5 % | > 300<br>> 150<br>40 | 700<br>≤ 300<br>≤ 150 | **$10^9$/l**<br>**$10^9$/l**<br>**$10^9$/l** | ±13,0 %<br>±15,0 %<br>±18,0 % | SW |
| 87 | Thyreotropes Hormon (TSH) | ±13,5 % | 0,1 | 40 | mU/l | ±24,0 % | SW |
| 88 | Thyroxin, freies (fT4) | ±13,0 % | > 26<br>> 20 | 109<br>85 | **pmol/l**<br>ng/l | ±20,0 % | SW |
| 89 | Transferrin | ±8,0 % | 0,5 | 6 | g/l | ±12,0 % | SW |
| 90 | Triglyceride | ±9,0 % | 0,68<br>60 | 4,6<br>400 | **mmol/l**<br>mg/dl | ±16,0 % | RMW |
| 91 | Trijodthyronin, freies (fT3) | ±13,0 % | 1,5<br>1 | 39<br>25 | **pmol/l**<br>ng/l | ±20,0 % | SW |
| 92 | Troponin, kardiales | ±20,0 % | 10 | 3000 | ng/l | ±33,0 % | SW |
| 93 | Valproinsäure | ±11,5 % | 20 | 150 | mg/l | ±20,0 % | SW |
| 94 | Vancomycin | ±12,0 % | 4 | 100 | mg/l | ±18,0 % | SW |
| 95 | Vitamin B12 | ±25,0 % | 36,9<br>50 | 1107<br>1500 | **pmol/l**<br>pg/ml | – | – |

**Tabelle B 1-2 b – Messgrößen im Urin**

| 1<br>lfd. Nr. | 2<br>Messgröße | 3<br>Zulässige relative Abweichung der Kontrollproben-einzelmessung bzw. des relativen quadratischen Mittelwertes der Messabweichung | 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 % | 0,001<br>1 | 0,5<br>500 | **g/l**<br>mg/l | ±26,0 % | SW |
| 2 | Calcium | ±8,5 % | 0,5 | 6 | mmol/l | ±17,0 % | SW |
| 3 | Glucose | ±5,0 % | 0,6<br>100 | 22<br>4000 | **mmol/l**<br>mg/l | ±8,0 % | RMW |
| 4 | Harnsäure | ±13,5 % | 30<br>5 | 1784<br>300 | **µmol/l**<br>mg/l | ±23,0 % | RMW |
| 5 | Harnstoff | ±13,5 % | 1,7<br>0,1 | 333<br>20 | mmol/l<br>g/l | ±21,0 % | RMW |
| 6 | Kalium | ±8,5 % | 2 | 140 | mmol/l | ±15,0 % | RMW |
| 7 | Kreatinin | ±12,0 % | 0,1<br>0,01 | 27<br>3 | **mmol/l**<br>g/l | ±21,0 % | RMW |

| 1<br>lfd. Nr. | 2<br>Messgröße | 3<br>Zulässige relative Abweichung der Kontrollproben-einzelmessung bzw. des relativen quadratischen Mittelwertes der Messabweichung | 4<br>Gültigkeitsbereich der Spalten 3 und 5 | | | 5<br>Zulässige relative Abweichung beim Ringversuch | 6<br>Zielwertart beim Ringversuch |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | von | bis | Einheit | | |
| 8 | Natrium | ±6,5 % | 50 | 200 | mmol/l | ±12,0 % | RMW |
| 9 | Phosphat (anorganisch) | ±11,5 % | 1<br>30 | 29<br>900 | **mmol/l**<br>mg/l | ±20,0 % | SW |
| 10 | Protein (Gesamt-) | ±11,5 % | 0,005<br>5 | 10<br>10000 | **g/l**<br>mg/l | ±24,0 % | SW |

**Tabelle B 1-2 c – Messgrößen im Liquor cerebrospinalis**

| 1<br>lfd. Nr. | 2<br>Messgröße | 3<br>Zulässige relative Abweichung der Kontrollproben-einzelmessung bzw. des relativen quadratischen Mittelwertes der Mess-abweichung | 4<br>Gültigkeitsbereich der Spalten 3 und 5 | | | 5<br>Zulässige relative Abweichung beim Ring-versuch | 6<br>Zielwertart beim Ringversuch |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | von | bis | Einheit | | |
| 1 | Albumin | ±13,5 %* | 20 | 2000 | mg/l | 20,0 %* | SW |
| 2 | Glucose | ±5,0 % | 1,1<br>20 | 17<br>300 | **mmol/l**<br>mg/dl | ±8,0 % | RMW |
| 3 | Immunglobulin A (IgA) | ±15,5 %* | 0,5 | 80 | mg/l | 25,0 %* | SW |
| 4 | Immunglobulin G (IgG) | ±12,0 %* | 15 | 500 | mg/l | ±20,0 %* | SW |
| 5 | Immunglobulin M (IgM) | ±15,5 %* | 0,2 | 60 | mg/l | ±33,0 %* | SW |
| 6 | Lactat | ±11,5 % | 1,1<br>10 | 11<br>99 | **mmol/l**<br>mg/dl | ±20,0 % | SW |
| 7 | Protein (Gesamt-) | ±13,5 % | 0,05<br>50 | 4<br>4000 | **g/l**<br>mg/l | 20,0 % | SW |
| **Vorgaben für Quotienten aus Liquor/Plasma bzw. Liquor/Serum** | | | | | | | |
| **8** | **Albumin-Quotient** | **±15,0 %** | **1** | **150** | | **±20,0 %** | **SW** |
| **9** | **IgA-Quotient** | **±20,0 %** | **0,2** | **75** | | **±30,0 %** | **SW** |
| **10** | **IgG-Quotient** | **±15,0 %** | **0,5** | **100** | | **±20,0 %** | **SW** |
| **11** | **IgM-Quotient** | **±20,0 %** | **0,1** | **50** | | **±35,0 %** | **SW** |

* Sollten keine Liquor-/Plasma- bzw. Serumpärchen mit bekanntem Sollwert verfügbar sein, sind die Liquor/Plasma- bzw. Serum-Quotienten aus den Sollwerten der Einzelkontrollen für Liquor und Plasma bzw. Serum zu ermitteln.

**Tabelle B 1-2 d – Messgrößen im Trockenblut**

| 1<br>lfd. Nr. | 2<br>Messgröße | 3<br>Zulässige relative Abweichung der Kontrollproben-einzelmessung bzw. des relativen quadratischen Mittelwertes der Messabweichung | 4<br>Gültigkeitsbereich der Spalten 3 und 5 | | | 5<br>Zulässige relative Abweichung beim Ringversuch | 6<br>Zielwertart beim Ringversuch |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | von | bis | Einheit | | |
| 1 | 17-OH-Progesteron | ±20 % | 15 | 120 | nmol/l | ±30 % | SW |
| 2 | IRT | ±20 % | 30 | 180 | µg/l | ±30 % | SW |
| 3 | PAP | ±20 % | 1 | 6,3 | µg/l | ±30 % | SW |
| 4 | TSH | ±20 % | 8 | 60 | mU/l | ±30 % | 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 laboratoriumsmedizinischen 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 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 werden fortgeschrieben.

(5) Dieser Richtlinienteil 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.
Abs. (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.[1]

(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

[1] Hierunter sind auch Änderungen der Reagenzienzusammensetzung wie z. B. das Herstellen von Verdünnungen oder bei Eigenherstellung das erneute Ansetzen der Reagenzien zu verstehen.

fehlerhafter Untersuchungsergebnisse anzeigt. Bei fehlender Herstellervorgabe oder wenn vom Hersteller keine positive und/oder negative Kontrollprobe für erforderlich deklariert wird, muss das Laboratorium, mittels einer für das jeweilige Verfahren angepassten Vorgabe, die Frequenz positiver und/oder negativer Kontrollproben begründet festlegen (risikobasierte Qualitätssicherung). Frequenz und Ergebnis dieser Kontrollproben sind zu dokumentieren.

**2.1.2 Bewertung der Ergebnisse**

(1) Die Bewertung der Untersuchungsergebnisse der Kontrollen hat unverzüglich nach Vorliegen des Ergebnisses/der Ergebnisse zu erfolgen. Die Bewertung erfolgt anhand 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.

**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, ggf. 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 diese laboratoriumsmedizinische Untersuchung dort bereitgehalten wird. 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 | anti-glomeruläre Basalmembran | täglich |
| 5 | anti-Mitochondrien (M2) (AMA) | täglich |
| 6 | Barbiturate | täglich |
| 7 | Benzodiazepine | täglich |
| 8 | *Borrelia burgdorferi*, Antikörper gegen | täglich |
| 9 | Buprenorphin | täglich |
| 10 | *Candida albicans*, Antikörper gegen | täglich |
| 11 | Cannabinoide | täglich |
| 12 | Chromatographische Analyse mit Identifizierung der Wirksubstanz (STA) | täglich |
| 13 | Cocain und Metabolite | täglich |
| 14 | Cytomegalievirus (CMV), Antikörper gegen | täglich |
| 15 | Direkter Coombs-Test | wöchentlich |
| 16 | dsDNA, Autoantikörper gegen | täglich |
| 17 | *Echinococcus*, Antikörper gegen | täglich |
| 18 | Elektrophorese mit Immunreaktion | monatlich |
| 19 | *Entamoeba histolytica*, Antikörper gegen | täglich |
| 20 | Epstein Barr-Virus (EBV), Antikörper gegen | täglich |
| 21 | Erythrozytenantigene, Antikörper gegen (Suchtest) | täglich |
| 22 | extrahierbare, nukleäre Antigene, Autoantikörper gegen | täglich |
| 23 | Glatte Muskulatur, Autoantikörper gegen | täglich |
| 24 | HBc-Antigen, Antikörper gegen | täglich |
| 25 | HBs-Antigen, Antikörper gegen | täglich |
| 26 | Hepatitis-A-Virus, Antikörper gegen | täglich |
| 27 | Hepatitis-C-Virus, Antikörper gegen | täglich |
| 28 | Herpes simplex Viren (HSV), IgG-Antikörper gegen | täglich |
| 29 | HIV, Antikörper gegen | täglich |
| 30 | iFOBT, Immunologischer Test auf okkultes Blut im Stuhl | wöchentlich |
| 31 | IgE-Antikörper, allergenspezifischer-Einzelallergentest<br>Methodenspezifische Kontrolle im Rotationsverfahren mit einem Leitallergen | wöchentlich |
| 32 | Immunkomplexe, zirkulierende | täglich |
| 33 | Kell-Antigen | wöchentlich |
| 34 | Kerne (ANA), Autoantikörper gegen | täglich |
| 35 | Masern-Virus, Antikörper gegen | täglich |
| 36 | Methadon und Metabolite | täglich |
| 37 | Methaqualon | täglich |
| 38 | Mitochondrien (AMA), Autoantikörper gegen | täglich |
| 39 | Mumps-Virus, Antikörper gegen | täglich |
| 40 | Opiate | täglich |
| 41 | Parvovirus B19, Antikörper gegen | täglich |
| 42 | Phencyclidin | täglich |

| Lfd. Nr. | Messgröße/Untersuchung | Häufigkeit der Kontrolluntersuchung |
|---|---|---|
| 43 | Plasmodium, Antikörper gegen | täglich |
| 44 | Rhesusformel | wöchentlich |
| 45 | Rheumafaktor (RF) | täglich |
| 46 | Ribonukleoprotein (RNP), Autoantikörper gegen | täglich |
| 47 | Röteln-Virus, Antikörper gegen | täglich |
| 48 | *Schistosoma*, Antikörper gegen | täglich |
| 49 | Scl-70-Antigen, Autoantikörper gegen | täglich |
| 50 | Sm-Antigen, Autoantikörper gegen | täglich |
| 51 | SS-A-Antigen, Autoantikörper gegen | täglich |
| 52 | SS-B-Antigen, Autoantikörper gegen | täglich |
| 53 | Streptokokken-Desoxyribonuklease, Antikörper gegen | täglich |
| 54 | Streptolysin O, Antikörper gegen | täglich |
| 55 | *Toxoplasma gondii*, Antikörper gegen | täglich |
| 56 | Transglutanimase, Antikörper gegen | täglich |
| 57 | *Treponema pallidum*, Antikörper gegen | täglich |
| 58 | Trizyklische Antidepressiva | täglich |
| 59 | *Varicella-Zoster*-Virus, Antikörper gegen | täglich |
| 60 | 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 | anti-glomeruläre Basalmembran | Halbjahr |
| 3 | anti-Mitochondrien (M2) (AMA) | Halbjahr |
| 4 | *Borrelia burgdorferi*, Antikörper gegen | Halbjahr |
| 5 | *Candida albicans*, Antikörper gegen | Halbjahr |
| 6 | Cannabinoide | Quartal |
| 7 | CD4-T-Zellen | Halbjahr |
| 8 | CD8-T-Zellen | Halbjahr |
| 9 | Chromatographische Analyse mit Identifizierung der Wirksubstanz (STA) | Halbjahr |
| 10 | Cocain und Metabolite | Quartal |
| 11 | Cytomegalievirus (CMV), Antikörper gegen | Halbjahr |
| 12 | Differenzierung, Blutausstrich | Quartal |
| 13 | Direkter Coombs-Test | Quartal |
| 14 | dsDNA, Autoantikörper gegen | Halbjahr |
| 15 | *Echinococcus*, Antikörper gegen | Kalenderjahr |
| 16 | *Entamoeba histolytica*, Antikörper gegen | Kalenderjahr |
| 17 | Epstein Barr-Virus (EBV), Antikörper gegen | Halbjahr |
| 18 | Erythrozytenantigene, Antikörper gegen (Suchtest) | Quartal |
| 19 | HBc-Antigen, Antikörper gegen | Halbjahr |
| 20 | HBs-Antigen, Antikörper gegen | Halbjahr |
| 21 | Hepatitis-A-Virus, Antikörper gegen | Halbjahr |
| 22 | Hepatitis-C-Virus, Antikörper gegen | Halbjahr |

| Lfd. Nr. | Messgröße/Untersuchung | Häufigkeit der Teilnahme/einmal pro |
|---|---|---|
| 23 | Herpes simplex Viren (HSV), IgG-Antikörper gegen | Halbjahr |
| 24 | HIV, Antikörper gegen | Halbjahr |
| 25 | iFOBT, Immunologischer Test auf okkultes Blut im Stuhl | Kalenderjahr |
| 26 | 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 |
| 27 | Immunglobuline, oligoklonale (oligoklonale Banden) | Halbjahr |
| 28 | Kell-Antigen | Quartal |
| 29 | Kerne (ANA), Autoantikörper gegen | Halbjahr |
| 30 | Masern-Virus, Antikörper gegen | Halbjahr |
| 31 | Methadon und Metabolite | Quartal |
| 32 | Mumps-Virus, Antikörper gegen | Halbjahr |
| 33 | Opiate | Quartal |
| 34 | Parvovirus B19, Antikörper gegen | Halbjahr |
| 35 | *Plasmodium*, Antikörper gegen | Kalenderjahr |
| 36 | Rhesusformel | Quartal |
| 37 | Rheumafaktor (RF) | Quartal |
| 38 | Röteln-Virus, Antikörper gegen | Halbjahr |
| 39 | *Schistosoma*, Antikörper gegen | Kalenderjahr |
| 40 | Streptokokken-Desoxyribonuklease, Antikörper gegen | Halbjahr |
| 41 | Streptolysin O, Antikörper gegen | Halbjahr |
| 42 | *Toxoplasma gondii*, Antikörper gegen | Halbjahr |
| 43 | Transglutanimase, Antikörper gegen | Halbjahr |
| 44 | *Treponema pallidum*, Antikörper gegen | Halbjahr |
| 45 | Trizyklische Antidepressiva | Quartal |
| 46 | Urinsediment | Kalenderjahr |
| 47 | *Varicella-Zoster*-Virus, Antikörper gegen | Halbjahr |
| 48 | Zytoplasma neutrophiler Granulozyten (C-ANCA, P-ANCA), Autoantikörper gegen | Halbjahr |

## B 3 Direkter Nachweis und Charakterisierung von Infektionserregern

### 1 Grundsätze der Qualitätssicherung

(1) In Teil B 3 sind Mindestanforderungen an die Sicherung der Qualität der Ergebnisse laboratoriumsmedizinischer Untersuchungen zum direkten Nachweis von medizinisch relevanten Infektionserregern festgelegt. Diese beinhalten auch sich ggf. daran anschließende Untersuchungen zur Charakterisierung von Infektionserregern (z. B. Differenzierung, Identifizierung, Typisierung) und 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 3-2 a aufgeführten Untersuchungen der externen Qualitätssicherung.

(4) Die Untersuchungen in den Tabellen B 3-1, B 3-1 a, B 3-2 und B 3-2 a 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 3-1 a 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 3-1 a aufgeführt sind,
durchzuführen.
Abs. (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,
c) Ereignisse, welche die Integrität relevanter Komponenten des Messverfahrens beeinträchtigen können und
d) Reagenzchargenwechsel[2].

(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.

##### 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 ggf. 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 ggf. kryokonservierte Kontrollstämme (positive Kontrollprobe) sowie eine nicht infizierte Zellkontrolle (negative Kontrollprobe) verwendet. Es ist zu prüfen, ob die mitgeführte negative Kontrollprobe morphologisch unauffällig ist. Das Ergebnis ist zu dokumentieren.

(2) Subkultivierungen zur Anreicherung geringer Erregermengen aus Patientenproben sind zu dokumentieren.

[2] Hierunter sind auch Änderungen der Reagenzien-Zusammensetzung wie z. B. das Herstellen von Verdünnungen oder bei Eigenherstellung das erneute Ansetzen der Reagenzien zu verstehen.

(3) Bei Zellkultur-basierten Neutralisationstesten ist die Virusdosis durch eine TCID50-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 3-1 a 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 ggf. Inhibitionskontrollen[3] 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) Bei sequentiell arbeitenden NAT-Systemen, die während eines Arbeitstages durchgehend betrieben werden und bei denen eine interne Prozesskontrolle (interne Kontrolle/interner Quantifizierungsstandard) mit prozessiert wird, sind folgende Qualitätskontrollen mitzuführen:

a) bei qualitativen Testen: arbeitstäglich vor Beginn der Testung oder parallel dazu mindestens eine positive und eine negative Kontrollprobe.

b) bei quantitativen Testen: arbeitstäglich vor Beginn der Testung oder parallel dazu jeweils mindestens eine positive und eine negative Kontrolle sowie innerhalb von 24 Stunden und spätestens nach 16 Stunden mindestens eine positive Kontrolle. Dabei sind Kontrollproben mit Zielwerten in mindestens zwei unterschiedlichen Konzentrationsbereichen, soweit verfügbar, in regelmäßigem Wechsel einzusetzen.

(5) Bei geschlossenen Testsystemen (z. B. Kartuschen-Systemen) zum qualitativen oder quantitativen Nachweis erregerspezifischer Nukleinsäure kann – abweichend zu den Absätzen 1 bis 3 – auf das Mitführen zusätzlicher Kontrollproben bei jeder Testdurchführung verzichtet werden, wenn ausreichende Verfahrenskontrollen integriert sind, welche die Funktionalität der Reagenzien sicherstellen, einschließlich Extraktion, Aufreinigung, Amplifikation und Inhibition. Bei fehlender Herstellervorgabe oder wenn vom Hersteller keine positive und/oder keine negative Kontrollprobe für erforderlich deklariert wird, muss das Laboratorium, mittels einer für das jeweilige Verfahren angepassten Vorgabe, die Frequenz positiver und/oder negativer Kontrollproben begründet festlegen (risikobasierte Qualitätssicherung). Frequenz und Ergebnis dieser Kontrollproben sind zu dokumentieren. Bei qualitativem Nukleinsäurenachweis mittels solcher Systeme soll die eingesetzte Positivkontrolle maximal 2 log-Stufen (Basis 10) über der unteren Nachweisgrenze liegen. Bei quantitativem Nukleinsäurenachweis sind zwei Kontrollen mit bekanntem Gehalt aus dem oberen bzw. unteren Bereich der Quantifizierung zu verwenden. Die Abweichungen vom Sollwert dürfen ±0,5 log (Basis 10) nicht überschreiten. Bei Multiplex-Analytik ist darauf zu achten, dass die positiven Kontrollproben im Verlaufe von 12 Monaten alle mit dem System nachweisbaren Erreger repräsentieren (risikobasierte Qualitätssicherung). Frequenz und Ergebnis dieser Kontrollproben sind zu dokumentieren. Zudem ist darauf zu achten, dass bei einem Analysegerät mit mehreren Testplätzen alle Module in ähnlicher Frequenz verwendet werden (soweit nicht durch das Gerät vorgegeben).

(6) Für die in der Tabelle 3-1 a aufgeführten Bestimmungen sind die angegebenen Grenzen einzuhalten. Für nicht in der Tabelle 3-1 a aufgeführte Bestimmungen gilt: Die zulässige absolute Abweichung des logarithmierten (Basis 10) Einzelwertes vom logarithmierten Sollwert der quantitativen Positivkontrolle ist laborintern festzulegen und zu dokumentieren, ggf. alternativ bei Real-Time-PCRs die zulässige absolute Abweichung der Zykluszahl vom Sollwert (Cycle Threshold/$C_t$, Crossing Point/$C_p$, Cycle quantitative/$C_q$). Ebenso muss ein Gültigkeitsbereich für die quantitative Positivkontrolle festgelegt und dokumentiert sein.

(7) Die Identität von Amplifikationsprodukten muss durch sequenzspezifische Verfahren nachgewiesen werden.

[3] Der Verzicht auf Inhibitionskontrollen ist zu begründen.

#### 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 fluorophormarkierten 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/der Ergebnisse zu erfolgen. Die Bewertung erfolgt anhand der dem Kontrollmaterial zugewiesenen 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, ggf. 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 3-2 a genannte Untersuchung entsprechend der dort aufgeführten Häufigkeit an jedem Standort Pflicht, sofern diese laboratoriumsmedizinische Untersuchung bereitgehalten 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 3-1 – Interne Qualitätssicherung**

| Untersuchung | Anforderung | zulässige Abweichung | Häufigkeit |
|---|---|---|---|
| **Mikroskopische Verfahren** | | | |
| 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, ggf. 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 Transmissionselektronen mikroskopie 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 |
| **Kulturelle Verfahren** | | | |
| **Nicht-Zellkultur-basierte Verfahren** | | | |
| 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[4] | kein Wachstum | keine Abweichung | bei Chargenwechsel |
| – Überprüfung von Nährmedien[5] mit Kontrollstämmen oder parallele Testung im Vergleich mit früheren Chargen bei | | keine Abweichung | bei Chargenwechsel |
| – allen Medien | – Ausbildung der charakteristischen Koloniemorphologie | | |
| – Festnährmedien bei Langzeitbebrütung von mehr als 72 Stunden | – 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) | | |
| – Selektivmedien | – Unterdrückung des Wachstums von Nicht-Ziel-Organismen | | |
| – Indikatormedien | – Erreger-typischer Reaktionsausfall | | |
| – Induktion typischer Morphologien bei Pilzen | – Ausbildung der charakteristischen Morphologie | | |
| **Erregeridentifizierung** | | | |
| Überprüfung von Einzelverfahren zur (orientierenden) Erregeridentifizierung mit Kontrollstämmen: 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 |

| Untersuchung | Anforderung | zulässige Abweichung | Häufigkeit |
|---|---|---|---|
| Überprüfung der Inokulumreinheit bei kommerziellen Systemen zur Erregeridentifizierung | Reinkultur | keine Abweichung | bei jedem Isolat |
| **Empfindlichkeitsprüfungen** | | | |
| 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 ggf. 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 |
| **Zellkultur-basierte Verfahren** | | | |
| 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 |
| **Molekularbiologische Verfahren** | | | |
| Nukleinsäureisolierung | Extraktionskontrolle über Nukleinsäurebestimmung einer im Untersuchungsgut vorkommenden oder zugesetzten Zielsequenz[6] (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 |
| geschlossene Testsysteme (z. B. Kartuschen-Systeme) zum Nachweis Erreger-spezifischer Nukleinsäure | Positiv- und Negativkontrolle gemäß 2.1.2.3 | keine Abweichung | a) bei Chargenwechsel,<br>b) bei jeder Reagenzlieferung, (wenn vom Hersteller an den Transport besondere Anforderungen gestellt werden, z. B. durchgehende Kühlung),<br>c) bei Gerätenutzung durch eine andere Organisationseinheit,<br>d) wie vom Laboratorium auf Basis einer risikobasierten Qualitätssicherung festgelegt |

| Untersuchung | Anforderung | zulässige Abweichung | Häufigkeit |
|---|---|---|---|
| Sequenz-basierte Verfahren (NAT, FISH und andere Hybridisierungsverfahren) | Datenbank-Abgleich der bei diesen Nachweisverfahren benutzten Primer- und Sondensequenzen hinsichtlich der deklarierten Speziesspezifität | keine Abweichung, die das Testergebnis beeinflusst | mindestens jährlich, bzw. gemäß Bereitstellung durch den Hersteller |
| **Immunologische Verfahren** | | | |
| diagnostische Antikörper | Positiv- und ggf. Negativkontrolle | keine Abweichung | bei Chargenwechsel |
| Antigennachweise (EIA, ELFA, CLIA und andere immunchemische Nachweise) | Positiv- und Negativkontrolle | keine Abweichung | täglich |
| Antigennachweise mittels Schnelltests (z. B. immunchromatographische Tests) mit integrierten Funktionskontrollen (z. B. Stuhlpathogene) | Positiv- und ggf. 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.

[4] Bei kommerziell bezogenen Nährmedien kann diese Überprüfung durch entsprechende Chargenzertifikate der Hersteller belegt werden.
[5] 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 Kontrollstämme erfolgen.
[6] Liegen für geschlossene mechanisierte Systeme Validierungsdaten für die effiziente Nukleinsäureextraktion aus dem entsprechenden Zielorganismus vor, so kann auf eine Extraktions- ggf. Inhibitionskontrolle verzichtet werden.

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

| 1 Lfd. Nr. | 2 Messgröße | 3 Zulässige absolute Abweichung des logarithmierten (Basis 10) Einzelwertes vom logarithmierten Sollwert[7] | 4 Gültigkeitsbereich der Spalte 3 | | | 5 Häufigkeit der Kontrolluntersuchung |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | von | bis | Einheit | |
| 1 | CMV DNA | −0,5 bis +0,5 | 5 000 | 5 000 000 | IU/ml | bei jeder Verwendung[8] |
| 2 | HBV DNA | −0,5 bis +0,5 | 500 | 5 000 000 | IU/ml | bei jeder Verwendung[8] |
| 3 | HCV RNA | −0,5 bis +0,5 | 500 | 5 000 000 | IU/ml | bei jeder Verwendung[8] |
| 4 | HIV-1 RNA | −0,5 bis +0,5 | 500 | 5 000 000 | Kopien/ml | bei jeder Verwendung[8] |

[7] Alternativ kann eine Kontrolle mit einem ausgewiesenen Zielbereich mit maximaler Spannbreite von einer log10-Stufe eingesetzt werden.
[8] Außer bei geschlossenen Testsystemen – siehe B 3 – 2.1.2.3 (5)

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

| Lfd. Nr. | Untersuchung | Häufigkeit | Zielwertart im Ringversuch[9] |
|---|---|---|---|
| | **Bakterien** | | |
| 1 | Gramfärbung | Halbjahr | SW |
| 2 | Anzüchtung, Identifizierung und Empfindlichkeitsprüfung von Bakterien | Halbjahr | SWLW |
| 3 | Anzüchtung, Identifizierung und Empfindlichkeitsprüfung schnellwachsender Bakterien und ggf. Nachweis der Begleitflora des Urogenitalsystems | Halbjahr | SWLW |
| 4 | *Bordetella pertussis*, Genom-Nachweis | Halbjahr | SW |

| Lfd. Nr. | Untersuchung | Häufigkeit | Zielwertart im Ringversuch[9] |
|---|---|---|---|
| 5 | *Borrelia burgdorferi* sensu lato, Genom-Nachweis | Halbjahr | SW |
| 6 | *Chlamydia pneumoniae*, Genom-Nachweis | Halbjahr | SW |
| 7 | *Chlamydia trachomatis*, Antigen-Nachweis | Halbjahr | SW |
| 8 | *Chlamydia trachomatis*, Genom-Nachweis | Halbjahr | SW |
| 9 | *Clostridium* [Clostridioides] difficile Toxingene, Genom-Nachweis | Halbjahr | SW |
| 10 | EHEC/STEC (Shigatoxin), Genom-Nachweis | Halbjahr | SW |
| 11 | *Helicobacter pylori*, Genom-Nachweis | Halbjahr | SW |
| 12 | *Legionella pneumophila*, Genom-Nachweis | Halbjahr | SW |
| 13 | *Listeria monocytogenes*, Genom-Nachweis | Halbjahr | SW |
| 14 | Methicillin-resistenter *Staphylococcus aureus* (MRSA), Genom-Nachweis | Halbjahr | SW |
| 15 | *Mycoplasma pneumoniae*, Genom-Nachweis | Halbjahr | SW |
| 16 | *Neisseria gonorrhoeae*, Genom-Nachweis | Halbjahr | SW |
| 17 | *Salmonella enterica*, Genom-Nachweis | Halbjahr | SW |
| 18 | *Coxiella burnetii*, Genom-Nachweis | Halbjahr | SW |
| 19 | *Francisella tularensis*, Genom-Nachweis | Halbjahr | SW |
| | **Mykobakterien** | | |
| 20 | Mikroskopischer Nachweis von Mykobakterien | Halbjahr | SW |
| 21 | Anzüchtung von Mykobakterien | Halbjahr | SW |
| 22 | Differenzierung von Tuberkulosebakterien | Halbjahr | SW |
| 23 | Empfindlichkeitsprüfung von Tuberkulosebakterien | Halbjahr | SW |
| 24 | Identifizierung von Mykobakterien | Halbjahr | SW |
| 25 | Tuberkulosebakterien, Genom-Nachweis | Halbjahr | SW |
| | **Parasiten** | | |
| 26 | Parasiten im Blut, mikroskopischer Nachweis | Halbjahr | SWLW |
| 27 | Parasiten im Stuhl, mikroskopischer Nachweis | Halbjahr | SWLW |
| 28 | *Toxoplasma gondii*, Genom-Nachweis | Halbjahr | SWLW |
| | **Pilze** | | |
| 29 | Anzüchtung und Identifikation von Pilzen als (opportunistische) Erreger von Organ-, Schleimhaut-, System- oder Verletzungsmykosen sowie als typische Kontaminationen in den entsprechenden Untersuchungsmaterialien | Halbjahr | SWLW |
| 30 | Identifikation von Pilzen als Erreger von Dermatomykosen und Pilzinfektionen der hautnahen Schleimhäute sowie als typische Kontaminationen in den entsprechenden Untersuchungsmaterialien | Halbjahr | SWLW |
| 31 | *Candida*, Antigen-Nachweis | Halbjahr | SW |
| 32 | *Cryptococcus neoformans*, Antigen-Nachweis | Halbjahr | SW |
| 33 | Dermatophyten, Genom-Nachweis | Halbjahr | SWLW |
| | **Viren** | | |
| 34 | Adenoviren, Genom-Nachweis | Halbjahr | SW |
| 35 | Cytomegalovirus, Genom-Nachweis | Halbjahr | SW |
| 36 | Enteroviren, Genom-Nachweis | Halbjahr | SW |
| 37 | Epstein-Barr-Virus, Genom-Nachweis | Halbjahr | SW |
| 38 | Hepatitis-A-Virus, Genom-Nachweis | Halbjahr | SW |
| 39 | Hepatitis-B-Virus, Genom-Nachweis | Halbjahr | SW |
| 40 | Hepatitis-B-Virus, HBs-Antigen-Nachweis | Halbjahr | SW |
| 41 | Hepatitis-B-Virus, HBe-Antigen-Nachweis | Halbjahr | SW |

| Lfd. Nr. | Untersuchung | Häufigkeit | Zielwertart im Ringversuch[9] |
|---|---|---|---|
| 42 | Hepatitis-C-Virus, Genom-Nachweis | Halbjahr | SW |
| 43 | Hepatitis-C-Virus Genotypisierung, Genom-Nachweis | Kalenderjahr | SW |
| 44 | Hepatitis-C-Virus, HCV-Antigen-Nachweis | Halbjahr | SW |
| 45 | Hepatitis-E-Virus, Genom-Nachweis | Halbjahr | SW |
| 46 | Herpes-Simplex-Virus Typ 1 /Typ 2, Genom-Nachweis | Halbjahr | SW |
| 47 | HIV-1 (RNA), Genom-Nachweis | Halbjahr | SW |
| 48 | HIV-1, p24-Antigen-Nachweis | Halbjahr | SW |
| 49 | Humane Papillomviren, Genom-Nachweis | Halbjahr | SW |
| 50 | Influenza A- und B-Viren, Genom-Nachweis | Halbjahr | SW |
| 51 | Influenza A- und B-Viren, Antigen-Nachweis | Halbjahr | SW |
| 52 | Masern-Virus, Genom-Nachweis | Halbjahr | SW |
| 53 | Mumps-Virus, Genom-Nachweis | Halbjahr | SW |
| 54 | Norovirus, Genom-Nachweis | Halbjahr | SW |
| 55 | Parvovirus B19, Genom-Nachweis | Halbjahr | SW |
| 56 | Respiratory Syncytial Virus, Genom-Nachweis | Halbjahr | SW |
| 57 | Respiratory Syncytial Virus, Antigen-Nachweis | Halbjahr | SW |
| 58 | Röteln-Virus, Genom-Nachweis | Halbjahr | SW |
| 59 | SARS-CoV-2, Genom-Nachweis | Halbjahr | SW |
| 60 | *Varicella-Zoster*-Virus, Genom-Nachweis | Halbjahr | SW |
| 61 | West-Nil-Virus, Genom-Nachweis | Halbjahr | SW |

[9] 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 3-2 a – Externe Qualitätssicherung bei der Bestimmung der Nukleinsäurekonzentration in Blut/Plasma/Serum**

| 1 Lfd. Nr. | 2 Messgröße | 3 Zulässige Abweichung der logarithmierten (Basis 10) Werte vom logarithmierten Sollwert beim Ringversuch | 4 Gültigkeitsbereich der Spalte 3 | | | 5 Zielwertart beim Ringversuch | 6 Häufigkeit des 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 Richtlinienteils 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.

(5) Alle teilnehmenden Labore werden zur Sollwertermittlung im Sinne des consensus value und Bestimmung der Zielbereiche herangezogen. Einzige Ausnahme stellen teilnehmende Labore dar, die für die Ejakulatuntersuchung computergestützte oder KI-basierte Analyseverfahren einsetzen.

## 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 × 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 bis 2 Spermien pro Gesichtsfeld (Objektivvergrößerung 40-fach), sollte das Ejakulat zentrifugiert und das Sediment analysiert werden. Finden sich danach weniger als 200 Spermien pro Zählnetz der Zählkammer, entfällt die Vorgabe von mindestens 2 × 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.

#### 2.1.2 Bewertung der Differenzen der Doppelbestimmung

Die Bewertung hat unverzüglich nach Vorliegen der Ergebnisse der jeweiligen Doppelbestimmung nach Abs. (1) anhand folgender Prüfregeln (Formeln) zu erfolgen:

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 freigegeben 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 Binomialverteilung 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 freigegeben 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 freigegebene Wertepaare vor, ist aus diesen der Mittelwert $\overline{(x_1 - x_2)}$ nach der Formel

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

sowie die Standardabweichung

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

zu errechnen, wobei

n = Anzahl der freigegebenen 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 freigegebene Wertepaare vor, verlängert sich der Zeitraum, bis 50 Wertepaare erreicht sind.

(2) Die Bewertung erfolgt anhand der Prüfregel (Formel):

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

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:

a) Bezeichnung des medizinischen Laboratoriums,
b) Bezeichnung des Messplatzes,
c) Zeitraum der Auswertung,
d) Untersuchung, Probenmaterial, Einheit,
e) Untersuchungsmethode (verwendete Zählkammer; Färbemethode),
f) Untersuchungsergebnisse einschließlich der Einzelwerte der Doppelbestimmungen,
g) die Bewertung gemäß der entsprechenden Formeln,
h) Freigabe- oder Sperrvermerk,
i) ergriffene Korrekturmaßnahmen und
j) 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 diese laboratoriumsmedizinische Untersuchung dort bereitgehalten wird.

(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 sowie besondere Anforderungen zur Durchführung von bestimmten Messverfahren.

Im Allgemeinen werden molekulargenetische und zytogenetische laboratoriumsmedizinische Untersuchungen in postnatale-, pränatale- sowie tumorgenetische Diagnostik mit folgenden Anforderungen an das Untersuchungsmaterial unterschieden:

a) Eine postnatale laboratoriumsmedizinische Untersuchung im Sinne dieser Richtlinie ist die molekulargenetische bzw. zytogenetische Untersuchung einer Blutprobe, einer Gewebeprobe, eines Zellabstrichs oder einer Zellkultur aus einem Körpergewebe nach der Geburt.

b) Eine pränatale laboratoriumsmedizinische Untersuchung im Sinne dieser Richtlinie ist die molekulargenetische bzw. zytogenetische Untersuchung von fetalen Geweben wie z. B. von Amnionzellen, von Chorionzotten, von fetalen Lymphozyten, isolierten fetalen Zellen oder Nukleinsäuren aus mütterlichem Blut.

c) Eine tumorgenetische laboratoriumsmedizinische Untersuchung im Sinne dieser Richtlinie ist die molekulargenetische bzw. zytogenetische Untersuchung von neoplastisch verändertem Gewebe, Knochenmark, zirkulierenden Tumorzellen sowie zellfreien Nukleinsäuren.

(2) Molekulargenetische laboratoriumsmedizinische Untersuchungen sind im Sinne dieses Richtlinienteils alle 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. Zytogenetische laboratoriumsmedizinische Untersuchungen sind im Sinne dieses Richtlinienteils alle Untersuchungen der zytogenetischen Postnataldiagnostik, zytogenetischen Pränataldiagnostik und der tumorzytogenetischen Diagnostik. Diese schließen methodisch die molekulare Zytogenetik (ISH, zumeist als Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung [FISH]) sowie die molekulare Karyotypisierung mittels Chromosomen-Microarray-Analyse (CMA) oder Massiver Paralleler Sequenzierverfahren (MPS) ein.

(3) Alle vom medizinischen Laboratorium durchgeführten molekulargenetischen und zytogenetischen 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.

(4) Zusätzlich unterliegen die in den Tabellen B 5 aufgeführten Untersuchungen der externen Qualitätssicherung. Die Teilnahme an einem Ringversuch zur externen Qualitätssicherung ist für jede der genannten Untersuchungen entsprechend der aufgeführten Häufigkeit an jedem Standort Pflicht, sofern diese Untersuchung dort bereitgehalten wird. Sofern das Labor ausschließlich Untersuchungen anbietet, deren Methodik nicht bereits durch die Teilnahme an einem Ringversuch nach den Tabellen des Abschnitts B 5 überprüft wird, hat die externe Qualitätssicherung durch die Teilnahme an einem Ringversuch, welcher die angewandte Methodik überprüft, zu erfolgen.

Bei einem Ringversuch im Sinne dieser Richtlinie handelt es sich um einen Ringversuch, der von Referenzinstitutionen gemäß Teil E dieser Richtlinie angeboten wird.

(5) Die Untersuchungen und die Anforderungen an die interne und externe Qualitätssicherung sind in den Tabellen des Abschnitts B 5 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 Präanalytik

Bezüglich der präanalytischen Einflussgrößen und Anforderungen bei zytogenetischen und molekulargenetischen Analysen wird auf die Tabelle B 5-1 verwiesen.

**Tabelle B 5-1 – Vorgaben auf zu verwendende Probenmaterialien**

| lfd. Nr. | Form der Diagnostik/ Analyse | Standardmaterial/ ungeeignetes Material | Weitere Vorgaben | Transportvorgaben |
|---|---|---|---|---|
| 1 | Pränatale zytogenetische Diagnostik | Amnionzellen im Fruchtwasser, Chorionzotten in physiologischer steriler Lösung (z. B. 0,9 % NaCl) oder handelsübliches Zellkulturmedium | | Der Probentransport sollte möglichst bei Raumtemperatur erfolgen.<br><br>Ein Einfrieren der Probe ist zu vermeiden.<br><br>Probentransport möglichst innerhalb von drei Tagen ins Labor. |
| 2 | Postnatale zytogenetische Diagnostik | Heparinisiertes peripheres Blut (HEP-Blut) | | Der Probentransport sollte möglichst bei Raumtemperatur erfolgen.<br><br>Ein Einfrieren der Probe ist zu vermeiden.<br><br>Probentransport möglichst innerhalb von drei Tagen ins Labor. |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 3 | Molekulare Karyotypisierung (Array-Diagnostik) | EDTA-Blut | | Probentransport bei Raumtemperatur |
| 4 | Postnatale molekulargenetische Diagnostik | EDTA-Blut | Kann mehrere Tage bei Raumtemperatur gelagert werden. | Probentransport bei Raumtemperatur |
| 5 | Analyse der ctDNA | Plasma (EDTA oder mit Stabilisatoren), Serum ist ungeeignet | Doppelzentrifugation von Blutproben empfohlen<br><br>Zeitnahe Separation bei EDTA-Plasma-Röhrchen (max. 6 Stunden)<br><br>Bei Stabilisator-Röhrchen sind die Herstellerangaben zu Transport und Lagerung (Zeit, Temperatur) zu berücksichtigen | Schonende Blutentnahme und Transport<br><br>Lagerung und präanalytische Verarbeitung unter validierten Bedingungen<br><br>Einfrieren nur nach Separation des Plasmas |
| 6 | Rhesus-NIPT und Aneuploidie-NIPT | Nach Maßgabe des Test-Herstellers. | | |

## 3 Validierung – Besondere Anforderungen zur Durchführung von bestimmten Verfahren

(1) Die Validierung molekular- und zytogenetischer Messverfahren gemäß Teil A 6.2.2 umfasst das gesamte Messverfahren einschließlich der ggf. anschließenden bioinformatischen Auswertung.

(2) Die Leistung der bioinformatischen Pipeline muss für alle zu berichtenden Variantentypen validiert sein, unabhängig davon, ob in-house entwickelte, frei verfügbare oder kommerzielle Software eingesetzt wird. Im Falle der Verwendung von bereits durch den Hersteller validierten Softwarelösungen (CE-Kennzeichen) kann der Validierungsumfang entsprechend reduziert werden. Zur Beurteilung der Leistungsfähigkeit der bioinformatischen Pipeline hinsichtlich eines Variantentyps müssen interne bzw. externe Referenzmaterialien verwendet werden. Hierbei muss eine separate Validierung für jeden Variantentyp in Bezug auf die analytische Sensitivität und, sofern relevant, methodenspezifische Nachweisgrenze (limit of detection, LOD) durchgeführt werden. Limitationen des verwendeten Verfahrens, wie nicht-abgedeckte oder nicht-analysierbare Bereiche (Dark Regions), Pseudogene und methodisch bedingte Limitationen müssen ermittelt werden.

(3) Messverfahren, die für zirkulierende Tumor-DNA (ctDNA) aus zellfreien Körperflüssigkeiten eingesetzt werden, müssen mindestens den Anteil des Varianten-Allels (variant allele frequency, VAF) von 0,5 % nachweisen können. Die methodenspezifische Nachweisgrenze (LOD) zum Ergebnis ist im Bericht anzugeben. Der quantitative Berichtsbereich muss einen Variationskoeffizienten von < 25 % aufweisen.

(4) Für molekulargenetische Untersuchungen, die quantitative Ergebnisse erzielen, ist die Leistungsfähigkeit eines Messverfahrens für jede Messgröße und bei Hochdurchsatzverfahren für relevante Messgrößen (mindestens für die in den Tabellen B 5-3 und B 5-4 gelisteten Marker) zu erstellen und zu dokumentieren. Hierbei müssen eine Leerwertobergrenze (limit of blank, LOB), methodenspezifische Nachweisgrenze (limit of detection, LOD) und Quantifizierungsgrenze (limit of quantification, LOQ) bestimmt werden.

## 4 Durchführung der Qualitätssicherung

### 4.1 Durchführung der Internen Qualitätssicherung

#### 4.1.1 Allgemeines

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

(2) Unabhängig davon ist die interne Qualitätssicherung hinsichtlich ihrer Häufigkeit

a) entsprechend den Tabellen des Abschnitts B 5 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 des Abschnitts B 5 aufgeführt sind,

c) mindestens einmal wöchentlich, sofern in dieser Kalenderwoche mit diesem Verfahren Patientenproben untersucht werden, durchzuführen.

(3) Außerdem ist die interne Qualitätssicherung nach Eingriffen ins Untersuchungsverfahren durchzuführen. Eingriffe in das Untersuchungsverfahren sind:

a) Kalibration durch den Anwender

b) Durchführung von Reparatur oder Wartung untersuchungsergebnisrelevanter Geräte und

c) Reagenzchargenwechsel.[10]

[10] Hierunter sind auch Änderungen der Reagenzienzusammensetzung wie z. B. das Herstellen von Verdünnungen oder bei Eigenherstellung das erneute Ansetzen der Reagenzien zu verstehen.

Abs. (2) und (3) gelten als erfüllt, wenn in dem angewandten Messverfahren Verfahrenskontrollen integriert sind, welche die Funktionalität des Messverfahrens sicherstellen.

#### 4.1.2 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) Sollten aufgrund der Seltenheit der nachzuweisenden molekulargenetischen Veränderung keine Kontrollproben zur Verfügung stehen oder deren Mitführung nicht durchführbar sein, ist eine Verfahrenskontrolle mit geeigneten Maßnahmen sicherzustellen.

(4) Bei Untersuchungen mit Nukleinsäureamplifikationsverfahren sind Maßnahmen zu ergreifen, mit denen Kontaminationen erkannt werden können.

(5) Bei der Analyse zirkulierender Tumor-DNA (ctDNA) muss bei jeder Untersuchung die probenspezifische Nachweisgrenze (LOD) bezogen auf die Gesamtmenge an zellfreier DNA (cfDNA) ermittelt werden. Bei quantitativen Verfahren muss für jede identifizierte Sequenzvariation der Anteil des Varianten-Allels (VAF) an allen Allelen ermittelt werden.

(6) Zur Sicherstellung der Datenqualität müssen Qualitäts- und Leistungsparameter (durchschnittliche Abdeckung/Coverage, Sequenziertiefe[11], Anzahl der Varianten je Variantentyp, Kontamination) kontinuierlich überwacht und wenn möglich in einer Datenbank hinterlegt werden. Alle Varianten, die in den für die Befundung berücksichtigten genomischen Regionen liegen, sollten annotiert werden. Nachgewiesene Varianten sollten in einer laborspezifischen Datenbank gespeichert und für die Annotation genutzt werden, um pipeline- bzw. gerätespezifische Artefakte zu erkennen.

(7) Für die Bestimmung von Varianten (Variant Calling) bei onkologischen oder hämatologischen Fragestellungen müssen nachfolgende Anforderungen erfüllt sein: Varianten mit einer VAF < 1 % dürfen nicht durch eine alleinige Erhöhung der Sequenziertiefe bestimmt werden. Hier sind zusätzliche Maßnahmen zur Fehlerunterdrückung erforderlich, wie z. B. sog. unique molecular identifiers (UMIs) oder strangspezifische UMIs.
Varianten ab einer VAF ≥ 1 % dürfen bestimmt werden, sofern sie in mindestens drei nicht duplizierten Reads enthalten sind. Ist dies nicht möglich, können Varianten erst ab einer VAF ≥ 5 % mit einem Anteil an mutant-reads ≥ 5 % der durchschnittlichen Sequenziertiefe bestimmt werden.

(8) Die Qualität molekulargenetischer Untersuchungen der Tabelle B 5-6 (NIPT) hat als aufgeführte Prüfgröße die fetale Fraktion, soweit die Methode dies zulässt. Bei der Rolling-Circle-Amplification-basierten Methode ist alternativ die minimale Anzahl der Counts zu beachten. Werden die Mindestkriterien der kontinuierlichen Qualitätssicherungsvorgaben nicht erfüllt, darf kein Befund zu dieser Probe erstellt werden.

(9) Die Qualität molekulargenetischer Untersuchungen der Tabelle B 5-7 (MPS) ist in jeder Patientenprobe, soweit zutreffend, anhand der in dieser Tabelle aufgeführten Prüfgrößen zu bewerten. Überschreitet eine der Prüfgrößen die in Tabelle B 5-7 vorgegebenen Grenzen, entscheidet die verantwortliche Person, ob die Untersuchung zu wiederholen ist. Wird auch bei der Wiederholung der Untersuchung die Grenze überschritten, 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.

#### 4.1.3 Zytogenetische laboratoriumsmedizinische Untersuchungen

Für alle berichteten Ergebnisse zytogenetischer Untersuchungen sind die Prüfgrößen (Bandenauflösung, Anzahl der Überlagerungen, Anzahl der Helligkeitsstufen und der Hybridisierungseffizienz) gemäß Tabelle B 5-8 zu bestimmen und zu dokumentieren.

### 4.2 Bewertung der Ergebnisse

#### 4.2.1 Bewertung der Ergebnisse molekulargenetischer laboratoriumsmedizinischer Kontrollproben und Prüfgrößen

(1) Die Bewertung der Kontrollprobenuntersuchung beziehungsweise der internen Verfahrenskontrolle anhand der Prüfgröße hat unverzüglich nach Vorliegen des Ergebnisses zu erfolgen. Die Bewertung erfolgt anhand der Zielvorgaben.

[11] Sequenziertiefe (read depth): Anzahl der „unique reads“ an einer Position in der Zielregion; Abdeckung (coverage): prozentuale Abdeckung der Zielregion mit der geforderten Sequenziertiefe

(2) Werden die Vorgaben nicht erfüllt, ist das Messverfahren zunächst für weitere Untersuchungen von Patientenprobenmaterial gesperrt. Es muss nach der Ursache der Nichterfüllung gesucht und diese beseitigt werden. Unter Beachtung der medizinischen Relevanz hat die verantwortliche Person zu entscheiden, ob das Messverfahren wieder freigegeben werden kann oder ob noch weitergehende Maßnahmen getroffen werden müssen, wie ob beispielsweise 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.

**4.2.2 Bewertung der Ergebnisse bei zytogenetischen laboratoriumsmedizinischen Untersuchungen anhand der Prüfgröße**

(1) Die Qualität der zytogenetischen Untersuchung jeder Patientenprobe ist, soweit zutreffend, anhand der in Tabelle B 5-8 aufgeführten Prüfgrößen zu bewerten. Überschreitet eine der Prüfgrößen die in Tabelle B 5-8 Spalte 4 vorgegebenen Grenzen, entscheidet die verantwortliche Person, ob die Untersuchung 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 Bericht verwendet werden können.

(2) Die retrospektive Bewertung der Prüfgrößen erfolgt nach Beendigung einer Kontrollperiode. Eine Kontrollperiode umfasst in der Regel den Zeitraum eines Kalendermonats. Liegen nach einem Kalendermonat mehr als 50 freigegebene Ergebnisse von Patientenproben vor, hat das medizinische Laboratorium den relativen Anteil der Überschreitungen der in Tabelle B 5-8 Spalte 4 vorgegebenen Grenzen zu errechnen und anhand der in Spalte 4 aufgeführten Grenzen zu prüfen.

Wenn weniger als 50 Ergebnisse von freigegebenen 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 der Tabelle B 5-8 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 freigegebenen Ergebnissen von Patientenproben nicht erreicht, entfällt die Errechnung des relativen Anteils der Überschreitungen gemäß Spalte 4. Wird in diesem Fall geringerer Untersuchungszahlen in drei Monaten fünfmal die in Tabelle B 5-8 Spalte 3 vorgegebene Grenze überschritten, ist ebenfalls nach den Sätzen 4 und 5 vorzugehen. Der gesamte Vorgang ist zu dokumentieren.

**4.2.3 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, ggf. Einheit,
- e) Untersuchungsmethode,
- f) Ergebnis der Kontrolle oder Prüfgröße einschließlich der Geräte- und Software-generierten internen Verfahrenskontrollen der Untersuchungsproben (z.B. Phred-Score),
- 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.

**4.2.4 Postanalytik**

Die Befunde genetischer Untersuchungen müssen im Rahmen des Auftrages neben der ärztlichen Bewertung enthalten:

(1) Die Angaben gemäß Teil A 6.3.2,

(2) die medizinische Indikation zur genetischen Untersuchung,

(3) bei einer Chromosomenanalyse
a) die Angabe zur Bänderungstechnik, Bandenauflösung und den Karyotyp nach aktueller ISCN,
(4) bei einer molekularzytogenetischen Analyse (FISH)
a) die Angabe der verwendeten DNA-Sonde (chromosomale Lokalisation, Lokus, Produktname, Hersteller)
(5) bei einer molekularen Karyotypisierung
a) die Angabe des verwendeten Genome-Builds, genomische Lokalisation nach Vorgabe der aktuellen ISCN,
(6) bei einer molekulargenetischen Analyse
a) die untersuchten Gene bzw. Genabschnitte, einschließlich der Größe der flankierenden, intronischen Bereiche (Exon-Intron-Übergänge)
b) die verwendete Nomenklatur,
c) die Angabe der Varianten unter Verwendung einer anerkannten Nomenklatur:
1. alle krankheitsverursachenden und wahrscheinlich krankheitsverursachenden Varianten,
2. unklare Varianten, falls eine Verbindung zur Krankheit besteht,
d) die für die Datenanalyse eingesetzte Software (Name und Version) und das für den Variantenabgleich (Calling) als Referenz verwendete Genom,
e) bewertete technische Angaben, soweit diese für die Beurteilung des Ergebnisses im Befund von Bedeutung sind,
f) mittels Hochdurchsatzsequenzierung müssen Qualitätsangaben der Analyse wie die an Referenzmaterial erhobene Sensitivität und ggf. LOD für die analysierten Variantentypen und die mittlere Abdeckung im Befund vermerkt werden. Limitationen der Analyse müssen ebenfalls adressiert werden. Alle klinisch relevanten Bereiche gemäß des Untersuchungsauftrages, für die die Sequenziertiefe für das berichtete LOD zu gering ist, müssen erhoben und bei Bedarf zur Verfügung gestellt werden.

### 4.3 Externe Qualitätssicherung (Ringversuche)

(1) 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.
(2) 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.
(3) 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 5-2 – Interne und externe Qualitätssicherung spezifischer molekulargenetischer Untersuchungen**

| Lfd Nr. | | Gen HGNC-Name | Molekulargenetische Kategorie(n) der genetischen Veränderungen* | Häufigkeit der internen Qualitätssicherung | Häufigkeit der Teilnahme an Ringversuchen/einmal pro |
|---|---|---|---|---|---|
| 1 | Alpha1-Antitrypsin | *SERPINA1* | SNV | wöchentlich | Halbjahr |
| 2 | Antithrombin | *SERPINC1* | SNV | wöchentlich | Halbjahr |
| 3 | Apolipoprotein B 100 | *APOB* | SNV | wöchentlich | Halbjahr |
| 4 | Apolipoprotein E | *APOE* | SNV | wöchentlich | Halbjahr |
| 5 | Cytochrom P450 2C9 (CYP2C9) | *CYP2C9* | SNV | wöchentlich | Halbjahr |
| 6 | Cytochrom P450 2C19 (CYP2C19) | *CYP2C19* | SNV | wöchentlich | Halbjahr |
| 7 | Cytochrom P450 2D6 (CYP2D6) | *CYP2D6* | SNV, INDEL, CNV | wöchentlich | Halbjahr |
| 8 | Dihydropyrimidin-Dehydrogenase | *DPYD* | SNV | wöchentlich | Halbjahr |
| 9 | Faktor V (Leiden) | *F5* | SNV | wöchentlich | Halbjahr |
| 10 | Hereditäre Hämochromatose | *HFE* | SNV | wöchentlich | Halbjahr |
| 11 | HLA-B*27 | *HLA-B* | SNV | wöchentlich | Halbjahr |
| 12 | HLA-B*57:01 | *HLA-B* | SNV | wöchentlich | Halbjahr |
| 13 | Lactase-Phlorizin-Hydrolase | *LCT* | SNV | wöchentlich | Halbjahr |
| 14 | Methylen-Tetrahydrofolat-Reduktase | *MTHFR* | SNV | wöchentlich | Halbjahr |
| 15 | Prothrombin | *F2* | SNV | wöchentlich | Halbjahr |

| Lfd Nr. | | Gen HGNC-Name | Molekulargenetische Kategorie(n) der genetischen Veränderungen* | Häufigkeit der internen Qualitätssicherung | Häufigkeit der Teilnahme an Ringversuchen/einmal pro |
|---|---|---|---|---|---|
| 16 | Thiopurin-S-Methyltransferase | *TPMT* | SNV | wöchentlich | Halbjahr |
| 17 | Uridyl-Glucuronyltransferase-1A | *UGT1A1* | INDEL | wöchentlich | Halbjahr |
| 18 | Angiotensin Converting Enzym Apolipoprotein | *ACE* | INDEL | wöchentlich | Halbjahr |
| 19 | C-C Motif Chemokine Receptor 5 | *CCR5* | DEL | wöchentlich | Halbjahr |
| 20 | Zystische Fibrose, Mukoviszidose | *CFTR* | SNV, INDEL, CNV | wöchentlich | Kalenderjahr |
| 21 | Familiäres Brust-/Ovarialkarzinom (BRCA) | *BRCA1, BRCA2* | SNV, INDEL, CNV | wöchentlich | Kalenderjahr |
| 22 | 21-Hydroxylase-Defizienz (Adrenogenitales Syndrom) | *CYP21A2* | SNV, INDEL, CNV | wöchentlich | Kalenderjahr |
| 23 | Duchenne und Becker Muskeldystrophie | *DMD* | SNV, CNV, INDEL | wöchentlich | Kalenderjahr |
| 24 | Fragiles-X-Syndrom | *FMR1* | EXP | wöchentlich | Kalenderjahr |
| 25 | Erbliche Hörstörungen | *GJB2* | SNV, INDEL, CNV | wöchentlich | Kalenderjahr |
| 26 | Hereditäres Kolonkarzinom ohne Polyposis | *MSH2, MLH1, MSH6, PMS2* | SNV, INDEL, CNV | wöchentlich | Kalenderjahr |
| 27 | Huntington'sche Krankheit | *HTT* | EXP | wöchentlich | Kalenderjahr |
| 28 | Prader-Willi-Syndrom | *SNRPN* | CNV, METH | wöchentlich | Kalenderjahr |
| 29 | Spinale Muskelatrophie | *SMN1, SMN2* | CNV | wöchentlich | Kalenderjahr |
| 30 | Wilson-Krankheit | *ATP7B* | SNV, INDEL | wöchentlich | Kalenderjahr |
| 31 | Y-Chromosom, Mikrodeletionen | *AZF-Region* | CNV | wöchentlich | Kalenderjahr |

wöchentlich = jede Kalenderwoche, in welcher Patientenproben untersucht werden

* Aufgrund der genetischen Heterogenitäten sind – im Sinne des Platzhalterkonzepts – „molekulargenetische Kategorien" als Klassifikatoren genetischer Veränderungen aufgeführt: Einzelnukleotid-Varianten – Single Nucleotide Variants **(SNV)**, Insertion/Deletion < 50 bp **(INDEL)**, Änderung der Kopienzahl des Gens oder eines Gen-Teilabschnitts (ab 50 bp) **(CNV)**, Repeat-Expansion **(EXP)**, Methylierungsstörung **(METH)**

**Tabelle B 5-3 – Interne und externe Qualitätssicherung molekulargenetischer ctDNA-Untersuchungen solider Tumore**

| Lfd Nr. | Gen HGNC-Name | Molekulargenetische Kategorie (n) der genetischen Veränderungen | Messgröße (variant allele frequency, VAF) | Anforderungen an das Verfahren: Minimale Nachweisgrenze/VAF | Häufigkeit der Teilnahme an Ringversuchen/einmal pro |
|---|---|---|---|---|---|
| 1 | BRAF | SNV | V600-Varianten | 0,5 % | Halbjahr |
| 2 | EGFR | SNV | T790M-Variante | 0,5 % | Halbjahr |
| 3 | KRAS | SNV | Codon-12-Varianten<br>Codon-13-Varianten<br>Codon-61-Varianten | 0,5 % | Halbjahr |
| 4 | NRAS | SNV | Codon-61-Varianten | 0,5 % | Halbjahr |
| 5 | ESR1* | SNV | Hotspot-Varianten<br>E380Q-Variante<br>Codon-L536-Varianten<br>Codon-Y537-Varianten<br>D538G-Variante | 0,5 % | Halbjahr |
| 6 | PIK3CA* | SNV | Hotspot-Varianten<br>E542K-Variante<br>E545K-Variante<br>Codon-H1047-Varianten | 0,5 % | Halbjahr |

Die interne Qualitätssicherung erfolgt anhand der unter 3.1.2 definierten Prüfgrößen und bei jeder Verwendung.

* sofern der Nachweis primär mittels digitaler PCR erfolgt und bei negativem Ergebnis eine Reflex-Analyse mittels MPS aus ctDNA durchgeführt wird, richten sich die Qualitätsanforderungen beim MPS nach **Tabelle B 5-7**.

**Tabelle B 5-4 – Interne und externe Qualitätssicherung zielgerichteter molekulargenetischer, quantitativer Untersuchungen bei hämato-onkologischen Erkrankungen**

| Lfd Nr. | Transkript | Molekulargenetische Kategorie(n) der genetischen Veränderungen | Zulässige absolute Abweichung des logarithmierten (Basis 10) Einzelwertes vom logarithmierten Sollwert | Zulässige Abweichung der logarithmierten (Basis 10) Werte vom logarithmierten Sollwert beim Ringversuch | Anforderungen an das Verfahren: Minimale Nachweisgrenze unter Verwendung eines Kontrollgens | Häufigkeit der internen Qualitätssicherung | Zielwertart beim Ringversuch | Häufigkeit der Teilnahme an Ringversuchen/ einmal pro |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | BCR::ABL1 | Expression | ±0,8 log (Basis 10) des Sollwerts | ±1,0 log (Basis 10) des Sollwerts | $10^{-5}$* | bei jeder Verwendung | Sollwert | Halbjahr |
| 2 | PML::RARA | Expression | ±0,8 log (Basis 10) des Sollwerts | ±1,0 log (Basis 10) des Sollwerts | $10^{-4}$ | bei jeder Verwendung | Sollwert | Halbjahr |

* Angabe des Messwertes unter Verwendung des International Scale (IS)

**Tabelle B 5-5 – Interne und externe Qualitätssicherung zielgerichteter molekulargenetischer Untersuchungen bei hämato-onkologischen Erkrankungen bei Erst- und Rezidivdiagnostik**

| Lfd. Nr. | Gen HGNC-Name/ Transkript | Molekulargenetische Kategorie(n) der genetischen Veränderungen | Anforderungen an das Verfahren: Minimale Nachweisgrenze/VAF | Häufigkeit der Teilnahme an Ringversuchen /einmal pro |
|---|---|---|---|---|
| 1 | BCR::ABL1 | Genfusion | 5 % | Halbjahr |
| 2 | PML::RARA | Genfusion | 5 % | Halbjahr |
| 3 | ABL1 | Variante | 5 % | Halbjahr |
| 4 | JAK2 | V617F-Variante | 5 % | Halbjahr |
| 5 | JAK2 | Exon-12-Variante | 5 % | Halbjahr |
| 6 | KIT | D816V-Variante | 0,1 % | Halbjahr |
| 7 | FIP1L1::PDGFRA | Genfusion | 5 % | Halbjahr |
| 8 | FLT3 | Interne Tandem-Duplikation (ITD) | 5 % | Halbjahr |
| 9 | TP53 | Variante | 5 % | Halbjahr |
| 10 | BRAF | V600-Variante | 5 % | Halbjahr |

Die interne Qualitätssicherung erfolgt anhand der unter 3.1.2, Nr. 1 bis 4 festgelegten Grundsätze und bei jeder Verwendung.

**Tabelle B 5-6 – Interne und externe Qualitätssicherung molekulargenetischer cffDNA**-Untersuchungen zur nominalen Aussage der Aneuploidie* und des fetalen Geschlechts (Nicht-invasiver Pränatal-Test – NIPT)**

| Prüfgröße | Kontinuierliche Qualitätssicherung<br>Vorgaben | Retrospektive Qualitätssicherung<br>Vorgaben | Häufigkeit der Qualitätssicherung |
|---|---|---|---|
| **Interne Qualitätssicherung** | | | |
| Fetale Fraktion (FF) z. B. bei Sequencing- oder Array-basierten Methoden | ≥ 2 % FF in der Einzelprobe | höchstens 5 % der Einzelproben mit FF < 4 % | wöchentlich |
| Counts/Gesamtmenge cfDNA*** bei Rolling-Circle-Amplification-Methode | > 100.000 Counts in der Einzelprobe | höchstens 5 % der Einzelproben mit < 150.000 Counts | wöchentlich |
| Erzielbares Ergebnis („Call“) | | höchstens 5 % der Einzelproben „no call“ | wöchentlich |
| **Externe Qualitätssicherung** | **Zulässige Abweichung beim Ringversuch** | | |
| Nominale Aussage zum fetalen Geschlecht und Aneuploidie* | keine Abweichung | | Halbjahr |

* Aneuploidie: Hinweis auf Trisomie 13, 18 oder 21 ** zellfreie fetale DNA *** zellfreie DNA

**Tabelle B 5-7 – Interne und externe Qualitätssicherung bei Hochdurchsatz- /Massive Parallele Sequenzierung (MPS) für das Berichten von Varianten**

| Anwendungsbereich | Molekulargenetische Kategorie(n) der genetischen Veränderungen | Geforderte minimale Sequenziertiefe der berichteten Varianten | Häufigkeit der Teilnahme an Ringversuchen einmal pro |
|---|---|---|---|
| Molekulare Analyse von konstitutionellen Veränderungen | SNV, INDEL, CNV | 20 (heterozygot, homozygot) | Kalenderjahr |
| Molekulare Analyse hämato-onkologischer Veränderungen | SNV, INDEL | 300 (Varianten mit einer VAF von 1 %)* | Kalenderjahr |
| Molekulare Analyse solider Tumoren | SNV, INDEL | 60 (Varianten mit einer VAF von 5 %)* | Kalenderjahr |
| Molekulare Analyse zirkulierender Tumor-DNA (ctDNA) | SNV, INDEL | 600 (Varianten mit einer VAF von 0,5 %)*# | Kalenderjahr |

* Von diesen Anforderungen kann bei bekannter Variante im Verlauf abgewichen werden.
# Für den Nachweis von Varianten mit einer niedrigeren VAF muss die entsprechend Sequenziertiefe erhöht werden.

Die interne Qualitätssicherung erfolgt anhand der unter 3.1.2 definierten Prüfgrößen.
Die Teilnahme an einem externen Qualitätssicherungsprogramm für MPS ersetzt nicht die Teilnahme an spezifischen Ringversuchsprogrammen der Tabellen B 5-2, B 5-3 und B 5-5.

**Tabelle B 5-8 – Zytogenetische Untersuchungen – Interne Qualitätssicherung**

| | Prüfgröße | Kontinuierliche Qualitätssicherung<br>Vorgaben | Retrospektive Qualitätssicherung<br>Vorgaben |
|---|---|---|---|
| **Postnatale Analyse** | | | |
| Lymphozyten | Bandenauflösung | mindestens 400 bphs | höchstens 5 % der Proben mit Bandenauflösung < 400 bphs |
| | Anzahl der Überlagerungspunkte bei < 400 bphs | höchstens 12 pro Metaphase | höchstens 5 % der Proben > 12 |
| | Anzahl der Überlagerungspunkte bei ≥ 400 bphs | höchstens 20 pro Metaphase | höchstens 5 % der Proben > 20 |
| | Helligkeitsstufen | mindestens 3 | höchstens 5 % der Proben < 3 |
| **Pränatale Analyse** | | | |
| 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 < 400 bphs | höchstens 12 pro Metaphase | höchstens 5 % der Proben > 12 |
| | Anzahl der Überlagerungspunkte bei ≥ 400 bphs | höchstens 20 pro Metaphase | höchstens 5 % der Proben > 20 |
| | Helligkeitsstufen | mindestens 3 | höchstens 5 % der Proben < 3 |
| **FISH-Diagnostik** | | | |
| FISH (Metaphase, konstitutionell) | Hybridisierungseffizienz | pro Ansatz | höchstens 10 % der Metaphasen ohne Signale der Kontrollsonde |
| FISH (Interphase, konstitutionell) | Hybridisierungseffizienz | pro Ansatz | höchstens 10 % der Interphase-kerne ohne Signale der Kontroll-sonde |
| FISH (Interphase, somatisch) | Hybridisierungseffizienz | pro Ansatz | höchstens 10 % der Interphase-kerne ohne Signale der Kontroll-sonde |
| **Molekulare Karyotypisierung** | | | |
| CMA bzw. MPS | die Vorgaben des Herstellers für die interne Qualitätssicherung sollen erreicht werden | pro Ansatz | höchstens 5 % der Ansätze erreichen die Vorgaben nicht |

bphs = „band per haploid set“

**Tabelle B 5-9 – Zytogenetische Untersuchungen – Externe Qualitätssicherung**

| | Prüfgröße | Vorgaben | Teilnahme am Ring-versuch einmal pro |
|---|---|---|---|
| **Postnatale Analyse** | | | |
| | nominale Chromosomenzahl* | keine Abweichung | Kalenderjahr |
| Lymphozyten | Bandenauflösung | keine der Proben < 400 bphs | Kalenderjahr |
| | Anzahl der Überlagerungspunkte bei < 400 bphs | keine der Proben > 12 | Kalenderjahr |
| | Anzahl der Überlagerungspunkte bei ≥ 400 bphs | keine der Proben > 20 | Kalenderjahr |
| | Helligkeitsstufen | keine der Proben < 3 | Kalenderjahr |
| **Pränatale Analyse** | | | |
| | 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 < 400 bphs | keine der Proben > 12 | Kalenderjahr |
| | Anzahl der Überlagerungspunkte bei ≥ 400 bphs | keine der Proben > 20 | Kalenderjahr |
| | Helligkeitsstufen | keine der Proben < 3 | Kalenderjahr |
| **FISH-Diagnostik** | | | |
| FISH (Metaphase, konstitutionell) | qualitativer und quantitativer Nachweis der Zielgröße | keine Abweichung | Kalenderjahr |
| FISH (Interphase, konstitutionell) | qualitativer und quantitativer Nachweis der Zielgröße | keine Abweichung | Kalenderjahr |
| FISH (Interphase, somatisch) | qualitativer und quantitativer Nachweis der Zielgröße | keine Abweichung | Kalenderjahr |
| **Molekulare Karyotypisierung** | | | |
| CMA bzw. MPS | qualitativer und quantitativer Nachweis der Zielgröße | keine Abweichung | Kalenderjahr |

* **nominale** Chromosomenzahl z. B. **45**,X (Turner-Syndrom), **46**,XX (normal weiblich), **47**,XXY (Klinefelter-Syndrom) bphs = „band per haploid set“

## 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) 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) Dem Beirat gehören als ständige Gäste an: Die Vertreter der Referenzinstitutionen gemäß Richtlinienteil E.

(6) 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. Es gelten grundsätzlich die Regelungen für die BÄK-Gremien.

(7) 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 Fachgruppen haben folgende Aufgaben:
- a) Beratung der Bundesärztekammer in allen Fragen zu den B- und E-Teilen innerhalb der jeweiligen Zuständigkeit,
- b) Bearbeitung von Fragen in der Anwendung dieser Teile,
- c) Sammlung, Bewertung und Erarbeitung von Vorschlägen zur Fortschreibung dieser Teile,
- d) Festlegung der Bestehensmodalitäten für die Ringversuche.

(3) Die Zusammensetzung der Fachgruppen ist der nachfolgenden Tabelle D zu entnehmen.

(4) Die Mitglieder der Fachgruppe werden gemäß Tabelle D durch die dort 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.

(5) Den Fachgruppen gehören als ständige Gäste an: Die Vertreter der für die jeweilige Fachgruppe relevanten Referenzinstitutionen gemäß Richtlinienteil E.

(6) 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. Es gelten grundsätzlich die Regelungen für BÄK-Gremien.

**Tabelle D – Zusammensetzung der Fachgruppen**

| | D 1 Fachgruppe „Quantitative laboratoriumsmedizinische Untersuchungen“ | D 2 Fachgruppe Qualitative laboratoriumsmedizinische Untersuchungen“ | D 3 Fachgruppe „Direkter Nachweis und Charakterisierung von Infektionserregern“ | D 4 Fachgruppe „Ejakulatuntersuchungen“ | D 5 Fachgruppe „Molekulargenetische und zytogenetische laboratoriumsmedizinische Untersuchungen“ |
|---|---|---|---|---|---|
| Fachlich zuständige Wissenschaftliche Medizinische Fachgesellschaften | x | x | x | x | x |
| Bundesärztekammer | x | x | x | x | x |
| Kassenärztliche Bundesvereinigung | x | x | x | x | x |
| Deutsche Krankenhausgesellschaft | x | x | x | x | x |
| Dachverband für Technologen/-innen und Analytiker/-innen in der Medizin Deutschland | x | x | x | x | x |
| Zuständiger Industrieverband | x | x | x | x | x |
| Länder | x | x | x | x | x |
| Physikalisch Technische Bundesanstalt | x | x | x | x | x |
| Robert-Koch-Institut | – | - | x | – | x |

## E Referenzinstitutionen

### E 1 Allgemeine Anforderungen an Referenzinstitutionen, welche die Ringversuche durchführen

(1) a) Ringversuche werden von Referenzinstitutionen durchgeführt.
- b) Die Referenzinstitutionen haben die unter E 1 und E 2 aufgeführten allgemeinen und speziellen Voraussetzungen zu erfüllen.
- c) Der Nachweis ist durch eine bei der Deutschen Akkreditierungsstelle GmbH (DAkkS) zu beantragende Ak-

kreditierung nach DIN EN ISO 17043 zu führen. Im Nachweis müssen zusätzlich die von Referenzinstitutionen gemäß Rili-BÄK zu erfüllenden Anforderungen dokumentiert sein.

(2) Allgemeine Anforderungen

a) Die Referenzinstitution hat durch eine Akkreditierung nach DIN EN ISO 17043 nachgewiesen, dass sie ein Qualitätsmanagementsystem unterhält, Zuverlässigkeit und Sachkenntnis aufweist sowie 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.

b) Die Referenzinstitution muss über Referenzlaboratorien oder Sollwertlaboratorien in ausreichender Anzahl verfügen, die für die jeweiligen Aufgaben qualifiziert sind.

c) Die Referenzinstitution oder deren Träger müssen unabhängig von Verantwortlichen für das erstmalige Inverkehrbringen von Medizinprodukten gemäß Art. 2 Nr. 23, 25 und 26 IVDR sein.

d) Die Referenzinstitution oder deren Träger müssen unabhängig von der Vermarktung von In-vitro-Diagnostika oder dem Anbieten laboratoriumsmedizinischer Leistungen sein.

e) Die Referenzinstitution stellt sicher, dass alle Ringversuchszertifikate und Ringversuchs-Teilnahmebescheinigungen von einem hierfür fachlich qualifizierten Arzt freigegeben werden.

(3) Die Referenzinstitutionen sind jeweils insbesondere zuständig für

a) die Ankündigung, die Organisation und die sachgemäße Durchführung der Ringversuche entsprechend dieser Richtlinie sowie für deren zeitgerechte Auswertung und Veröffentlichung dieser Ergebnisse,

b) die Benennung von Ringversuchsleitern,

c) die Auswahl und Prüfung der Eignung des Ringversuchsmaterials,

d) die Ermittlung der Zielwerte für die Kontrollproben der externen Qualitätssicherung, wobei die Referenzinstitutionen dabei mit Referenz- oder Sollwertlaboratorien zusammenarbeiten,

e) weiterführende Maßnahmen im Falle von Problemen mit Ringversuchsproben ggf. unter Einbeziehung des betroffenen Herstellers.

(4) Die speziellen Anforderungen an Ringversuchsorganisationen und Ringversuche sind im speziellen Teil E 2 geregelt.

## E 2 Spezielle Anforderungen an Referenzinstitutionen

### 1 Pflichten der Referenzinstitutionen

(1) Die Referenzinstitutionen stellen sicher, dass für alle jeweils in den Tabellen zur externen Qualitätssicherung genannten Messgrößen/Untersuchungen Ringversuche in so ausreichender Zahl angeboten werden, dass jedes medizinische Laboratorium in der jeweiligen in der Tabelle genannten Häufigkeit teilnehmen kann.
Hiervon darf nur abgewichen werden, wenn nachvollziehbar keine geeigneten Ringversuchsproben/-materialien 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 Versand oder Bereitstellung von Ringversuchsproben/-materialien und den letzten Absendetag der Ergebnisse,

c) die in den Ringversuch eingeschlossenen Messgrößen/Untersuchungen erforderlichenfalls mit Angabe des Mess-/Untersuchungsverfahrens,

d) Art des Probenmaterials, das Probenvolumen der flüssigen oder rekonstituierten Ringversuchsproben oder Art der Materialien.

(3) Die Referenzinstitutionen wählen die Ringversuchsproben/-materialien aus und prüfen deren Eignung.
Die Eignung der ausgewählten Ringversuchsproben/-materialien für diejenigen Messgrößen/Untersuchungen, deren Bewertung auf der Basis von Referenzmethodenwerten erfolgt, muss vor dem Einsatz in Ringversuchen unter Routinebedingungen mit Routineverfahren geprüft werden.

(3.1) Spezifische Vorgaben für den Abschnitt B 1
Die Referenzinstitutionen betreiben eigene Kalibrierlaboratorien für die Bestimmung der Referenzmethodenwerte von Ringversuchsproben für die externe Qualitätssicherung, sofern diese in den Tabellen des Richtlinienteils B 1 gefordert sind. In Ausnahmefällen können geeignete Kalibrierlaboratorien beauftragt werden. Die Eignung der Kalibrierlaboratorien gilt als nachgewiesen, wenn eine Akkreditierung nach DIN EN ISO/IEC 17025 und nach DIN EN ISO 15195 als Kalibrierlaboratorium sowie eine Listung bei Joint Committee for Traceability in Laboratory Medicine (JCTLM) mit mindestens 20 Einträgen aus den Tabellen des Abschnitts B 1 vorliegen. 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.

(4) Die Referenzinstitutionen lassen bei jedem Ringversuch von jedem Teilnehmer mindestens zwei

Ringversuchsproben/-materialien untersuchen. In der Regel werden Ringversuchsproben/-materialien mit unterschiedlichen Zielvorgaben versendet.

(5) Die Referenzinstitutionen stellen bereit oder versenden an jeden Ringversuchsteilnehmer die Ringversuchsproben/-materialien mit Hinweisen zum Umgang mit den Ringversuchsproben/-materialien, ggf. mit klinischen Angaben und zur Übermittlung der Mess-/Untersuchungsergebnisse.

(6) Von den Referenzinstitutionen werden nur Mess-/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 Mess-/Untersuchungsergebnisse mit den Zielvorgaben übereinstimmen. Darüber hinaus ist für alle Messgrößen/Untersuchungen, mit denen an einem Ringversuch teilgenommen wurde, eine Teilnahmebescheinigung auszustellen. Zertifikat und Teilnahmebescheinigung sollen spätestens acht Wochen nach dem Datum des Einsendeschlusses des Ringversuchs an die Teilnehmer versandt werden.
Zusätzlich sind dem Ringversuchsteilnehmer mitzuteilen:
   a) Zielvorgaben der Ringversuchsproben/-materialien,
   b) Für quantitative Zielvorgaben und falls erforderlich Lage, Streuungsparameter und Messergebnisse aller Teilnehmer sowie ggf. für das von ihm verwendete Mess-/Untersuchungsverfahren,
   c) Anzahl der Teilnehmer, ggf. differenziert nach Mess-/Untersuchungsverfahren. Die Gültigkeit eines Zertifikats beträgt sechs Monate oder das Doppelte des in den Tabellen angegebenen Zeitintervalls.

(8) Stellt die Referenzinstitution fest, dass Teilnehmer bei einer Messung/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 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 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 Messungen/Untersuchungen fest, welche Zielvorgabe anzuwenden ist, wie Zielwerte ermittelt werden, und gibt diese bekannt. Soweit möglich, sind Referenzmessverfahren zur Ermittlung von Zielwerten in Ringversuchsproben anzuwenden.

(2) Die Festlegung der Versuchspläne für die Ermittlung von Zielvorgaben der Ringversuchsproben/-materialien, die Beauftragung der Referenz- bzw. Sollwertlaboratorien, die Auswertung der Ergebnisse und deren Zusammenfassung zu einer Zielvorgabe erfolgen durch die Referenzinstitutionen.

(3) Die Referenzinstitutionen müssen die Dokumentation über die Ermittlung der Zielvorgaben über einen Zeitraum von mindestens fünf Jahren ab dem Zeitpunkt der Verwendung bei den Ringversuchen aufbewahren.

Spezifische Vorgaben für den Abschnitt B 1

### 2.1 Ermittlung von Referenzmethodenwerten

(1) Der Referenzmethodenwert für eine Messgröße wird von einem von der Referenzinstitution beauftragten Kalibrierlabor 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 Ringversuchsproben) zulässig.

### 2.2 Ermittlung von Sollwerten

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

## 3 Bewertung der Ringversuchsergebnisse

(1) Die Bewertung erfolgt anhand von Zielvorgaben. Die Bewertungskriterien sind, soweit nicht in den Tabellen festgeschrieben, von den Referenzinstitutionen den Teilnehmern mitzuteilen.

(2) Weisen das Gesamtkollektiv oder verfahrensabhängige Teilkollektive der Teilnehmerergebnisse eine wesentliche, d. h. die Bestehensquote beeinflussende Abweichung zur Zielvorgabe 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 Erweiterung der Bestehensgrenzen oder eine Änderung der Zielvorgaben eine sachgerechte Ergebnisbewertung erlaubt.
Sie entscheiden, ob die Ergebnisbewertung nach der Zielvorgabe oder den modifizierten Bewertungsgrenzen erfolgt, oder ob der Ringversuch für diese Messgröße/Untersuchung zu wiederholen ist. Das Vorgehen ist zu begründen und zu dokumentieren. Die Ringversuchsteilnehmer und die Fachgruppe bei der Bundesärztekammer nach den Teilen B 1 bis B 5 sind zu informieren. Die Referenzinstitutionen berichten jährlich der Bundesärztekammer über ihre Tätigkeit im vorausgegangenen Kalenderjahr.

## F Übergangsregelung

Die mit der Überarbeitung dieser Richtlinie neu gefassten Anforderungen sind spätestens zwei Jahre nach Bekanntgabe im Deutschen Ärzteblatt (Inkrafttreten) zu erfüllen.

## G Inkrafttreten

Diese am 11.09.2026 beschlossene Richtlinie tritt am Tag nach der Bekanntgabe im Deutschen Ärzteblatt in Kraft.