

Der Vorstand der Bundesärztekammer hat in seiner Sitzung vom 28. August 2009 auf Empfehlung der Ständigen Konferenz der Geschäftsführungen und der Vorsitzenden der Ethik-Kommissionen der Landesärztekammern und unter Befürwortung des Arbeitskreises Medizinischer Ethik-Kommissionen in der Bundesrepublik Deutschland die folgenden Empfehlungen beschlossen:

„Empfehlungen zur Bewertung der Qualifikation von Prüfern und Geeignetheit von Prüfstellen durch Ethik-Kommissionen bei klinischen Prüfungen nach dem AMG“

1. Vorbemerkung¹

Mit dem Inkrafttreten der 12. Novelle des Arzneimittelgesetzes (AMG) und der Verordnung über die Anwendung der Guten Klinischen Praxis bei der Durchführung von klinischen Prüfungen mit Arzneimitteln zur Anwendung am Menschen (GCP-V) im Jahr 2004 hat sich die Arbeit der Ethik-Kommissionen grundlegend verändert. Die Ethik-Kommissionen haben die Qualifikation der Prüfer und die Geeignetheit der Prüfstellen in ihrem Zuständigkeitsbereich zu prüfen und zu bewerten.

Da weder die „Qualifikation der Prüfer“ noch die „Geeignetheit der Prüfstellen“ näher gesetzlich bestimmt wurden, besteht ein Konkretisierungsbedarf für die praktische Arbeit der Ethik-Kommissionen. Vor diesem Hintergrund wurden die nachfolgenden Empfehlungen erarbeitet. Sie sollen dazu beitragen, den bestmöglichen Schutz der betroffenen Personen (Studienteilnehmer) zu gewährleisten. Darüber hinaus sollen einheitliche Qualitätsstandards etabliert und die diesbezüglichen Verfahrensweisen der Ethik-Kommissionen harmonisiert werden. Insofern dient die Tätigkeit der Ethik-Kommissionen auch dem Schutz der beteiligten Ärzte.

2. Rechtlicher Hintergrund und Begriffsbestimmungen

Die Grundanforderungen für klinische Prüfungen sind in Umsetzung der Richtlinie 2001/20/EG im AMG und in der GCP-V geregelt. So legt § 40 Abs. 1 AMG fest, dass der Prüfer „die Anforderungen der guten klinischen Praxis nach Maßgabe des Artikels 1 Abs. 3 der Richtlinie 2001/20/EG einzuhalten hat“. Damit wird auf ICH-Topic E6 (R 1) der European Medicines Agency (EMA), die sogenannte *Note for Guidance on Good Clinical Practice* (CPMP/ICH/135/95), oft auch als ICH-GCP bezeichnet, Bezug genommen.

2.1 Ethik-Kommission

Nach § 3 Abs. 2c GCP-V ist die Ethik-Kommission ein unabhängiges Gremium aus im Gesundheitswesen und in nichtmedizinischen Bereichen tätigen Personen, dessen Aufgabe es ist, den Schutz der Rechte, die Sicherheit und das Wohlergehen von betroffenen Personen im Sinne des Abs. 2a zu sichern und diesbezüglich Vertrauen der Öffentlichkeit zu schaffen, indem es unter anderem zu dem Prüfplan, der Eignung der Prüfer und der Angemessenheit der Einrichtungen sowie zu den Metho-

den, die zur Unterrichtung der betroffenen Personen und zur Erlangung ihrer Einwilligung nach Aufklärung benutzt werden und zu dem dabei verwendeten Informationsmaterial, Stellung nimmt.

2.2 Prüfer

Nach § 4 Abs. 25 AMG ist der **Prüfer** in der Regel ein für die Durchführung der klinischen Prüfung beim Menschen in einer Prüfstelle verantwortlicher Arzt oder in begründeten Ausnahmefällen eine andere Person, deren Beruf aufgrund seiner wissenschaftlichen Anforderungen und der seine Ausübung voraussetzenden Erfahrungen in der Patientenbetreuung für die Durchführung von Forschungen am Menschen qualifiziert. Wird eine Prüfung in einer Prüfstelle von mehreren Prüfern vorgenommen, so ist der verantwortliche Leiter der Gruppe der **Hauptprüfer**. Wird eine Prüfung in mehreren Prüfstellen durchgeführt, wird vom Sponsor ein Prüfer als **Leiter der klinischen Prüfung** benannt.

Zum Begriff „Prüfer“ (Investigator) führt die ICH-GCP unter Punkt 1.34 aus: „Eine Person, die für die Durchführung einer klinischen Prüfung an einem Prüfzentrum verantwortlich ist. Wenn eine klinische Prüfung von einer Gruppe von Einzelpersonen an einem Prüfzentrum durchgeführt wird, ist der Prüfer der verantwortliche Leiter dieser Gruppe und kann als verantwortlicher Prüfer (Principal Investigator) bezeichnet werden.“

Zum Begriff „**Zweitprüfer**“ (Sub-Investigator) legt die ICH-GCP unter Punkt 1.56 fest: „Jedes Mitglied eines klinischen Prüfungsteams, das vom Prüfer an einem Prüfzentrum benannt und überwacht wird und wesentliche prüfungsbezogene Maßnahmen durchführt und/oder prüfungsrelevante Entscheidungen trifft.“ Der Begriff „Zweitprüfer/Sub-Investigator“ ist im AMG oder in der GCP-V nicht vorgesehen. Deshalb muss aus den der Ethik-Kommission vorgelegten Unterlagen eindeutig hervorgehen, ob es sich bei den aufgeführten Ärzten um Prüfer im Sinne von § 4 Abs. 25 AMG handelt.

2.3 Klinische Prüfung

Nach § 4 Abs. 23 AMG ist die klinische Prüfung „jede am Menschen durchgeführte Untersuchung, die dazu bestimmt ist, klinische oder pharmakologische Wirkungen von Arzneimitteln zu erforschen oder nachzuweisen oder Nebenwirkungen festzustellen oder die Resorption, die Verteilung, den Stoffwechsel oder die Ausscheidung zu untersuchen, mit dem Ziel, sich von der

¹ Mit den in diesen Empfehlungen verwendeten Personen- und Tätigkeitsbezeichnungen sind, auch wenn sie aus Gründen der besseren Lesbarkeit nur in einer Form auftreten, gleichwertig beide Geschlechter gemeint.

Unbedenklichkeit oder Wirksamkeit der Arzneimittel zu überzeugen. Satz 1 gilt nicht für eine Untersuchung, die eine nichtinterventionelle Prüfung ist. Nichtinterventionelle Prüfung ist eine Untersuchung, in deren Rahmen Erkenntnisse aus der Behandlung von Personen mit Arzneimitteln gemäß den in der Zulassung festgelegten Angaben für seine Anwendung anhand epidemiologischer Methoden analysiert werden; dabei folgt die Behandlung einschließlich der Diagnose und Überwachung nicht einem vorab festgelegten Prüfplan, sondern ausschließlich der ärztlichen Praxis.“

3. Aufgaben des Prüfers

Die ärztliche und ethische Verantwortung des **Prüfers** bestimmt maßgeblich die Anforderungen an seine Qualifikation. Folgende Aufgaben werden in diesem Kontext insbesondere als wesentlich erachtet:

- Aufklärung über Wesen, Bedeutung, Risiken und Tragweite der klinischen Prüfung und Einholung der Einwilligung nach Aufklärung.²
- Überprüfung/Beurteilung der Ein-, Ausschluss- und Abbruchkriterien und diesbezügliche Entscheidung.
- Beurteilung von unerwünschten Ereignissen/Arzneimittelwirkungen und Meldung an den Sponsor.
- Entscheidung/Beurteilung möglicher Konsequenzen bei/nach Entblindung.
- Entscheidung über diagnostische und therapeutische Maßnahmen einschließlich einer Änderung der Therapie, z. B. am Studienende.

Der **Hauptprüfer** ist der verantwortliche Leiter der Gruppe der Prüfer an einer Prüfstelle, Ansprechpartner nach innen und außen und hat koordinierende Aufgaben wahrzunehmen.

4. Ärztliche Prüfer

4.1 Anforderungen an die Qualifikation eines ärztlichen Prüfers

Eine allgemeingültige, studienunabhängige Bestätigung der Qualifikation eines Prüfers ist nicht möglich, da Qualifikation und Geeignetheit stets im Kontext der jeweiligen klinischen Prüfung und des Anforderungsprofils des Prüfplans zu beurteilen sind. Daraus folgt auch, dass je nach Risikoprofil der Studie (z. B. frühe Phase der klinischen Prüfung, Kenntnisstand über die Prüfmedikation [zugelassen, nicht zugelassen]) und Vulnerabilität der Studienpopulation (Nichteinwilligungsfähige, Minderjährige, Hochrisikopatienten etc.) und je nach Verantwortung (z. B. Leitung der klinischen Prüfung) abgestufte Qualitätsanforderungen möglich sind. Weder das AMG noch die GCP-V enthalten inhaltliche Vorgaben zu der Qualifikation des Prüfers und zu seiner Zuverlässigkeit (Ausnahme s. Punkt 4.1.3).

4.1.1

Die Voraussetzung „Arzt“ wird durch die Approbation oder ggf. durch die Erlaubnis nach § 10 Bundesärzteordnung (BÄO) nachgewiesen.

4.1.2

Die ICH-GCP besagt unter Punkt 4.1.1: „Ein Prüfer sollte durch seine Aus- und Weiterbildung sowie berufliche Erfahrung ent-

sprechend qualifiziert sein, um die Verantwortung für die Durchführung der jeweiligen klinischen Prüfung zu übernehmen. Er sollte alle Qualifikationen, die durch die gesetzlichen Bestimmungen gefordert werden, vorweisen und sie anhand eines aktuellen Lebenslaufes und/oder anderer relevanter Unterlagen, die [...] von der Ethik-Kommission gefordert werden, nachweisen“ (s. auch GCP-V § 7 Abs. 3 Nr. 6). Darüber hinaus wird in der ICH-GCP unter Punkt 4.1.3 festgelegt, dass ein Prüfer die gesetzlichen und rechtlichen Bestimmungen wie auch die Prinzipien der GCP zu kennen und zu beachten hat.

4.1.3

Sofern ein Prüfer die Leitung einer klinischen Prüfung übernimmt, sind mindestens zwei Jahre Erfahrung in der Durchführung klinischer Prüfungen mit Arzneimitteln nachzuweisen. Dieser Nachweis ist bei monozentrischen klinischen Prüfungen vom jeweiligen Prüfer oder Hauptprüfer und bei multizentrischen klinischen Prüfungen vom Leiter der klinischen Prüfung vorzulegen (§ 40 Abs. 1 Nr. 5 AMG).

Für die Ethik-Kommissionen muss nachvollziehbar sein, wie die mindestens zweijährige Erfahrung in der Durchführung klinischer Prüfungen erworben wurde.

4.1.4

Um die Patientensicherheit und ärztliche Standards einschließlich der erforderlichen Sorgfalt zu gewährleisten, soll ein Prüfer der Ethik-Kommission darlegen, dass er ausreichend Zeit hat, um die klinische Prüfung ordnungsgemäß durchzuführen und abzuschließen (ICH-GCP 4.2.2).

4.1.5

Der Prüfer ist mit dem Prüfplan vertraut. Die Einhaltung des Prüfplans bestätigt der Prüfer üblicherweise durch Unterzeichnung des Prüfarztvertrags (ICH-GCP 4.5.1).

4.1.6

Nach § 40 Abs. 1 Satz 3 Nr. 7 AMG darf die klinische Prüfung eines Arzneimittels bei Menschen nur durchgeführt werden, wenn und solange jeder Prüfer durch einen für die pharmakologisch-toxikologische Prüfung verantwortlichen Wissenschaftler über deren Ergebnisse und die voraussichtlich mit der klinischen Prüfung verbundenen Risiken informiert worden ist. Allgemein heißt es unter Punkt 4.1.2 der ICH-GCP, dass der Prüfer mit dem bestimmungsgemäßen Gebrauch der/des Prüfpräparate(s) umfassend vertraut sein sollte.

4.1.7

Die Erfahrung und der Kenntnisstand des Prüfers müssen gewährleisten, dass die im Prüfplan vorgesehenen ärztlichen/medizinischen Maßnahmen (Diagnostik/Therapie/Beratung) nach dem aktuellen medizinischen Standard durchgeführt werden. Besondere Anforderungen an die Qualifikation des Prüfers sind insbesondere bei klinischen Prüfungen mit nicht zugelassenen Arzneimitteln im frühen Entwicklungsstadium (z. B. Erstanwendung oder frühe Phase-2-Studien) sowie bei studienbedingten, risikobehafteten Maßnahmen zu stellen, da in diesen Fällen ein erhöhtes Gefährdungspotenzial vorliegen kann (vgl. ICH-GCP 4.1, 4.2, 4.3 und 5.6). Deswegen kann abhängig vom Prüfplan die Einbeziehung von entsprechend qualifizierten Ärzten (z. B. Fachärzten) erforderlich sein, wenn dies für die Patienten

² § 40 Abs. 2 AMG normiert: „Die betroffene Person ist durch einen Prüfer, der Arzt [...] ist, über Wesen, Bedeutung, Risiken und Tragweite [...] aufzuklären, [...]. Der betroffenen Person ist ferner Gelegenheit zu einem Beratungsgespräch mit einem Prüfer über die sonstigen Bedingungen der Durchführung der klinischen Prüfung zu geben.“

tensicherheit notwendig ist. Entsprechend sieht die ICH-GCP unter Punkt 5.6.1 vor, dass der Sponsor begründen soll, warum er den Prüfer für die Durchführung der klinischen Prüfung ausgewählt hat.

4.1.8

Besondere Anforderungen sind auch bei klinischen Prüfung mit Minderjährigen (§ 40 Abs. 4 Nr. 3 AMG) sowie einwilligungsunfähigen Personen zu beachten. Der Prüfer muss im Umgang mit dieser Personengruppe erfahren und befähigt sein, den mutmaßlichen Willen zu erkennen und die Aufklärung gemäß dem jeweiligen Entwicklungsstand vorzunehmen. Ferner muss er in der Lage sein, Belastungsgrad und Risikoschwelle ständig zu prüfen (§ 40 Abs. 4 Nr. 4 und § 41 Abs. 2 Nr. 2d AMG).

4.1.9

Bei Probanden/Patienten mit unzureichenden Deutschkenntnissen ist durch den Prüfer sicherzustellen, dass der Proband/Patient in seiner Muttersprache oder einer Sprache, die er fließend spricht, qualifiziert über Wesen, Bedeutung, Risiken und Tragweite der Studie informiert wird. Dazu sind, soweit erforderlich, Angaben zu machen.

4.2 Empfehlungen zur Bewertung der Qualifikation des Prüfers

Die Ethik-Kommission bewertet die Qualifikation des Prüfers auf der Basis der vorgelegten Unterlagen gemäß den oben beschriebenen Anforderungen.

Ein Prüfer kann zustimmend bewertet werden, wenn der Ethik-Kommission angemessene Nachweise zu folgenden Aspekten vorliegen:

- zur fachlichen Qualifikation (studienbezogen),
- zu seiner Qualifikation als Prüfer (AMG/GCP-V/ICH-GCP),
- zu finanziellen und vertraglichen Gesichtspunkten.

4.2.1 Zur fachlichen Qualifikation

Die Ethik-Kommission prüft die fachliche Qualifikation des Prüfers auf Grundlage des jeweiligen Prüfplans sowie der vom Sponsor dargestellten Nutzen-Risiko-Bewertung und des vorgegebenen Anforderungsprofils und bewertet diese. Das vom Sponsor vorgegebene Anforderungsprofil an den Prüfer sollte Gegenstand der Beratung durch die zuständige Ethik-Kommission sein (ICH-GCP 5.6.1).

4.2.2 Zur Qualifikation als Prüfer (AMG/GCP-V/ICH-GCP)

Der Nachweis hat aus dem Lebenslauf oder anderen geeigneten Qualifikationsnachweisen nach § 7 Abs. 3 Nr. 6 GCP-V hervorzugehen. Aus dieser Regelung ergibt sich, dass folgende Angaben notwendig sind:

- beruflicher Werdegang,
- Teilnahme an klinischen Prüfungen (z. B. EudraCT, EK-Bearbeitungsnummer),
- Teilnahme an einschlägigen Fortbildungen/Prüferschulungen.
- Nachweis sonstiger Tätigkeiten, die einschlägige Erfahrungen vermitteln.

War ein Arzt noch nicht als Prüfer im Sinne von § 4 Abs. 25 AMG tätig, sollte er an einer angemessenen Prüferschulung/Fortbildung teilgenommen haben, in der die ethischen und rechtlichen Grundlagen sowie Kenntnisse und Fertigkeiten in der

Durchführung von klinischen Prüfungen vermittelt worden sind.

Wer im Bereich der klinischen Prüfung ärztlich tätig ist, hat sich kontinuierlich fortzubilden.

4.2.3 Zu finanziellen und vertraglichen Gesichtspunkten

Die Ethik-Kommission bewertet im Rahmen der Qualifikation auch die Unabhängigkeit des Prüfers (§ 7 Abs. 3 Nrn. 5, 7, 14 und 16 GCP-V).

5. Die Prüfstelle

5.1 Anforderungen an die Geeignetheit einer Prüfstelle

Eine allgemeingültige, studienunabhängige Bestätigung der Geeignetheit einer Prüfstelle ist nicht möglich, da diese stets im Kontext der jeweiligen klinischen Prüfung und des Anforderungsprofils des Prüfplans zu beurteilen ist. Weder das AMG noch die GCP-V enthalten eine Legaldefinition der Prüfstelle sowie inhaltliche Vorgaben zu deren Geeignetheit.

5.1.1

Der Prüfplan kann durch den Prüfer in seiner Prüfstelle (einschließlich kooperierender Einrichtungen) realisiert werden. Die kooperierende(n) Einrichtung(en) ist/sind unter Darlegung der Verantwortlichkeiten für die prüfungsbezogenen Maßnahmen anzugeben. Ausreichend qualifiziertes Personal, bestehend aus Prüfern, ärztlichem und nichtärztlichem Personal ist nachzuweisen, um organisatorisch den Anforderungen der klinischen Prüfung Rechnung tragen zu können (ICH-GCP 4.2.3 und 4.2.4). In Abhängigkeit vom Prüfplan muss eine Vertretung des Prüfers sichergestellt sein.

5.1.2

§ 7 Abs. 3 Nr. 8 verlangt Angaben zur Eignung der Prüfstelle, insbesondere zur Angemessenheit der dort vorhandenen Mittel und Einrichtungen sowie zur Durchführung der klinischen Prüfung zur Verfügung stehenden Personals und zu Erfahrungen in der Durchführung ähnlicher klinischer Prüfungen. Zudem sind für die Prüfstelle nach Punkt 4.1. ICH-GCP die Verantwortlichkeiten detailliert festzulegen (z. B. Delegationsliste). Für die Prüfstelle sind nach Punkt 4.1. ICH-GCP die Verantwortlichkeiten detailliert festzulegen (z. B. Delegationsliste).

5.1.3

Eine angemessene Infrastruktur ist nachzuweisen, d. h. die apparative und räumliche Ausstattung ermöglicht in jedem Einzelfall die Durchführung der klinischen Prüfung nach den Regeln der ärztlichen Kunst (ICH-GCP 4.2.3). Sofern in einer Prüfstelle diese Ausstattung nicht vollständig vorhanden ist, ist darzulegen, wie die im Prüfplan vorgesehene Diagnostik oder Behandlung sichergestellt wird. Die besonderen Bedingungen bei First-in-human-Studien (s. 4.4.3 der einschlägigen Empfehlungen³) sind zu beachten. Die Bewertung der Infrastruktur erfordert auch Angaben zur Dokumentation und Archivierung aller Studienunterlagen. Angaben zur hinreichenden Notfallversorgung sind vorzulegen.

5.1.4

Eine ausreichende Anzahl von potenziellen Studienteilnehmern muss gewährleistet sein (vgl. ICH-GCP 4.2.1). In diesem Zusam-

³ Guideline on Strategies to Identify and Mitigate Risks for First-in-human Clinical trials with Investigational Medicinal Products, 2007

menhang sind Angaben zur Anzahl von parallel laufenden klinischen Prüfungen unter Angabe der Anzahl der Studienteilnehmer zu berücksichtigen, ebenso Angaben zu gleichzeitig laufenden Studien mit überlappender Rekrutierung.

5.1.5

In Einzelfällen ist für die Bewertung der Eignung der Prüfstelle die Einbindung der für die Weiterbehandlung des Patienten zuständigen Versorgungsstrukturen (z. B. Hausarzt) zu berücksichtigen (vgl. ICH-GCP 4.3.3).

5.2 Empfehlungen zur Bewertung der Prüfstelle

Die Ethik-Kommission bewertet die Geeignetheit der Prüfstelle auf der Basis der vorgelegten Unterlagen gemäß den oben beschriebenen Anforderungen.

Sofern die Ethik-Kommission Kenntnis über Missstände (z. B. Verstöße gegen GCP) erlangt, hat sie auch diese in ihre Bewertung einzubeziehen.

Eine Prüfstelle kann zustimmend bewertet werden, wenn der Ethik-Kommission Angaben zu folgenden Aspekten vorliegen:

- angemessene Patientenzahl,
- angemessene Infrastruktur,
- ausreichend Personal.

Diese Angaben bewertet die Ethik-Kommission für jede einzelne Studie.

Bei parallel laufenden klinischen Studien bewertet die Ethik-Kommission im Einzelfall die Begründung zur Durchführung von gleichzeitig laufenden Studien mit überlappender Rekrutierung.

[Hinweis: Die Empfehlungen sind abrufbar unter www.bundes.aerztekammer./empfpfuef.de]

Korrespondenzanschrift:

Bundesärztekammer
Dezernat VI
Herbert-Lewin-Platz 1
10623 Berlin

Richtlinie der Bundesärztekammer zur Qualitätssicherung laboratoriumsmedizinischer Untersuchungen

(Deutsches Ärzteblatt, Jg 105, Heft 7, 15. Februar 2008, Seiten A 341 bis A 355)

1) In den Definitionen der o. g. Richtlinie, ist unter den beiden Erläuterungen für „Messabweichung“ nicht durchgängig das korrekte Zeichen (x , nicht χ [chi]) für den Einzelwert bzw. arithmetischen Mittelwert verwendet. Korrekt muss es heißen:

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

- Δ 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

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

mit

- s empirische Standardabweichung der Stichprobe
- δ systematische Messabweichung

Der relative quadratische Mittelwert der Messabweichung ergibt sich durch Division von Δ durch den Zielwert x_0 .

Messabweichung, systematische (Unrichtigkeit)

Mittelwert, der sich aus einer unbegrenzten Anzahl von Wiederholungsmessungen derselben Messgröße ergeben würde, minus einen wahren Wert der Messgröße. Die systematische Messabweichung δ 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 δ durch den Zielwert x_0 .

2) In der Definition „Standardabweichung, empirische“ muss es entsprechend am Ende der Definition \bar{x} heißen.

3) Die Aufzählung im Teil A, Abschnitt 7.1.1, Absatz (6) muss korrekt hinter „Prozesse:“ bereits beginnen mit
a) Verfahren entsprechend dem Dokument für die Gewinnung des Untersuchungsmaterials

mit der Konsequenz, dass die übrigen Aufzählungen entsprechend angepasst werden.

4) Im Teil B1 Abschnitt 2.1.3 Absatz (4) ist der Bezug grammatikalisch missverständlich formuliert. Korrekt muss es im zweiten Satz heißen:

Anstelle der maximal zulässigen Abweichung in Tabelle B 1 a bis c, Spalte 3, gilt das gemäß 2.1.4 selbst ermittelte laboratoriumsinterne Δ_{\max} .

5) In der Tabelle B 1a muss

- es bei der Messgröße AFP, lfd Nr. 5, in der Spalte 4 bei der Einheitenangabe korrekt IU/l heißen,