



Bundesärztekammer

Arbeitsgemeinschaft der deutschen Ärztekammern

Richtlinie der Bundesärztekammer zur Qualitätssicherung laboratoriumsmedizinischer Untersuchungen

Gemäß Beschluss des Vorstands der Bundesärztekammer vom 23.11.2007, veröffentlicht im Deutschen Ärzteblatt, Jg. 105, Heft 7, 15. Februar 2008, Seite A 341 - 355

zuletzt geändert/ergänzt durch Beschluss des Vorstands
der Bundesärztekammer vom 14.12.2012,
veröffentlicht im Deutschen Ärzteblatt Jg.110, Heft 12, 22.03.2013, Seite A 575-582

INHALTSVERZEICHNIS

A	GRUNDLEGENDE ANFORDERUNGEN AN DIE QUALITÄTSSICHERUNG LABORATORIUMSMEDIZINISCHER UNTERSUCHUNGEN.....	5
1	Geltungsbereich	5
2	Ziel.....	5
3	Begriffsbestimmungen	5
4	Struktur	11
4.1	Identifikation.....	11
4.2	Organisation	11
5	Ressourcen	11
5.1	Leitung	11
5.2	Personal.....	11
5.3	Räume und Umgebungsbedingungen.....	11
5.4	Ausrüstung.....	12
6	Laboratoriumsmedizinische Untersuchungen	12
6.1	Präanalytik	12
6.2	Verfahren für die Durchführung von laboratoriumsmedizinischen Untersuchungen.....	14
6.3	Postanalytik	15
7	Qualitätsmanagementsystem.....	16
7.1	Qualitätsmanagementhandbuch	16
7.2	Dokumentenlenkung.....	17
7.3	Klärung von Beschwerden.....	17
7.4	Untersuchungen in Fremdlaboratorien.....	17
7.5	Fehlerhafte Untersuchungsergebnisse	17
8	Interne und externe Qualitätssicherung	18
B	SPEZIELLE TEILE.....	19
B 1	Quantitative laboratoriumsmedizinische Untersuchungen	19
1	Grundsätze der Qualitätssicherung	19
2	Durchführung der Qualitätssicherung	19
2.1	Interne Qualitätssicherung.....	19
2.2	Externe Qualitätssicherung (Ringversuche).....	22
Tabellen B 1		23
B 2	Qualitative laboratoriumsmedizinische Untersuchungen.....	30
1	Grundsätze der Qualitätssicherung	30
2	Durchführung der Qualitätssicherung	30
2.1	Interne Qualitätssicherung.....	30
2.2	Externe Qualitätssicherung (Ringversuche).....	32
Tabellen B 2		32
B3	Direkter Nachweis und Charakterisierung von Infektionserregern	35

1 Grundsätze der Qualitätssicherung	35
2 Durchführung der Qualitätssicherung	35
2.1 Interne Qualitätssicherung.....	35
2.2 Externe Qualitätssicherung (Ringversuche).....	38
B 4 Ejakulatuntersuchungen.....	47
1 Grundsätze der Qualitätssicherung	47
2 Durchführung der Qualitätssicherung	47
2.1 Interne Qualitätssicherung.....	47
2.2 Externe Qualitätssicherung (Ringversuche).....	49
B 5 Molekulargenetische und zytogenetische laboratoriumsmedizinische Untersuchungen	50
1 Grundsätze der Qualitätssicherung	50
2 Durchführung der Qualitätssicherung	51
2.1 Interne Qualitätssicherung.....	51
2.2 Externe Qualitätssicherung (Ringversuche).....	53
Tabellen B 5	54
C BEIRAT.....	58
D FACHGRUPPEN.....	59
D 1 Fachgruppe „Quantitative laboratoriumsmedizinische Untersuchungen“	59
D 2 Fachgruppe „Qualitative laboratoriumsmedizinische Untersuchungen“	60
D 3 Fachgruppe "Direkter Nachweis und Charakterisierung von Infektionserregern"	61
D 4 Fachgruppe „Ejakulatuntersuchungen“	62
D 5 Fachgruppe „Molekulargenetische und zytogenetische laboratoriumsmedizinische Untersuchungen“	63
E ALLGEMEINE ANFORDERUNGEN AN REFERENZINSTITUTIONEN, WELCHE DIE RINGVERSUCHE DURCHFÜHREN	64
E 1 Spezielle Anforderungen an Ringversuche bei quantitativen laboratoriumsmedizinischen Untersuchungen.....	65
E 2 Spezielle Anforderungen an Ringversuche bei qualitativen laboratoriumsmedizinischen Untersuchungen	68
E 3 Spezielle Anforderungen an Ringversuche zum laboratoriumsmedizinischen Nachweis und zur Charakterisierung von Infektionserregern	70
Pflichten der Referenzinstitutionen.....	70
E 4 Spezielle Anforderungen an Ringversuche bei Ejakulatuntersuchungen	73
E 5 Spezielle Anforderungen an Ringversuche bei molekulargenetischen und zytogenetischen laboratoriumsmedizinischen Untersuchungen.....	75

F	ÜBERGANGSREGELUNGEN	76
G	INKRAFTTRETEN	76

A Grundlegende Anforderungen an die Qualitätssicherung laboratoriumsmedizinischer Untersuchungen

1 Geltungsbereich

Diese Richtlinie regelt die Qualitätssicherung laboratoriumsmedizinischer Untersuchungen in der Heilkunde.

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

2 Ziel

Das in dieser Richtlinie beschriebene System hat das Ziel, die Qualität laboratoriumsmedizinischer Untersuchungen zu sichern.

Es soll insbesondere gewährleisten:

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

3 Begriffsbestimmungen

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

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

Analyt

Die bei der Analyse zu bestimmende Komponente.

Audit

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

Ausrüstung

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

Befund

Befunde sind ärztlich bewertete Untersuchungsergebnisse.

Bericht

Zusammenfassende Darstellung von Untersuchungsergebnissen.

Dokument

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

Einflussgrößen

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

Fehlergrenzen

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

Fremdlaboratorium

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

Gerät

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

Kontrollzyklus

Ein Kontrollzyklus 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 Kontrollzyklus vorliegen, verlängert sich der Zeitraum um jeweils einen Monat, bis mindestens 15 derartige Ergebnisse vorliegen. Der Gesamtzeitraum darf jedoch drei Monate nicht überschreiten.

Laboratorium, medizinisches

Ein medizinisches Laboratorium im Sinn dieser Richtlinie bedeutet abhängig vom Zusammenhang

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

Leistungsfähigkeit

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

Messabweichung

Die Differenz eines Messergebnisses zum wahren Wert der Messgröße. Zur Schätzung der Messabweichung wird im Rahmen der Qualitätssicherung laboratoriumsmedizinischer

Untersuchungen die Differenz eines Messergebnisses einer Kontrollprobe zum Zielwert dieser Kontrollprobe verwendet.

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

Messabweichung, quadratischer Mittelwert der

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

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

wobei

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 .

Messabweichung, zufällige (Unpräzision)

Die Differenz eines Messergebnisses zum Mittelwert, der sich aus einer unbegrenzten Anzahl von Wiederholungsmessungen derselben Messgröße ergeben würde. Die zufällige

Messabweichung wird geschätzt durch Bildung der Differenz des Wertes der Einzelmessung zum arithmetischen Mittelwert der Messwerte.

Messgenauigkeit

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

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

Messgröße

Spezielle Größe, die Gegenstand einer Messung ist.

Messmethode

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

Messung

Gesamtheit der Tätigkeiten zur Ermittlung eines Größenwertes.

Messverfahren

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

Organisationseinheit

Eine Organisationseinheit ist ein abgegrenzter Bereich (Funktionseinheit) einer medizinischen Einrichtung (z. B. eines Krankenhauses), der durch folgende Kriterien gekennzeichnet ist:

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

Präanalytik

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

- Gewinnung des Untersuchungsmaterials
- Transport und Verwahrung des Untersuchungs- oder Probenmaterials
- Beurteilung des Untersuchungs- oder Probenmaterials
- 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 Unpräzision von Messungen „Standardabweichung“ und „relative Standardabweichung (Variationskoeffizient)“ quantifiziert, die in umgekehrter Beziehung zur Präzision stehen.

Probenmaterial

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

Probenvorbereitung

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

Qualitätspolitik

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

Qualitative Untersuchung

Mit einer qualitativen laboratoriumsmedizinischen Untersuchung wird ein qualitatives Merkmal bestimmt.

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

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

Ordinalmerkmale sind qualitative Merkmale, für deren Werte eine Ordnungsbeziehung besteht (Ordinalskala): z. B. Titerstufe, + bis +++, Angabe eines Wertebereichs, pH-Wert auf Teststreifen.

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

Quantitative Untersuchung

Mit einer quantitativen laboratoriumsmedizinischen Untersuchung wird ein quantitatives Merkmal bestimmt.

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

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

Referenzmessverfahren

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

Referenzmethodenwert

Mit einem Referenzmessverfahren ermittelter Wert.

Richtigkeit

Ausmaß der Übereinstimmung zwischen dem in einem Kontrollzyklus aus den Messergebnissen erhaltenen Mittelwert und dem Zielwert.

Sie wird üblicherweise numerisch durch die systematische Messabweichung quantifiziert, die in umgekehrter Beziehung zur Richtigkeit steht.

Sofortdiagnostik, Patientennahe

Bei der patientennahen Sofortdiagnostik handelt es sich um laboratoriumsmedizinische Untersuchungen, die ohne Probenvorbereitung unmittelbar als Einzelprobenmessungen durchgeführt werden.

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

Sollwert

Ohne Anwendung eines Referenzmessverfahrens ermittelter Zielwert.

Standardabweichung, empirische

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

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

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

Störeinflüsse

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

Unit-use-Reagenzien

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

Untersuchungsmaterial

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

Validierung

Objektiver Nachweis, dass die Anforderungen an das Messverfahren erfüllt werden. Objektive Nachweise können durch Beobachtung, Messung, Test oder mit anderen Mitteln erbracht werden.

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 deklarierte oder von einer Referenzinstitution festgelegte Wert in einer Kontrollprobe.

4 Struktur

4.1 Identifikation

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

4.2 Organisation

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

5 Ressourcen

5.1 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.

5.2 Personal

Laboratoriumsmedizinische Untersuchungen dürfen nur von hierfür nach den gesetzlichen Vorschriften qualifizierten Personen durchgeführt werden.

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

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

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

Die Durchführung vorgeschriebener Einweisungen und Schulungen ist zu dokumentieren.

5.3 Räume und Umgebungsbedingungen

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

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

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

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

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

5.4 Ausrüstung

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

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

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

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

Diese Aufzeichnungen sind zwei Jahre über die Nutzungsdauer hinaus aufzubewahren und müssen zeitnah zugänglich sein.

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

6 Laboratoriumsmedizinische Untersuchungen

6.1 Präanalytik

6.1.1 Dem Einsender von laboratoriumsmedizinischem Untersuchungsmaterial muss ein für seine Belange relevantes Verzeichnis der vom medizinischen Laboratorium angebotenen

laboratoriumsmedizinischen Untersuchungen und das Dokument für die Gewinnung des Untersuchungsmaterials zur Verfügung gestellt werden.

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

6.1.3 Aus der Untersuchungsanforderung des Einsenders muss insbesondere Folgendes hervorgehen:

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

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

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

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

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

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

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

6.1.8 Das medizinische Laboratorium muss bei Eingang des Untersuchungsmaterials prüfen, ob Anhaltspunkte dafür vorliegen, dass für die angeforderten laboratoriumsmedizinischen Untersuchungen eine zeitgerechte Zustellung nicht erfolgt ist oder dass die im Dokument für die Gewinnung des Untersuchungsmaterials festgelegten Bedingungen für die Gewinnung, Behandlung, die Lagerung und den Transport des Untersuchungsmaterials nicht eingehalten wurden. Liegen solche Anhaltspunkte vor, muss das medizinische Laboratorium entscheiden, ob die Untersuchung dennoch durchgeführt oder neues Untersuchungsmaterial angefordert wird. Der Vorgang ist zu dokumentieren.

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

6.2 Verfahren für die Durchführung von laboratoriumsmedizinischen Untersuchungen

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

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

6.2.3 Alle laboratoriumsmedizinischen Untersuchungsverfahren müssen in Verfahrensanweisungen dokumentiert sein. Diese Anweisungen müssen so verfasst sein, dass sie für die Mitarbeiter des medizinischen Laboratoriums verständlich sind. Sie müssen an den Arbeitsplätzen ständig zur Verfügung stehen. Die Gebrauchsanweisungen des Herstellers und gegebenenfalls zusätzliche Hinweise sind Teil der Verfahrensanweisungen.

Eine Verfahrensanweisung muss - soweit zutreffend - Folgendes enthalten:

- (1) die Identifizierung des Dokuments,
- (2) das Prinzip des für die Untersuchung angewandten Verfahrens (Methode),
- (3) die Schritte im Arbeitsablauf,
- (4) das Kalibrationsverfahren, sofern möglich oder verfügbar,
- (5) das Verfahren zur Ergebnisberechnung, sofern möglich oder verfügbar,
- (6) das benötigte Untersuchungsmaterial (einschließlich der Behältnisse und der erforderlichen Zusätze),
- (7) die benötigten Geräte, Reagenzien, Anzuchtmedien, Untersuchungssysteme
- (8) die Spezifikation der Leistungsfähigkeit des Untersuchungsverfahrens,
- (9) die Informationen über die möglichen Interferenzen und Kreuzreaktionen,
- (10) die Referenzbereiche gesunder Probanden,

- (11) das Ziel der laboratoriumsmedizinischen Untersuchung (Indikation),
- (12) die möglichen Ursachen von Ergebnisabweichungen,
- (13) die Vorgehensweise bei auffälligen Ergebnissen,
- (14) die Sicherheitsmaßnahmen und
- (15) die Literaturangaben.

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

6.3 Postanalytik

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

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

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

- (1) das Datum und - soweit erforderlich - die Uhrzeit der Berichtsabgabe,
- (2) die Identifizierung des Patienten,
- (3) den Namen oder eine andere Identifizierung des Einsenders und – falls erforderlich - dessen Anschrift; gegebenenfalls die vom Einsender abweichende Empfängeranschrift für den Bericht,
- (4) die Bezeichnung des medizinischen Laboratoriums,
- (5) das Datum und die Uhrzeit des Eingangs des Untersuchungsmaterials im medizinischen Laboratorium,
- (6) das Datum und die Uhrzeit der Gewinnung des Untersuchungsmaterials, wenn diese Angaben zur Verfügung stehen und für die Interpretation des Untersuchungsergebnisses von Bedeutung sind,
- (7) die Art des Untersuchungsmaterials,
- (8) die Bezeichnung der laboratoriumsmedizinischen Untersuchungen und die angewandten Methoden, wenn 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 beeinflussen kann, ist dies im Bericht anzugeben. Es ist gegebenenfalls darauf hinzuweisen, dass das Ergebnis nur mit Einschränkungen zu verwenden ist.

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

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

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

7 Qualitätsmanagementsystem

7.1 Qualitätsmanagementhandbuch

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

Das Qualitätsmanagementhandbuch muss - soweit zutreffend – folgende Inhalte haben:

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

7.1.2 Ist das medizinische Laboratorium Teil einer Einrichtung, die insgesamt ein Qualitätsmanagementsystem eingerichtet hat, kann auf ein gesondertes Qualitätsmanagementhandbuch für das medizinische Laboratorium dann verzichtet werden,

wenn der entsprechende Abschnitt im Qualitätsmanagementhandbuch der Einrichtung mit den Anforderungen dieser Richtlinie vergleichbar ist. Dies gilt sinngemäß auch für die folgenden Abschnitte 7.2 und 7.3.

7.2 Dokumentenlenkung

Das medizinische Laboratorium muss ein Verfahren zur Lenkung aller zu seiner Qualitätssicherung gehörenden Schriftstücke und Informationen (interne und externe) festlegen, dokumentieren und pflegen. Ein Exemplar jeder Version dieser Dokumente muss für eine spätere Bezugnahme archiviert werden. Die Leitung muss den Zeitraum der Aufbewahrung unter Beachtung rechtlich vorgeschriebener Regelungen festlegen. Es muss ein Verfahren eingeführt sein, das sicherstellt, dass nur die aktuellen Versionen der Dokumente an den jeweiligen Orten zur Benutzung zugänglich sind.

7.3 Klärung von Beschwerden

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

7.4 Untersuchungen in Fremdlaboratorien

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

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

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

7.5 Fehlerhafte Untersuchungsergebnisse

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

Die Leitung muss insbesondere sicherstellen, dass

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

8 Interne und externe Qualitätssicherung

8.1 Die interne Qualitätssicherung im medizinischen Laboratorium erfolgt mit einem Kontrollprobensystem nach dem Stand von Wissenschaft und Technik und den in den Teilen B 1 und folgende dieser Richtlinie vorgeschriebenen Verfahren.

8.2 Die externe Qualitätssicherung im medizinischen Laboratorium erfolgt durch regelmäßige Teilnahme an Ringversuchen gemäß den in den Teilen B 1 und folgende dieser Richtlinie vorgeschriebenen Verfahren.

B Spezielle Teile

B 1 Quantitative laboratoriumsmedizinische Untersuchungen

1 Grundsätze der Qualitätssicherung

- (1) In Teil B 1 sind Mindestanforderungen an die Sicherung der Qualität der Messergebnisse quantitativer laboratoriumsmedizinischer Untersuchungen festgelegt. Diese Mindestanforderungen umfassen die interne und die externe Qualitätssicherung.
- (2) Alle vom medizinischen Laboratorium durchgeführten quantitativen laboratoriumsmedizinischen Untersuchungen unterliegen der internen Qualitätssicherung. Wird eine Messgröße an mehreren Geräten analysiert, so ist die interne Qualitätssicherung an jedem dieser Geräte durchzuführen.
- (3) Zusätzlich unterliegen alle in der Tabelle B 1 a bis c dieses Teils aufgeführten Messgrößen der externen Qualitätssicherung.
- (4) Die Messgrößen in der Tabelle B 1 a bis c sind getrennt nach Art des Untersuchungsmaterials aufgeführt. Kriterien für die Aufnahme einer Messgröße in die Tabelle B 1 a bis c 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 B 1 a bis c richtet sich nach den medizinischen Erfordernissen und dem Stand der Analysetechnik. Die Tabelle B 1 a bis c wird fortgeschrieben.
- (5) Dieser Richtlinienenteil 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 der Kontrollprobeneinzelmessung

- (1) Mit dem Start des Messverfahrens ist eine Kontrollprobeneinzelmessung durchzuführen.
- (2) An den Tagen, an denen mit einem Messverfahren Patientenproben untersucht werden, ist mindestens 2-mal innerhalb von 24 Stunden und spätestens nach 16 Stunden eine Kontrollprobeneinzelmessung durchzuführen.
- (3) 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,
 - d) Reagenzchargenwechsel.
- (4) Die Kontrollproben müssen den zu untersuchenden Patientenproben so ähnlich wie möglich sein. Im selben Messverfahren dürfen Kontroll- und Kalibriermaterial nicht identisch sein.

- (5) Es sind Kontrollproben mit bekannten Zielwerten zu verwenden, welche in den für ärztliche Entscheidungen relevanten Messbereichen liegen.
- (6) 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 erfolgt an Hand der Fehlergrenzen in Tabelle B 1 a bis c, Spalte 3, ansonsten an Hand laboratoriumsinterner Fehlergrenzen oder an den Bereichen der Hersteller der Kontrollproben.
- (2) Überschreitet ein Kontrollprobeneinzelmesswert die Fehlergrenze, ist das Messverfahren zunächst für weitere Messungen von Patientenprobenmaterial 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 eines Kontrollzyklus

- (1) Aus den Ergebnissen aller Kontrollprobeneinzelmessungen, die zur Freigabe des Messverfahrens oder der Patientenergebnisse geführt haben, ist nach Beendigung eines Kontrollzyklus unverzüglich der relative quadratische Mittelwert der Messabweichung zu errechnen.
- (2) Überschreitet der relative quadratische Mittelwert der Messabweichung für eine Kontrollprobe den in Tabelle B 1 a bis c, Spalte 3, angegebenen Wert, ist das Untersuchungsverfahren für Messungen von Patientenprobenmaterial zu sperren. Das Messverfahren darf erst dann zur Messung wieder freigegeben werden, wenn die Funktionsfähigkeit des Verfahrens durch geeignete Maßnahmen festgestellt wurde. Der gesamte Vorgang ist zu dokumentieren.
- (3) Wird der in Tabelle B 1 a bis c, Spalte 3, angegebene Wert im folgenden Kontrollzyklus 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 MPSV § 2 erfüllt ist.
- (4) Für Analyte, die nicht in Tabelle B 1 a bis c aufgeführt sind, gilt Absatz (2) analog. Anstelle der maximal zulässigen Abweichung in Tabelle B 1 a bis c, Spalte 3 gilt das gemäß 2.1.4 selbst ermittelte laboratoriumsinterne Δ_{\max} . Das Messverfahren darf erst dann zur Messung wieder freigegeben werden, wenn die Funktionsfähigkeit des Verfahrens durch geeignete Maßnahmen festgestellt wurde. Der gesamte Vorgang ist zu dokumentieren.

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

- (1) Zur Ermittlung der laboratoriumsinternen Fehlergrenzen für die Kontrollprobeneinzelmessung von Messgrößen, die nicht in Tabelle B 1 a bis c aufgeführt sind, wird für jede eingesetzte Kontrollprobe ein Kontrollprobenmesswert pro Tag von mindestens 15 Tagen und längstens einem Kontrollzyklus 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 Δ_{\max} . Die Berechnung von Δ_{\max} erfolgt nach folgender Formel:

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

wobei

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

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

δ_{ep} , systematische Messabweichung der zur Berechnung herangezogenen Kontrollprobenmessungen in der Ermittlungsperiode (ep)

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

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

- (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 1, 2 und 3 Buchstabe a) sind nicht zu beachten, wenn benutzungstäglich elektronische/physikalische Standards angewandt werden und so oder durch andere integrierte Prüfung der Gerätefunktion verhindert wird, dass fehlerhafte Messergebnisse ausgegeben werden können. In diesen Fällen ist mindestens einmal wöchentlich eine Kontrollprobeneinzelmessung durchzuführen, sofern in dieser Kalenderwoche mit diesem Verfahren Patientenproben untersucht werden.
Bei Geräten, die keine elektronischen/physikalischen Standards verwenden und so oder durch andere integrierte Prüfung der Gerätefunktion nicht verhindern, dass fehlerhafte Messergebnisse ausgegeben werden, entfallen lediglich die Regelungen nach 2.1.1 Absätze 1 und 3 Buchstabe a).
- (3) Die Bewertung der Kontrollprobeneinzelmessungen und die daraus zu ziehenden Konsequenzen erfolgen gemäß 2.1.2 Absatz 2.
Für Analyte, die nicht in Tabelle B 1 a bis c aufgeführt sind, gilt Satz 1 entsprechend. Als Fehlergrenzen gelten die vom Hersteller der Kontrollproben angegebenen Bereiche.

- (4) Errechnen und Bewerten des quadratischen Mittelwertes der Messabweichung gemäß 2.1.3 entfallen, ebenso die grafische Darstellung nach 2.1.7 Absatz 3.

2.1.6 Messgrößen mit geringen Analysenfrequenzen

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

2.1.7 Dokumentation

- (1) Alle Ergebnisse der internen Qualitätssicherung sind nach Analyten und Art des Probenmaterials unter Berücksichtigung des Messverfahrens und des Messplatzes geordnet zu dokumentieren. Auf Anforderung der mit der Prüfung der Einhaltung dieser Richtlinie beauftragten zuständigen Stelle ist die Dokumentation vorzulegen.
- (2) Die Dokumentation muss enthalten
- a) Bezeichnung des medizinischen Laboratoriums
 - b) Bezeichnung des Messplatzes
 - c) Datum und Uhrzeit der Messung
 - d) Analyt, Probenmaterial, Einheit
 - e) Messmethode
 - f) Kontrollprobenmesswert
 - g) Zielwert der Kontrollprobe
 - h) die relative oder die absolute Abweichung vom Zielwert und die Bewertung gemäß Tabelle B 1 a bis c Spalte 3, bzw. an den 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
 - l) Name / Namenszeichen oder Unterschrift des Untersuchers
- (3) Zusätzlich sollen die Kontrollprobenmesswerte grafisch dargestellt werden.
- (4) Alle Messergebnisse der Qualitätssicherung sind 5 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 für jede in Tabelle B 1 a bis c genannte Messgröße ist Pflicht, sofern das medizinische Laboratorium diese Untersuchung bereithält.
- (2) Der Ringversuchsteilnehmer führt die Analysen der Ringversuchsproben unter Routinebedingungen durch und übermittelt die Messergebnisse, und die von der Referenzinstitution benötigten Informationen. Mit der Übermittlung der Ergebnisse bestätigt der Teilnehmer, dass die Analysen gemäß dieser Richtlinie in seinen Räumen und unter seiner Verantwortung durchgeführt worden sind.

- (3) Die Verpflichtung nach Absatz 1 gilt nicht für Untersuchungen mit Unit-use-Reagenzien im Rahmen der patientennahen Sofortdiagnostik
- a) in Praxen niedergelassener Ärzte sowie bei medizinischen Diensten ohne Zentrallabor,
 - b) in Krankenhäusern, wenn das Zentrallabor die Verantwortung für die Durchführung der internen Qualitätssicherung trägt und die Messgröße auch selbst bestimmt.
- (4) Erhält ein Teilnehmer für eine Messgröße kein Zertifikat, weil eines seiner Messergebnisse die zulässige Abweichung nach Tabelle B 1 a bis c, Spalte 5, überschritten hat, so ist er verpflichtet, die Ursachen zu klären und - soweit in seiner Verantwortung möglich - zu beseitigen. Der gesamte Vorgang ist zu dokumentieren.

Tabellen B 1

Erläuterungen zu nachfolgenden Tabellen B 1 a bis c

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

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

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

RMW = Referenzmethodenwert

SW = Messmethodenspezifischer Sollwert.

Tabelle B 1 a

Analyte in Plasma /Serum /Vollblut

1 lfd. Nr.	2 Analyt	3 Zulässige relative Abweichung des Einzelwertes bzw. des relativen quadratischen Mittelwertes	4 Gültigkeitsbereich der Spalten 3 und 5			5 Zulässige relative Abweichung beim Ringversuch	6 Zielwertart beim Ringversuch
			von	bis	Einheit		
1	Aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT)	10,5 %	20	120	s	18,0 %	SW
2	Alanin-Aminotransferase (ALT bzw. GPT) EC 2.6.1.2	11,5 %	20 0,33	300 5,0	U/l µkat/l	21,0 %	RMW
3	Albumin	12,5 %	20	70	g/l	20,0 %	SW
4	Alkalische Phosphatase (AP) EC 3.1.3.1	13,0 %	20 0,33	600 10	U/l µkat/l	21,0 %	SW
5	alpha-Fetoprotein (AFP)	17,0 %	5	250	kIU/l	24,0 %	SW
6	Aspartat-Aminotransferase (AST bzw. GOT) EC 2.6.1.1	11,5 %	20 0,33	400 6,67	U/l µkat/l	21,0 %	RMW
7	Bilirubin (gesamt)	13,0 %	> 2 > 34	30 513	mg/dl µmol/l	22,0 %	SW
		22,0 %	0,1 1,7	≤ 2 ≤ 34	mg/dl µmol/l		
8	Ca 19-9	14,0 %	5	300	kU/l	27,0 %	SW
9	Calcium (gesamt)	6,0 %	1	6	mmol/l	10,0 %	RMW
10	Calcium (ionisiert)	7,5 %	> 1	2,5	mmol/l	15,0 %	SW
		14,0 %	0,2	≤ 1	mmol/l	18,0 %	
11	Carbamazepin	12,0 %	2	20	mg/l	20,0 %	SW
12	Carcinoembryonales Antigen (CEA)	14,0 %	1	200	µg/l	24,0 %	SW
13	Chlorid	4,5 %	70	150	mmol/l	8,0 %	RMW
14	Cholesterin (gesamt)	7,0 %	50	350	mg/dl	13,0 %	RMW
			1,3	9,1	mmol/l		

15	Cortisol	16,0 %	> 60 > 166	500 1380	µg/l nmol/l	30,0 %	RMW
		18,5 %	20 55	≤ 60 ≤ 166	µg/l nmol/l		
16	Creatinkinase (CK) EC 2.7.3.2	11,0 %	50 0,83	1000 16,7	U/l µkat/l	20,0 %	RMW
17	C-reaktives Protein (CRP)	13,5 %	1	120	mg/l	20,0 %	SW
18	Digitoxin	15,5 %	5	80	µg/l	30,0 %	RMW
19	Digoxin	14,0 %	> 1	5	µg/l	30,0 %	RMW
		17,5 %	0,5	≤ 1	µg/l		
20	Erythrozyten	4,0 %	1,5	7	10 ¹² /l	8,0 %	RMW
21	Estradiol, 17-beta	22,0 %	10 37	500 1835	ng/l pmol/l	35,0 %	RMW
22	Ethanol (klinisch toxikologisch)	9,0 %	> 0,6	5	g/l	12,0 %	SW
		15,0 %	0,2	≤ 0,6	g/l	21,0 %	
23	Ferritin	13,5 %	10	600	µg/l	25,0 %	SW
24	Gamma-Glutamyl-Transferase (γ-GT) EC 2.3.2.2	11,5 %	20 0,33	300 5	U/l µkat/l	21,0 %	RMW
25	Glucose	11,0 %	40 2,2	400 22	mg/dl mmol/l	15,0 %	RMW
26	Hämatokrit	5,0 %	10 0,1	60 0,6	% l/l	9,0 %	SW
27	Hämoglobin	4,0 %	2 1,2	20 12,4	g/dl mmol/l	6,0 %	RMW
28	Hämoglobin A 1c (HbA1c)	10,0 %	30	140	mmol/mol Hb	18,0 %	RMW
29	Harnsäure	7,0 %	2 119	13 773	mg/dl µmol/l	13,0 %	RMW
30	Harnstoff	10,5 %	15 2,5	200 33	mg/dl mmol/l	20,0 %	RMW
31	Humanes Choriongonadotropin (hCG)	14,0 %	> 100	1500	IU/l	30,0 %	SW
		17,0 %	2	≤ 100	IU/l		
32	Immunglobulin A	12,0 %	0,5	6	g/l	20,0 %	SW
33	Immunglobulin G	10,0 %	4	30	g/l	18,0 %	SW

34	Immunglobulin M	13,0 %	0,4	5	g/l	26,0 %	SW
35	Kalium	4,5 %	2	8	mmol/l	8,0 %	RMW
36	Kreatinin	11,5 %	0,5 44	10 884	mg/dl μmol/l	20,0 %	RMW
37	Lactat	11,0 %	9 1	90 10	mg/dl mmol/l	18,0 %	SW
38	Lactat-Dehydrogenase (LDH) EC 1.1.1.27	9,0 %	100 1,67	700 11,7	U/l μkat/l	18,0 %	RMW
39	Leukozyten	6,5 %	2	30	10 ⁹ /l	18,0 %	RMW
40	Lipase EC 3.1.1.3	12,0 %	10 0,17	350 5,83	U/l μkat/l	25,0 %	SW
41	Lithium	6,0 %	0,3	3,5	mmol/l	12,0 %	RMW
42	Magnesium	7,5 %	0,3	3,5	mmol/l	15,0 %	RMW
43	Natrium	3,0 %	110	180	mmol/l	5,0 %	RMW
44	pCO ₂	6,5 %	15	110	mmHg	12,0 %	SW
45	pH	0,4%	6,75	7,80		0,80 %	RMW
46	Phenobarbital	10,0 %	8	80	mg/l	20,0 %	SW
47	Phenytoin	11,0 %	3	35	mg/l	20,0 %	SW
48	Phosphat (anorganisch)	9,0 %	1 0,3	10 3,2	mg/dl mmol/l	16,0 %	RMW
49	pO ₂	5,5 %	> 125	350	mmHg	12,0 %	SW
		7,0 %	> 80	≤ 125	mmHg	18,0 %	
		11,0 %	40	≤ 80	mmHg	18,0 %	
50	Progesteron	17,0 %	> 5,0 > 16	35 111	μg/l nmol/l	35,0 %	RMW
		22,0 %	0,2 0,6	≤ 5,0 ≤ 16	μg/l nmol/l		
51	Prostata-spezifisches Antigen (PSA)	15,5 %	0,2	50	μg/l	25,0 %	SW
52	Protein (Gesamt-)	6,0 %	35	110	g/l	10,0 %	RMW
53	Testosteron	20,5 %	0,2 0,7	20 69	μg/l nmol/l	35,0 %	RMW
54	Theophyllin	13,0 %	3	40	mg/l	24,0 %	RMW
55	Thromboplastinzeit (Quick)	11,5 %	10	120	%	23,0 %	SW
56	Thrombozyten	7,5 %	> 300	700	10 ⁹ /l	13,0 %	SW

		8,5 %	> 150	≤ 300	10 ⁹ /l	15,0 %	
		13,5 %	40	≤ 150	10 ⁹ /l	18,0 %	
57	Thyreotropes Hormon (TSH)	13,5 %	0,1	40	mU/l	24,0 %	SW
58	Thyroxin, gesamt (T4)	12,5 %	0,5 6,4	22 283	µg/dl nmol/l	24,0 %	RMW
59	Thyroxin, freies (fT4)	14,0 %	> 20 > 26	85 109	ng/l pmol/l	24,0 %	SW
		15,0 %	2 2,6	≤ 20 ≤ 26	ng/l pmol/l		
60	Transferrin	9,5 %	0,5	6	g/l	15,0 %	SW
61	Triglyceride	9,0 %	60 0,68	400 4,6	mg/dl mmol/l	16,0 %	RMW
62	Trijodthyronin, gesamt (T3)	15,0 %	> 1,2 > 1,8	10 15	µg/l nmol/l	24,0 %	SW
		16,0 %	0,2 0,3	≤ 1,2 ≤ 1,8	µg/l nmol/l		
63	Trijodthyronin, freies (fT3)	14,5 %	1 1,5	25 39	ng/l pmol/l	24,0 %	SW
64	Troponin I	20,0 %	0,1	35	µg/l	33,0 %	SW
65	Troponin T	16,0 %	> 1	8	µg/l	33,0 %	SW
		21,0 %	0,08	≤ 1	µg/l		
66	Valproinsäure	11,5 %	20	150	mg/l	20,0 %	SW
67	Vancomycin	13,0 %	> 15	100	mg/l	21,0 %	SW
		15,5 %	4	≤ 15	mg/l		

Tabelle B 1 b

Analyte im Urin

1 lfd. Nr.	2 Analyt	3 Zulässige relative Abweichung des Einzelwertes bzw. des relativen quadratischen Mittelwertes	4 Gültigkeitsbereich der Spalten 3 und 5			5 Zulässige relative Abweichung beim Ringversuch	6 Zielwertart beim Ringversuch
			von	bis	Einheit		
1	Albumin	15,0 %	1	500	mg/l	26,0 %	SW
2	Calcium	8,5 %	0,5	6	mmol/l	17,0 %	SW
3	Glucose	11,0 %	100 0,6	4000 22	mg/l mmol/l	22,0 %	RMW
4	Harnsäure	13,5 %	5 30	300 1784	mg/l µmol/l	23,0 %	RMW
5	Harnstoff	13,5 %	0,1 1,7	20 333	g/l mmol/l	21,0 %	RMW
6	Kalium	8,5 %	2	140	mmol/l	15,0 %	RMW
7	Kreatinin	12,0 %	0,01 0,1	3 27	g/l mmol/l	21,0 %	RMW
8	Natrium	6,5 %	50	200	mmol/l	12,0 %	RMW
9	Phosphat (anorganisch)	11,5 %	30 1	900 29	mg/l mmol/l	20,0 %	SW
10	Protein (Gesamt-)	11,5 %	5	10000	mg/l	24,0 %	SW

Tabelle B 1 c

Analyte im Liquor cerebrospinalis

1 lfd. Nr.	2 Analyt	3 Zulässige relative Abweichung des Einzelwertes bzw. des relativen quadratischen Mittelwertes	4 Gültigkeitsbereich der Spalten 3 und 5			5 Zulässige relative Abweichung beim Ringversuch	6 Zielwertart beim Ringversuch
			von	bis	Einheit		
1	Albumin	13,5 %	20	1000	mg/l	23,0 %	SW
2	Glucose	9,5 %	20 1,1	300 17	mg/dl mmol/l	18,0 %	RMW
3	Immunglobulin A	15,5 %	2	40	mg/l	27,0 %	SW
4	Immunglobulin G	12,0 %	15	500	mg/l	20,0 %	SW
5	Immunglobulin M	15,5 %	1	30	mg/l	33,0 %	SW
6	Lactat	11,5 %	10 1,1	99 11	mg/dl mmol/l	20,0 %	SW
7	Protein (Gesamt-)	13,5 %	10	2000	mg/l	23,0 %	SW

B 2 Qualitative laboratoriumsmedizinische Untersuchungen

1 Grundsätze der Qualitätssicherung

- (1) In Teil B 2 sind Mindestanforderungen an die Sicherung der Qualität der Ergebnisse qualitativer laboratoriumsmedizinischer Untersuchungen festgelegt. Diese Mindestanforderungen umfassen die interne und die externe Qualitätssicherung.
- (2) Alle vom medizinischen Laboratorium durchgeführten qualitativen laboratoriumsmedizinischen Untersuchungen (Messgrößen und Nominalmerkmale) unterliegen der internen Qualitätssicherung.
Findet eine Untersuchung an mehreren Geräten oder Arbeitsplätzen statt, so ist die interne Qualitätssicherung an jedem dieser Geräte oder Arbeitsplätze durchzuführen.
- (3) Zusätzlich unterliegen alle in der Tabelle B 2-2 dieses Teils aufgeführten Messgrößen 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 Tabelle B 2-1 sind insbesondere die Häufigkeit der Untersuchung und deren medizinische Bedeutung nach dem Stand der Wissenschaft. Die Tabellen B 2-1 und B 2-2 werden fortgeschrieben.
- (5) Dieser Richtlinienenteil findet keine Anwendung auf qualitative Untersuchungen von Gewebe und auf Untersuchungen, für die Anforderungen an die interne und externe Qualitätssicherung in weiteren speziellen 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 Tab. 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 und
 - d) Reagenzchargenwechsel¹

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

- (3) Die für die interne Qualitätssicherung eingesetzten 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. Diese sind, sofern für ärztliche Entscheidungen erforderlich und soweit verfügbar, in unterschiedlichen Ergebnisbereichen einzusetzen.
- (5) Werden Unit-use-Reagenzien und die entsprechenden Messsysteme für die patientennahe Sofortdiagnostik angewendet, braucht neben der Regelung nach Absatz (1) Satz 2 auch die Regelung nach Absatz (2) Satz 2 Nummer a) nicht beachtet zu werden, wenn eine Verfahrenskontrolle im Test integriert ist, welche die Ausgabe fehlerhafter Untersuchungsergebnisse anzeigt.

2.1.2 Bewertung der Ergebnisse

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

2.1.3 Dokumentation

- (1) Alle Ergebnisse der internen Qualitätssicherung sind nach Untersuchungen und Art des Probenmaterials unter Berücksichtigung des Untersuchungsverfahrens und des Arbeitsplatzes oder des Gerätes geordnet zu dokumentieren. Auf Anforderung der mit der Prüfung der Einhaltung dieser Richtlinie beauftragten zuständigen Stelle ist die Dokumentation vorzulegen.
- (2) Die Dokumentation muss enthalten
 - a) Bezeichnung des medizinischen Laboratoriums
 - b) Bezeichnung des Arbeitsplatzes oder Analysegerätes
 - c) Datum und, sofern entscheidend, Uhrzeit der Untersuchung
 - d) Untersuchung, Probenmaterial, gegebenenfalls Einheit
 - e) Untersuchungsmethode
 - f) Kontrollprobenergebnis
 - g) Zielvorgaben der Kontrollprobe
 - h) die Bewertung
 - i) Freigabe- oder Sperrvermerk
 - j) ergriffene Korrekturmaßnahmen
 - k) Hersteller, Bezeichnung und Chargennummer der Kontrollprobe
 - 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 5 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 Pflicht, sofern das medizinische Laboratorium diese Untersuchung bereithält.
- (2) Der Ringversuchsteilnehmer führt die Untersuchungen der Ringversuchsproben unter Routinebedingungen durch und übermittelt die Ergebnisse und die von der Referenzinstitution benötigten Informationen. Mit der Übermittlung der Ergebnisse bestätigt der Teilnehmer, dass die Untersuchungen gemäß dieser Richtlinie in seinen Räumen und unter seiner Verantwortung durchgeführt worden sind.
- (3) Erhält ein Teilnehmer für eine Untersuchung kein Zertifikat, weil eines oder mehrere seiner Ergebnisse nicht mit den vom jeweiligen Referenzinstitut vorgegebenen Zielvorgaben übereinstimmen, so ist er verpflichtet, die Ursachen zu klären und - soweit in seiner Verantwortung möglich - zu beseitigen. Der gesamte Vorgang ist zu dokumentieren.
- (4) Die Bescheinigungen über die Teilnahme an Ringversuchen sowie die erworbenen Ringversuchszertifikate sind für die Dauer von fünf Jahren aufzubewahren, sofern aufgrund anderer Vorschriften keine davon abweichenden längeren Aufbewahrungsfristen vorgeschrieben sind.

Tabellen B 2

Tabelle B 2-1 - Interne Qualitätssicherung		
Lfd. Nr.	Messgröße/Untersuchung	Häufigkeit der Kontrolluntersuchung
1.	6-Acetylmorphin	täglich
2.	ABO- Merkmale	wöchentlich
3.	Amphetamine	täglich
4.	Barbiturate	täglich
5.	Benzodiazepine	täglich
6.	Borrelia burgdorferi, Antikörper gegen	täglich
7.	Buprenorphin	täglich
8.	Candida albic., Antikörper gegen	täglich
9.	Cannabinoide	täglich
10.	Chromatographische Analyse mit Identifizierung der Wirksubstanz (STA)	täglich
11.	Cocain und Metabolite	täglich
12.	Direkter Coombstest	wöchentlich
13.	dsDNA, Autoantikörper gegen	täglich
14.	Echinococcus, Antikörper gegen	täglich
15.	Elektrophorese mit Immunreaktion	monatlich
16.	Entamoeba histolytica, Antikörper gegen	täglich
17.	Erythrozytenantigene, Antikörper gegen (Suchtest)	täglich
18.	extrahierbare, nukleäre Antigene, Autoantikörper gegen	täglich
19.	Glatte Muskulatur, Autoantikörper gegen	täglich
20.	Glutaminase, Antikörper gegen	täglich
21.	HBc-Antigen, Antikörper gegen	täglich

22.	HBe-Antigen, Antikörper gegen	täglich
23.	HBs-Antigen, Antikörper gegen	täglich
24.	Hepatitis A-Virus, Antikörper gegen	täglich
25.	Hepatitis C-Virus, Antikörper gegen	täglich
26.	HIV, Antikörper gegen	täglich
27.	IgE-Antikörper, allergenspezifischer-Einzelallergentest Methodenspezifische Kontrolle im Rotationsverfahren mit einem Leitallergen	wöchentlich
28.	Immunkomplexe, zirkulierende	täglich
29.	Kerne (ANA), Autoantikörper gegen	täglich
30.	Methadon + Metabolite	täglich
31.	Methaqualon	täglich
32.	Mitochondrien (AMA), Autoantikörper gegen	täglich
33.	Opiate	täglich
34.	Phencyclidin	täglich
35.	Plasmodium, Antikörper gegen	täglich
36.	Rhesusformel	wöchentlich
37.	Rheumafaktor (RF)	täglich
38.	Ribonukleoprotein (RNP), Autoantikörper gegen	täglich
39.	Röteln-Virus, Antikörper gegen	täglich
40.	Schistosoma, Antikörper gegen	täglich
41.	Scl-70-Antigen, Autoantikörper gegen	täglich
42.	Sm-Antigen, Autoantikörper gegen	täglich
43.	SS-A-Antigen, Autoantikörper gegen	täglich
44.	SS-B-Antigen, Autoantikörper gegen	täglich
45.	Streptokokken-Desoxyribonuklease, Antikörper gegen	täglich
46.	Streptolysin O, Antikörper gegen	täglich
47.	Toxoplasma gondii, Antikörper gegen	täglich
48.	Treponema pallidum, Antikörper gegen	täglich
49.	Trizyklische Antidepressiva	täglich
50.	Zytoplasma neutrophiler Granulozyten (C-ANCA, P-ANCA), Autoantikörper gegen	täglich

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

Tabelle B 2-2 - Externe Qualitätssicherung (Ringversuche)		
Lfd. Nr.	Messgröße/Untersuchung	Häufigkeit der Teilnahme/ einmal pro
1.	ABO- Merkmale	Quartal
2.	Borrelia burgdorferi, Antikörper gegen	Halbjahr
3.	Candida albicans, Antikörper gegen	Halbjahr
4.	Cannabinoide	Quartal
5.	CD4-T-Zellen	Halbjahr
6.	CD8-T-Zellen	Halbjahr
7.	Chromatographische Analyse mit Identifizierung der Wirksubstanz (STA)	Halbjahr
8.	Cocain und Metabolite	Quartal
9.	Differenzierung, Blutausstrich	Quartal
10.	Direkter Coombstest	Quartal
11.	dsDNA, Autoantikörper gegen	Halbjahr
12.	Echinococcus, Antikörper gegen	Kalenderjahr
13.	Entamoeba histolytica, Antikörper gegen	Kalenderjahr
14.	Erythrozytenantigene, Antikörper gegen (Suchtest)	Quartal
15.	Glutaminase, Antikörper gegen	Halbjahr
16.	HBc-Antigen, Antikörper gegen	Halbjahr
17.	HBe-Antigen, Antikörper gegen	Halbjahr
18.	HBs-Antigen, Antikörper gegen	Halbjahr
19.	Hepatitis A-Virus, Antikörper gegen	Halbjahr
20.	Hepatitis C-Virus, Antikörper gegen	Halbjahr
21.	HIV, Antikörper gegen	Halbjahr
22.	IgE-Antikörper, allergenspezifischer-Einzelallergentest methodenspezifische Kontrolle im Rotationsverfahren mit 6 Leitallergenen aus folgenden Gruppen: a) saisonales Inhalationsallergen, b) ganzjähriges Inhalationsallergen, c) Nahrungsmittelallergen, d) Insektengiftallergen	Halbjahr
23.	Immunglobuline, oligoklonale (oligoklonale Banden)	Halbjahr
24.	Kerne (ANA), Autoantikörper gegen	Halbjahr
25.	Methadon und Metabolite	Quartal
26.	Opiate	Quartal
27.	Plasmodium, Antikörper gegen	Kalenderjahr
28.	Rhesusformel	Quartal
29.	Rheumafaktor (RF)	Quartal
30.	Röteln-Virus, Antikörper gegen	Halbjahr
31.	Schwangerschaftstest	Quartal
32.	Schistosoma, Antikörper gegen	Kalenderjahr
33.	Streptokokken-Desoxyribonuklease, Antikörper gegen	Halbjahr
34.	Streptolysin O, Antikörper gegen	Halbjahr
35.	Toxoplasma gondii, Antikörper gegen	Halbjahr
36.	Treponema pallidum, Antikörper gegen	Halbjahr
37.	Trizyklische Antidepressiva	Quartal
38.	Urinsediment	Kalenderjahr
39.	Zytoplasma neutrophiler Granulozyten (C-ANCA, P-ANCA), Autoantikörper gegen	Halbjahr

B3 Direkter Nachweis und Charakterisierung von Infektionserregern

1 Grundsätze der Qualitätssicherung

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

2 Durchführung der Qualitätssicherung

2.1 Interne Qualitätssicherung

2.1.1 Allgemeine Vorgaben

- (1) Hinsichtlich Art und Häufigkeit der Durchführung der internen Qualitätssicherung sind die Vorgaben des Herstellers zu beachten.
Unabhängig davon ist die interne Qualitätssicherung hinsichtlich ihrer Häufigkeit
 - a. entsprechend Tabellen B 3-1 und B 3-1a für die dort aufgeführten Untersuchungen,
 - b. ausreichend und regelmäßig entsprechend der medizinischen Notwendigkeit und der Untersuchungsfrequenz von Patientenproben, sofern die Untersuchungen oder Verfahren nicht in den Tabellen B 3-1 und B 3-1a aufgeführt sind,durchzuführen.
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:
 - Nährmedien und Supplemente
 - Zelllinien für Zellkulturverfahren

- Reagenzien, Färbelösungen, diagnostische Antikörper und Antigene
 - Systeme zur Erregeridentifizierung und zur Empfindlichkeitsprüfung sowie
 - hierbei eingesetzte ergebnisrelevante Geräte und Instrumente.
- (3) Außerdem sind Qualitätssicherungsmaßnahmen nach Eingriffen ins Untersuchungsverfahren durchzuführen. Hierbei sind Herstellerangaben zu beachten. Eingriffe in Untersuchungsverfahren sind:
- a. Kalibration,
 - b. Durchführung von Reparatur oder Wartung ergebnisrelevanter Geräte und
 - c. Reagenzchargenwechsel².
- (4) Für das jeweilige Untersuchungsverfahren sind Kontrollproben mit bekanntem Ergebnis zu verwenden, sofern im Folgenden nicht anders bestimmt. Kontrollproben müssen den zu untersuchenden Patientenproben so ähnlich wie möglich sein.
- (5) 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 dokumentieren, dass die mitgeführte negative Kontrollprobe morphologisch unauffällig ist.
- (2) Subkultivierungen zur Anreicherung geringer Erregermengen aus Patientenproben sind zu dokumentieren.

² Hierunter sind auch Änderungen der Reagenzienzusammensetzung 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 3-1a aufgeführt. Zusätzlich gilt:

- (1) Die auf die Erreger- und Untersuchungsmaterial-Eigenschaften abgestimmten Verfahren zur Nukleinsäureisolierung sind regelmäßig zu überprüfen.
- (2) Es sind mindestens eine positive und eine negative Kontrollprobe mitzuführen und ggf. Inhibitionskontrollen durchzuführen. Soweit verfügbar, soll die Konzentration einer der positiven Kontrollproben nahe an der Sensitivitätsgrenze des angewendeten Amplifikationsverfahrens liegen. Auf die negative Kontrollprobe kann bei geschlossenen, vollmechanisierten Systemen verzichtet werden. Die Bewertung erfolgt anhand der zugewiesenen Zielvorgaben.
- (3) Bei Bestimmung der Nukleinsäurekonzentration sind Kontrollproben mit bekannter Nukleinsäure- oder Erregerkonzentration mitzuführen. Diese Kontrollproben sollen mit internationalen Standards, soweit vorhanden, abgeglichen sein.
- (4) Für die in der Tabelle 3-1 a aufgeführten Bestimmungen sind die angegebenen Grenzen einzuhalten. Für nicht in der Tabelle 3-1 a aufgeführte Bestimmungen gilt: Die zulässige absolute Abweichung des dekadisch logarithmierten Einzelwertes vom dekadisch 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.
- (5) Die Sequenzidentität von Amplifikationsprodukten muss nachgewiesen werden.

2.1.2.4 Immunologische Verfahren zum direkten Erregernachweis

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

2.1.3 Bewertung der Ergebnisse

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

übermittelter Ergebnisse informiert werden müssen. Der gesamte Vorgang ist zu dokumentieren.

2.1.4 Dokumentation

- (1) Alle Ergebnisse der internen Qualitätssicherung sind unter Berücksichtigung der jeweiligen Untersuchung, des Untersuchungsverfahrens und des Arbeitsplatzes oder Gerätes zu dokumentieren. Auf Anforderung der mit der Prüfung der Einhaltung dieser Richtlinie beauftragten zuständigen Stelle ist die Dokumentation vorzulegen.
- (2) Die Dokumentation muss – soweit relevant – enthalten:
 - a) Bezeichnung des medizinischen Laboratoriums,
 - b) Bezeichnung des Arbeitsplatzes oder des Untersuchungsgerätes,
 - c) Datum und Uhrzeit der Untersuchung,
 - d) Untersuchung, Probenmaterial, gegebenenfalls Einheit,
 - e) Untersuchungsmethode,
 - f) Ergebnis der Kontrolle,
 - g) Vorgaben für die Kontrolle,
 - h) die Bewertung,
 - i) Freigabe- oder Sperrvermerk,
 - j) ergriffene Korrekturmaßnahmen,
 - k) Hersteller, Bezeichnung und Chargennummer der Kontrollprobe, soweit zutreffend,
 - l) Name / Namenszeichen oder Unterschrift des Untersuchers.
- (3) Die Dokumentation über die durchgeführte interne Qualitätssicherung ist zusammen mit den Bewertungen fünf Jahre aufzubewahren, sofern aufgrund anderer Vorschriften keine davon abweichenden längeren Aufbewahrungsfristen vorgeschrieben sind.

2.2. Externe Qualitätssicherung (Ringversuche)

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

Tabelle B 3-1 Interne Qualitätssicherung

Untersuchung	Anforderung	zulässige Abweichung	Häufigkeit
Mikroskopische Verfahren			
Gram-Färbung	charakteristische Anfärbung gramnegativer und grampositiver Keime auf einem Kontrollpräparat (z.B. Zungenabstrichmaterial)	keine Abweichung	arbeitstäglich
Ziehl-Neelsen-Färbung	charakteristische Anfärbung säurefester Stäbchen auf einem Kontrollpräparat	keine Abweichung	arbeitstäglich
Giemsa-Färbung	charakteristische Anfärbung von Erythrozyten und Leukozyten in einem Ausstrich, ggf. vom zu untersuchenden Patienten	keine Abweichung	arbeitstäglich
	pH-Wert des Puffers	6,8 – 7,2	wöchentlich
mikroskopischer Erregernachweis, z.B. Parasiten	Erkennung charakteristischer Erregerstrukturen z.B. anhand von Bildtafeln oder Ringversuchs- und anderen Dauerpräparaten ("Konsensustraining")	höchstens 20% Abweichung (bezogen auf die Anzahl der beurteilten Präparate)	jährlich
Negativkontrastierung bei Transmissionselektronenmikroskopie von Viren	Einsatz von Proben mit definierten Viren / Virusmengen (Überprüfung der Integrität des Trägerfilms, seiner Bindungseigenschaften, der Negativkontrastierung und des Vergrößerungsfaktors), eindeutige Erkennung der eingesetzten Viren / Virengruppen	keine Abweichung	bei jeder neuen Charge befilmter Kupfernetze
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 ³	kein Wachstum	keine Abweichung	bei Chargenwechsel

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

Untersuchung	Anforderung	zulässige Abweichung	Häufigkeit
<p>Überprüfung von Nährmedien⁴ mit Kontrollstämmen oder parallele Testung im Vergleich mit früheren Chargen bei</p> <ul style="list-style-type: none"> - allen Medien - Festnährmedien bei Langzeitbebrütung von mehr als 72 Stunden - Selektivmedien - Indikatormedien - Induktion typischer Morphologien bei Pilzen 	<ul style="list-style-type: none"> - Ausbildung der charakteristischen Koloniemorphologie - 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) - Unterdrückung des Wachstums von Nicht-Ziel-Organismen - Erreger-typischer Reaktionsausfall - Ausbildung der charakteristischen Morphologie 	keine Abweichung	bei Chargenwechsel
Erregeridentifizierung			
Überprüfung von Einzelverfahren zur (orientierenden) Erregeridentifizierung mit Kontrollstämmen: Katalase, Oxidase, Indol, Koagulase, Keimschlauchtest, Urease	Erreger-typischer Reaktionsausfall	keine Abweichung	arbeitstäglich
Verifizierung kommerzieller Systeme zur Erregeridentifizierung	Erreger-typischer Reaktionsausfall von Kontrollstämmen	keine Abweichung	bei Chargenwechsel
Überprüfung der Inokulumreinheit bei kommerziellen Systemen zur Erregeridentifizierung	Reinkultur	keine Abweichung	bei jedem Isolat
Empfindlichkeitsprüfungen			
Beta-Laktamase	Positiv- und Negativkontrolle mit Kontrollstämmen	Keine Abweichung	arbeitstäglich
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

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

Untersuchung	Anforderung	zulässige Abweichung	Häufigkeit
laufende interne Qualitätskontrolle der Empfindlichkeitsprüfung	Einhaltung der Toleranzbereiche für die normativen Kontrollstämmen	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 ⁵ (die Extraktionskontrolle kann mit der Inhibitionskontrolle identisch sein)	keine Abweichung	bei jeder Probenextraktion
Reaktionskomponenten	Konformitätstestung der Reagenzien (Primer, Polymerase, Nukleotide und Sonden) durch Nukleinsäure-/Signalamplifikation der Zielsequenz mit alter und neuer Reagenziencharge	keine Abweichung	bei neuer Reagenziencharge oder neu gelöstem Reagenz
Erreger-spezifischer Nukleinsäurenachweis	Positiv- und Negativkontrolle gemäß 2.1.2.3	keine Abweichung	bei jeder Durchführung
Sequenz-basierte Verfahren (NAT, FISH und andere Hybridisierungsverfahren)	Datenbank-Abgleich der bei diesen Nachweisverfahren benutzten Primer- und Sondensequenzen hinsichtlich der deklarierten Spezies-spezifität	keine Abweichung, die das Testergebnis beeinflusst	mindestens jährlich, beziehungsweise gemäß Bereitstellung durch den Hersteller

⁵ Liegen für geschlossene, mechanisierte Systeme Validierungsdaten für die effiziente Nukleinsäureextraktion aus dem entsprechenden Zielorganismus vor, so kann auf eine Extraktionsgegebenfalls Inhibitionskontrolle verzichtet werden.

Untersuchung	Anforderung	zulässige Abweichung	Häufigkeit
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	arbeitstäglich
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	arbeitstäglich
Partikel- / Erythrozyten-Suspensionen für Antigennachweise (Agglutinationsassays)	Funktionskontrolle durch Mitführen bekannt positiver und negativer Kontrollproben	keine Abweichung	arbeitstäglich

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

1 Lfd. Nr.	2 Analyt	3 Zulässige absolute Abweichung des dekadisch logarithmierten Einzelwertes vom dekadisch logarithmierten Sollwert ⁶	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
2	HBV DNA	-0,5 bis +0,5	500	5 000 000	IU/mL	bei jeder Verwendung
3	HCV RNA	-0,5 bis +0,5	500	5 000 000	IU/mL	bei jeder Verwendung
4	HIV-1 RNA	-0,5 bis +0,5	500	5 000 000	Kopien/mL	bei jeder Verwendung

⁶ Alternativ kann eine Kontrolle mit einem ausgewiesenen Zielbereich mit maximaler Spannweite von einer log₁₀-Stufe eingesetzt werden.

Tabelle B 3-2 Externe Qualitätssicherung (Ringversuche)

Lfd. Nr.	Untersuchung	Häufigkeit	Zielwertart im Ringversuch ⁷
	Bakterien		
1.	Gramfärbung	Halbjahr	SW
2.	Anzüchtung, Identifizierung und Empfindlichkeitsprüfung von Bakterien	Halbjahr	SWLW
3.	Anzüchtung, Identifizierung und Empfindlichkeitsprüfung schnellwachsender Bakterien und gegebenenfalls Nachweis der Begleitflora des Uro-Genitalsystems	Halbjahr	SWLW
4.	<i>Bordetella pertussis</i> , Genom-Nachweis	Halbjahr	SW
5.	<i>Borrelia burgdorferi</i> sensu lato, Genom-Nachweis	Halbjahr	SW
6.	<i>Chlamydia pneumoniae</i> , Genom-Nachweis	Halbjahr	SW
7.	<i>Chlamydia trachomatis</i> , Antigen-Nachweis	Halbjahr	SW
8.	<i>Chlamydia trachomatis</i> , Genom-Nachweis	Halbjahr	SW
9.	EHEC/STEC (Shigatoxin), Genom-Nachweis	Halbjahr	SW
10.	<i>Helicobacter pylori</i> , Genom-Nachweis	Halbjahr	SW
11.	<i>Legionella pneumophila</i> , Genom-Nachweis	Halbjahr	SW
12.	<i>Listeria monocytogenes</i> , Genom-Nachweis	Halbjahr	SW
13.	Methicillin-resistenter <i>Staphylococcus aureus</i> (MRSA), Genom-Nachweis	Halbjahr	SW
14.	<i>Mycoplasma pneumoniae</i> , Genom-Nachweis	Halbjahr	SW
15.	<i>Neisseria gonorrhoeae</i> , Genom-Nachweis	Halbjahr	SW
16.	<i>Salmonella enterica</i> , Genom-Nachweis	Halbjahr	SW
17.	<i>Coxiella burnetii</i> , Genom-Nachweis	Halbjahr	SW
18.	<i>Francisella tularensis</i> , Genom-Nachweis	Halbjahr	SW
	Mykobakterien		
19.	Mikroskopischer Nachweis von Mykobakterien	Halbjahr	SW
20.	Anzüchtung von Mykobakterien	Halbjahr	SW
21.	Differenzierung von Tuberkulosebakterien	Halbjahr	SW
22.	Empfindlichkeitsprüfung von Tuberkulosebakterien	Halbjahr	SW
23.	Identifizierung von Mykobakterien	Halbjahr	SW
24.	Tuberkulosebakterien, Genom-Nachweis	Halbjahr	SW

⁷ 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.

	Parasiten		
25.	Parasiten im Blut, mikroskopischer Nachweis	Halbjahr	SWLW
26.	Parasiten im Stuhl, mikroskopischer Nachweis	Halbjahr	SWLW
27.	<i>Toxoplasma gondii</i> , Genom-Nachweis	Halbjahr	SWLW
	Pilze		
28.	Anzüchtung und Identifikation von Sprosspilzen und Hyphomyzeten (Erreger von Schleimhaut-, Organ-, System- oder Verletzungsmykosen)	Halbjahr	SWLW
29.	Identifikation von Dermatophyten, Hefen und Schimmelpilzen (Erreger von Dermatomykosen und Pilzinfektionen der Schleimhäute)	Halbjahr	SWLW
30.	<i>Candida</i> , Antigen-Nachweis	Halbjahr	SW
31.	<i>Cryptococcus neoformans</i> , Antigen-Nachweis	Halbjahr	SW
	Viren		
32.	Adenoviren, Genom-Nachweis	Halbjahr	SW
33.	Cytomegalovirus, Genom-Nachweis	Halbjahr	SW
34.	Enteroviren, Genom-Nachweis	Halbjahr	SW
35.	Epstein-Barr-Virus, Genom-Nachweis	Halbjahr	SW
36.	Hepatitis-A-Virus, Genom-Nachweis	Halbjahr	SW
37.	Hepatitis-B-Virus, Genom-Nachweis	Halbjahr	SW
38.	Hepatitis-B-Virus, HBs-Antigen-Nachweis	Halbjahr	SW
39.	Hepatitis-B-Virus, HBe-Antigen-Nachweis	Halbjahr	SW
40.	Hepatitis-C-Virus, Genom-Nachweis	Halbjahr	SW
41.	Hepatitis-C-Virus Genotypisierung, Genom-Nachweis	Kalenderjahr	SW
42.	Hepatitis-C-Virus, HCV-Antigen-Nachweis	Halbjahr	SW
43.	Herpes-Simplex-Virus Typ 1 / Typ 2, Genom-Nachweis	Halbjahr	SW
44.	HIV-1 (RNA), Genom-Nachweis	Halbjahr	SW
45.	HIV-1, p24-Antigen-Nachweis	Halbjahr	SW
46.	Humane Papillomviren, Genom-Nachweis	Halbjahr	SW
47.	Influenza A- und B-Viren, Genom-Nachweis	Halbjahr	SW
48.	Influenza A- und B-Viren, Antigen-Nachweis	Halbjahr	SW
49.	Parvovirus B19, Genom-Nachweis	Halbjahr	SW
50.	Respiratory Syncytial Virus, Genom-Nachweis	Halbjahr	SW
51.	Respiratory Syncytial Virus, Antigen-Nachweis	Halbjahr	SW
52.	Varizella-Zoster-Virus, Genom-Nachweis	Halbjahr	SW

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

1 Lfd Nr.	2 Analyt	3 Zulässige Abweichung der dekadisch logarithmierten Werte vom dekadisch logarithmierten Sollwert beim Ringversuch	4 Gültigkeitsbereich der Spalte 3			5 Zielwert 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. Werden die Ejakulatuntersuchungen an mehreren Arbeitsplätzen durchgeführt, so ist die interne Qualitätssicherung an allen Arbeitsplätzen durchzuführen.

2 Durchführung der Qualitätssicherung

2.1 Interne Qualitätssicherung

Alle Untersuchungen der Spermatozoen hinsichtlich ihrer Konzentration, Motilität und Morphologie sind in Doppelbestimmung durchzuführen und zu dokumentieren. Hierfür sind mindestens 2 x 200 Spermien zu zählen. Die Verdünnung oder Anreicherung des Ejakulats und/oder die Anzahl der zur Auszählung herangezogenen Zählfelder sind entsprechend einer orientierenden Voruntersuchung zu wählen. Liegt hierbei die Spermienkonzentration unter 1-2 Spermien pro Gesichtsfeld (Objektivvergrößerung 40-fach), sollte die Probe angereichert werden. Finden sich danach weniger als 200 Spermien pro Zählnetz der Zählkammer, entfällt die Vorgabe von mindestens 2 x 200 zu zählenden Spermatozoen.

2.1.1 Errechnen und Bewerten der Differenzen der Doppelbestimmungen

- (1) 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) Die Bewertung erfolgt umgehend nach Vorliegen der Ergebnisse der jeweiligen Doppelbestimmung nach Abs. (1) an Hand folgender Prüfredeln (Formeln)

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

$\bar{x}_i = \bar{N}_i$ der dazugehörige Mittelwert aus der Doppelbestimmung sind.

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

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

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

Für die Untersuchung der Morphologie und Motilität der Spermatozoen:

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

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

wobei

in diesem Falle $x_{i1}=p_{i1}$ und $x_{i2}=p_{i2}$ die prozentualen Anteile der entsprechenden

Spermatozoen und $\bar{x}_i = \bar{p}_i$ den dazugehörigen Mittelwert aus der Doppelbestimmung bezeichnen,

N = Anzahl der differenzierten Spermatozoen

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

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

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

2.1.2 Errechnen des Mittelwertes der Differenzen aus den Ergebnissen der Doppelbestimmungen und deren Bewertung

- (1) Liegen nach einer Kontrollperiode mehr als 50 frei gegebene 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

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

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

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

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

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

Überschreitet der Absolutbetrag dieses Mittelwertes den rechten Term der

Ungleichung (Formel), dürfen die Untersuchungsergebnisse von Patientenproben erst dann wieder verwendet werden, wenn die Ursache für die Abweichung geklärt und beseitigt ist. Der gesamte Vorgang ist zu dokumentieren.

2.1.3 Dokumentation

- (1) Alle Ergebnisse der internen Qualitätssicherung sind geordnet nach Art der Untersuchung und dem Arbeitsplatz 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
 - j) Name / Namenszeichen oder Unterschrift der Untersucher
- (3) Die Ergebnisse der Qualitätssicherung sind 5 Jahre aufzubewahren zusammen mit den entsprechenden Berechnungen und den Bewertungen sowie den Protokollen der Maßnahmen beim Überschreiten von Fehlergrenzen.

2.2 Externe Qualitätssicherung (Ringversuche)

- (1) Die Teilnahme an einem Ringversuch für die Untersuchungen von Konzentration, Morphologie und Motilität pro Halbjahr ist Pflicht.
- (2) Der Ringversuchsteilnehmer führt die Untersuchungen an Ringversuchsmaterialien unter Routinebedingungen durch und übermittelt die Untersuchungsergebnisse, 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 kein Zertifikat, so ist er verpflichtet, die Ursachen zu klären und - soweit in seiner Verantwortung möglich - zu beseitigen. Der gesamte Vorgang ist zu dokumentieren
- (4) Das Zertifikat hat eine Gültigkeit von 12 Monaten.

B 5 Molekulargenetische und zytogenetische laboratoriumsmedizinische Untersuchungen

1 Grundsätze der Qualitätssicherung

(1) In Teil B 5 sind Mindestanforderungen an die Sicherung der Qualität der Ergebnisse molekulargenetischer und zytogenetischer laboratoriumsmedizinischer Untersuchungen festgelegt. Diese Mindestanforderungen umfassen die interne und die externe Qualitätssicherung.

(2) Molekulargenetische laboratoriumsmedizinische Untersuchungen sind im Sinne dieses Richtlinienenteils alle laboratoriumsmedizinischen Untersuchungen am menschlichen Genom und Transkriptom, welche den Nachweis bekannter Sequenzvarianten, die Identifizierung nicht bekannter Varianten oder die Ermittlung der Struktur oder Kopienzahl genomischer Abschnitte oder den Nachweis epigenetischer Modifikationen genomischer Abschnitte zum Ziele haben. Sie schließen methodisch die molekulare Karyotypisierung mittels Array-Analyse (z.B. array-CGH, SNP-arrays) mit ein.

Zytogenetische laboratoriumsmedizinische Untersuchungen sind im Sinne dieses Richtlinienenteils alle laboratoriumsmedizinischen Untersuchungen der zytogenetischen Postnataldiagnostik, zytogenetischen Pränataldiagnostik und der tumorzytogenetischen Diagnostik.

- a) Eine zytogenetische Postnataldiagnostik im Sinne dieser Richtlinie ist die zytogenetische Untersuchung einer Blutprobe, einer Gewebeprobe, eines Zellabstrichs oder einer Zellkultur aus einem Körpergewebe nach der Geburt.
- b) Eine zytogenetische Pränataldiagnostik im Sinne dieser Richtlinie ist die zytogenetische Untersuchung von Amnionzellen, von Chorionzotten oder von fetalen Lymphozyten.
- c) Eine tumorzytogenetische Diagnostik im Sinne dieser Richtlinie ist die Analyse von neoplastischen Zellen. Dies schließt die Analyse von Zellen aus Knochenmark, Blut, Lymphknoten und anderen Geweben ein.

Die zytogenetischen laboratoriumsmedizinischen Untersuchungen in der zytogenetischen Postnataldiagnostik, der zytogenetischen Pränataldiagnostik und der tumorzytogenetischen Diagnostik schliessen die Anwendung der konventionellen molekularen Zytogenetik (ISH, zumeist als Fluoreszenz *in situ* Hybridisierung (FISH)) mit ein.

- (3) Alle vom medizinischen Laboratorium durchgeführten molekulargenetischen und zytogenetischen laboratoriumsmedizinischen Untersuchungen (Messgrößen und Nominalmerkmale) unterliegen der internen Qualitätskontrolle. Findet eine Untersuchung an mehreren Geräten oder Arbeitsplätzen statt, so ist die interne Qualitätssicherung an jedem dieser Geräte oder Arbeitsplätze durchzuführen.
- (4) Zusätzlich unterliegen alle in der Tabelle B 5-1 in Spalte 7 dieses Teils gekennzeichneten Untersuchungen und die in Tabelle B 5-2b aufgeführten Prüfgrößen der externen Qualitätssicherung. Für molekulargenetische Untersuchungen, die nicht in Tabelle B 5-1 Spalte 7 gelistet sind, ist die externe Qualitätssicherung durch die Teilnahme an einem Ringversuch, welcher die angewandte Methodik überprüft, zu belegen, sofern ein solcher Ringversuch angeboten wird. Satz 2 gilt als erfüllt, wenn die angewandte Methodik

durch einen in Tab. B 5-1 aufgeführten Ringversuch erfasst und an diesem teilgenommen wird.

- (5) Die Untersuchungen und Prüfgrößen sind in den Tabellen B 5-1, B 5-2a und B 5-2b aufgeführt. Kriterien für die Aufnahme in die Tabellen sind insbesondere die Häufigkeit der Untersuchung und deren medizinische Bedeutung nach dem Stand der Wissenschaft. Die Tabellen werden fortgeschrieben.

2 Durchführung der Qualitätssicherung

2.1 Interne Qualitätssicherung

2.1.1 Durchführung

1. Allgemeines

- (1) Die interne Qualitätssicherung ist
 - a) entsprechend den Tabellen B 5-1 und B 5-2a, für diejenigen Untersuchungen oder Prüfgrößen, welche dort einzeln aufgeführt sind,
 - b) ausreichend und regelmäßig entsprechend der medizinischen Notwendigkeit und der Untersuchungsfrequenz von Patientenproben, sofern die Untersuchungen nicht in den Tabellen B 5-1 und B 5-2a aufgeführt sind,

durchzuführen.

Abs. (1) Satz 1 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
 - Kalibration durch den Anwender,
 - Durchführung von Reparatur oder Wartung,
 - b) Reagenzchargenwechsel⁸

2. Molekulargenetische laboratoriumsmedizinische Untersuchungen

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

3. Zytogenetische laboratoriumsmedizinische Untersuchungen

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

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

2.1.2 Bewertung der Ergebnisse der internen Qualitätssicherung

2.1.2.1 bei molekulargenetischen laboratoriumsmedizinischen Untersuchungen an Hand der Kontrollprobenuntersuchung

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

2.1.2.2 bei zytogenetischen laboratoriumsmedizinischen Untersuchungen an Hand der Prüfgröße

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

2.1.3 Retrospektive Bewertung der Ergebnisse der internen Qualitätssicherung bei zytogenetischen Untersuchungen an Hand der Prüfgrößen

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

Wenn weniger als 50 Ergebnisse von frei gegebenen Ergebnissen von Patientenproben pro Kontrollzyklus 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 Tab. B 5-2a Spalte 4 vorgegebenen Grenzen überschritten, ist das Untersuchungsverfahren zunächst für die Untersuchung weiterer Patientenproben zu sperren. Das Untersuchungsverfahren darf erst dann wieder freigegeben werden, wenn die Funktionsfähigkeit des Verfahrens durch geeignete Maßnahmen festgestellt wurde..

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

Der gesamte Vorgang ist zu dokumentieren

2.1.4 Dokumentation

- (1) Alle Ergebnisse der internen Qualitätssicherung sind nach Untersuchungen und Art des Probenmaterials unter Berücksichtigung des Untersuchungsverfahrens und des Arbeitsplatzes geordnet zu dokumentieren. Auf Anforderung der mit der Prüfung der Einhaltung dieser Richtlinie beauftragten zuständigen Stelle ist die Dokumentation vorzulegen.
- (2) Die Dokumentation muss enthalten
 - a) Bezeichnung des medizinischen Laboratoriums
 - b) Bezeichnung des Arbeitsplatzes oder Analysegerätes
 - c) Datum und, sofern entscheidend, Uhrzeit der Untersuchung
 - d) Untersuchung, Probenmaterial, gegebenenfalls Einheit
 - e) Untersuchungsmethode
 - f) Ergebnis der Kontrolle oder Prüfgröße
 - g) Vorgaben für die Kontrolle oder Prüfgröße
 - h) die Bewertung
 - i) Freigabe- oder Sperrvermerk
 - j) Ergriffene Korrekturmaßnahmen
 - k) Hersteller, Bezeichnung und Chargennummer der Kontrollprobe, soweit zutreffend
 - 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 5 Jahre aufzubewahren, sofern aufgrund anderer Vorschriften keine davon abweichenden längeren Aufbewahrungsfristen vorgeschrieben sind.

2.2 Externe Qualitätssicherung (Ringversuche)

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

Tabellen B 5

Tabelle B5-1 Interne und externe Qualitätssicherung molekulargenetischer Untersuchungen						
Lfd Nr.		Gen Trivialname(n)	Gen HGNC- Name	Molekular- genetische Kategorie(n) der genetischen Veränderungen *	Häufigkeit der internen Qualitätssicherung bzw. der Bewertung der Kontrollgröße	Häufigkeit der Teilnahme an Ringver- suchen/ einmal pro
1	Alpha1-Antitrypsin	<i>AAT, PI1</i>	<i>SERPI NA1</i>	MUT/SNP	wöchentlich	Halbjahr
2	Apolipoprotein B 100	<i>APOB</i>	<i>APOB</i>	MUT/SNP	wöchentlich	Halbjahr
3	Apolipoprotein E	<i>APOE</i>	<i>APOE</i>	MUT/SNP	wöchentlich	Halbjahr
4	Cytochrom p450 2C9 (CYP2C9)	<i>CYP2C9</i>	<i>CYP2C 9</i>	MUT/SNP	wöchentlich	Halbjahr
5	Cytochrom p450 2C19 (CYP2C19)	<i>CYP2C19</i>	<i>CYP2C 19</i>	MUT/SNP	wöchentlich	Halbjahr
6	Cytochrom p450 2D6 (CYP2D6)	<i>CYP2D6</i>	<i>CYP2D 6</i>	MUT/SNP, IN/DEL, CNV	wöchentlich	Halbjahr
7	Faktor V (Leiden)	<i>FV-Leiden</i>	<i>F5</i>	MUT/SNP	wöchentlich	Halbjahr
8	Hereditäre Hämochromatose	<i>HLA-H</i>	<i>HFE</i>	MUT/SNP	wöchentlich	Halbjahr
9	HLA-B27	<i>HLA-B</i>	<i>HLA-B</i>	MUT/SNP	wöchentlich	Halbjahr
10	Lactase-Phlorizin- Hydrolase	<i>LPH</i>	<i>LCT</i>	MUT/SNP	wöchentlich	Halbjahr
11	Methylen-Tetra- Hydrofolat-Reduktase	<i>MTHFR</i>	<i>MTHF R</i>	MUT/SNP	wöchentlich	Halbjahr
15	Plasminaktivator Inhibitor I	<i>PAI1</i>	<i>SERPI NE1</i>	IN/DEL	wöchentlich	Halbjahr
12	Prothrombin	<i>FII</i>	<i>F2</i>	MUT/SNP	wöchentlich	Halbjahr
13	Thiopurin-S- Methyltransferase	<i>TPMT</i>	<i>TPMT</i>	MUT/SNP	wöchentlich	Halbjahr
14	Uridyl- Glucuronyltransferase- 1A	<i>UGT1</i>	<i>UGT1A 1</i>	IN/DEL	wöchentlich	Halbjahr
15	Vitamin K-Epoxid Reduktase	<i>VKORC1</i>	<i>VKOR C-1</i>	MUT/SNP	wöchentlich	Halbjahr
16	Zystische Fibrose, Mukoviszidose	<i>CFTR</i>	<i>CFTR</i>	MUT/SNP, IN/DEL, CNV	wöchentlich	Kalenderjahr
17	Familiäres Brust- /Ovarial-Karzinom (BRCA)	<i>BRCA1, BRCA2</i>	<i>BRCA1 , BRCA2</i>	MUT/SNP, IN/DEL, CNV	wöchentlich	Kalenderjahr
18	21-Hydroxylase-	<i>P450-C21</i>	<i>CYP21</i>	MUT/SNP,	wöchentlich	Kalenderjahr

	Defizienz (Adrenogenitales Syndrom)		A2	IN/DEL, CNV		
19	Duchenne und Becker Muskeldystrophie	<i>Dystrophin</i>	<i>DMD</i>	CNV, MUT/SNP, IN/DEL,	wöchentlich	Kalenderjahr
20	Fragiles-X Syndrom	<i>FRAXA</i>	<i>FMR1</i>	EXP	wöchentlich	Kalenderjahr
21	Erbliche Hörstörungen	<i>Connexin 26</i>	<i>GJB2</i>	MUT/SNP, IN/DEL,	wöchentlich	Kalenderjahr
22	Hereditäres Kolonkarzinom ohne Polyposis	<i>HNPCC</i>	<i>MSH2, MLH1</i>	MUT/SNP, IN/DEL, CNV	wöchentlich	Kalenderjahr
23	Huntington´sche Krankheit	<i>Huntingtin</i>	<i>HTT</i>	EXP	wöchentlich	Kalenderjahr
24	Prader-Willi und Angelman Syndrome	<i>Chr. 15q11- q13</i>	<i>ANCR</i>	CNV, METH	wöchentlich	Kalenderjahr
25	Spinale Muskelatrophie	<i>SMA</i>	<i>SMN1</i>	CNV	wöchentlich	Kalenderjahr
26	Wilson´sche Erkrankung	<i>ATPase</i>	<i>ATP7B</i>	MUT/SNP, IN/DEL	wöchentlich	Kalenderjahr
27	Y-Chromosom, Mikrodeletionen	<i>Azoospermie faktor</i>	<i>AZF</i>	CNV	wöchentlich	Kalenderjahr
28	Array-Analyse	<i>Gesamtgeno m</i>			pro Ansatz (s. 2.1.1 Molekulargenetisc he Untersuchungen Abs. (4))	Kalenderjahr

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

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

Tabelle B 5-2a Zytogenetische Untersuchungen - Interne Qualitätssicherung

	Prüfgröße	Kontinuierliche Qualitäts- sicherung Vorgaben	Retrospektive Qualitäts- sicherung Vorgaben
Postnatale Analyse			
Lymphozyten	Bandenauflösung	mindestens 400 bphs	höchstens 5% der Proben mit Bandenauflösung < 400 bphs
	Anzahl der Überlagerungspunkte bei bphs < 400	höchstens 12 pro Metaphase	höchstens 5% der Proben > 12
	Anzahl der Überlagerungspunkte bei bphs ≥ 400	höchstens 20 pro Metaphase	höchstens 5% der Proben > 20
	Helligkeitsstufen	mindestens 3	höchstens 5% der Proben < 3
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 bphs < 400	höchstens 12 pro Metaphase	höchstens 5% der Proben > 12
	Anzahl der Überlagerungspunkte bei bphs ≥ 400	höchstens 20 pro Metaphase	höchstens 5% der Proben > 20
	Helligkeitsstufen	mindestens 3	höchstens 5% der Proben < 3
FISH (Interphase) konstitutionell und Tumorzytogenetik	Hybridisierungseffizienz	entfällt	höchstens 10% ohne Signale der Kontrollsonde

Tabelle B 5-2b Zytogenetische Untersuchungen - Externe Qualitätssicherung

	Prüfgröße	Vorgabe	Teilnahme am Ringversuch einmal pro
Postnatale Analyse			
Lymphozyten	nominale Chromosomenzahl*	keine Abweichung	Kalenderjahr
	Bandenauflösung	keine der Proben < 400 bphs	Kalenderjahr
	Anzahl der Überlagerungspunkte bei bphs < 400	keine der Proben > 12	Kalenderjahr
	Anzahl der Überlagerungspunkte bei ≥ 400	keine der Proben > 20	Kalenderjahr
	Helligkeitsstufen	keine der Proben unter 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 bphs < 400	keine der Proben > 12	Kalenderjahr
	Anzahl der Überlagerungspunkte bei bphs > 400	keine der Proben > 20	Kalenderjahr
	Helligkeitsstufen	keine der Proben < 3	Kalenderjahr
FISH (Interphase) konstitutionell und Tumorzytogenetik	Hybridisierungseffizienz	keine der Proben > 10% ohne Signal der Kontrollsonde	Kalenderjahr
Molekulare Zytogenetik (Oligo-Array)	DLRS Wert	keine der Proben > 0,4	Kalenderjahr

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

C Beirat

- (1) Bei der Bundesärztekammer wird ein Beirat „Qualitätssicherung laboratoriumsmedizinischer Untersuchungen“ gebildet, der vorrangig folgende Aufgaben wahrnimmt:
 - a) Beratung der Bundesärztekammer in allen Fragen zu dieser Richtlinie,
 - b) Bearbeitung von Fragen in der Anwendung dieser Richtlinie und
 - c) Sammlung, Bewertung und Erarbeitung von Vorschlägen zur Fortschreibung dieser Richtlinie.
- (2) Die Mitglieder des Beirates werden durch die unter (4) genannten Institutionen vorgeschlagen und vom Vorstand der Bundesärztekammer für die Dauer von 4 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 Beirates können sich mit Zustimmung des Vorsitzenden vertreten lassen.
- (3) Der Beirat kann Sachverständige zuziehen.
- (4) Dem Beirat gehören Vertreter folgender Institutionen an:
 - a) Drei Vertreter der fachlich zuständigen Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften,
 - b) die Vorsitzenden der Fachgruppen der Teile B,
 - c) ein Vertreter der Bundesärztekammer,
 - d) ein Vertreter der Kassenärztlichen Bundesvereinigung,
 - e) ein Vertreter der Deutschen Krankenhausgesellschaft,
 - f) ein Vertreter des Deutschen Verbandes Technischer Assistentinnen und Assistenten in der Medizin,
 - g) ein Vertreter des zuständigen Industrieverbandes,
 - h) drei Vertreter der Länder,
 - i) ein Vertreter des Bundesministeriums für Gesundheit,
 - j) ein Vertreter des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte und
 - k) ein Vertreter der Physikalisch-Technischen Bundesanstalt.
- (5) Die Geschäfte für diesen Beirat werden von der Bundesärztekammer geführt. Die Bundesärztekammer trägt die Durchführungskosten für die Beiratssitzungen. Die Aufwendungen für die Teilnahme der Mitglieder tragen die entsendenden Institutionen.

D Fachgruppen

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

D 1 Fachgruppe „Quantitative laboratoriumsmedizinische Untersuchungen“

- (1) Bei der Bundesärztekammer wird eine Fachgruppe „Quantitative laboratoriumsmedizinische Untersuchungen“ gebildet, die folgende Aufgaben wahrnimmt:
 - a) Beratung der Bundesärztekammer in allen Fragen zu Teil B 1 und E 1
 - b) Bearbeitung von Fragen in der Anwendung des Teils B 1 und E 1
 - c) Sammlung, Bewertung und Erarbeitung von Vorschlägen zur Fortschreibung des Teils B 1 und E 1.
- (2) Die Mitglieder der Fachgruppe werden durch die unter Absatz 3 genannten Institutionen vorgeschlagen und vom Vorstand der Bundesärztekammer für die Dauer von 4 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 zuziehen.
- (3) Der Fachgruppe gehören an:
 - a) drei Vertreter der fachlich zuständigen Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften,
 - b) ein Vertreter der Bundesärztekammer,
 - c) ein Vertreter der Kassenärztlichen Bundesvereinigung,
 - d) ein Vertreter des Dachverbands für Technologen/-innen und Analytiker/-innen in der Medizin Deutschland e. V. (dvta)
 - e) ein Vertreter des zuständigen Industrieverbandes,
 - f) zwei Vertreter der Länder und
 - g) ein Vertreter der Physikalisch-Technischen Bundesanstalt.

D 2 Fachgruppe „Qualitative laboratoriumsmedizinische Untersuchungen“

- (1) Bei der Bundesärztekammer wird eine Fachgruppe „Qualitative laboratoriumsmedizinische Untersuchungen“ gebildet, die folgende Aufgaben wahrnimmt:
 - a) Beratung der Bundesärztekammer in allen Fragen zu Teil B 2 und E 2
 - b) Bearbeitung von Fragen in der Anwendung des Teils B 2 und E 2
 - c) Sammlung, Bewertung und Erarbeitung von Vorschlägen zur Fortschreibung des Teils B 2 und E 2.

- (2) Die Mitglieder der Fachgruppe werden durch die unter Absatz 3 genannten Institutionen vorgeschlagen und vom Vorstand der Bundesärztekammer für die Dauer von 4 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 zuziehen.

- (3) Der Fachgruppe gehören an:
 - a) Fünf Vertreter der fachlich zuständigen Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften,
 - b) ein Vertreter der Bundesärztekammer
 - c) ein Vertreter der Kassenärztlichen Bundesvereinigung
 - d) ein Vertreter der Deutschen Krankenhausgesellschaft
 - e) ein Vertreter des Dachverbands für Technologen/-innen und Analytiker/-innen in der Medizin Deutschland e. V. (dvta)
 - f) ein Vertreter des zuständigen Industrieverbandes
 - g) zwei Vertreter der Länder und
 - h) ein Vertreter der Physikalisch-Technischen Bundesanstalt.

D 3 Fachgruppe "Direkter Nachweis und Charakterisierung von Infektionserregern"

- (1) Bei der Bundesärztekammer wird eine Fachgruppe „Qualitätssicherung laboratoriumsmedizinischer Untersuchungen zum direkten Nachweis und zur Charakterisierung von Infektionserregern“ gebildet, die folgende Aufgaben wahrnimmt:
 - Beratung der Bundesärztekammer in allen Fragen zu Teil B 3 und E 3,
 - Festlegung der Bestehensmodalitäten für die Ringversuche,
 - Bearbeitung von Fragen in der Anwendung des Teils B 3 und E 3,
 - Sammlung, Bewertung und Erarbeitung von Vorschlägen zur Fortschreibung des Teils B 3 und E 3.
 - Formulierung der Ausführungsbestimmungen für Ringversuche (siehe E 3, Kapitel 2, Absatz (9)).
- (2) Die Mitglieder der Fachgruppe werden durch die unter Absatz 3 genannten Institutionen vorgeschlagen und vom Vorstand der Bundesärztekammer für die Dauer von vier Jahren berufen. Nachberufungen in der laufenden Amtsperiode gelten bis zu deren Ende. Wiederberufungen sind zulässig. Die Fachgruppe wählt aus ihrer Mitte den Vorsitzenden. Die Mitglieder der Fachgruppe können sich mit Zustimmung des Vorsitzenden vertreten lassen.
Die Fachgruppe kann weitere Sachverständige hinzu ziehen.
- (3) Der Fachgruppe gehören an:
 - Fünf Vertreter der fachlich zuständigen Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften,
 - ein Vertreter der Bundesärztekammer,
 - ein Vertreter der Kassenärztlichen Bundesvereinigung,
 - ein Vertreter der Deutschen Krankenhausgesellschaft,
 - ein Vertreter des Dachverbandes für Technologen/-innen und Analytiker/-innen in der Medizin Deutschland e. V. (dvta),
 - ein Vertreter des zuständigen Industrieverbandes,
 - ein Vertreter der Länder und
 - je ein Vertreter der PTB, des RKI, des PEI, des BfArM.

D 4 Fachgruppe „Ejakulatuntersuchungen“

- (1) Bei der Bundesärztekammer wird eine Fachgruppe „Ejakulatuntersuchungen“ gebildet, die folgende Aufgaben wahrnimmt:
 - a) Beratung der Bundesärztekammer in allen Fragen zu Teil B 4 und E 4
 - b) Bearbeitung von Fragen in der Anwendung des Teils B 4 und E 4
 - c) Sammlung, Bewertung und Erarbeitung von Vorschlägen zur Fortschreibung des Teils B 4 und E 4.

- (2) Die Mitglieder der Fachgruppe werden durch die unter Absatz 3 genannten Institutionen vorgeschlagen und vom Vorstand der Bundesärztekammer für die Dauer von 4 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 zuziehen.

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

D 5 Fachgruppe „Molekulargenetische und zytogenetische laboratoriumsmedizinische Untersuchungen“

- (1) Bei der Bundesärztekammer wird eine Fachgruppe „Molekulargenetische und zytogenetische laboratoriumsmedizinische Untersuchungen“ gebildet, die folgende Aufgaben wahrnimmt:
 - a) Beratung der Bundesärztekammer in allen Fragen zu Teil B 5 und E 5
 - b) Bearbeitung von Fragen in der Anwendung des Teils B 5 und E 5
 - c) Sammlung, Bewertung und Erarbeitung von Vorschlägen zur Fortschreibung des Teils B 5 und E 5.

- (2) Die Mitglieder der Fachgruppe werden durch die unter Absatz 3 genannten Institutionen vorgeschlagen und vom Vorstand der Bundesärztekammer für die Dauer von 4 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 zuziehen.

- (3) Der Fachgruppe gehören an:
 - Drei Vertreter der fachlich zuständigen Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften,
 - ein Vertreter der Bundesärztekammer
 - ein Vertreter der Kassenärztlichen Bundesvereinigung
 - ein Vertreter der Deutschen Krankenhausgesellschaft
 - ein Vertreter des Deutschen Verbandes Technischer Assistentinnen und Assistenten in der Medizin
 - ein Vertreter des zuständigen Industrieverbandes
 - ein Vertreter der Länder
 - ein Vertreter der Physikalisch-Technischen Bundesanstalt und
 - ein Vertreter des Robert Koch-Institutes.

E Allgemeine Anforderungen an Referenzinstitutionen, welche die Ringversuche durchführen

- (1) Ringversuche werden von Referenzinstitutionen durchgeführt. Die Referenzinstitutionen werden von der Bundesärztekammer für die Dauer von fünf Jahren bestellt. Die Bestellung erfolgt, sofern die folgenden Voraussetzungen erfüllt sind:
 - a) Die Referenzinstitution hat nachgewiesen, dass sie ein Qualitätsmanagementsystem unterhält, Zuverlässigkeit und Sachkenntnis aufweist und in der Lage ist, das für den Betrieb der Referenzinstitution erforderliche sachkundige Personal bereitzustellen und die erforderlichen Mittel für die notwendigen Räume, die technischen Einrichtungen und den laufenden Betrieb aufzubringen.
 - 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 muss nachweisen, dass sie bereit und in der Lage ist, Schäden zu ersetzen, die aufgrund der Tätigkeit gemäß dieser Richtlinie entstehen können.
 - d) Die Referenzinstitution muss unabhängig von Verantwortlichen für das erstmalige Inverkehrbringen von Medizinprodukten nach § 5 MPG sein.

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

- (2) Die Referenzinstitutionen sind 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 gegebenenfalls unter Einbeziehung des betroffenen Herstellers.
- (3) Die speziellen Anforderungen an Ringversuchsorganisationen und Ringversuche sind in den speziellen Teilen E 1 und folgende geregelt.

E 1 Spezielle Anforderungen an Ringversuche bei quantitativen laboratoriumsmedizinischen Untersuchungen

1 Pflichten der Referenzinstitutionen

- (1) Die Referenzinstitutionen bieten für alle in der Tabelle B 1 a bis c genannten Messgrößen Ringversuche in so ausreichender Zahl an, dass jedes medizinische Laboratorium an mindestens einem Ringversuch pro Quartal teilnehmen kann. Hiervon darf nur abgewichen werden, wenn nachweislich keine geeigneten Ringversuchsproben in ausreichender Menge zur Verfügung stehen.
- (2) Die Referenzinstitutionen kündigen jeweils im Voraus für ein Jahr die von ihnen geplanten Ringversuche für die Messgrößen gemäß Absatz 1 an. In diesen Ankündigungen nennen sie
 - a) die Anmeldetermine für die Teilnahme an den Ringversuchen,
 - b) den jeweiligen Termin für den Probenversand und den letzten Absendetag der Ergebnisse,
 - c) die in den Ringversuch eingeschlossenen Messgrößen, erforderlichenfalls mit Angabe des Messverfahrens,
 - d) Art des Probenmaterials, das Probenvolumen der flüssigen oder rekonstituierten Ringversuchsproben.
- (3) Die Referenzinstitutionen wählen die Ringversuchsproben aus und prüfen deren Eignung. Die Eignung der ausgewählten Ringversuchsproben für diejenigen Messgrößen, deren Bewertung auf der Basis von Referenzmethodenwerten erfolgt, muss vor dem Einsatz in Ringversuchen unter Routinebedingungen mit Routinemessverfahren geprüft werden.
- (4) Die Referenzinstitutionen beauftragen geeignete Referenzlaboratorien mit der Bestimmung der Referenzmethodenwerte von Ringversuchsproben für die externe Qualitätssicherung, sofern dieses in Tabelle B 1 a bis c des Richtlinienanteils B 1 gefordert ist. Die Eignung der Referenzlaboratorien gilt als nachgewiesen, wenn eine Akkreditierung nach DIN EN ISO/IEC 17025 und nach DIN EN ISO 15195 als Kalibrierlaboratorium vorliegt. Dies gilt nur für Messgrößen, für die eine solche Akkreditierung durch eine Akkreditierungsstelle angeboten wird. Als Akkreditierungsstellen kommen solche in Frage, die in das multilaterale Abkommen über die gegenseitige Anerkennung von Kalibrierscheinen (Multilateral Agreement on the Mutual Acceptance of Calibration Certificates) der European co-operation for Accreditation (EA) aufgenommen sind. Zusätzlich muss der Leiter eines Referenzlaboratoriums auf dem Gebiet der Referenzmessverfahren über besondere fachliche Kenntnisse und Erfahrungen verfügen und in der Lage sein, neue Methoden zu prüfen.
- (5) Die Referenzinstitutionen lassen bei jedem Ringversuch von jedem Teilnehmer mindestens zwei Ringversuchsproben mit unterschiedlichen Konzentrationen bzw. Aktivitäten der Messgrößen untersuchen.
- (6) Die Referenzinstitutionen versenden an jeden Ringversuchsteilnehmer die Ringversuchsproben mit Hinweisen zu deren Behandlung und zur Übermittlung seiner Ergebnisse.
- (7) Von den Referenzinstitutionen werden nur Messergebnisse ausgewertet, die bis zur gesetzten Frist vom Ringversuchsteilnehmer abgesandt wurden.
- (8) Jedem Ringversuchsteilnehmer ist ein Zertifikat mit Datum der Durchführung des Ringversuchs für Analysen darüber auszustellen, bei denen die Ergebnisse im

Ringversuch innerhalb der zulässigen Bewertungsgrenzen liegen. Darüber hinaus ist für alle Analyte, mit denen an einem Ringversuch teilgenommen wurde, eine Teilnahmebescheinigung auszustellen.

Zusätzlich sind dem Ringversuchsteilnehmer mitzuteilen:

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

Ein Zertifikat gemäß Satz 1 hat eine Gültigkeit von 6 Monaten.

- (9) Stellt die Referenzinstitution fest, dass Teilnehmer bei einer Messgröße mit Reagenzien oder Geräten bestimmter Hersteller gehäuft kein Zertifikat erhalten und wurden Ursachen in dem am Ringversuch teilnehmenden medizinischen Laboratorium und in der Referenzinstitution ausgeschlossen, ist die zuständige Behörde des Bundes darüber zu informieren, wenn der Begriff des Vorkommnis nach MPSV § 2 erfüllt ist.

2 Ermittlung von Zielwerten

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

2.1 Ermittlung von Referenzmethodenwerten

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

2.2 Ermittlung von Sollwerten

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

3 Bewertung der Ringversuchsergebnisse

- (1) Die Bewertung erfolgt an Hand Tabelle B 1 a bis c, Spalte 5.
- (2) Weisen das Gesamtkollektiv oder verfahrensabhängige Teilkollektive der Teilnehmerergebnisse eine wesentliche, d.h. die Bestehensquote beeinflussende Abweichung zum Zielwert auf, müssen die Referenzinstitutionen nach der Ursache

suchen und diese in Zusammenarbeit mit dem betroffenen Hersteller der Ringversuchsprobe oder Sachverständigen, sofern möglich, beseitigen. Sie haben zu prüfen, ob in einem solchen Fall eine Erweiterung der Bestehensgrenzen oder eine Änderung des Zielwertes eine sachgerechte Ergebnisbewertung erlaubt. Sie entscheiden, ob die Ergebnisbewertung nach den in Spalte 5 aufgeführten oder nach den modifizierten Bewertungsgrenzen erfolgt, oder ob der Ringversuch für diese Messgröße zu wiederholen ist.

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

E 2 Spezielle Anforderungen an Ringversuche bei qualitativen laboratoriumsmedizinischen Untersuchungen

1 Pflichten der Referenzinstitutionen

- (1) Die Referenzinstitutionen stellen sicher, dass für alle in der Tabelle B 2-2 genannten Untersuchungen Ringversuche in so ausreichender Zahl angeboten werden, dass jedes medizinische Laboratorium entsprechend dem in Tab. B 2-2 aufgeführten Intervall teilnehmen kann. Hiervon darf nur abgewichen werden, wenn nachvollziehbar keine geeigneten Ringversuchsproben in ausreichender Menge zur Verfügung stehen.
- (2) Die Referenzinstitutionen kündigen jeweils im Voraus für ein Jahr die von ihnen geplanten Ringversuche für die Messgrößen gemäß Absatz 1 an. In diesen Ankündigungen nennen sie
 - a) die Anmeldetermine für die Teilnahme an den Ringversuchen,
 - b) den jeweiligen Termin für den Probenversand und den letzten Absendetag der Ergebnisse,
 - c) die in den Ringversuch eingeschlossenen Untersuchungen, erforderlichenfalls mit Angabe des Analyseverfahrens,
 - d) Art des Probenmaterials, Probenvolumen der flüssigen oder rekonstituierten Ringversuchsproben.
- (3) Die Referenzinstitutionen wählen die Ringversuchsproben aus und prüfen deren Eignung. Die Eignung der ausgewählten Ringversuchsproben für diejenigen Untersuchungen, deren Bewertung auf der Basis von Referenzmethodenergebnissen erfolgt, muss vor dem Einsatz in Ringversuchen unter Routinebedingungen mit Routineuntersuchungsverfahren geprüft werden.
- (4) Die Referenzinstitutionen lassen bei jedem Ringversuch von jedem Teilnehmer mindestens zwei Ringversuchsproben untersuchen.
- (5) Die Referenzinstitutionen versenden an jeden Ringversuchsteilnehmer die Ringversuchsproben mit Hinweisen zu deren Behandlung und zur Übermittlung seiner Ergebnisse.
- (6) Von den Referenzinstitutionen werden nur Ergebnisse ausgewertet, die bis zur gesetzten Frist vom Ringversuchsteilnehmer abgesandt wurden.
- (7) Jedem Ringversuchsteilnehmer ist ein Zertifikat mit Datum des Einsendeschlusses des Ringversuchs darüber auszustellen, welche seiner Untersuchungsergebnisse mit den Zielergebnissen übereinstimmen bzw. innerhalb der zulässigen Bewertungsgrenzen liegen. Darüber hinaus ist für alle Untersuchungen eine Teilnahmebescheinigung auszustellen.
Zusätzlich sind dem Ringversuchsteilnehmer mitzuteilen:
 - a) Zielergebnisse und gegebenenfalls Bewertungsgrenzen der Ringversuchsproben,
 - b) Lage der Untersuchungsergebnisse aller Teilnehmer sowie für das von ihm verwendete Verfahren,
 - c) Anzahl der Teilnehmer, gegebenenfalls differenziert nach Untersuchungsverfahren.Die Gültigkeit eines Zertifikats beträgt das Doppelte des in Tabelle B 2-2 vorgegebenen Intervalls.
- (8) Stellt die Referenzinstitution fest, dass Teilnehmer bei einer Messgröße mit Reagenzien oder Geräten bestimmter Hersteller gehäuft kein Zertifikat erhalten und wurden Ursachen in den am Ringversuch teilnehmenden medizinischen Laboratorien

und in der Referenzinstitution ausgeschlossen, ist dies den zuständigen Bundesoberbehörden zu melden.

2 Ermittlung von Zielergebnissen

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

3 Bewertung der Ringversuchsergebnisse

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

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

Pflichten der Referenzinstitutionen

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

Zusätzlich sind dem Ringversuchsteilnehmer mitzuteilen:

 - a) Zielergebnisse und gegebenenfalls Bewertungsgrenzen der Ringversuchsproben,
 - b) Lage der Untersuchungsergebnisse aller Teilnehmer sowie gegebenenfalls für das von ihm verwendete Verfahren,

- c) Anzahl der Teilnehmer, gegebenenfalls differenziert nach Untersuchungsverfahren.

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

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

1. Ermittlung von Zielergebnissen

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

2. Bewertung der Ringversuchsergebnisse

- (1) Die Bewertung erfolgt anhand der Zielergebnisse.
- (2) Weisen das Gesamtkollektiv oder verfahrensabhängige Teilkollektive der Teilnehmerergebnisse eine wesentliche, d. h. die Bestehensquote beeinflussende Abweichung zum Zielergebnis auf, müssen die Referenzinstitutionen nach der Ursache suchen und diese in Zusammenarbeit mit dem betroffenen Hersteller der Ringversuchsprobe, den Herstellern der jeweiligen Testsysteme oder Sachverständigen, sofern möglich, beseitigen. Sie haben zu prüfen, ob in einem solchen Fall eine Änderung des Zielergebnisses eine sachgerechte Ergebnisbewertung erlaubt. Sie entscheiden, ob der Ringversuch für diese Untersuchung zu wiederholen ist.
- Das Vorgehen ist zu begründen und zu dokumentieren. Die Ringversuchsteilnehmer und die Fachgruppe bei der Bundesärztekammer nach Teil D 3 sind zu informieren.

Inkrafttreten

Die Richtlinienanteile B 3, D 3 und E 3 treten am 01.04.2013 in Kraft. Die hierin niedergelegten Anforderungen sind spätestens bis zum Ablauf von zwei Jahren nach Inkrafttreten zu erfüllen.

Die Fachgruppe D 3 soll binnen zwölf Monaten nach Inkrafttreten konstituiert werden. Mindestens eine Referenzinstitution gemäß E 3 soll binnen zwölf Monaten nach Inkrafttreten bestellt werden.

Die „Richtlinien zur Qualitätssicherung in der Mikrobiologie“ vom 10.01.1992 (Deutsches Ärzteblatt, Jahrgang 89, Heft 20, Mai 1992) werden mit Ablauf der Übergangsfrist außer Kraft gesetzt. Innerhalb der Übergangsfrist hat der für die mikrobiologischen Untersuchungen Verantwortliche festzulegen, ab welchem Zeitpunkt die Qualitätssicherung nach dem Richtlinienenteil B 3 durchgeführt wird.

E 4 Spezielle Anforderungen an Ringversuche bei Ejakulatuntersuchungen

1 Pflichten der Referenzinstitutionen

- (1) Die Referenzinstitutionen bieten Ringversuche in so ausreichender Zahl an, dass jedes medizinische Laboratorium an mindestens einem Ringversuch pro Halbjahr teilnehmen kann. Hiervon darf nur abgewichen werden, wenn nachweislich keine geeigneten Ringversuchsmaterialien in ausreichender Menge zur Verfügung stehen.
- (2) Der Ringversuch umfasst die Untersuchung der Spermienkonzentration, der Spermienmotilität und der Spermienmorphologie.
- (3) Die Referenzinstitutionen kündigen jeweils im Voraus für ein Jahr die von ihnen geplanten Ringversuche gemäß Absatz 1 an. In diesen Ankündigungen nennen sie
 - a) die Anmeldetermine für die Teilnahme an den Ringversuchen,
 - b) den jeweiligen Termin für den Versand der Kontrollmaterialien und den letzten Absendetag der Ergebnisse,
 - c) die in den Ringversuch eingeschlossenen Messgrößen, erforderlichenfalls mit Angabe des Messverfahrens,
 - d) Art des Ringversuchsmaterials, das Probenvolumen der flüssigen oder rekonstituierten Ringversuchsmaterialien.
- (4) Die Referenzinstitutionen wählen die Ringversuchsmaterialien aus und prüfen deren Eignung.
- (5) Die Referenzinstitutionen lassen bei jedem Ringversuch von jedem Teilnehmer mindestens zwei Ringversuchsmaterialien untersuchen.
- (6) Die Referenzinstitutionen versenden an jeden Ringversuchsteilnehmer die Ringversuchsmaterialien mit Hinweisen zu deren Behandlung und zur Übermittlung seiner Ergebnisse.
- (7) Von den Referenzinstitutionen werden nur Messergebnisse ausgewertet, die bis zur gesetzten Frist vom Ringversuchsteilnehmer abgesandt wurden.
- (8) Jedem Ringversuchsteilnehmer ist ein Zertifikat mit Datum der Durchführung des Ringversuchs auszustellen, wenn seine Ergebnisse im Ringversuch innerhalb der zulässigen Bewertungsgrenzen liegen. Zusätzlich ist unabhängig davon, ob ein Zertifikat erteilt wurde, eine Bescheinigung für die Teilnahme am Ringversuch auszustellen.
Zusätzlich sind dem Ringversuchsteilnehmer mitzuteilen:
 - a) Zielwerte und Bewertungsgrenzen der Ringversuchsmaterialien,
 - b) Lage und Streuungsparameter der Messergebnisse aller Teilnehmer sowie für das von ihm verwendete Verfahren,
 - c) Anzahl der Teilnehmer, gegebenenfalls differenziert nach Messverfahren.Ein Zertifikat gemäß Satz 1 hat eine Gültigkeit von 12 Monaten.
- (9) Stellt die Referenzinstitution fest, dass Teilnehmer mit einem bestimmten Messverfahren gehäuft kein Zertifikat erhalten und wurden Ursachen in dem am Ringversuch teilnehmenden medizinischen Laboratorium und in der Referenzinstitution ausgeschlossen, ist die zuständige Behörde des Bundes darüber zu informieren, wenn der Begriff des Vorkommnis nach § 2 MPSV erfüllt ist.

2 Ermittlung von Zielwerten

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

Die Referenzinstitutionen müssen die Dokumentation über die Ermittlung der Zielwerte über einen Zeitraum von mindestens fünf Jahren gerechnet vom Zeitpunkt der Verwendung bei den Ringversuchen aufbewahren.

3 Bewertung der Ringversuchsergebnisse

- (1) Die Bewertung erfolgt an Hand von Sollwerten gemäß Abschnitt E 4 Unterpunkt 2.
- (2) Weisen das Gesamtkollektiv oder verfahrensabhängige Teilkollektive der Teilnehmerergebnisse eine wesentliche, d. h. die Bestehensquote beeinflussende Abweichung zum Zielwert auf, müssen die Referenzinstitutionen nach der Ursache suchen und diese in Zusammenarbeit mit Sachverständigen, sofern möglich, beseitigen. Sie haben zu prüfen, ob in einem solchen Fall eine Erweiterung der Bestehensgrenzen oder eine Änderung des Zielwertes eine sachgerechte Ergebnisbewertung erlaubt. Sie entscheiden, ob die Ergebnisbewertung an Hand der zuvor ermittelten Sollwerte oder nach modifizierten Bewertungsgrenzen erfolgt, oder ob der Ringversuch zu wiederholen ist. Das Vorgehen ist zu begründen und zu dokumentieren. Die Ringversuchsteilnehmer und die Fachgruppe bei der Bundesärztekammer nach Teil B 4 sind zu informieren.

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

1 Pflichten der Referenzinstitutionen

- (1) Die Referenzinstitutionen stellen sicher, dass Ringversuche für alle in den Tabellen B 5-1 Spalte 7 oder B 5-2b genannten Untersuchungen oder Prüfgrößen und methodische Ringversuche in so ausreichender Zahl angeboten werden, dass jedes medizinische Laboratorium entsprechend dem in den Tabellen B 5-1 Spalte 7 oder B 5-2b aufgeführten Intervall teilnehmen kann. Hiervon darf nur abgewichen werden, wenn nachvollziehbar keine geeigneten Ringversuchsproben in ausreichender Menge zur Verfügung stehen.
- (2) Die Referenzinstitutionen kündigen jeweils im Voraus für ein Jahr die von ihnen geplanten Ringversuche gemäß Absatz 1 an. In diesen Ankündigungen nennen sie
 - a) die Anmeldetermine für die Teilnahme an den Ringversuchen,
 - b) den jeweiligen Termin für den Probenversand und den letzten Absendetag der Ergebnisse,
 - c) die in den Ringversuch eingeschlossenen Untersuchungen, erforderlichenfalls mit Angabe des Analyseverfahrens,
 - d) Art des Probenmaterials, Probenvolumen der flüssigen oder rekonstituierten Ringversuchsproben.
- (3) Die Referenzinstitutionen wählen die Ringversuchsproben aus und prüfen deren Eignung. Die Eignung der ausgewählten Ringversuchsproben für diejenigen Untersuchungen, deren Bewertung auf der Basis von Referenzmethodenergebnissen erfolgt, muss vor dem Einsatz in Ringversuchen unter Routinebedingungen mit Routineuntersuchungsverfahren geprüft werden.
- (4) Die Referenzinstitutionen lassen bei jedem Ringversuch von jedem Teilnehmer mindestens zwei Ringversuchsproben untersuchen.
- (5) Die Referenzinstitutionen versenden an jeden Ringversuchsteilnehmer die Ringversuchsproben mit Hinweisen zu deren Behandlung und zur Übermittlung seiner Ergebnisse.
- (6) Von den Referenzinstitutionen werden nur Ergebnisse ausgewertet, die bis zur gesetzten Frist vom Ringversuchsteilnehmer abgesandt wurden.
- (7) Jedem Ringversuchsteilnehmer ist ein Zertifikat mit Datum des Einsendeschlusses des Ringversuchs darüber auszustellen, welche seiner Untersuchungsergebnisse mit den Zielergebnissen übereinstimmen beziehungsweise innerhalb der zulässigen Bewertungsgrenzen liegen. Darüber hinaus ist für alle Untersuchungen eine Teilnahmebescheinigung auszustellen.
Zusätzlich sind dem Ringversuchsteilnehmer mitzuteilen:
 - a) Zielergebnisse und gegebenenfalls Bewertungsgrenzen der Ringversuchsproben,
 - b) Lage der Untersuchungsergebnisse aller Teilnehmer sowie für das von ihm verwendete Verfahren,
 - c) Anzahl der Teilnehmer, gegebenenfalls differenziert nach Untersuchungsverfahren.Die Gültigkeit eines Zertifikats beträgt das Doppelte des in Tabellen B 5-1 Spalte 7 und B 5-2b vorgegebenen Intervalls.
- (8) Stellt die Referenzinstitution fest, dass Teilnehmer bei einer Messgröße mit Reagenzien oder Geräten bestimmter Hersteller gehäuft kein Zertifikat erhalten und

wurden Ursachen in dem am Ringversuch teilnehmenden medizinischen Laboratorium und in der Referenzinstitution ausgeschlossen, ist dies der zuständigen Bundesoberbehörde zu melden, wenn der Begriff des Vorkommnis nach § 2 Medizinprodukte-Sicherheitsplanverordnung erfüllt ist.

2 Ermittlung von Zielergebnissen

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

3 Bewertung der Ringversuchsergebnisse

- (1) Die Bewertung erfolgt an Hand der Zielergebnisse. Die Bewertungskriterien müssen bei allen Proben erfüllt sein. Die Bewertungskriterien sind von den Ringversuchsorganisationen den Teilnehmern mitzuteilen.
- (2) Weisen das Gesamtkollektiv oder verfahrensabhängige Teilkollektive der Teilnehmerergebnisse eine wesentliche, d. h. die Bestehensquote beeinflussende Abweichung zum Zielergebnis auf, müssen die Referenzinstitutionen nach der Ursache suchen und diese in Zusammenarbeit mit dem betroffenen Hersteller der Ringversuchsprobe oder Sachverständigen sofern möglich beseitigen. Sie haben zu prüfen, ob in einem solchen Fall eine Änderung des Zielergebnisses eine sachgerechte Ergebnisbewertung erlaubt. Sie entscheiden, ob der Ringversuch für diese Messgröße zu wiederholen ist. Das Vorgehen ist zu begründen und zu dokumentieren. Die Ringversuchsteilnehmer und die Fachgruppe bei der Bundesärztekammer nach Teil D 5 sind zu informieren.

F Übergangsregelungen

Die Fachgruppe D 2 soll binnen 12 Monaten nach Inkrafttreten konstituiert werden.

Mindestens eine Referenzinstitution gemäß E 2 soll binnen 12 Monaten nach Inkrafttreten bestellt werden.

Die Fachgruppe D 3 soll binnen 12 Monaten nach Inkrafttreten konstituiert werden.

Mindestens eine Referenzinstitution gemäß E 3 soll binnen 12 Monaten nach Inkrafttreten bestellt werden.

Die Fachgruppe D 5 soll binnen 12 Monaten nach Inkrafttreten konstituiert werden.

Mindestens eine Referenzinstitution gemäß E 5 soll binnen 12 Monaten nach Inkrafttreten bestellt werden.

G Inkrafttreten

Die Richtlinien Teile B 2, D 2 und E 2 treten am 01.07.2011 in Kraft. Die hierin niedergelegten Anforderungen sind spätestens bis zum 30.06.2013 zu erfüllen.

Die Richtlinienanteile B 3, D 3 und E 3 treten am 01.04.2013 in Kraft. Die hierin niedergelegten Anforderungen sind spätestens bis zum 31.03.2015 zu erfüllen.

Die Richtlinienanteile B 5, D 5 und E 5 treten am 01.10.2011 in Kraft. Die hierin niedergelegten Anforderungen sind spätestens bis zum 30.09.2013 zu erfüllen.

Die Richtlinien der Bundesärztekammer zur Qualitätssicherung in der Immunhämatologie vom 10.01.1992 (Deutsches Ärzteblatt, Jahrgang 89, Heft 7, Februar 1992) werden mit Wirkung vom 01.07.2013 außer Kraft gesetzt.

Die Richtlinie der Bundesärztekammer zur Qualitätssicherung in der Mikrobiologie vom 10.01.1992 (Deutsches Ärzteblatt 89 (1992) Heft 7) wird mit Wirkung vom 01.04.2015 außer Kraft gesetzt.

Stand: März 2013