

## CE-Kennzeichnung von Point-of-Care-Testsystemen

### CE marking of point-of-care test devices

**Micha Nübling\***

Paul-Ehrlich-Institut, Langen, Deutschland

#### Zusammenfassung

Point-of-Care-Tests (POCT) stellen eine Gruppe innerhalb der In-vitro-Diagnostika (IVD) dar. Die Verkehrsfähigkeit von IVD im gemeinsamen europäischen Markt wird durch das CE-Kennzeichen ausgedrückt, das die Übereinstimmung des Tests mit den Vorgaben der europäischen IVD-Richtlinie dokumentiert. POCT unterliegen prinzipiell denselben Anforderungen wie alle anderen Labor-IVD. Die CE-Kennzeichnung wird vom Hersteller angebracht, der damit bestätigt, dass das betreffende Produkt den grundlegenden Anforderungen der Richtlinie entspricht und einem in der Richtlinie vorgesehenen Konformitätsbewertungsverfahren unterzogen wurde. Der Hersteller wird bei der CE-Kennzeichnung bestimmter IVD, deren möglicherweise inkorrektes Testergebnis mit einem höheren Risiko für Patient oder Dritte verbunden sein kann, von einer benannten Stelle unterstützt. Die Marktüberwachung CE-gekennzeichneter IVD wird durch nationale Behörden wahrgenommen, die bei Vorkommnissen Maßnahmen festlegen können.

**Schlüsselwörter:** benannte Stelle; CE; CE-Kennzeichnung; IVD; IVD-Richtlinie; Konformitätsbewertung; 98/79/EC.

#### Abstract

Point-of-care test devices (POCT) constitute one group of in vitro diagnostic (IVD) medical devices. Approval to offer IVDs in the European Common Market is shown by the CE mark which indicates that the test conforms with the IVD directive. POCT have to fulfill the same requirements as all other laboratory IVDs. The device is CE-marked by the manufacturer to denote compliance with the essential requirements of the directive following a conformity assessment procedure as specified in the directive. For certain IVDs, a potentially false test result

may be associated with a higher risk for the patient or third parties. The manufacturer requires the services of a Notified Body for the CE-marking of these tests. Market surveillance of CE-marked assays is performed by national authorities, which may define measures in response to incidents.

**Keywords:** CE; CE marking; conformity assessment; IVD; IVD directive; notified body; 98/79/EC.

#### Frühere Zulassung von In-vitro-Diagnostika in Deutschland

Noch vor einigen Jahren galten in den einzelnen Ländern Europas recht unterschiedliche Regelungen für die Zulassung von diagnostischen Testsystemen. In Deutschland waren Diagnostika für den Humanbereich (zunächst serologische Tests, später auch Nukleinsäure-Tests) durch das Arzneimittelgesetz (AMG) geregelt.

Darin war festgeschrieben, dass Tests für verschiedene diagnostische Marker, unter anderem solche für meldepflichtige Infektionserkrankungen, einer staatlichen **Zulassung** unterliegen, und dass die einzelnen Chargen der Tests vor ihrem Verkauf durch eine staatliche Stelle geprüft und freigegeben werden müssen. Eine prinzipielle Unterscheidung von Tests für den professionellen Laborbereich oder für die patientennahe Sofortdiagnostik (Point-of-Care-Tests) oder für die Eigendiagnostik (Selbsttests) gab es hinsichtlich der Qualitätsanforderungen an die Tests nicht. Eine unterschiedliche Qualität von Tests für verschiedene Zielgruppen wäre auch kaum zu rechtfertigen. Die Zulassung beinhaltete sowohl die Bewertung von Herstellung, Qualitätskontrolle und diagnostischer Erprobung (anhand der Dokumentation des Herstellers) als auch praktische Untersuchungen mit aus-sagefähigen Proben (Zulassungsuntersuchung), um so eine Vergleichbarkeit der Qualität der verschiedenen Tests zu gewährleisten.

Ergänzend hierzu sollte eine vom Hersteller unabhängige **Chargenprüfung** unverhältnismäßig große Schwankungen zwischen einzelnen Produktionschargen, wie sie insbesondere bei mit Hilfe von biologischen Materialien hergestellten Tests immer wieder auftreten können, erkennen und verhindern helfen. Sowohl Zulassung als auch Chargenprüfung diagnostischer Reagenzien zur Erkennung verschiedener Infektionsmarker (zum Beispiel

\*Korrespondenz: Dr. Micha Nübling, Paul-Ehrlich-Institut, Fachgebiet "Molekulare Pathologie", Paul-Ehrlich-Str. 51-59, 63225 Langen, Deutschland  
Tel.: +49 (0)6103 77 3304  
Fax: +49 (0)6103 77 1268  
E-mail: nuemi@pei.de

Hepatitis B und C, HIV, Cytomegalie, Röteln, Chlamydien) waren in der Verantwortung des Paul-Ehrlich-Institutes (PEI) in Langen (bei Frankfurt am Main), einer Bundesoberbehörde im Geschäftsbereich des Bundesministeriums für Gesundheit. Zuständig für die Marktüberwachung (d.h. konkrete Maßnahmen bei Testversagen, Inspektionen) waren die entsprechenden Behörden der Bundesländer (z.B. Regierungspräsidien).

Das Paul-Ehrlich-Institut legte weiterhin nachvollziehbare Kriterien für den jeweiligen aktuellen "Stand der Technik" solcher Tests fest, indem im Rahmen einer **Re-Evaluierung** alle für einen bestimmten Marker (zum Beispiel antiHIV1/2) in Deutschland zugelassenen Tests regelmäßig im direkten Vergleich mit denselben aussagefähigen Proben überprüft wurden. Die so mögliche Fortschreibung des "Standes der Technik" konnte mit der Konsequenz verbunden sein, dass manche nicht mehr dem aktuellen Stand der Technik entsprechende Tests vom Markt genommen wurden. Obwohl Zulassung, Chargenprüfung und Re-Evaluierung in Deutschland gut geregelt und erfolgreich durchgeführt wurden – die PEI-Zertifikate fanden weltweit in vielen anderen Ländern Anerkennung – war die Situation auf dem europäischen Markt für viele IVD-Hersteller unbefriedigend: Verschiedene Länder Europas hatten zum Teil divergierende Regelungen, denen Folge zu leisten war, andere Länder wiederum hatten gar keine Regelungen für Diagnostika.

### Die Beteiligten bei der CE-Kennzeichnung von Medizinprodukten

Mit der Schaffung europaweit einheitlicher Regelungen für In-vitro-Diagnostika (IVD) sollte zum einen dem Wunsch der Hersteller nach technischer Harmonisierung und dem Abbau von Handelshemmnissen entsprochen werden, andererseits sollten für alle Patienten- und Nutzergruppen in Europa gleich hohe Standards gesetzt werden. Nachdem bereits europäische Richtlinien für verschiedenste Medizinprodukte (vom Heftpflaster über Krankenbetten bis zum Herzschrittmacher) entwickelt und in Kraft gesetzt worden waren, lag es nahe, in der Fortführung dieser Richtlinien auch die IVD europaweit zu regeln. Die Medizinprodukterichtlinien wiederum gehören zu den Richtlinien des Neuen Konzeptes [1], das die Europäische Kommission für die Erleichterung des freien Warenverkehrs im europäischen Binnenmarkt entwickelt hatte. Richtlinien des Neuen Konzeptes wurden für ganz unterschiedliche Produktklassen entwickelt, von Spielzeug über Aufzüge bis hin zu Telekommunikationsanlagen, und immer drückt das CE-Kennzeichen die Übereinstimmung des Produktes mit den europäischen Vorgaben aus.

Bei der CE-Kennzeichnung von Medizinprodukten können bis zu drei Parteien eingebunden sein: der Hersteller, die benannte Stelle und die zuständige Behörde. Ein Grundprinzip der Medizinprodukterichtlinien ist es, das Einschreiten des Staates auf ein Mindestmaß zu

beschränken. So ist der **Hersteller** bei den meisten Medizinprodukten in der Lage, seine Produkte in eigener Verantwortung und unter Befolgung meist recht allgemein gehaltener Anforderungen und Normen herzustellen, zu erproben und zu bewerten und die erfolgreiche Bewertung schließlich durch Anbringen eines CE-Kennzeichens auszudrücken. Das CE-Kennzeichen soll somit die Übereinstimmung (Konformität) des jeweiligen Medizinproduktes mit den europäischen Vorgaben dokumentieren, und es ermöglicht dann den ungehinderten Zugang des Produktes zum gemeinsamen Markt, ohne dass einzelne Mitgliedsländer zusätzliche Anforderungen stellen können.

Für manche Produkte mit einem höheren Risikopotential ist die zusätzliche Einbindung eines Vertragspartners mit entsprechender Expertise und europaweiter Akkreditierung vorgesehen, der den Hersteller bei der Bewertung seines Medizinproduktes unterstützen und die Bewertung kritisch hinterfragen soll. Dieser Vertragspartner ist die **benannte Stelle**, die vom Hersteller aus verschiedenen in Europa miteinander konkurrierenden Institutionen ausgewählt werden kann. Unerwartete Vorkommnisse mit auf dem Markt befindlichen Produkten werden vom Hersteller erfasst, bewertet und der **zuständigen Behörde** des betroffenen Mitgliedsstaates gemeldet, die wiederum weitere Schritte in die Wege leiten kann, von Kenntnisnahme bis hin zur Entscheidung, kritische Produkte vom europäischen Markt zu nehmen.

### Die europäische Richtlinie für In-vitro-Diagnostika (IVD-Richtlinie)

Die IVD-Richtlinie [2] wurde über viele Jahre hinweg bei der EU-Kommission in Brüssel verhandelt, bis sie schließlich am 27. Oktober 1998 im Amtsblatt der Europäischen Gemeinschaften veröffentlicht wurde. Dies deutet bereits an, dass manche Mitgliedstaaten, vor allem solche, die bereits über gut funktionierende nationale Regelungen für IVD verfügten, sich nicht leicht mit einer anders konzipierten, dafür aber europaweit einheitlichen Regelung abfinden konnten. In ihrer Konzeption ist die IVD-Richtlinie stark an die anderen Medizinprodukterichtlinien angeglichen. Sie regelt ausschließlich Diagnostika, die für aus dem menschlichen Körper stammende Untersuchungsproben, zum Beispiel Blut oder Speichel, eingesetzt werden (in vitro). Ob diese Diagnostik in darauf spezialisierten Labors, am Krankenbett durch medizinisches Personal (Point-of-Care) oder durch den Patienten selbst (Selbsttests) durchgeführt wird, ist hierbei prinzipiell unerheblich: Hinsichtlich der Anforderungen an die Qualität der verschiedenen Testsysteme gibt es keine Differenzierung.

Der **Hersteller** hat für die CE-Kennzeichnung die Wahl zwischen verschiedenen **Konformitätsbewertungsverfahren**. Diese Verfahren definieren die Mindestvoraussetzungen, die an die Entwicklung, Herstellung und Überprüfung seiner Produkte gestellt werden (Qualitäts-

sicherungssystem). Der Hersteller ist gehalten, die so genannten **grundlegenden Anforderungen** zu berücksichtigen, die im Anhang 1 der Richtlinie aufgeführt sind. Die grundlegenden Anforderungen sind sehr allgemein gehaltene Prinzipien, die viel Interpretationsspielraum zulassen und damit viele Punkte im Vagen belassen. Hier ist zum Beispiel aufgeführt, dass der Hersteller den Stand der Technik berücksichtigen muss (was ist der Stand der Technik, wer definiert ihn?) oder dass angegebene Leistungsparameter wie Sensitivität und Spezifität erreicht werden (welche Werte sind hier für welchen Marker akzeptabel, welche nicht?). Weitere Punkte der grundlegenden Anforderungen betreffen die Infektionssicherheit der IVD und die mechanischen, thermischen oder Strahlungsgefahren, die von einem Diagnostikum ausgehen könnten. Während die meisten der grundlegenden Anforderungen nur recht allgemeine Vorgaben sind, werden wiederum die Kennzeichnung der Behältnisse (Etiketten) und auch die Gebrauchsanweisung recht detailliert geregelt.

Weiter ist der Hersteller dazu angehalten, **harmonisierte Normen** zu beachten. Hierunter versteht man europäische Normen, die im Auftrag der europäischen Kommission erarbeitet und von allen Mitgliedstaaten anerkannt wurden. Mittlerweile gibt es über 20 harmonisierte Normen [3] für IVD, darunter die Norm EN13612 [4] zur Durchführung von Untersuchungen zur Leistungsbewertung. Diese Norm stellt sicher, dass die diagnostische Erprobung eines neuen Tests (Leistungsbewertung) von Vertretern der jeweiligen Zielgruppen durchgeführt wird. Bei POCT muss somit medizinisches Personal ohne spezifische labordiagnostische Ausbildung in die diagnostische Erprobung eingebunden werden.

Der Hersteller hat weiter ein System zu etablieren, mit dem **Vorkommnisse** mit IVD, z.B. Testversagen, erfasst, nach ihrem Schweregrad bzw. dem daraus resultierenden Risiko für Patienten bewertet und der **zuständigen Behörde** gemeldet werden [5]. Der Aufbau eines solchen Vigilanzsystems ist bei POCT mit besonderen Anforderungen verbunden, handelt es sich bei den Anwendern doch häufig um Personen, die keine spezielle Erfahrung mit der Durchführung und Auswertung von diagnostischen Tests haben. Daher muss der Hersteller bei POCT sicherstellen, dass abweichende Testergebnisse (Testversagen) durch die Anwender erkannt und ihm oder der zuständigen Behörde gemeldet werden. Die für die Marktüberwachung zuständige Behörde ist in der Lage, bei Fehldiagnosen oder Zwischenfällen nähere Untersuchungen zu veranlassen oder selbst durchzuführen und notwendige Maßnahmen zu ergreifen. Weiter ist sie befugt, wissenschaftliche Untersuchungen wie z.B. die vergleichende **Re-Evaluierung** von allen CE-gekennzeichneten IVD für einen bestimmten Marker durchzuführen, um so den Stand der Technik zu definieren und Testsysteme zu identifizieren, die nicht (mehr) dem aktuellen Stand der Technik entsprechen.

In Deutschland ist das Bundesamt für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) in Bonn die zuständige Behör-

**Tabelle 1** Diagnostische Marker im Anhang 2 der IVD-Richtlinie.

---

**Liste A**

Blutgruppen: ABNull-System, Rhesus (C, c, D, E, e), Kell-System  
HIV 1 und 2, HTLV I und II, Hepatitis B und D, Hepatitis C

**Liste B**

Röteln, Cytomegalovirus, Chlamydien, Toxoplasmose  
Blutgruppen: Duffy-System, Kidd-System  
HLA-Gewebetypen: DR, A, B  
irreguläre Anti-Erythrozyten-Antikörper  
Erbkrankheit: Phenylketonurie  
Tumormarker: prostataspezifisches Antigen (PSA)  
Software zur Schätzung des Risikos von Trisomie 21  
Selbsttests zur Blutzuckerbestimmung

---

de für die Mehrheit der auf dem Markt befindlichen IVD. Für die meisten Parameter des **Anhangs 2 der IVD-Richtlinie** ist dagegen das Paul-Ehrlich-Institut die zuständige Behörde. Bei den in Anhang 2 aufgeführten Markern assoziiert die IVD-Richtlinie mit einer möglichen Fehldiagnose ein relativ erhöhtes Risiko, und zwar entweder für den Patienten selbst oder aber für einen Dritten. Es handelt sich um Tests, deren Ergebnis nicht automatisch durch einen zweiten Test überprüft wird und bei denen ein falsches Testergebnis gravierende Konsequenzen haben kann. Typische Beispiele hierfür sind die Virus-Suchtests (antiHIV1/2, antiHCV, HBsAg, HIV1-RNA, HCV-RNA), die zur Testung von Blutspenden eingesetzt werden und bei denen ein falsch-negatives Ergebnis die Übertragung einer sehr belastenden Infektionskrankheit auf Transfusionsempfänger zur Folge haben kann, oder ein falsch-positiver Röteln-Befund, der bei einer werdenden Mutter zu einem vorzeitigen Schwangerschaftsabbruch führen kann.

Der Anhang 2 der IVD-Richtlinie enthält zwei Gruppen von "Risiko"-Markern, nämlich die IVD mit stark erhöhtem (**Liste A**) und diejenigen mit weniger stark erhöhtem (**Liste B**) Risikopotential (siehe Tabelle 1). Während die Zusammensetzung der Liste A plausibel ist und mit HIV, Hepatitis B und C, HTLV und diversen Blutgruppen die Marker enthält, die für die Sicherheit von Bluttransfusionen sehr relevant sind, ist die Liste B sehr heterogen zusammengesetzt. Sie enthält 14 verschiedene diagnostische Marker, darunter nur einen der Tumormarker (prostataspezifisches Antigen [PSA]), allerdings auch sehr wichtige weitere Vertreter der humanpathogenen Viren (Cytomegalie, Rubella).

Verschiedene der in Anhang 2 aufgeführten Marker werden auch als POCT-Systeme angeboten, z.B. Blutgruppenbestimmung im "bedside test"-Format oder HIV-Schnelltests, die in der Notfallambulanz zum Einsatz kommen.

An die in Anhang 2 in den Listen A und B aufgeführten Diagnostika werden in abgestufter Weise erhöhte Anforderungen gestellt. Beispielsweise muss eine benannte Stelle in die Bewertung der Tests einbezogen werden, und für die Diagnostika in Liste A wurden in den **Gemein-**

**samen Technischen Spezifikationen** einige Qualitätskriterien und der Mindestumfang der diagnostischen Erprobung festgelegt [6].

Die höheren Anforderungen für Testsysteme des Anhangs 2 beschränken sich nicht nur auf ihre externe Bewertung vor der CE-Kennzeichnung durch eine **benannte Stelle**, sondern beinhalten auch auf die Maßgabe, dass die benannte Stelle zusätzlich eine unabhängige Überprüfung aller Chargen von Tests der Liste A vorzunehmen hat, bevor diese jeweils auf den europäischen Markt gelangen (**Chargenprüfung und -freigabe**). Das System der IVD-Chargenprüfung wird europaweit von verschiedenen benannten Stellen allerdings sehr unterschiedlich umgesetzt. Am Paul-Ehrlich-Institut wurde ein Prüflabor etabliert, das bei der Prüfung von IVD-Chargen mit verschiedenen benannten Stellen aus Deutschland und dem Vereinigten Königreich zusammenarbeitet und so eine konstante Qualität der entsprechenden Produkte gewährleistet.

Die benannten Stellen sind für IVD-Bewertung akkreditierte Prüfeinrichtungen in verschiedenen Mitgliedstaaten (in Deutschland zum Beispiel manche der Technischen Überwachungsvereine), die miteinander im Wettbewerb stehen und von den IVD-Herstellern europaweit frei ausgewählt und beauftragt werden können. Aufgrund europaweit uneinheitlicher Auslegung der Akkreditierungsregeln ist es letztlich nicht überraschend, dass auch das Niveau der verschiedenen benannten Stellen in Europa ungleich ist. Daher kamen bereits mit In-Kraft-Treten der IVD-Richtlinie erste Zweifel auf, ob dieses neue Regelwerk wirklich die Qualität der IVD kontinuierlich und auf hohem Niveau gewährleistet. Diese Zweifel haben sich zwischenzeitlich leider als teilweise berechtigt erwiesen. So gelangten bereits Testsysteme auf den europäischen Markt, die früher in Deutschland aufgrund mangelnder Empfindlichkeit nicht verkehrsfähig gewesen wären. Auch die Resonanz aus dem nichteuropäischen Ausland lässt erkennen, dass die CE-Kennzeichnung von IVD nicht automatisch mit einer sehr

hohen Qualität der Produkte gleichgesetzt wird, unabhängig davon, ob die CE-Kennzeichnung unter Einbeziehung einer benannten Stelle (IVD des Anhangs 2) oder durch den Hersteller allein (alle anderen IVD) geschehen ist.

Die IVD-Richtlinie legt die Anforderungen fest, die der Hersteller für die CE-Kennzeichnung von IVD erfüllen muss. Sie differenziert nicht prinzipiell zwischen POCT und anderen Diagnostika, die im medizinischen Labor eingesetzt werden. Lediglich bei der diagnostischen Erprobung eines neuen Tests und beim Meldesystem für Vorkommnisse muss der Hersteller von POCT die besondere Situation berücksichtigen. Es sind daher alle sinnvollen Bestrebungen zu unterstützen, die eine Verbesserung der Qualitätssicherung bei der Anwendung von POCT zum Ziel haben.

## Literatur

1. Europäische Kommission (2000): Leitfaden für die Umsetzung der nach dem neuen Konzept und dem Gesamtkonzept verfassten Richtlinien. <http://europa.eu.int/comm/enterprise/newapproach/newapproach.htm>
2. Richtlinie 98/79/EG des Europäischen Parlamentes und des Rates vom 27. Oktober 1998 über In-vitro-Diagnostika (1998). Amtsblatt der Europäischen Gemeinschaften 7.12.1998;L331/1-L331/37.
3. Übersicht über harmonisierte Normen im Zusammenhang mit der IVD-Richtlinie. <http://ec.europa.eu/enterprise/newapproach/standardization/harmstds/reflist/invimedd.html>
4. CEN/TC140 (2002): Leistungsbewertung von In-vitro-Diagnostika. EN13612:2002 (harmonisierte Norm).
5. Bornhak H, Dörr V, Halbauer J, Meyer-Lüerßen D, Siekmeier R, Will H-G. Die Anforderungen der Medizin-Produkte-Sicherheitsplan-Verordnung für In-vitro-Diagnostika im Rahmen des Medizinproduktegesetzes. *Medizin Produkte Recht* 2002;2:1–14.
6. Entscheidung der Kommission vom 7. Mai 2002 über Gemeinsame Technische Spezifikationen für In-Vitro-Diagnostika (2002/364/EG) (2002). Amtsblatt der Europäischen Gemeinschaften 16.5.2002;L131/17-L131/30.