

Fachbereich
Angewandte Naturwissenschaften
Studiengang: Regulatory Affairs

Master-Abschlussarbeit

Thema:

Konzeption und Dokumentation der Leistungsbewertung eines neuartigen klinisch-chemischen Multiparameter- Analysesystems nach der Verordnung (EU) 2017/ 746

Zusammenfassung:

Hämoglobin ist ein Protein der roten Blutkörperchen (Erythrozyten) und es ist maßgeblich verantwortlich für den Transport von Sauerstoff (O₂) und Kohlendioxyd (CO₂) im Körper. Abweichungen in der chemischen Struktur verändern die Funktionsfähigkeit und die spektroskopischen Eigenschaften der verschiedenen Hämoglobinformen. Die Messung von Hämoglobin und seinen physiologischen und pathologischen Derivaten erfolgt durch Messgeräte, die in der Regel „CO-Oximeter“ genannt werden, deren Grundlagen in den ersten Kapiteln dargestellt werden.

Um die Sicherheit und Leistung dieser „In-Vitro-Diagnostika“ zu gewährleisten, gibt es regulatorische Vorschriften (Gesetze, Verordnungen) die auf europäischer Ebene die Vorgaben für die Hersteller und Kontrollinstanzen festlegen. Für die In-Vitro-Diagnostika ist am 25.5.2017 die neue Verordnung (EU) 2017/ 746 in Kraft getreten. Sie ist jetzt einige Jahre zusammen mit der vorherigen Richtlinie 98/ 79/ EG gültig und wird am 26.5.2022 alleingültig. Die Firma Eschweiler GmbH & Co.KG entwickelt zusammen mit einer Arbeitsgruppe der TH Lüneburg ein neuartiges, klinisch-chemisches Multiparameter Analysesystem. Damit wird Hämatokrit, Gesamthämoglobin, Oxyhämoglobin, Deoxyhämoglobin, Methämoglobin und Carboxyhämoglobin aus Blutproben im Labor gemessen. Für dies „Eschweiler CO-Oximeter“ plant der Hersteller eine CE-Kennzeichnung als „In-Vitro-Diagnostikum“ der Risikoklasse B oder C nach der neuen EU-Verordnung.

Kernthema dieser Arbeit sind die verschiedenen Schritte, die gemäß der Verordnung (EU) 2017/ 746 für die Leistungsbewertung nach Artikel 57ff und Anhang XIII für das Eschweiler CO-Oximeter zu erfüllen sind, bevor eine CE-Kennzeichnung erfolgen kann.

Anhand eines Ablaufplans können die Schritte geplant werden und mit Hilfe von Checklisten können in jedem der folgenden Kapitel die für das Eschweiler CO-Oximeter zutreffenden Anforderungen nachvollzogen werden. Die Arbeitsschritte und ihre Ergebnisse sind Folgende:

- Die wissenschaftliche Validität bezeichnet den Zusammenhang eines Analyten mit einem klinischen oder physiologischen Zusammenhang. Dafür wurden verschiedene Datenbanken für jeden Analyten nach geeigneten Suchstichworten durchsucht. Die Literaturdaten sind nach Qualität zu sortieren, darzustellen und zu bewerten. Allen Analyten kann eine etablierte wissenschaftliche Validität bescheinigt werden. Da diese und folgende Datenanalyse nur von einer Person erfolgte, konnte die Literaturrecherche nur mit einer eingeschränkten Datenmenge erfolgen.
- Die Analyseleistung bezeichnet die Fähigkeit des Produktes einen bestimmten Analyten korrekt nachzuweisen. Bisher wurden nur Messungen an einem vorherigen Entwicklungsschritt durchgeführt. Es gibt also vom Hersteller noch keine Messungen mit diesem „Eschweiler CO-Oximeter“. Um die Analyseleistung beurteilen zu können, muss daher eine analytische Leistungsstudie durchgeführt werden. Am einfachsten wäre eine Durchführung mit sogenannten „Restproben“, die keine nur für die Studie durchgeführte Probenahme am Patienten erfordern. Dazu wurde eine Planung erarbeitet und in Form einer Synopse und eines Zeitplans veranschaulicht.
- Die klinische Leistung bezeichnet die Fähigkeit des Produkts Ergebnisse zu liefern, die mit einem bestimmten klinischen Zustand korrelieren. Die Datenergebnisse für die „klinischen Studien“ wurde dahingehend analysiert, wie viele Literaturquellen sich mit Therapie oder Krankheiten beschäftigen. Für jeden Analyten waren dies zwischen 56% (Gesamthämoglobin) und 87% (Carboxyhämoglobin). Nach GHTF Empfehlungen muss nicht unbedingt eine klinische Leistungsstudie erfolgen (GHTF SG5/N7:2012). Ein Werbeeffect wäre vorhanden, es wäre aber zu teuer für mittelständische Firmen.
- Die Nachbeobachtung der Leistung nach Inverkehrbringen beinhalten verschiedene Maßnahmen um Leistungsdaten aus dem Routinebetrieb oder als Leistungsstudien für den Lebenszyklus des Messsystems zu erhalten. Es sollte als Teil des QM- Systems geplant werden um umfassend und regelmäßig Daten zu erhalten. Dies ist bisher nicht für das CO-Oximeter

etabliert. Die Nachbeobachtung der Leistung ist nicht unbedingt separat durchzuführen, wenn Daten auch aus anderen Quellen verfügbar sind.

- Der Klinische Nachweis bezeichnet die klinischen Daten und die bewerteten Ergebnisse der Leistungsbewertung, die qualitativ und quantitativ ausreichen um beurteilen zu können, ob das Produkt sicher ist und den angestrebten Nutzen erreicht. Für den klinischen Nachweis des Eschweiler CO-Oximeters fehlen noch Daten aus einer analytischen Leistungsstudie und Ergänzungen der Risiko-Nutzen Bewertung im bestehenden Qualitätsmanagement-System.
- Der Bericht über die Leistungsbewertung stellt alle Informationen zur Leistung eines Produktes zusammen. In ihm fließen die gewerteten Berichte aus dem Klinischen Nachweis, der Nachbeobachtung der Leistung nach Inverkehrbringen sowie weiterer Daten z.B. aus dem Vigilanzsystem ein. Er begründet die Methoden, stellt das Rechercheprotokoll, definiert die Zweckbestimmung, bewertet die die Nachbeobachtung der Leistung nach Inverkehrbringen und die Abwägung der Risiko-Nutzen- Bewertung. Er ist Teil der technischen Dokumentation, die nach den Konformitätsbewertungsverfahren der IVDR für Risiko-klasse B, C, D auch meistens von der benannten Stelle beurteilt werden wird.

Nachdem Messungen mit einer Entwicklungsvorstufe sehr erfolgreich waren, werden zurzeit die Bauteile des „Eschweiler CO-Oximeters“ so zusammengesetzt wie sie in der vorgesehenen Messserie eingebaut werden sollen. Es können Anfang 2021 Probemessungen erfolgen und im Laufe des Jahres kann eine analytische Leistungsstudie mit dem Kooperationspartner erfolgen.

Verfasser/in: Sabine Löcher

Betreuer/in: Prof. Dr. sc. hum. Folker Spitzenberger

Datum der Abgabe: 02.09.2020