

**Antwort
der Bundesregierung**

auf die Kleine Anfrage der Abgeordneten Detlev Spangenberg, Dr. Robby Schlund, Paul Viktor Podolay, weiterer Abgeordneter und der Fraktion der AfD – Drucksache 19/27801 –

Qualitätsmanagement RT-PCR-basierter SARS-CoV-2-Testungen**Vorbemerkung der Fragesteller**

Die Risikobewertung der von der COVID-19-Pandemie ausgehenden Gefahren und die Veranlassung von Gegenmaßnahmen beruhen zu einem wesentlichen Teil auf den in den Lageberichten des Robert Koch-Instituts (RKI) veröffentlichten „COVID-19-Fallzahlen“ (Inzidenzen) (https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Risikobewertung_Grundlage.html).

Seit dem 2. März 2021 wird vom RKI auch eine Statistik mit der Anzahl identifizierter COVID-19-Fälle geführt (https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Situationsberichte/Gesamt.html).

Unter Voraussetzung eines entsprechend positiven Testergebnisses werden die betreffenden Personen vom RKI in seiner Statistik als SARS-CoV-2-infiziert registriert und als laborbestätigte Fälle im täglichen Lagebericht des RKI zur Coronavirus-Krankheit-2019 (COVID-19) veröffentlicht (ebd.).

Aber nicht nur die allgemeine Risikoabschätzung, sondern auch die individuellen Anordnungen einer Quarantäne (<https://www.bundesregierung.de/resource/blob/975226/1744226/bcf47533c99dc84216ed8772e803d4/2020-04-15-beschluss-bund-laender-data.pdf>) aufgrund einer Erkrankung mit COVID-19 oder einer Infektion mit SARS-CoV-2 bzw. eines entsprechenden Verdachts beruhen auf Falldefinitionen, die durch die Ergebnisse eines solchen labormedizinischen Nachweises bestimmt sind (https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Vorl_Testung_nCoV.html;jsessionid=0587C2DE0B816C9E356B69EF4BF77893.internet071?nn=13490888).

Im Wesentlichen wird hierbei zur Laborbestätigung eine Testmethode angewendet, die auf der Nachweisbarkeit genetischen Materials des Coronavirus SARS-CoV-2 mittels der Methode der Reverse-Transkriptase-Polymerase-Kettenreaktion (RT-PCR) basiert.

Wegen der gesamtgesellschaftlichen Auswirkungen dieser Risikobewertung, die sich u. a. durch gravierende Eingriffe in die Grundrechte der Bürger (<https://www.bpb.de/politik/innenpolitik/coronavirus/307395/grundrechte>) und oft existenziell bedeutsame wirtschaftliche und gesundheitliche Kollateralschäden der Eindämmungsmaßnahmen gegen die Ausbreitung von COVID-19 (Bundestagsdrucksache 19/21015) auszeichnet, kommt der Quali-

tätssicherung bei der Durchführung der zugrunde liegenden RT-PCR-Testungen eine herausragenden Bedeutung zu.

Nach Ansicht der Fragesteller müssen daher bei der Anwendung der betreffenden Testungen die Anforderungen der einschlägigen Normen (z. B. ISO IS 15189) für das Qualitätsmanagement in einem medizinischen Labor erfüllt sein. Diese dienen als Maßstab dafür, ob

- Qualitätssicherungsmaßnahmen angemessen sind, insbesondere in Hinblick auf Anforderung an die Durchführung der Messmethoden,
- die Dokumentation von Qualitätsaufzeichnungen angemessen ist,
- die Auftraggeber (z. B. die Gesundheitsämter und das RKI) ihrer Verpflichtung nachkommen, die Qualitätssicherungsmaßnahmen in den beauftragten Laboratorien zu verifizieren, indem mindestens die Qualitätsaufzeichnungen angefordert bzw. Prozessaudits in den Laboratorien durchgeführt werden, da nach Ansicht der Fragesteller der „Inverkehrbringer“ der Daten, also hier Gesundheitsämter und RKI, verantwortlich für die Qualität der Daten und damit der Durchführung der Testungen ist.

Die derzeitig gültige Richtlinie über In-vitro-Diagnostika (IVD) sieht für IVD, welche nicht zur Eigenanwendung vorgesehen sind, offenbar keine Prüfung durch eine benannte Stelle vor, womit die betreffenden CE-Kennzeichnungen durch den Inverkehrbringer in eigenem Ermessen aufzubringen sind (https://www.ce-richtlinien.eu/alles/richtlinien/In_vitro_Diagnostika/Richtlinie/In_vitro_Diagnostika_98_79_EG.pdf).

Währenddessen gibt es Hinweise auf erhebliche Mängel an der Zuverlässigkeit der routinemäßig mittels RT-PCR durchgeführten Testungen zur beschriebenen Laborbestätigung von COVID-19-Fällen bzw. SARS-CoV-2-Infektionen, die zunehmend politisch (<https://dip21.bundestag.de/dip21/btd/19/251/1925164.pdf>) und wissenschaftlich kontrovers diskutiert werden (<https://corman-drostenreview.com/report/>).

Nach Auskunft der Bundesregierung in ihrer Antwort auf die Kleine Anfrage auf Bundestagsdrucksache 19/26101 hat nach § 9 Absatz 1 der Medizinprodukte-Betreiberverordnung derjenige, der laboratoriumsmedizinische Untersuchungen durchführt, ein Qualitätssicherungssystem nach dem Stand der medizinischen Wissenschaft und Technik zur Aufrechterhaltung der erforderlichen Qualität, Sicherheit und Leistung bei der Anwendung von In-vitro-Diagnostika sowie zur Sicherstellung der Zuverlässigkeit der damit erzielten Ergebnisse einzurichten. Dabei wird von der Bundesregierung eine ordnungsgemäße Qualitätssicherung vermutet (Antwort der Bundesregierung auf die Kleine Anfrage auf Bundestagsdrucksache 19/26101), wenn Teil A der Richtlinie der Bundesärztekammer zur Qualitätssicherung laboratoriumsmedizinischer Untersuchungen (RiliBÄK) beachtet wird. Zusätzlich ist nach Auskunft der Bundesregierung (ebd.) die weit überwiegende Mehrheit der Labore in Deutschland, die die PCR-Tests zum Nachweis von SARS-CoV-2 durchführen, nach der höchsten Qualitätsnorm für medizinische Laboratorien (DIN ISO EN 15189) akkreditiert. Die Beachtung der RiliBÄK wird demnach von den zuständigen Länderbehörden überwacht. Die akkreditierten Labore unterliegen Audits der Deutschen Akkreditierungsstelle (DAkkS).

Mit der Anerkennung der mittels RT-PCR-Testungen generierten Ergebnisse durch das RKI wird die zuständige Bundesoberbehörde nach Ansicht der Fragesteller verantwortlich für deren Interpretation auch auf lokaler Ebene und die daraus abgeleiteten Maßnahmen allgemeiner und individueller Artikeln. Auch an den schließlich auf Landesebene beschlossenen Maßnahmen wirkt die Bundesregierung durch die jeweiligen Konferenzen der Bundeskanzlerin mit den Ministerpräsidenten der Bundesländer mit bzw. beeinflusst dadurch die entsprechenden Entscheidungen.

Nach Ansicht der Fragesteller muss das RKI aus den genannten Gründen entsprechend sicherstellen, dass bei den Gesundheitsämtern und in den Laboratorien die notwendigen Qualitätssicherungsmaßnahmen durchgeführt werden und die Qualitätsmaßnahmen und deren Protokollierung prüfen.

Vorbemerkung der Bundesregierung

Für eine labordiagnostische Untersuchung zur Klärung des Verdachts auf eine Infektion mit dem SARS-CoV-2-Virus wurden Nukleinsäurenachweistechniken entwickelt und validiert. National und international kommen hierbei vorwiegend die sog. Reverse-Transkriptase-Polymerase-Kettenreaktion-Nachweisysteme (PCR-Test) zum Einsatz. Der PCR-Test ist ein hoch-sensitives, molekulares Testsystem, welches das Vorliegen des Virusgenoms in einer dafür entnommenen menschlichen Probe nachweist und stellt bis heute die verlässlichste Methode – den sog. Goldstandard – dar, um eine Infektion mit SARS-CoV-2 festzustellen.

PCR-Tests zum Nachweis von SARS-CoV-2 haben eine sehr hohe Spezifität (das nachzuweisende Virus wird richtig erkannt) und Sensitivität (vorhandene Infektionen werden erkannt). Aufgrund des Funktionsprinzips von PCR-Tests und den hohen Qualitätsanforderungen liegt die Spezifität bei korrekter Durchführung der Tests und korrekter Bewertung der Testergebnisse bei nahezu 100 Prozent. Das heißt: So gut wie alle nicht-infizierten Personen werden mit dem Test auch als gesund erkannt. Dies liegt unter anderem an der Tatsache, dass in der überwiegenden Mehrzahl der Diagnostiklabore mindestens zwei Zielsequenzen in einem PCR-Assay (Dual-Target Assays) verwendet werden, sodass dadurch die Spezifität dieser sogenannten dual-target RT-PCR-Tests höher ist als bei Einzelgennachweisen. Damit wird den hohen Anforderungen Rechnung getragen, die an die Spezifität der PCR-Teste im Hinblick auf den positiven Vorhersagewert bei niedriger Prävalenz und niederschwelliger Test-indikation (einschließlich der Testung asymptomatischer Personen) gestellt werden.

Insbesondere bei diskrepanten Ergebnissen innerhalb eines PCR-Tests bzw. unklaren/unplausiblen Ergebnissen der PCR-Testung (z. B. grenzwertige Ct-Werte, untypischer Kurvenverlauf) muss eine sorgfältige Bewertung und Validierung durch eine bzw. einen in der PCR-Diagnostik erfahrenen und zur Durchführung der Diagnostik ermächtigte Ärztin oder ermächtigten Arzt erfolgen. Das Robert Koch-Institut (RKI) stellt hierzu auf seinen Internetseiten „Hinweise zur Testung von Patienten auf Infektion mit dem neuartigen Coronavirus SARS-CoV-2“ zur Verfügung (https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Vorl_Testung_nCoV.html). Ggf. muss zur Klärung eine geeignete laborinterne Überprüfung (z. B. Wiederholung mit einem anderen Testsystem) erfolgen bzw. eine neue Probe angefordert werden. Der Befund soll eine klare Entscheidung im Hinblick auf die Meldung ermöglichen.

In der Richtlinie der Bundesärztekammer zur Qualitätssicherung laboratoriums-medizinischer Untersuchungen (Rili-BÄK) sind grundlegende Anforderungen an die Qualitätssicherung laboratoriumsmedizinischer Untersuchungen ebenso formuliert und in Kraft gesetzt wie die Anforderungen an quantitative laboratoriumsmedizinische Untersuchungen und Anforderungen an die Durchführung von Ringversuchen in der Heilkunde. Die Überwachung der Einhaltung der Anforderungen der Rili-BÄK obliegt für die Länder Berlin und Brandenburg dem Landesamt für Mess- und Eichwesen Berlin und Brandenburg, für die anderen Bundesländer den jeweiligen entsprechenden zuständigen Ämtern.

Alle Laboratorien, die Diagnostik durchführen, sind gesetzlich verpflichtet, eine Qualitätssicherung entsprechend der Rili-BÄK durchzuführen. Die Rili-BÄK fordert u. a. eine interne Qualitätssicherung, mit der eine gleichbleibende Qualität des Messsystems einschließlich der kommerziellen Gebrauchseinheiten der Testreagenzien sichergestellt wird. Die Diagnostik-Labore sind darüber hinaus gehalten, regelmäßig an entsprechenden Ringversuchen (Eignungsprüfungen) – u. a. nach der Rili-BÄK – teilzunehmen (externe Qualitätssicherung). Hierdurch werden die folgenden Punkte gewährleistet:

- Bestätigung der kompetenten Leistung,
- Identifizierung von Prüf- bzw. Messproblemen,
- Vergleich von Methoden und Verfahren,
- Verbesserung der Leistung,
- Schulung der Mitarbeiter,
- Erhöhung des Vertrauens in das Personal, Management und in externe Nutzer von Labordienstleistungen,
- Vergleich der Fähigkeiten der Prüfer,
- Herstellung von Referenzmaterialien,
- Bestimmung der Genauigkeit und Richtigkeit von Methoden,
- Zufriedenstellung von Behörden und Akkreditierungsstellen, etc.

Diesbezüglich initiierte INSTAND e. V. in seiner Funktion als Referenzinstitution der Bundesärztekammer in Abstimmung mit der Gemeinsamen Diagnostikkommission der Deutschen Vereinigung zur Bekämpfung der Viruskrankheiten (DVV e. V.) und der Gesellschaft für Virologie (GfV e. V.) Ringversuche zum Virusgenom-Nachweis von SARS-CoV-2 in Kooperation mit dem Nationalen Konsiliarlaboratorium für Coronaviren an der Charité. Ringversuche werden regelmäßig deutschlandweit durchgeführt.

Die Akkreditierung nach der ISO 15189 fällt in den Aufgabenbereich der Deutschen Akkreditierungsstelle GmbH (DAkkS). Viele Konformitätsbewertungsstellen – u. a. Laboratorien – belegen die Qualität ihrer eigenen Arbeit durch eine Akkreditierung. In diesem Verfahren weisen die Laboratorien gegenüber einer unabhängigen Akkreditierungsstelle nach, dass sie ihre Tätigkeiten fachlich kompetent, unter Beachtung gesetzlicher sowie normativer Anforderungen und auf international vergleichbarem Niveau erbringen. Die Akkreditierungsstelle begutachtet und überwacht dabei das Managementsystem und die Kompetenz des eingesetzten Personals der Konformitätsbewertungsstelle. Akkreditierungen tragen somit entscheidend dazu bei, die Vergleichbarkeit von Konformitätsbewertungsergebnissen zu gewährleisten und Vertrauen in die Qualität und Sicherheit von Produkten und Dienstleistungen zu erzeugen (Quelle: <https://www.dakks.de/content/was-ist-akkreditierung>). Die DAkkS stellt auf ihrer Internetseite eine frei zugängliche Datenbank „Datenbank akkreditierter Stellen“ zur Verfügung (<https://www.dakks.de/content/datenbank-akkreditierter-stellen>). Hier kann eine Identifizierung nach ISO 15189 im Bereich Virologie und Real-time PCR bzw. SARS-CoV-2 akkreditierter Laboratorien erfolgen.

1. Liegen dem RKI Informationen zum Qualitätsmanagement und zur Qualitätssicherung in den einzelnen Laboratorien, die mit den PCR-Testungen zur Feststellung von SARS-CoV-2-RNA beauftragt sind, vor?

Die Überwachung der Labore, die PCR-Testungen auf das SARS-CoV-2-Virus durchführen, liegt in der Zuständigkeit der Länder. Im Übrigen wird auf die Darstellung in der Vorbemerkung der Bundesregierung verwiesen.

2. Wenn Frage 1 mit Ja beantwortet wurde, wie groß ist nach Kenntnis der Bundesregierung der prozentuale Anteil der in Frage 1 bezeichneten Laboratorien, die den Zertifizierungsstatus nach der Norm ISO 15189: „Medical laboratories – Requirements for quality and competence“ erfüllen?
3. Wenn Frage 1 mit Ja beantwortet wurde, wie groß ist nach Kenntnis der Bundesregierung der prozentuale Anteil der in Frage 1 bezeichneten Laboratorien, die nicht nach der Norm ISO 15189 zertifiziert sind, und welche Maßnahmen werden in diesen Einrichtungen ergriffen, um die Qualität der PCR-Testungen in den Laboratorien ohne zertifiziertes Qualitätsmanagementsystem nach ISO 15189 oder mindestens ISO 9001 sicherzustellen?
4. Wenn Frage 1 mit Ja beantwortet wurde, in welchem Umfang überwachen nach Kenntnis der Bundesregierung die Gesundheitsämter die Labore bezüglich der Zertifizierung und der Einhaltung von Qualitätsstandards bei den PCR-Testungen, welche die Ämter in Auftrag geben oder deren Ergebnisse ihnen gemeldet werden?
5. Wenn Frage 1 mit Ja beantwortet wurde, gibt es nach Kenntnis der Bundesregierung in den betreffenden Laboratorien, die PCR-Testungen zur Feststellung von SARS-CoV-2-RNA durchführen, einen Prozess für die Qualifikationen der kommerzielle Gebrauchseinheiten von Testreagenzien (Test-Kits) für SARS-CoV-2, und liegen dazu ggf. Qualitätsaufzeichnungen vor?
6. Wenn Frage 1 mit Ja beantwortet wurde, gibt es nach Kenntnis der Bundesregierung in den Laboratorien einen Prozess für die Qualifikation von anderen Hilfsstoffen, die nicht in den entsprechenden Test-Kits enthalten sind, aber für die Durchführung der PCR-Testungen zur Feststellung von SARS-CoV-2-RNA nötig sind, und liegen dazu Qualitätsaufzeichnungen vor?
7. Wenn Frage 1 mit Ja beantwortet wurde, gibt es nach Kenntnis der Bundesregierung in den Laboratorien einen festgelegten Prozessablaufplan für den Gesamtdurchlauf der Analyse eines eingesandten Abstrichs, also beginnend mit der Zuordnung einer internen Identifikationsnummer, der Eingangskontrolle, der Entnahme der zu analysierenden Substanz und der Kennzeichnung der Rückstellprobe, der Konfiguration der Analysegeräte, der Prüfung der Ergebnisse und der Dokumentation der Ergebnisse?
8. Wenn Frage 1 mit Ja beantwortet wurde, gibt es nach Kenntnis der Bundesregierung in den Laboratorien, in denen die PCR-Testungen zur Feststellung von SARS-CoV-2-RNA durchgeführt werden, Vorgaben bezüglich Temperatur, Luftfeuchte, Sterilität der Laborräume?
9. Wenn Frage 1 mit Ja beantwortet wurde, gibt es nach Kenntnis der Bundesregierung in den Laboratorien, in denen die PCR-Testungen zur Feststellung von SARS-CoV-2-RNA durchgeführt werden, einen festgelegten Schulungsplan für die Qualifikation von Mitarbeitern, und gibt es für diese Schulungen Nachweise, die den Anforderungen der Norm ISO 17 025 „General requirements for the competence of testing and calibration laboratories“ (ISO/IEC 17025:2017) genügen?
10. Wenn Frage 1 mit Ja beantwortet wurde, gibt es nach Kenntnis der Bundesregierung in den Laboratorien, in denen die PCR-Testungen zur Feststellung von SARS-CoV-2-RNA durchgeführt werden, einen festgelegten Prozessablaufplan, der bei Unstimmigkeiten oder Auffälligkeiten

dafür sorgt, das Hinweisen auf Fehler oder fehlerhafte Ergebnisse nachgegangen wird?

11. Wenn Frage 1 mit Ja beantwortet wurde, gibt es nach Kenntnis der Bundesregierung zur Qualitätssicherung in den Laboratorien, in denen die PCR-Testungen zur Feststellung von SARS-CoV-2-RNA durchgeführt werden, regelmäßige interne Messungen mit Kontrollproben (Proben definierter Virenlast mit SARS-CoV-2 und Proben ohne Virenlast und Proben definierter Virenlast mit anderen in Deutschland endemischen Coronaviren), vergleichbar dem Vorgehen bei den Ringversuchen des INSTAND e. V. (https://www.instand-ev.de/aktuelles/detail/news/instand-ringversuch-340-virusgenom-nachweis-coronaviren-inkl-sars-cov-2-junijuli-2020-teil/?tx_news_pi1%5Bcontroller%5D=News&tx_news_pi1%5Baction%5D=detail&cHash=40fc41a3e679e5e5d839bd2745a1a856)?
12. Wenn die Fragen 1 und 11 mit Ja beantwortet wurden, wie häufig werden nach Kenntnis der Bundesregierung die in Frage 11 genannten Qualitätskontrollen in Hinblick auf Sensitivität und Spezifität durchgeführt, wie sind die Ergebnisse, und werden diese Daten inklusive des positiven und negativen Vorhersagewertes (PPV und NPV) an die Gesundheitsämter mitgeteilt?
13. Wenn Frage 1 mit Ja beantwortet wurde, gibt es nach Kenntnis der Bundesregierung zur Qualitätssicherung der Ergebnisse aus den PCR-Testungen zur Feststellung von SARS-CoV-2-RNA entsprechende Schwellenwerte für einen positiven Vorhersagewert (PPV) sowie für die Inzidenz von „COVID-19-Fällen“, bei deren Unterschreitung Maßnahmen ergriffen werden, um eine Aussagsicherheit der Testergebnisse zu gewährleisten (z. B. durch einen Anzüchtungsversuch oder Prüfung auf klinische Symptome), bevor ein positiver Befund an die Gesundheitsämter gemeldet wird, und wenn ja, welches sind diese Schwellenwerte und die entsprechenden Maßnahmen?
14. Wenn Frage 1 mit Ja beantwortet wurde, wie groß ist nach Kenntnis der Bundesregierung die Spanne der Ct-Werte („cycle threshold“: Anzahl der Verdoppelungszyklen beim PCR-Prozess zur Detektion eines Signals) in den Laboratorien, in welchen PCR-Testungen zur Feststellung von SARS-CoV-2-RNA durchgeführt werden, und wie groß ist der Anteil an positiven Ergebnissen, denen Ct-Werte zwischen 25 und 35 zugrunde liegen, und wie groß ist der Anteil an positiven Ergebnissen, denen Ct-Werte größer oder gleich 35 zugrunde liegen?

Es wird auf die Antwort zu Frage 1 verwiesen.

