

Einfluss der neuen In-vitro-Diagnostik-Regulation (IVDR) der Europäischen Union auf die Pathologie. Was ist wichtig?

Die Europäische Union hat am 25. Mai 2017 eine neue In-vitro-Diagnostik-Richtlinie (IVDR 2017/746) publiziert, die nach einer bereits begonnenen Transitionsphase am 26. Mai 2022 voll in Kraft tritt und zahlreiche neue Regularien zur In-vitro-Diagnostik in der Europäischen Union einführt. Die IVDR löst hierbei die seit 1998 geltende In-vitro-Diagnostik-Direktive (IVDD) ab.

Insgesamt handelt es sich nicht nur um eine inhaltliche Überarbeitung, auch formal wurde das Instrument der *Direktive*, die Anforderungen vorgibt, welche von den EU-Mitgliedsstaaten erfüllt werden müssen, ersetzt durch die direkteste Form der EU-Gesetzgebung, die *Regulation*, die unmittelbar in allen Mitgliedsstaaten gültig wird und anzuwenden ist. Bei einer *Direktive* verbleibt die Entscheidung in welcher Art und Weise die Vorgaben in Gesetze gegossen werden, in der Hand der Mitgliedsstaaten. Bei einer *Regulation* sind die entsprechenden nationalen Gesetzgebungen auf die unveränderlichen, überall in gleicher Weise geltenden Vorgaben abzustimmen.

Die Motivation hinter der IVDR

Letztlich ist das Hauptziel der neuen IVDR, eine Erhöhung der Patientensicherheit zu erreichen, indem eine striktere Regulation von Medizinprodukten und Diagnostika vorgenommen wird. Als wesentlicher Trigger in der Motivation zum Entwurf der neuen Re-

gulation sind sicherlich die in den letzten Jahren immer wieder auftretenden Fälle schwerwiegenden Missbrauchs im Diagnostikbereich – so zum Beispiel im Falle der teilweise auf Scheinergebnisse aufgebauten Firma Therasys, die untaugliche Bluttests vermarktet hat – zu sehen.

Was wird reguliert?

Die EU adressiert in ihren Gesetzgebungen grundsätzlich primär den Austausch von Waren, Dienstleistung und Finanzen. Die Gesundheitspolitik selbst ist nach dem Lissabon-Vertrag von 2007 Sache der Mitgliedstaaten und ihrer jeweils eigenen Gesetzgebung. Daher betrifft die IVDR primär Hersteller und Handel. Jedoch hat die neue Gesetzgebung auch direkte Auswirkungen auf medizinisch-diagnostische Labore dergestalt, als dass sich die Preisstruktur von In-vitro-Diagnostika in Folge der nun gestiegenen Anforderungen an die Zulassung deutlich verschieben wird, darüber hinaus – und dies ist der bedeutendste Punkt mit unmittelbarer Wirkung für die Pathologie – ergeben sich zahlreiche neu definierte Anforderungen an sog. Tests aus Eigenherstellung („laboratory developed tests“, LDTs). Zudem inkludiert die IVDR einige Neuerungen im Bereich der sog. Vigilanz, die die Meldung von unerwünschten Vorkommnissen umfasst.

Umsetzung der IVDR in Deutschland

Wie bereits oben erwähnt, ist die IVDR seit Verabschiedung unmittelbar Gesetz und gilt nach Ende der Übergangsphase vollständig und ausnahmslos. In Deutschland ist in Ergänzung der IVDR das Medizinprodukte-Anpassungsgesetz (MPAnpG) als Gesetzentwurf am 05.03.2020 im Bundestag verabschiedet worden. Dieses Gesetzeswerk schließt auch das Medizinprodukte-Durchführungsgesetz (MPDG) ein. In beiden Gesetzeswerken sind ergänzende Regularien zur IVDR niedergelegt. Letztlich ist jedoch nicht nur die gesetzliche Flankierung, sondern auch die Ausgestaltung der entsprechenden Vorschriften von entscheidender Relevanz. Wesentlich sind in diesem Kontext insbesondere die geführten Diskussionen im nationalen Arbeitskreis zur Implementierung der neuen EU-Verordnung über Medizinprodukte und In-vitro-Diagnostika (NAKI). Im NAKI sind die relevanten Bundesministerien vertreten sowie Bundesbehörden, Landesbehörden, Herstellerverbände, Interessensgemeinschaften, die Deutsche Krankenhausgesellschaft, der GKV-Spitzenverband, das Aktionsbündnis für Patientensicherheit und schließlich auch die Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Wie dieser Auflistung zu entnehmen ist, stellt die Ärzteschaft hier nur einen kleinen Teil der in die Diskussion eingebundenen Mandatsträger. Über die AWMF wieder-

		KLASSIFIZIERUNGSREGELN Produkte mit den folgenden Zweckbestimmungen	
Produkte mit dem höchsten Risiko	Klasse D	2.1. Regel 1: Nachweis des Vorhandenseins von oder der Exposition gegenüber übertragbaren Erregern, lebensbedrohende Krankheit mit einem hohen oder mutmaßlich hohen Verbreitungsrisiko, spezielle Marker zur Blutgruppenbestimmung	 <p>Mit steigender Risikoklasse steigen die Anforderungen an die Konformitätsbewertung für die Hersteller von CE-IVD</p>
Kritische Werte	Klasse C	2.2. Regel 2: Blutgruppenbestimmung oder Gewebetypisierung, Nachweis eines Infektionserregers ohne hohes oder mutmaßlich hohes Verbreitungsrisiko 2.3. Regel 3: h) Einsatz zur Krebsvorsorge, -diagnose oder -stadieneinteilung; i) Durchführung von Gentests beim Menschen; 2.4. Regel 4: Produkte zur Eigenanwendung	
Weniger kritische Parameter	Klasse B	2.4. Regel 4: Produkte zur Feststellung einer Schwangerschaft, zur Fertilitätsuntersuchung und zur Bestimmung des Cholesterinspiegels und Produkte zum Nachweis von Glukose, Erythrozyten, Leukozyten und Bakterien im Urin 2.6. Regel 6: Produkte, die nicht unter die zuvor beschriebenen Klassifizierungsregeln fallen, werden der Klasse B zugeordnet.	
Produkte mit geringem Risiko	Klasse A	2.5. Regel 5: Erzeugnisse für den allgemeinen Laborbedarf, Zubehör ohne kritische Merkmale, Pufferlösungen, Waschlösungen sowie allgemeine Nährmedien und histologische Färbungen, die vom Hersteller dafür vorgesehen sind, die Produkte für In-vitro-Diagnoseverfahren im Zusammenhang mit einer spezifischen Untersuchung einsetzbar zu machen; Probenbehälter	

Abb. 1 ▲ Risikoklassen der neuen In-vitro-Diagnostik-Richtlinie (IVDR)

rum ist auch die Deutsche Gesellschaft für Pathologie (DGP) in diesem Gremium zumindest indirekt repräsentiert.

Die Einhaltung der entsprechenden Vorgaben der IVDR werden in Deutschland von sog. benannten Stellen („notified bodies“) geprüft. Problematisch scheint hier zurzeit, dass, während für die IVDD 22 benannte Stellen der EU ausgewiesen waren und sind (davon 3 in Deutschland), für die IVDR bis zum jetzigen Zeitpunkt nur 3 benannte Stellen EU-weit ausgewiesen werden konnten, hiervon lediglich die DEKRA in Deutschland. Aus diesem zurzeit noch bestehenden Mangel an Prüfinstitutionen kann die Gefahr erwachsen, dass die geminderte Prüfkapazität eine Verlängerung der Konformitätsverfahren und in letzter Konsequenz gegebenenfalls eine Latenz in Produktzulassungen induzieren könnte.

Was ist neu in der IVDR im Vergleich zur IVDD?

Die IVDR bringt zahlreiche Neuerungen, im Folgenden können aus Platzgründen lediglich die wesentlichen Kernpunkte dargelegt werden.

Als ersten wesentlichen Kernpunkt stellt die IVDR ein neues, auf Risikoregeln basierendes Klassifizierungssystem von In-vitro-Diagnostika vor. Diese werden nun den Klassen A bis D zugeordnet

(Abb. 1). Die Klasse A umfasst Produkte mit geringem Risiko im Kontext der klinischen Versorgung, Klasse-B-Produkte weisen wenige kritische Parameter auf, die Klasse C umfasst Produkte mit kritischen Aspekten und Klasse-D-Produkte tragen das höchste Risiko in der Patientenversorgung. Mit steigender Risikoklasse steigen folgerichtig die Anforderungen an die Konformitätsbewertung für die Hersteller von CE-IVD. Interessant für die Pathologie ist in diesem Kontext, dass alle Tests, die in ihrem „intended purpose“ (beabsichtigten Zweck) das Wort „Krebs“ beinhalten, automatisch in die Risikoklasse C (oder höher) einsortiert werden. Zudem fallen nun auch generell Reagenzien der histologischen Verarbeitung, zum Beispiel Pufferlösungen, histologische Färbungen und sogar Formalin, formal in den Regulationsbereich der IVDR und werden hier dann der Klasse A zugeordnet.

Eine weitere wesentliche und grundsätzliche Neuerung betrifft die Ausweitung der Anforderungen an In-vitro-Diagnostika auf den Aspekt der klinischen Validität. Dies bedeutet, dass die entsprechend zur Zulassung kommenden Tests nicht nur analytisch präzise (technische Validierung) arbeiten, sondern auch ihren klinischen Nutzen unter Beweis stellen müssen (klinische Validierung). Diese neue Herangehensweise entspricht einem Paradigmenwechsel, letztlich ist je-

doch noch nicht genau definiert, wie und in welchem Umfang der Nachweis des klinischen Nutzens tatsächlich geführt werden muss.

Eine weitere Neuerung besteht in einer zukünftig engeren Mitwirkung der benannten Stellen am Gesamtprozess. Diese sind nun sehr viel stärker in die Prüfungsprozesse rund um die Produktwerdung von In-vitro-Diagnostika eingebunden. Zudem werden deutlich strengere Vorgaben hinsichtlich der technischen Dokumentation sowie ein strengeres Vigilanzsystem mit einigen Neuerungen zur Meldung unerwünschter Ereignisse neu eingeführt.

Risiken durch die IVDR

Die IVDR birgt offensichtlich einige direkte und indirekte Risiken für das diagnostische Fach Pathologie. Diese Risiken betreffen fast alle Teilbereiche unseres Fachgebietes von konventioneller Histologie über Immunhistologie bis zur molekulareren Analytik. Zum einen induzieren die für die Industrie nun neu implementierten Vorgaben einen erheblichen Mehraufwand in der Entwicklung von IVDRs. Es ist davon auszugehen, dass die entsprechenden Kosten über die Produktpreise an die Verbraucher (also die diagnostischen Labore) weitergegeben werden. Diese fast zwangsläufige Entwicklung birgt zudem die Gefahr,

dass Nischenprodukte möglicherweise nicht mehr wirtschaftlich auf den Markt gebracht werden können und so Versorgungslücken entstehen. Zudem kann der sehr ausführliche Anforderungskatalog an IVDRs ein Innovationshindernis dergestalt initiieren, dass eine Firma, die einmalig den komplexen IVDR-Prozess für eines ihrer Produkte durchlaufen hat, trotz möglicherweise kontinuierlich durchgeführter Produktweiterentwicklung zu wenig Ressourcen und Motivation besitzt, das entsprechende Prozedere zeitnah erneut anzugehen. Ebenfalls relevant ist der Fakt, dass ein Bestandsschutz für aktuell vermarktete Assays nicht (bzw. nur eingeschränkt) existiert. Diese müssen ebenfalls den IVDR-Prozess neu durchlaufen, was zu einer Reevaluation der jeweiligen Produktpaletten durch die Hersteller führen wird und sehr wahrscheinlich eine erhebliche Reduktion im Umfang der weiterhin angebotenen diagnostischen Tests induziert. Darüber hinaus besteht das bereits genannte Risiko auftretender Kapazitätsprobleme in der Prüfung von Assays durch die benannten Stellen.

Die IVDR und die Pathologie

Wie eingangs erwähnt, handelt es sich bei der IVDR in erster Linie um eine Regulation, die für Hersteller und Handel entwickelt wurde – insofern stellt sich letztlich die Frage, wie denn nun die unmittelbaren Auswirkungen dieses neuen Regelwerkes auf das Fach Pathologie aussehen und zu bewerten sind.

Die wesentlichen Konsequenzen der IVDR für unser tägliches ärztliches Tun lassen sich in 2 Hauptbereiche (und einige Nebenbereiche) gliedern. Der erste Hauptbereich ergibt sich aus den oben dargelegten zu erwartenden Kostensteigerungen für CE-IVD-Produkte verbunden mit einer erheblich strikteren Beschränkung der Analytik auf derartige Assays. Aus Erfahrung wissen wir, dass die Vergütungsstrukturen im Gesundheitswesen nur sehr langsam auf neue Entwicklungen reagieren, so dass die Gefahr der Entstehung einer gefährlichen Schere zwischen Preisvorstellung der In-vitro-Diagnostik-Hersteller und Vergütungsstruktur besteht, die es uns unmög-

Pathologie 2020 · 41 (Suppl 2):S129–S133 <https://doi.org/10.1007/s00292-020-00867-9>
© Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von Springer Nature 2020

A. Stenzinger · W. Weichert

Einfluss der neuen In-vitro-Diagnostik-Regulation (IVDR) der Europäischen Union auf die Pathologie. Was ist wichtig?

Zusammenfassung

Im Jahr 2022 tritt die neue In-vitro-Diagnostik-Regulation (IVDR) der EU in Kraft. Das komplexe Regelwerk ist darauf ausgerichtet, die Herstellung und das Inverkehrbringen von In-vitro-Diagnostika durch Firmen strikter zu regulieren und enger zu monitoren. Neben zahlreichen Anforderungen an die methodische Entwicklung spielt hier insbesondere auch die nun neu geforderte klinische Validität der Assays und ein neues Vigilanzsystem eine zentrale Rolle. Im Rahmen dieser Neuordnung der Diagnostiklandschaft wird zudem das Feld der laborentwickelten Tests (LDT) in erheblichem

Umfang mitgeregelt. Die zu LDTs erlassenen neuen Bestimmungen werden die Pathologie vor zahlreiche neue Herausforderungen stellen, die nun zu bewältigen sind, um einen Engpass im Einsatz von Diagnostika zu verhindern. In diesem Artikel werden verschiedene Aspekte der IVDR mit Blick auf die morphologische und molekulare Diagnostik in der Pathologie diskutiert.

Schlüsselwörter

IVDR · Pathologie · LDT · EU · Diagnostische Assays

Impact of the novel in vitro diagnostic regulation (IVDR) of the European Union on pathology laboratories. What's important?

Abstract

In 2022 the new in vitro diagnostic regulation (IVDR) of the European Union will come into full effect. This complex regulatory framework aims at a stricter regulation and monitoring of industrial diagnostic assay production. The IVDR defines many new methodological requirements and includes an additional entirely new focus on the clinical validity of diagnostic assays as well as a novel tighter vigilance system. Although not the core of the regulation, the whole field of laboratory developed tests (LDTs) is also subject to fundamental restructuring within

this regulatory framework. The respective requirements are broad and will pose many challenges to assay developers and users in pathology. The many new aspects of LDT production and use must be properly addressed to avoid a bottleneck in diagnostic assay availability. In this article, the impact of the different aspects of the IVDR on European pathology laboratories will be discussed.

Keywords

IVDR · Pathology · LDT · EU · Diagnostic Assays

lich machen kann, die entsprechenden Tests wirtschaftlich vertretbar in die Anwendung zu bringen. Um diese Situation frühzeitig zu adressieren, sind dringend Gespräche mit den Kostenträgern nötig, die für die sich durch die neue Regulation ergebende veränderte Situation sensibilisiert werden müssen und die dringend aufgefordert sind, Anpassungen in der Vergütungsstruktur vorzunehmen, um sicherzustellen, dass die entsprechende Diagnostik auch zukünftig kostendeckend durchgeführt werden kann.

Der zweite Bereich, der diagnostische Pathologielabore unmittelbar betrifft, umfasst den großen Bereich der selbst

entwickelten Tests. Zwar ist die Eigenherstellung von LDTs nach Art. 5 Abs. 5 IVDR über die Ausnahme für Gesundheitseinrichtungen (*Health Institution Exemption*) nach wie vor zulässig, diese unterliegt aber nun sehr viel strikterer Regulation (■ **Abb. 2**). Zwar kommt für die LDT-Herstellung und den LDT-Einsatz nicht die komplette IVDR zur Anwendung, aber die LDTs unterliegen unter anderem ebenfalls den im Anhang I genannten allgemeinen Sicherheits- und Leistungsanforderungen. Diese stellen immerhin einen Katalog aus mehr als 20 Artikeln mit mehr als 100 Unterartikeln dar, die unter anderem den Nachweis der Leistung gemäß Zweckbestimmung

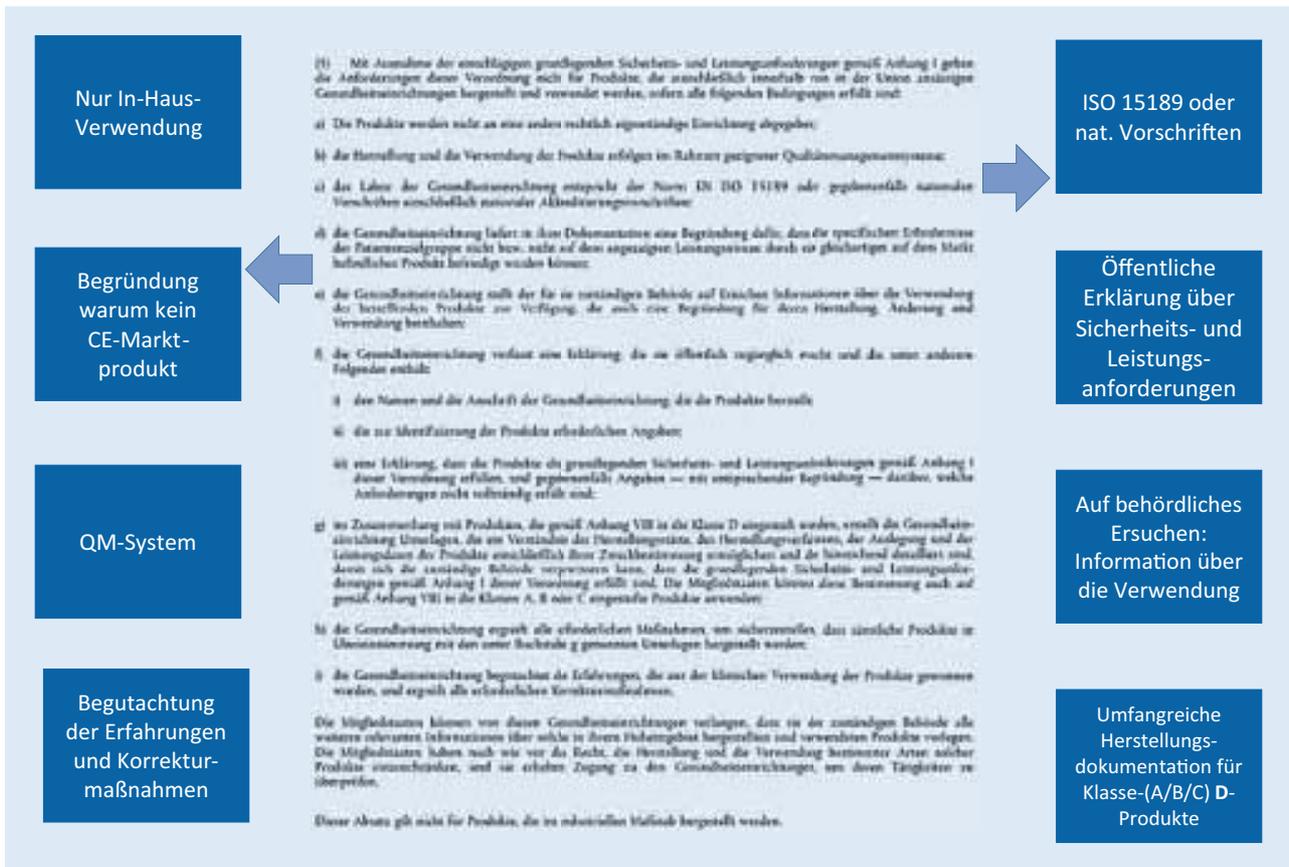


Abb. 2 ▲ Kernanforderungen an laborentwickelte Tests (LDTs) nach der neuen In-vitro-Diagnostik-Richtlinie (IVDR)

fordern, insbesondere unter besonderer Berücksichtigung analytischer und klinisch-diagnostischer Leistungsparameter. Letztere fordern unter anderem einen Nachweis über den diagnostischen Nutzen im klinischen Kontext. Zudem wird vorgeschrieben, dass ein Risikomanagementsystem vorliegen muss, dass die metrologische (messtechnische) Rückführbarkeit (*traceability*) jederzeit gesichert ist und dass eine vollständige Sicherheits- und Gebrauchsanweisung vorgehalten wird. Zudem muss ein Nachweis darüber erfolgen, wie die Produkteigenschaften über die angegebene Lebensdauer eingehalten werden können, auch unter Lagerung und Transport. Die chemischen, biologischen und physikalischen Unverträglichkeiten müssen minimiert werden und Infektion sowie Kontamination sind zu vermeiden. Darüber hinaus wird eine prospektive Produktbeobachtung gefordert. All diese, insbesondere auch dokumentarisch zu beachtenden Aspekte sind – wenn

man die Vielzahl von LDTs bedenkt, die in der Pathologie heute im Einsatz sind – nicht trivial und bergen die Gefahr erhebliche Ressourcen zu binden.

Jenseits der genannten allgemeinen Anforderungen gelten zudem für LDTs einige zusätzliche regulatorische Aspekte, die ebenfalls in Art. 5 Abs. 5 genannt werden. Die wesentlichen Punkte sind hier, dass für LDTs i) lediglich eine In-house-Verwendung zugelassen ist, ii) ein funktionierendes Qualitätsmanagement(QM)-System vorgehalten werden muss (die genaue Art des QM-Systems wird in der IVDR nicht definiert) und iii) eine Akkreditierung (explizit genannt ist die DIN EN ISO 15189) vorliegt oder ggf. nationale Vorschriften diesen Punkt suffizient regeln. Zudem ist niedergelegt, dass eine Begutachtung der Erfahrungen und Korrekturmaßnahmen zu erfolgen hat und es muss dargelegt werden, warum statt des verwendeten LDT kein auf dem Markt befindliches CE-IVD-Produkt zum Einsatz kommen

kann. Darüber hinaus muss eine öffentliche Erklärung zu den Produktangaben und zur Konformität erfolgen und auf behördliches Ersuchen müssen Informationen über die Verwendung des Assays vorlegbar sein. Auch ist eine recht umfangreiche Herstellungsdocumentation zumindest für Klasse-D-Produkte gefordert. Je nach nationaler Auslegung kann diese Anforderung auch auf die Klassen A, B und C erweitert werden.

Diesen Ausführungen ist zu entnehmen, dass es hier doch eine Reihe kritischer Punkte gibt, zu denen Klärungsbedarf besteht, insbesondere auch da viele Aspekte die die entsprechende Umsetzung dieser Vorgaben betreffen noch nicht geregelt sind. Dies gilt umso mehr, als dass die Anzahl der aktuell in der Pathologie verwendeten LDTs außerordentlich hoch ist. Ein Beispiel hierfür ist die notwendig werdende Begründung zur Nichtnutzung eines am Markt befindlichen vergleichbaren CE-IVD-Produktes vor Einsatz eines LDT. Hier ist letztlich

noch nicht klar, welche Kriterien in diesem Kontext zur Anwendung kommen können. Die deutsche Pathologie plädiert dafür, dass die entsprechende Auslegung sehr breit gehalten wird, da wir grade in der Pathologie vielen klinisch-diagnostischen Konstellationen gegenüberstehen, in denen ein Test im Hinblick auf die klinische Fragestellung eben nicht in typischer Weise an exakt dem für ihn geeigneten Material entsprechend den Herstellervorgaben durchgeführt werden kann. Dies ist den multiplen Befundkonstellationen, Spezifika, Materialrestriktionen und Besonderheiten im Bereich der morphomolekularen Diagnostik geschuldet. Ein weiterer Aspekt, der beispielsweise noch nicht klar definiert ist, betrifft den Bereich der Akkreditierung: Die DIN EN ISO 15189 als Norm, welche normalerweise außerhalb von Deutschland auf pathologische Labore angewendet wird, ist in Deutschland nicht gebräuchlich, da wir die (noch breitere) Prüfnorm DIN EN ISO 17020 nutzen. Hier ist jedoch in der Einschätzung eine analoge Gültigkeit zu erwarten, da die DIN EN ISO 17020-Regulativen für die Pathologie die Aspekte der DIN ISO 15189 – wo zutreffend – im Wesentlichen bereits mitberücksichtigen. Unklar ist, wie im Falle einer formal nicht vorhandenen Akkreditierung verfahren wird und ob es in diesem Kontext ebenfalls genügen kann, die Einhaltung der gängigen Vorgaben des Qualitätsmanagements nach § 135a Abs. 2 SGB 5 entsprechend zu erfüllen. Auch zahlreiche weitere oben genannte Punkte sind in vielen Detailspekten noch nicht geklärt.

Fazit

Die IVDR ist verabschiedet und Gesetz. Sie tritt am 26. Mai 2022 in Kraft. Da sich an diesem Punkt nichts mehr ändern wird, bleibt uns nun lediglich, für die die Pathologie betreffenden Bereiche (Kosten, Eigenentwicklung) pragmatische Lösungen zu präsentieren und diese im Kontext mit allen beteiligten Parteien (regulatorische Behörden, Diagnostikhersteller, Versicherer, Politik, Ärzte und Patienten) zu diskutieren, um zu einvernehmlichen Lösungen zu gelangen, die den Betrieb unserer diagnostischen Einrichtungen nicht gefährden, gleich-

zeitig aber eine höchstmögliche diagnostische Sicherheit und Qualität garantieren. Hierbei ist insbesondere der Dialog mit den benannten Stellen und letztlich auch den Kostenträgern essenziell, um die Problembereiche der neuen IVDR für die Pathologie klar aufzuzeigen und mit den Partnern mögliche Lösungen zu eruieren. Dies ist eine Aufgabe, die wir alle in den nächsten 2 Jahren wahrnehmen müssen, damit wir gut vorbereitet in die zwingende Anwendung der IVDR im Jahr 2022 gehen können.

Fazit für die Praxis

- Die In-vitro-Diagnostik-Richtlinie (IVDR) ist verabschiedet und tritt in der EU im Jahr 2022 vollumfänglich in Kraft.
- Die neuen Regularien inkludieren erheblich gestiegene Anforderungen an die diagnostische Assayentwicklung durch die Industrie.
- Dies wird vermutlich zu einer erheblichen Kostensteigerung bei CE-IVD-Produkten führen, bei gleichzeitig deutlich strikteren Vorschriften zum Einsatz von CE-IVD-gekennzeichneten Produkten.
- Zurzeit ist keine Lösung erkennbar, wie die zu erwartenden Kostensteigerungen durch Anpassung der Vergütungssysteme aufgefangen werden können. Die entstehende Schere zwischen Kosten und Vergütung stellt eine hohe Gefahr dar.
- Der Einsatz laborentwickelter Tests (LDT) ist nach IVDR weiterhin möglich, allerdings sind auch hier deutlich erhöhte Anforderungen zukünftig zu erfüllen. Der entsprechende Dokumentationsaufwand wird zu großer Belastung in Pathologielaboratorien führen.
- Viele Aspekte der Regulation sind im Detail der Umsetzung noch nicht geklärt. Ein entsprechender Dialog, insbesondere zwischen Behörden, benannten Stellen, Diagnostikern und klinisch tätigen Ärzten, muss dringend erfolgen.

Korrespondenzadresse

Wilko Weichert

Institut für Pathologie, Technische Universität München
München, Deutschland
wilko.weichert@tum.de

Danksagung. Die Autoren danken den Mitarbeitern des Bundesverbandes Deutscher Pathologen für die Unterstützung bei der Zusammenstellung der Inhalte dieses Artikels.

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. A. Stenzinger und W. Weichert geben an, dass kein Interessenkonflikt im Hinblick auf die Inhalte dieses Artikels besteht.

Für diesen Beitrag wurden von den Autoren keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien.

The supplement containing this article is not sponsored by industry.