

Internationale Standardisierung bei ISO und CEN und Ringversuche

Hans Reinauer¹

¹ INSTAND e.V., Düsseldorf,
Deutschland

Einleitung

In der Europäischen Union wurde die Standardisierung auf nationaler Ebene zugunsten der Standardisierung auf europäischer oder internationaler Ebene beendet.

DIN, als nationale Standardisierungsorganisation, ist Mitglied in den internationalen Standardisierungsgremien, unterhält Spiegelgremien zu Standardisierungsarbeiten auf internationaler Ebene, koordiniert die Standardisierungsarbeiten auf nationaler Ebene (Behörden, wissenschaftliche Fachgesellschaften und Industrieverbände), erstellt aber keine DIN-Normen mehr. DIN kann u.a. auch das zentrale Sekretariat für Technical Committees von ISO (Internationale Organisation für Standardisierung) oder CEN (European Committee for Standardization) übernehmen, wie es jüngst für CEN/TC 140 erfolgreich geschehen ist.

Um die Ziele der internationalen Standards von ISO und CEN bei der externen Qualitätssicherung in medizinischen Laboratorien und deren Verbindlichkeit zu verstehen, sollen in Kürze die Aktivitäten der beiden Standardisierungsorganisationen dargestellt werden.

ISO – Internationale Organisation für Standardisierung

ISO nahm seine Tätigkeit 1947 auf. Die Zahl der Mitgliedsländer ist seither massiv angestiegen, und 2006 waren bereits 158 Länder mit ihren nationalen Standardisierungsorganisationen an der ISO-Arbeit beteiligt (Abbildung 1).

Das Ziel von ISO ist die Erstellung von internationalen Normen, die Produkte, Dienstleistungen, Analyseverfahren, Konformitätsbewertungen, organisatorische und Managementstandards betreffen (Abbildung 2).

Die ISO-Struktur besteht, wie in der Abbildung 3 dargestellt, aus der Generalversammlung, aus dem Council, dem Zentralen Sekretariat in Genf. Die wesentlichen Arbeiten zur Erstellung von Standards werden in den Technical Committees und unter dieser Koordination in den einzelnen Arbeitsgruppen (Working-Groups) durchgeführt.



Abbildung 1



Abbildung 2

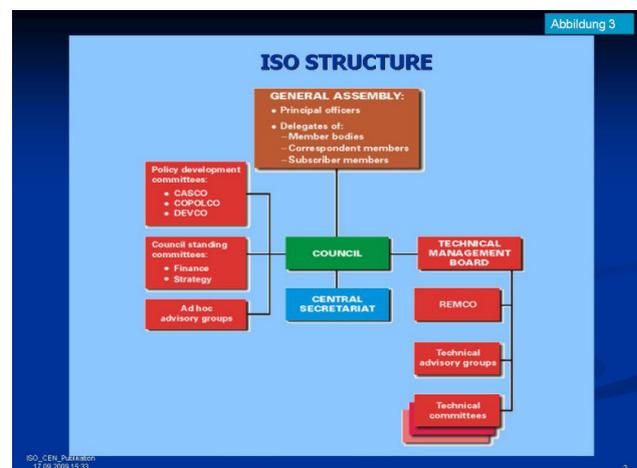


Abbildung 3

Es gibt 185 aktive Technical Committees bei ISO, und in den zahlreichen Working-Groups sind mittlerweile 17.000 Normen entstanden (Abbildung 4). Das zentrale Sekretariat in Genf hat 155 Mitarbeiter, die diese Standardisierungsbemühungen koordinieren und fördern. Jährlich entstehen etwa 1000 neue Standards, was eine erhebliche administrative und koordinierende Arbeit erfordert.



Abbildung 4

Die **erste** Frage: Was ist ein/e Standard/Norm und wozu brauchen wir diese große Zahl von internationalen Normen? Eine mögliche Antwort ist in der Abbildung 5 zusammengestellt. Es geht um die Förderung der Globalisierung des Handels, der Dienstleistungen und des Vertriebes von Produkten. Es geht auch wesentlich um Verbraucher- und Umweltschutz und die Standardisierung von neuen Technologien sowie Innovationen.



Abbildung 5

Die **zweite** Frage: Was ist eine Norm und welche Verbindlichkeit haben die Normen für die Mitgliedsländer? In der Abbildung 6 ist die Definition der Norm bzw. des Standards dargestellt. Es ist ein öffentlich zugängliches Dokument, das unter Beteiligung aller interessierten Gremien und Parteien und auf dem letzten Stand der Wissenschaft und Technik erstellt worden ist. Ein wesentliches Statement zu den ISO-Normen ist: **ISO-Normen sind technische Leitlinien, deren Verwendung freiwillig ist** (Abbildung 7).

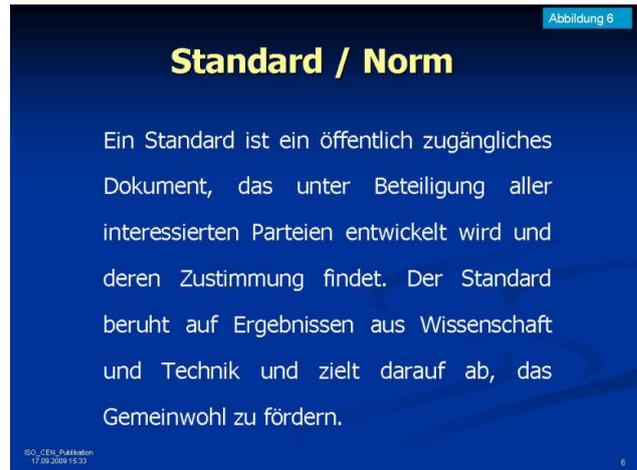


Abbildung 6



Abbildung 7

Verbindlichkeit erhalten ISO-Normen dann, wenn nationale Gesetze oder Verordnungen eine oder mehrere dieser Normen zum Bestandteil von nationalen Regelwerken erklären. So ist zum Beispiel ISO 15189 in wesentlichen Teilen verbindlich geworden durch Teil A der neuen Richtlinie der Bundesärztekammer zur Qualitätssicherung, die ein Qualitätsmanagement-System für die medizinischen Laboratorien vorschreibt.



Abbildung 8

Die Philosophie der ISO-Standardisierung zielt primär auf *horizontale Standards* ab, die fundamentale Konzepte, Prinzipien und Anforderungen betreffen (Abbildung 8). Im Gegensatz zu den horizontalen Normen sind *vertikale Standards* in der Regel nicht der Gegenstand von Standardisierungsbemühungen bei ISO (Abbildung 9).



Abbildung 9

Unter vertikalen Standards versteht man detaillierte Darstellungen von Produkten und Prozessen, auch von analytischen Verfahren. In diese Klasse würden u.a. die Referenzmessverfahren für Enzyme, die Standards für die Durchführung von Gerinnungsanalysen fallen. Erst 2009 ist der Antrag zur Überarbeitung der Referenzmethode für die Analyse von Hämoglobin (Ferricyanid Methode) von ISO/TC 212 abgelehnt worden, weil es ein typischer vertikaler Standard ist.

Die Initiative zur Erstellung eines Standards geht in der Regel über die nationale Standardisierungsorganisation, in Deutschland über DIN.

DIN leitet die nationale Initiative von Behörden, wissenschaftlichen Fachgesellschaften und Industrieverbänden weiter an CEN oder ISO, wo das zuständige Technical Committee darüber abstimmt, ob eine Working Group zur Erstellung eines Standards eingerichtet werden soll oder nicht. So war zum Beispiel durch Initiative von INSTAND e.V. auf nationaler Ebene ein Konsens erzielt worden, die Beschreibung von Referenzmessverfahren zu standardisieren. In diesem Fall war die Initiative zunächst bei CEN gelandet und wurde danach ISO 15193.

Wenn das zuständige Technical Committee dem Projekt zugestimmt und die Finanzierung geklärt ist, beginnt die Arbeit in einer Working Group, zu der sich Vertreter aus den nationalen Standardisierungsorganisationen melden können.

Sie wählen aus ihrer Reihe einen Koordinator (Convenor). Die Arbeiten in der Working Group laufen über mehrere Jahre und das Produkt, ein schriftliches Dokument, erhält in Abhängigkeit vom Entwicklungsstadium, verschiedene Abkürzungen, die erkennen lassen, auf welcher Stufe der Bearbeitung das Dokument ist. In Abbildung 10 sind diese Abkürzungen dargestellt.

Abbildung 10 zeigt eine Tabelle mit dem Titel 'Entwicklungsstadien der ISO-Projekte'. Die Tabelle hat drei Spalten: Entwicklungsstadium, Produktname und Abkürzung. Die Zeilen sind: Vorläufiges Stadium (Vorläufiges Projekt, PWI), Vorschlagsstadium (Neues Projekt, NP), Vorbereitungsstadium (Entwürfe, WD), Komiteestadium (Entwurf des Komitees, CD), Umfragestadium (Entwurf eines internationalen Standards, DIS), Zustimmungsstadium (Endgültige Version des internationalen Standards, FDIS) und Publikationsstadium (Internationaler Standard, IS). Unten links ist das Logo von ISO/CEN Publikationen mit der Nummer 10 und dem Datum 17.09.2009 16:33 zu sehen.

Entwicklungsstadium	Produktname	Abkürzung
Vorläufiges Stadium	Vorläufiges Projekt	PWI
Vorschlagsstadium	Neues Projekt	NP
Vorbereitungsstadium	Entwürfe	WD
Komiteestadium	Entwurf des Komitees	CD
Umfragestadium	Entwurf eines internationalen Standards	DIS
Zustimmungsstadium	Endgültige Version des internationalen Standards	FDIS
Publikationsstadium	Internationaler Standard	IS

Abbildung 10

Das Endergebnis ist ein ISO-Standard, abgekürzt IS, dem alle Beteiligten nationaler Standardisierungsorganisationen mehrheitlich zugestimmt haben.

Neben den internationalen Standards werden bei ISO auch andere abgestimmte Dokumente erstellt, zum Beispiel technische Spezifikationen (Abbildung 11).



Abbildung 11

Eine typische technische Spezifikation (TS) ist ISO/DTS 25680 „Medical Laboratories: Calculation and expression of measurement uncertainty“.

ISO/TC 212

Für die *medizinischen Laboratorien* ist das Technical Committee TC 212 zuständig.

TC 212 befasst sich mit Analysen in klinischen Laboratorien und mit in-vitro-Diagnostik-Systemen. Das Sekretariat von ISO/TC 212 ist bei CLSI. Die Zahl der teilnehmenden Ländern ist 32. Genaue Zielsetzung von ISO/TC 212 ist in Abbildung 12 dargestellt. Derzeit sind 4 Working Groups bei ISO/TC 212 etabliert (Abbildung 13).

Aus diesen Working Groups sind wichtige internationale Standards hervorgegangen, wie aus Abbildung 14 ersichtlich wird.

Abbildung 12/1

Das wichtigste *Technical Committee* von ISO für medizinische Laboratorien ist **ISO/TC 212**.

- Ein technisches Komitee über Analysen in klinischen Laboratorien und von in vitro Diagnostik-Systemen.
- Teilnehmende Länder: 32
- Beobachtende Länder: 16
- Sekretariat: CLSI (ehemals NCCLS) im Auftrag von ANSI

ISO_CEN_Publikation 17.09.2009 15:33 12

Abbildung 12/2

Ziel von ISO/TC 212

Standardisierung und Richtlinienentwicklung auf dem Gebiet der Laboratoriumsmedizin und für in vitro Diagnostik-Systeme. Dies schließt ein:

Qualitätsmanagement, prä- und postanalytische Verfahren, Analyseverfahren, Laborsicherheit, **Bezugssysteme** und **Qualitätssicherung**.

Ausgeschlossen sind:

- Richtlinien über Referenzmaterialien, die von ISO Committee on Reference Materials (REMCO) bearbeitet werden
- Konformitätsrichtlinien, die von ISO Committee on Conformity Assessment (CASCO) bearbeitet werden.

ISO_CEN_Publikation 17.09.2009 15:33 13

Abbildung 12

Abbildung 13

ISO/TC 212 - Working Groups

Working Group	Title
TC 212/WG 1	Quality management in the medical laboratories
TC 212/WG 2	Reference systems
TC 212/WG 3	In vitro diagnostic products
TC 212/WG 4	Antimicrobial susceptibility testing

ISO_CEN_Publikation 17.09.2009 15:33 14

Abbildung 13

Ringversuche

Zur *Organisation von Ringversuchen* sind bei ISO mehrere Dokumente erstellt worden, so zum Beispiel ISO Guide 43-1, ISO Guide 43-2. Diese werden zur Zeit zusammengefasst in einem ISO/TC 0063 mit der Dokumenten Nr. DIN/ EN /ISO/IEC 17043.

Abbildung 14/1

Wichtige Standards für medizinische Laboratorien aus ISO/TC 212

ISO 15189:2003 Medical laboratories – Particular requirements for quality and competence

ISO 15190:2003 Medical laboratories – Requirements for safety

ISO/TR 22869:2005 Medical laboratories – Guidance on laboratory implementation of ISO 15189:2003

Project under consideration: Medical laboratories – Genetic testing – Specific requirements for quality and competence

ISO_CEN_Publikation 17.09.2009 15:33 15

Abbildung 14/2

ISO 15193:2002 In vitro diagnostic medical devices – Measurement of quantities in samples of biological origin – Presentation of reference measurement procedures

ISO 15194:2002 In vitro diagnostic medical devices – Measurement of quantities in samples of biological origin – Description of reference materials

ISO 15195:2003 Laboratory medicine – Requirements for reference measurement laboratories

ISO_CEN_Publikation 17.09.2009 15:33 16

Abbildung 14/3

ISO 17511:2003 In vitro diagnostic medical devices – Measurement of quantities in biological samples – Metrological traceability of values assigned to calibrators and control materials

ISO 18153:2003 In vitro diagnostic medical devices – Measurement of quantities in biological origin – Metrological traceability of values for catalytic concentration of enzymes assigned to calibrators and control materials

ISO/PDTS 25680.8 Medical Laboratories - Calculation and expression of measurement uncertainty

ISO_CEN_Publikation 17.09.2009 15:33 17

Abbildung 14

CEN/CENELEC

In der Europäischen Union sind eigene Europäische Standardisierungsorganisationen entstanden, das European Committee for Standardization (CEN) und das European Committee for Electrotechnical Standardization (Abbildung 15). Das Sekretariat von CEN und CENELEC ist in Brüssel. Die Standardisierungsarbeiten in der EU werden ebenfalls in Technical Committees organisiert. Für die medizinischen Laboratorien zuständig ist CEN/TC 140. Bei CEN/TC 140 sind 9 Working Groups tätig (Abbildung 16).



Abbildung 15

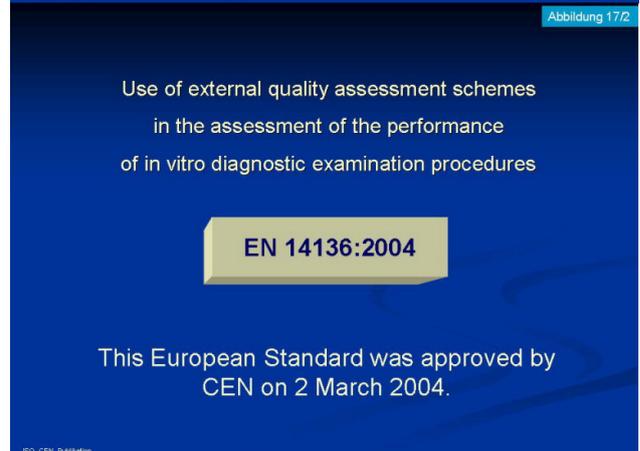
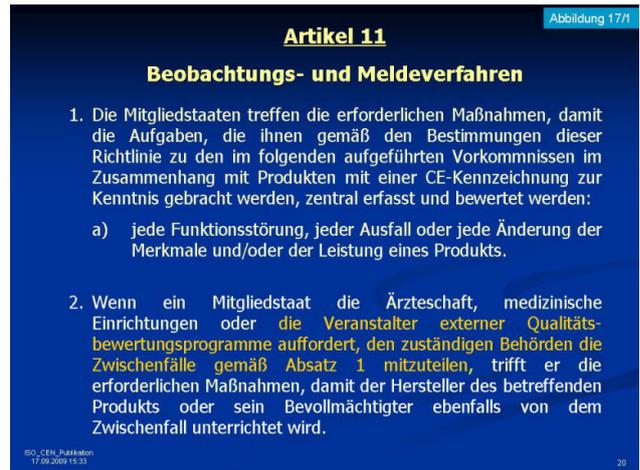


Abbildung 17

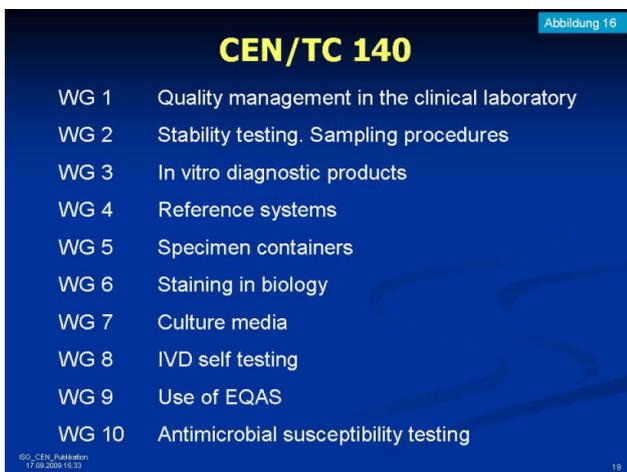


Abbildung 16

Auch bei CEN und bei CENELEC werden Analog den ISO-Normen u.a. freiwillige Standards erstellt. Daneben gibt es mandatierte harmonisierte Normen, die eine Verbindung zur In-vitro Diagnostic Medical Device Directive (98/79 EC) haben (vgl. Article 11) und somit eine regulative Funktion haben.

Die Standardisierung von Ringversuchen ist in CEN/TC 140, Working Group 9, bearbeitet worden. Aus diesen Arbeiten ist eine Europäische Norm EN 14136:2004 hervorgegangen (Abbildung 17). Das Mandat zu dieser EN-Norm wurde von der EC erteilt (Abbildung 18).

Diese EN-Norm entstand zum Vollzug des Artikels 11 der IVMD-Richtlinie (Beobachtungs- und Meldeverfahren). Den Ringversuchsorganisationen kommt eine besondere Rolle bei der Marktbeobachtung von IVMDs zu. Daher wurde von der EC das Mandat an CEN erteilt, eine harmonisierte Norm mit dem Titel:

„Use of external quality assessment schemes in the assessment of the performance in vitro diagnostic examination procedures“.

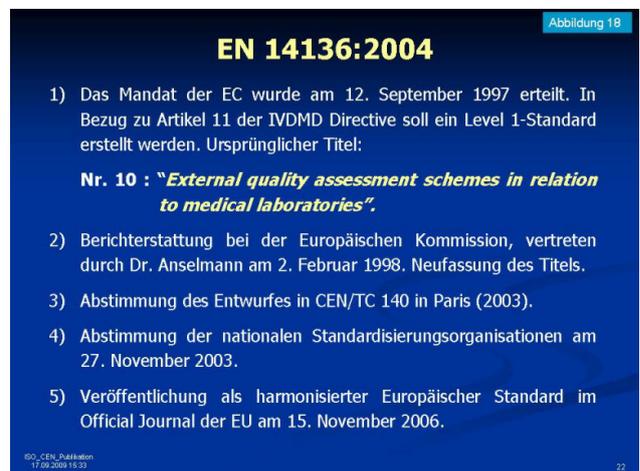


Abbildung 18

Die wesentlichen Inhalte dieser EN-Norm sind in Abbildung 19 zusammengefasst.

In dieser Norm ist auch festgelegt, dass die Ringversuchsorganisation ein Qualitätsmanagement einrichten und pflegen sollen.

Da die IVMD-Direktive in das Medizin-Produktgesetz übernommen worden ist, gibt es im § 8 MPG auch eine nationale Regelung zu harmonisierten Normen in der EU (Abbildung 20).

Abbildung 19/1

Wesentliche Inhalte der EN 14136:2004

- 1) Die allgemeinen Anforderungen an Ringversuche werden festgelegt.
- 2) Ringversuche können zur Marktüberwachung von IVDMDs beitragen.
- 3) Diese Europäische Norm legt nicht fest, wie Ringversuche organisiert werden noch wie die Leistung der einzelnen Laboratorien oder die Leistung aller Laboratorien bewertet werden.
- 4) Die Häufigkeit der Ringversuche soll der Art der Ringversuche entsprechen (mindestens 6 mal pro Jahr).

ISO_CEN_Publikation 17.09.2009 15:33 23

Abbildung 19/2

- 5) Die Zielwertarten sind
 - ✘ Zielwerte durch Referenzmessverfahren
 - ✘ Zielwerte abgeleitet von Einwaagen bekannter Zusammensetzung
 - ✘ Mittelwerte der Teilnehmer („consensus value“)
- 6) Anforderungen an die Ringversuchsorganisationen

Die Ringversuchsorganisation muss frei von jeglichen kommerziellen, finanziellen und anderen Interessenkonflikten – seien diese intern oder extern – sein, die deren unabhängiges Urteil oder die Qualität der Arbeit nachteilig beeinflussen könnten.
- 7) Die Organisation sollte akkreditiert sein von einer nationalen oder europäischen Akkreditierungsstelle.
- 8) Es gibt keine europäischen Regelungen für die Durchführung der internen Qualitätskontrolle.

ISO_CEN_Publikation 17.09.2009 15:33 24

Abbildung 19

Abbildung 20

Medizinproduktegesetz § 8

Mandatierte, harmonisierte Normen gemeinsame Technische Spezifikationen

(1) Stimmen **Medizinprodukte mit harmonisierten Normen** oder ihnen gleichgestellten Monographien des Europäischen Arzneibuches oder Gemeinsamer Technischer Spezifikationen, die das jeweilige Medizinprodukt betreffen, **überein, wird insoweit vermutet, dass sie die Bestimmung dieses Gesetzes einhalten.**

Die Gemeinsamen Technischen Spezifikationen sind in der Regel einzuhalten. Kommt der Hersteller in hinreichend begründeten Fällen diesen Spezifikationen nicht nach, muss er Lösungen wählen, die dem Niveau der Spezifikationen zumindest gleichwertig sind.

ISO_CEN_Publikation 17.09.2009 15:33 25

Abbildung 20

Damit werden zwei verschiedene internationale Normen über Ringversuche nebeneinander bestehen, wobei ISO/CASCO/EC 17043 eine reine Empfehlung darstellt, während EN 14136 aufgrund der Mandatierung und Harmonisierung regelnden Charakter hat. Die juristische Deutung dieser Normen mag schwierig sein, es bleibt aber festzuhalten, dass EN 14136 eine gewisse Verbindlichkeit in der EU hat. Es gibt einige wesentliche Unterschiede in der Formulierung zwischen EN 14136 und ISO/IEC DIS 17043. So ist

die Passage über die Anforderungen an die Ringversuchsorganisationen unterschiedlich, wie in Abbildung 21 dargestellt.

EN 14136:2004	ISO/IEC DIS 17043:2008
<p>Requirements for organisations conducting EQAS</p> <p>5.3 The EQAS organisation shall be free from any commercial, financial or other conflicting interests – whether internal or external – which might influence its independent judgement or adversely affect the quality work.</p> <p>NOTE: National authorities may state additional requirements for the qualification of the EQAS organisation.</p>	<p>5.1.5 The proficiency testing providers shall:</p> <p>have arrangements to ensure that its management and personnel are free from any undue internal or external commercial, financial and other pressures that may adversely affect the quality of their work.</p>

↔

ISO_CEN_Publikation 17.09.2009 15:33 26

Abbildung 21

Der Hintergrund dieser unterschiedlichen Formulierungen ist auf die Aktivität der EDMA (European Diagnostic Manufacturers Association) zurückzuführen, die nicht akzeptieren wollen, dass die Ringversuchsorganisationen unabhängig von kommerziellen, finanziellen und anderen Interessen sein sollen. Letztlich geht es darum, ob die Hersteller von Medizinprodukten als Ringversuchsorganisationen zugelassen werden können. Diesem steht zumindest in der Europäischen Union die EN 14136 entgegen. Nicht nur EN 14136, sondern auch ILAC/G-13 (International Laboratory Accreditation Cooperation) stellt fest, dass die Ringversuchsorganisation nicht kommerziell ausgerichtet sein soll. In der BRD fordert auch die Richtlinie der Bundesärztekammer, dass die Ringversuchsorganisationen unabhängige, gemeinnützige, wissenschaftliche Organisationen sein müssen, die von der Bundesärztekammer benannt und überwacht werden. Eigentümlicherweise nimmt die Richtlinie der Bundesärztekammer bisher keinen Bezug zu EN 14136:2004, was aber sicherlich noch nachgeholt werden könnte.

Zusammenfassung

1. Die nationale Normungsarbeit in den Ländern der EU ist beendet. Normungsprojekte können nur bei **ISO** oder **CEN** bearbeitet werden.
2. Die Normungsinitiative erfolgt über die nationale Standardisierungsorganisation, und die Spiegelgremien sind bei **DIN**.
3. Alle ISO-Normen und viele EN-Normen sind keine verbindlichen Dokumente.
4. Normen können verbindlich werden, wenn nationale Institutionen mit Entscheidungsbefugnis diese Normen im Rahmen eines *Regelwerkes* vorschreiben.
5. Verbindlich sind in der EU die *mandatierten* und *harmonisierten* Normen. Sie ergänzen die EU-Richtlinie 98/79 EC über in vitro Diagnostika (vgl. § 8 MPG).

6. **EN 14136:2004** ist eine mandatierte und harmonisierte Norm und sollte daher in den nationalen Regelungen über Ringversuche verankert werden.

Literatur

1. ISO/IEC 17000:2004. Conformity assessment – Vocabulary and general principles. 2004.
2. DIN EN ISO/IEC 17043:2009: Konformitätserklärung – Allgemeine Anforderungen an Eignungsprüfungen (ISO/IEC DIS 17043:2008). 2009.
3. ISO/DTS 25680. Medical Laboratories – Calculation and expression of measurement uncertainty. ISO/TC 212/N231.
4. EN 14136:2004. Use of external quality assessment schemes in the assessment of the performance in vitro diagnostic examination procedures. Official Journal of the European Union; 15.11.2006.
5. Bundesärztekammer. Richtlinie der Bundesärztekammer zur Qualitätssicherung laboratoriumsmedizinischer Untersuchungen. Dtsch Arztebl 2008;105:A341-355.

Korrespondenzadresse:

Prof. Dr. med. Hans Reinauer
INSTAND e.V., Uhierstr. 20, 40223 Düsseldorf,
Deutschland, Tel.: 0211-159 213 20, Fax: 0211-159
213 30
reinauer@instand-ev.de

Bitte zitieren als

Reinauer H. Internationale Standardisierung bei ISO und CEN und Ringversuche. GMS Z Forder Qualitatssich Med Lab. 2009;1:Doc03.

Artikel online frei zugänglich unter

<http://www.egms.de/en/journals/lab/2009-1/lab000003.shtml>

Veröffentlicht: 20.10.2009

Copyright

©2009 Reinauer. Dieser Artikel ist ein Open Access-Artikel und steht unter den Creative Commons Lizenzbedingungen (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/deed.de>). Er darf vervielfältigt, verbreitet und öffentlich zugänglich gemacht werden, vorausgesetzt dass Autor und Quelle genannt werden.