

Folker Spaltenberger\* und Gerhard Weidemann

# Neue Anforderungen aus der Normung und Akkreditierung nach ISO/DIS 15189:2011 – Der State of the Art-Ansatz für Qualität und Kompetenz in medizinischen Laboratorien

New requirements from standardization and accreditation – the state of the art concept for quality and competence in medical laboratories

**Zusammenfassung:** Der neue ISO-Normentwurf ISO/DIS 15189:2011 „Medizinische Laboratorien – Besondere Anforderungen an die Qualität und Kompetenz“ stellt deutlich erweiterte Anforderungen an das Qualitätsmanagementsystem in medizinischen Laboratorien. Die Änderungen lassen sich dabei in drei Kategorien differenzieren: redaktionelle, strukturelle und inhaltliche Änderungen. Die wesentlichen Aspekte der auch im Rahmen der Akkreditierung anzuwendenden Norm betreffen inhaltlich sowohl novellierte Anforderungen an das Management als auch technische Anforderungen. Im Mittelpunkt der Dokumentation des Qualitätsmanagementsystems stehen neben dem QM-Handbuch zukünftig mehr als 20 „dokumentierte Verfahren“, die obligatorisch zu erstellen sind. Hinsichtlich der Beauftragung von Fremdlaboratorien als Unterauftragnehmer fordert der Normentwurf durch eindeutige Kennzeichnungspflichten eine deutlich erhöhte Transparenz für Patienten und Einsender. Konzepte wie Risikomanagement und erweiterte Reviewaktivitäten werden neu eingeführt. Im Rahmen der technischen Anforderungen liegt der Schwerpunkt auf einer Konkretisierung der Kriterien bezüglich der Verifizierung/Validierung von Untersuchungsverfahren und der Sicherstellung der Qualität der Untersuchungsergebnisse. Die zukünftige Norm fordert – entsprechend dem definitionsgemäß reflektierten Stand von Wissenschaft und Technik – die Einhaltung von definierten Qualitätskriterien bei der Befundvalidation und im Rahmen des Informationsmanagements eines Laboratoriums. Im regulatorischen Kontext ist der neue Normentwurf in die anstehende Revision des europäischen Medizinproduktrechts eingebunden, die auch In-vitro-Diagnostika einschließt und national im Medizinproduktegesetz umgesetzt wird.

**Schlüsselwörter:** Akkreditierung ISO 15189 Qualitätsmanagement In-vitro-Diagnostika MPG.

**Abstract:** The new draft of the international standard ISO/DIS 15189:2011 “Medical laboratories – Specific requirements for quality and competence” sets substantially extended requirements for the quality management system of medical laboratories. The changes may be differentiated into three categories: editorial, structural and contents. Essential criteria of this standard, which is intended to be also applied for accreditation purposes, are related to novel management and technical requirements. In the center of the quality management documentation, the future standard not only requires a quality manual but also a set of more than 20 mandatory “documented procedures”. For the subcontracting of referral laboratories, the draft standard contains a clear obligation for identification of the subcontractors which will increase overall transparency for patients and other laboratory users. Concepts for risk management and extended review activities are newly introduced into the draft standard. Key aspects of the technical requirements are related to the specification of criteria for validation and verification of examination procedures and to the quality assurance of examination results. The new draft standard requires – according to the current state of the art – compliance with selected quality criteria for report validation and the laboratory information management system. In a regulatory context, the ISO/DIS 15189:2011 is related to the current revision of the European medical device legislation, which – among others – covers in vitro diagnostic medical devices and which will be implemented by the national medical device act.

**Keywords:** accreditation; ISO 15189; IVD medical devices; medical device act; quality management.

\***Korrespondenz:** Dr. sc. hum. Folker Spitzenberger, Deutsche Akkreditierungsstelle, Spittelmarkt 10 10117 Berlin, Germany

Tel: +49 30 67059138

Fax: +49 30 67059115

E-Mail: folker.spitzenberger@dakks.de; drfosp@ yahoo.de

**Folker Spitzenberger:** Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten, Bonn, Deutschland

**Gerhard Weidemann:** Klinikum Nürnberg, Institut für Klinische Chemie, Laboratoriumsmedizin und Transfusionsmedizin, Nürnberg, Deutschland

## Einleitung

Mit dem kürzlich auch in deutscher Sprache publizierten ISO-Normentwurf ISO/DIS 15189:2011 „Medizinische Laboratorien – Besondere Anforderungen an die Qualität und Kompetenz“ werden medizinische Laboratorien deutschland- und weltweit zum zweiten Mal innerhalb von ungefähr 10 Jahren mit substantiell erweiterten Anforderungen an das Qualitätsmanagement- und Qualitätssicherungssystem konfrontiert [1]. Zwar existiert bisher nur der Normentwurf, - und nicht die fertige Norm -, aber die aktuellen Schritte zur Normentwicklung weisen darauf hin, dass die Finalisierung des Entwurfsdokuments und die daran anschließende Veröffentlichung als internationale, europäische und schließlich nationale Norm DIN EN ISO 15189 in der 2. Revisionsfassung möglicherweise bereits zum Jahresende 2012 bzw. zu Beginn des Jahres 2013 bevorstehen könnte. Damit wird in der medizinischen Laboratoriumsdiagnostik der Stand von Wissenschaft und Technik, wie diesen definitionsgemäß die Normung reflektieren soll, auf internationaler Ebene hinsichtlich des Qualitätsmanagements angepasst bzw. neu formuliert.

Die in der zukünftigen Norm dargelegten Kriterien für die in Deutschland bisher weitgehend freiwillige Akkreditierung sind im Kontext aktueller gesetzlicher Vorgaben aus dem Medizinproduktgerecht zu sehen. Mit dem 4. Medizinprodukteänderungsgesetz wurde die sog. Anerkennung für Laboratorien Pflicht, die im Rahmen der Konformitätsbewertung von Medizinprodukten einschließlich In-vitro-Diagnostika als Prüfstelle für Zertifizierungsstellen/Benannte Stellen tätig sind [2]. Dieser Anerkennung geht der in der Regel eine Akkreditierung nach DIN EN ISO 15189 (und ggf. nach DIN EN ISO/IEC 17025) voraus. Auch hat die im Jahr 2008 publizierte und seit dem Jahr 2010 in Deutschland obligatorisch umzusetzende RiLiBÄK [3] einen indirekten Zusammenhang zur DIN EN ISO 15189, aus der in ihrer Fassung von 2007

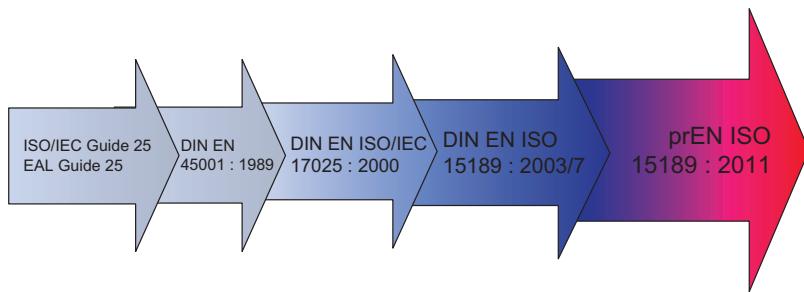
zahlreiche Anforderungen entlehnt worden sind, wenn auch in der RiLiBÄK kein direkter Bezug zur Norm hergestellt wird. Akkreditierte und nichtakkreditierte Laboratorien werden sich daher direkt oder indirekt mit den neuen Anforderungen aus der Normung auseinandersetzen.

## Akkreditierung in Deutschland und Europa im Wandel der Zeit

Seit der Einführung des Akkreditierungssystems für medizinische Laboratorien durch Gründung des nationalen Sektorkomitees „Medizinische Laboratorien“ im Jahr 1995 und der praktischen Durchführung von Akkreditierungsverfahren in Deutschland seit etwa 15 Jahren hat das Anforderungsprofil im Rahmen der Akkreditierung schrittweise substantielle Änderungen und Ergänzungen erfahren. Erfolgte bis zum Jahr 2002 die Akkreditierung in Deutschland und in Europa überwiegend auf der Grundlage der europäischen und überwiegend technisch ausgerichteten Norm DIN EN 45001 [4] und ihrer Nachfolgenorm DIN EN ISO/IEC 17025 [5], die nur durch Anwendung des nationalen Leitfadens [6] und des entsprechenden europäischen EAL-Guides-25 [7] zur Umsetzung der Normen überhaupt für medizinische Laboratorien Anwendung finden konnten, wurden mit der DIN EN ISO 15189 seit dem Jahr 2003 erstmals spezifische Anforderungen an die Akkreditierung medizinischer Laboratorien formuliert [8]. Die Norm DIN EN ISO 15189 wurde im Jahr 2007 geringfügig und vorwiegend redaktionell revidiert und stellt seitdem die wichtigste Grundlage zur Kompetenzfeststellung und externen Qualitätsüberprüfung medizinischer Laboratorien deutschland- und weltweit dar (Abbildung 1).

Mit der Revision europarechtlicher Regelungen für Produkte im harmonisierten europäischen Binnenmarkt, zu denen Medizinprodukte einschließlich In-vitro-Diagnostika zählen, ergaben sich auch neue Herausforderungen an das deutsche Akkreditierungssystem im Bereich der Laboratoriumsdiagnostik. So enthält die Verordnung (EG) Nr. 765/2008 Forderungen an alle europäischen Mitgliedsstaaten, z. B. hinsichtlich der Wettbewerbsfreiheit der Akkreditierung, des Wesens der Akkreditierung als staatlicher Aufgabe in ihrer Funktion einer letzten staatlichen Kontrollinstanz und der Forderung nach einer einzigen nationalen Akkreditierungsstelle pro Mitgliedstaat zum 01.01.2010 [9].

Mit der Gründung der Deutschen Akkreditierungsstelle GmbH (DAkkS), einer vom Bund beliehenen, nach Verwaltungsrecht arbeitenden, aber privaten Stelle, wurde die Heterogenität der bis dahin existierenden deutschen Akkreditierungslandschaft aufgehoben. Seit dem



**Abbildung 1** Normen zur Akkreditierung medizinischer Laboratorien.

Die aktuell gültige DIN EN ISO 15189:2007 wird derzeit novelliert (prEN ISO 15189 = ISO/DIS 15189) und zukünftig von einer neuen Revisionsfassung der Norm abgelöst werden.

01.01.2010 arbeitet die DAkkS als einzige nationale Akkreditierungsstelle Deutschlands. Per Gesetz ist hinsichtlich der technischen Begutachtung von sog. Konformitätsbewertungsstellen und der Akkreditierungsentscheidung im Bereich Medizinprodukte (wie auch in anderen für den Gesundheits- und Verbraucherschutz sensiblen Bereichen) eine enge Zusammenarbeit zwischen der DAkkS und den die Befugnis erteilenden Behörden ZLG und ZLS vorgesehen [10]. Die Befugnis erstreckt sich dabei auf die sog. gesetzliche Anerkennung (für Laboratorien) bzw. Benennung (für Zertifizierungsstellen), die der eigentlichen Kompetenzbestätigung durch Akkreditierung folgt. Wie in der Verordnung (EG) Nr. 765/2008 vorgesehen, unterwirft sich die DAkkS im europäischen Vergleich einem regelmäßigen Peer Assessment durch die European Cooperation of Accreditation (EA).

Regelmäßig erfolgt eine Aktualisierung der nach der Verordnung (EG) Nr. 765/2008 von der europäischen Kommission mandatierten und damit europäisch harmonisierten Normen, zu denen mit Veröffentlichungsstand vom 05.10.2011 auch die Norm DIN EN ISO 15189:2007 sowie die Norm DIN EN ISO 22870:2006 („Patientennahe Untersuchungen (point-of-care testing, POCT) – Anforderungen an Qualität und Kompetenz“) zählen [11]. Die ehemals für die abgelaufene Norm DIN EN 45001 geltende „Konformitätsvermutung“ im Sinne der europäischen Richtlinien wurde somit nunmehr auch für die aktuelle DIN EN ISO 15189 hergestellt.

einer kontroversen Diskussion um die Anwendung von Normen im labordiagnostischen Bereich und die Wahl des Verfahrens zur Kompetenzbestätigung eines Laboratoriums einher. Da zunächst adäquate Normen, die die besonderen Belange medizinischer Laboratorien berücksichtigten, fehlten, bevorzugten die meisten europäischen Länder bei der Einführung von QM-Systemen die Adaption der Normen EN 45001 bzw. EN ISO 9001 [12] an das labormedizinische Umfeld mit nachfolgender Akkreditierung bzw. Zertifizierung auf der Grundlage dieser Normen.

Mit der Veröffentlichung und Anwendung der ISO 15189 hat sich die Akkreditierung im Vergleich zu anderen Verfahren externer Qualitätsüberprüfung medizinischer Laboratorien allerdings national und international immer mehr durchgesetzt. So schließt nun auch der ISO-Normentwurf ISO/DIS 15189:2011 (=prEN ISO 15189:2011) im Anwendungsbereich der Norm eine Zertifizierung auf der Grundlage dieser Norm explizit aus. Zwar wird anerkannt, dass mit der Anwendung der ISO 15189 die Grundsätze der Zertifizierungsnorm ISO 9001:2008 erfüllt werden; aber dieses bedeutet weder, dass die ISO 15189 zu Zertifizierungszwecken verwendet werden darf noch werden Akkreditierungsstellen befugt, auf Akkreditierungsurkunden nach ISO 15189 einen Bezug zur ISO 9001 zu ziehen.

Trotzdem bleiben die Anwendung von Normen und die Einrichtung von QM-Systemen auch in Europa heterogen. So ist – als seltes Beispiel – in Österreich die Zertifizierung von medizinischen Laboratorien nach EN ISO 9001 vor der Akkreditierung die Methode der Wahl [13]. In anderen Ländern lässt sich eine beträchtliche Anzahl von Laboratorien sowohl zertifizieren als auch akkreditieren, was oftmals aus ökonomischen und werbestrategischen Gründen erfolgt. Der größte Teil der europäischen Akkreditierungsstellen bietet medizinischen Laboratorien derzeit eine Akkreditierung sowohl nach EN ISO 15189 als auch EN ISO/IEC 17025 an [14].

## Neue Anforderungen aus ISO/DIS 15189:2011

### Akkreditierung versus Zertifizierung

Die zunehmende Bedeutung von QM-Systemen in medizinischen Laboratorien ging während der 1990er-Jahre mit

## Änderungen gemäß ISO/DIS 15189:2011

Grundsätzlich lassen sich die im neuen Normentwurf formulierten Änderungen bzw. Ergänzungen in drei Kategorien differenzieren.

### Redaktionelle Änderungen

Die redaktionellen Änderungen, zielen darauf ab, die besonderen Anforderungen der ISO 15189 sprachlich an das labormedizinische Umfeld anzupassen und durch entsprechende Präzisierungen und Konkretisierungen für mehr Eindeutigkeit und Verständlichkeit bei den Normanforderungen zu sorgen. So ist zukünftig z. B. gemäß Abschnitt 4.4 der Norm nicht mehr von sog. „Vertragsprüfungen“ die Rede, die ein Laboratorium erarbeiten und einhalten muss, sondern der Normentwurf verwendet den Ausdruck „Dienstleistungsvereinbarungen“ zur Bereitstellung medizinischer Laboratoriumsdienstleistungen. Die präanalytischen Vorgaben und Anweisungen, die gemäß Abschnitt 5.4 der derzeit gültigen Norm im sog. „Handbuch für die Primärprobennahme/Primärprobengewinnung“ enthalten sein müssen, werden zukünftig nur noch als „dokumentierte Verfahren“, „Angaben und Informationen zu präanalytischen Tätigkeiten“ bezeichnet. Im Normabschnitt „Begriffe“ werden verschiedene Definitionen durch zusätzliche Bemerkungen erweitert und neue Definitionen (z.B. „Nachweisgrenze“, „metrologische Vergleichbarkeit von Messergebnissen“, „Qualitätsindikator“) aufgenommen.

Allerdings verbleiben auch im neuen Normentwurf sprachliche Mängel, die sowohl im Originaldokument als auch in der bisherigen Übersetzung begründet liegen. Bisher wird beispielsweise „type of primary sample“: übersetzt mit „Art oder Typ der Primärprobe“, obwohl man in der Laboratoriumsmedizin nicht von „Primärprobentypen“ spricht. Fraglich bleibt z. B. auch, was im Normentwurf tatsächlich mit dem Ausdruck „System zur automatisierten Auswahl und Berichtsabfassung“ gemeint ist (Abschnitt 5.8.4), was die „Einarbeitung in den Befundbericht“ umfassen soll, (Abschnitt 5.5.3), warum im Normentwurf auch vom sog. „Abschlussbericht“ die Rede ist (Abschnitt 5.8.2 e), inwiefern vom Laboratoriumspersonal gefordert werden kann, eine „ständige Weiterbildung und berufliche Entwicklung“ zu betreiben (Abschnitt 5.1.8) und etliches mehr. Hier wird deutlich, dass auch die zukünftige internationale Norm einer Reihe von Erläuterungen und Interpretationen bedarf, die durch entsprechende Fachgremien aus den Reihen

der Laboratoriumsmedizin, der Akkreditierung und der Behörden erfolgen sollte.

### Strukturelle Neuerungen

Zwar wird in Analogie zur ISO/IEC 17025 und abweichend von den weiteren Normen der ISO 17000er Reihe die Aufteilung in zwei Hauptanforderungsteile der Norm – Anforderungen an das Management und Technische Anforderungen – beibehalten, aber die einzelnen Unterkapitel werden deutlicher strukturiert und erhalten dadurch eine verbesserte Les- und Anwendbarkeit. Beispielhaft werden genannt die Abschnitte 5.1 (Personal) und 5.2 (Räumlichkeiten und Umgebungsbedingungen) der Norm. Die Anforderungen an Qualität und Kompetenz im Personalbereich werden gemäß dem neuen Normentwurf passend in „Allgemeines“, „Qualifikation des Personals“, „Tätigkeitsbeschreibungen“, „Einführung des Personals in die organisatorische Umgebung“, „Schulung“, „Bewertung der Fähigkeit“, „Überwachung der Leistungsfähigkeit“, „Ständige Weiterbildung und berufliche Entwicklung“ sowie „Personalbögen“ strukturiert. Abschnitt 5.2 der Norm wird zukünftig in die Unterabschnitte „Allgemeines“, „Laboratoriums- und Büroeinrichtungen“, „Aufbewahrungseinrichtungen“, „Mitarbeitereinrichtungen“, „Einrichtungen zur Entnahme von Patientenproben“, „Instandhaltung der Einrichtungen und Umgebungsbedingungen“ strukturiert werden. Der Abschnitt 5.9 „Informationsmanagement des Laboratoriums“ findet sich im Normentwurf als gänzlich neuer Unterabschnitt.

### Inhaltliche Anforderungen

Die hinsichtlich ihrer Relevanz einschlägigsten Änderungen liegen gemäß ISO/DIS 15189:2011 in den neuen inhaltlichen Anforderungen an das Qualitätsmanagementsystem akkreditierter medizinischer Laboratorien mit seinen systembezogenen und technischen Aspekten.

Die folgende Darstellung der Änderungen gemäß ISO/DIS 15189:2011 diskutiert die wichtigsten Neuerungen, ohne den Anspruch zu erheben, vollständig jede Einzelheit des Normentwurfs aufzugreifen.

## Neue Anforderungen an das Management

### Ethik

Zwar weisen sowohl die derzeitige Fassung der DIN EN ISO 15189 als auch der neue Normentwurf ISO/DIS 15189:2011

einen Anhang C auf, der ethische Aspekte in der Laboratoriumsmedizin als informativen Annex aufgreift, aber ISO/DIS 15189: 2011 enthält im ersten Anforderungskapitel 4.1 „Organisation und Verantwortlichkeit des Managements“ nunmehr ein *normatives* Unterkapitel „Ethisches Verhalten“, das neben der Unparteilichkeit und Unabhängigkeit des Laboratoriums ethisch adäquaten Umgang mit humanen Proben, Gewebe oder sterblichen Überresten sowie den Schutz vertraulicher Angaben fordert.

### Laborleiter und Qualitätsmanager

Im Kapitel 4.1 werden durch neue Unterkapitel die Funktionen des Laborleiters und des Qualitätsmanagers stärker betont sowie die Anforderungen an diese Funktionen detailliert beschrieben. Interpretationsbedürftig bleibt jedoch nach wie vor, was unter der „fortgesetzten beruflichen Ausbildung“ für die Laboratoriumsleitung konkret zu verstehen ist. Im Verantwortungsbereich des Laborleiters liegt als neue Anforderung die Erstellung, Umsetzung und regelmäßige Überprüfung von Notfallplänen, „um sicherzustellen, dass wesentliche Dienstleistungen beim Auftreten von Notfallsituationen oder sonstigen Umständen zur Verfügung stehen, wenn Laboratoriumsdienstleistungen eingeschränkt oder nicht verfügbar sind“ (Abschnitt 4.1.1.4 m).

Zu den Aufgaben des Qualitätsmanagers gehören nach dem neuen Normentwurf explizit die an das Labormanagement gerichtete Berichtsabfassung zur Reife und Wirksamkeit des QM-Systems sowie die Förderung des Bewusstseins hinsichtlich der Bedürfnisse und Anforderungen der Nutzer des Laboratoriums. Die im Normentwurf dokumentierte *Anmerkung*, dass die Tätigkeit eines Qualitätsmanagers die Zusammenarbeit mit externen Parteien einschließen kann, lässt Interpretationsspielraum für die kontrovers diskutierte Frage, ob Qualitätsmanager eines akkreditierten Laboratoriums durch extern akquiriertes Personal gestellt werden dürfen oder nicht.

### Qualitätsmanagementsystem und Dokumentation

Die grundsätzlichen Anforderungen an die Inhalte und die Dokumentation des Qualitätsmanagementsystems (QM-Systems) einschließlich der Kriterien zur ständigen Verbesserung der Wirksamkeit der Prozesse bleiben erhalten. Neu ist jedoch, dass im Normentwurf bisher auf die sehr ausführliche und zuweilen als zu deskriptiv eingeschätzte Aufzählung der Inhalte eines Qualitätshandbuches zugunsten von Mindestanforderungen verzichtet wird.

Allerdings führt der Normentwurf deutlich stringenter als die bisherige Norm eine Reihe von obligatorisch festzulegenden „dokumentierten Verfahren“ auf (Tabelle 1). Gemäß einer Anmerkung im Normentwurf bedeutet dies, dass „das Verfahren aufgestellt, dokumentiert, eingeführt und unterhalten ist. Ein einzelnes Dokument kann die Anforderungen an mehr als ein Verfahren ansprechen oder im Wechsel dazu kann die Anforderung für ein dokumentiertes Verfahren durch mehr als ein Dokument behandelt sein.“ Die Dokumentation kann jedoch in beliebiger Form (Papier oder elektronisch) vorliegen, „sofern sie leicht erreichbar und gegen nicht genehmigte Änderungen und unzulässige Verschlechterung geschützt ist“.

### Unterbeauftragung/Fremdlaboratorien

Zwar ist schon seit längerem in vielen nationalen Akkreditierungsprogrammen einschließlich des deutschen Systems verankert, dass Unterbeauftragungen in entsprechenden Labordokumenten vor und nach der Durchführung der betreffenden Untersuchungsverfahren (z. B. im Leistungsverzeichnis und auf den Befunden) anzugeben sind (vergleiche Beschluss des Sektorkomitees „Medizinische Laboratorien“ 14 A1, 04/2010, [15]), aber in der internationalen Norm DIN EN ISO 15189: 2007 wurde dies bisher nicht gefordert. Der neue Normentwurf ISO/DIS 15189: 2011 verlangt nun konsequent die Kennzeichnung von Fremdleistungen „beim Aufstellen von Vereinbarungen“ (Abschnitt 4.4.1), bei der „Bereitstellung von Untersuchungsergebnissen“ im Befund (Abschnitt 4.5.2) und nochmals beim „Inhalt des Berichts“ (Abschnitt 5.8.5).

Mit der Anmerkung zur Definition eines „Auftragslaboratoriums“, in der im Normentwurf ausgeführt wird, dass sich „ein Auftragslaboratorium ... von einem Laboratorium unterscheidet, das Bestandteil des Gesundheitswesens, der Gerichtsmedizin, des Tumorregisters oder einer zentralen (Stamm-)Einrichtung sein kann, an das die Zusendung von Proben durch die Struktur oder eine Vorschrift gefordert wird“, besteht allerdings nach wie vor Interpretationsbedarf hinsichtlich der Situation zur Kennzeichnung der Probenverarbeitung in Laborverbünden.

### Risikomanagement und Reviewprozesse

Bereits mit der Veröffentlichung der technischen Spezifikation ISO/TS 22367: 2008 „Medizinische Laboratorien – Fehlerverringerung durch Risikomanagement und ständige Verbesserung“ [16] wurden die Bedeutung und die Prinzipien des Risikomanagements auch in den Fokus

Nr.	Normabschnitt DIN EN ISO 15189:2007	Normabschnitt ISO/DIS 15189:2011
1.		4.3 Lenkung von Dokumenten
2.		4.4.1 Aufstellen und Überprüfen von Vereinbarungen zur Bereitstellung medizinischer Laboratoriumsdienstleistungen
3.	4.5.1 Bewertung und Auswahl von Auftragslaboratorien	4.5.1 Auswahl, Leitung und Bewertung der Beziehung zu Auftragslaboratorien
4.		4.6.1 Auswahl und Beschaffung externer Dienstleistungen, Geräte und Verbrauchsgüter
5.		4.6.3 Empfang, Überprüfung, Annahme oder Zurückweisung und Lagerung von Ausrüstungs- und Verbrauchsgüterlieferungen
6.		4.8 Klärung von Beschwerden oder anderen Arten der Rückmeldung
7.		4.9.1 Feststellung und Lenkung von Fehlern
8.		4.9.3 Freigabe von Befunden im Fall von Fehlern
9.		4.10 Durchführung von Korrekturmaßnahmen
10.		4.11 Durchführung von vorbeugenden Maßnahmen
11.		4.13 Lenkung von Aufzeichnungen
12.		4.14.5 Planung und Durchführung von internen Audits
13.		5.1.1 Personalmanagement
14.		5.3.1 Auswahl und Beschaffung der vom Laboratorium benutzten Ausrüstung, von Reagenzien und Verbrauchsgütern
15.		5.3.2.4 Kalibrierung der Laboratoriumsausrüstung
16.		5.3.3.1 Erhalt, Lagerung und Umgang mit Reagenzien und Verbrauchsgütern
17.		5.4.1 Präanalytische Tätigkeiten
18.		5.4.4.1 Ordnungsgemäße Entnahme und Handhabung von Primärproben
19.	5.4.11 Annahme, Kennzeichnung, Bearbeitung und Befundübermittlung von eiligen Proben	5.4.3 Mündliche Untersuchungsanforderungen
20.		5.5.3 (Sämtliche) Untersuchungsverfahren
21.		5.6.4.1 Verantwortlichkeiten und Vorschriften für die Beteiligung an Ringversuchen
22.		5.7.2 Identifikation, Entnahme, Aufbewahrung, Indizierung, Einsicht, Lagerung, Unterhaltung und sichere Entsorgung klinischer Proben
23.		5.8.3 Freigabe der Untersuchungsergebnisse
24.		5.8.4 Automatisierte Auswahl und Berichtsabfassung (Autovalidation), falls zutreffend
25.		5.9.1 Wahrung der Vertraulichkeit der Patientenangaben

**Tabelle 1** Mindestanzahl dokumentierter Verfahren gemäß ISO/DIS 15189:2011 im Vergleich zu DIN EN ISO 15189: 2007 heißen. Im neuen Normentwurf wird die „Aufstellung, Dokumentation, Einführung und Unterhaltung“ von 25 Verfahren explizit gefordert. Die Dokumentation zu den einzelnen Untersuchungsverfahren („SOPs“) ist in dieser Anzahl nicht enthalten.

des Qualitätsmanagements medizinischer Laboratorien gerückt. Der Normentwurf ISO/DIS 15189:2011 enthält nun die explizite Anforderung, dass „das Laboratorium die Auswirkung der Arbeitsprozesse und potenziellen Störungen auf die Sicherheit der Untersuchungsergebnisse bewerten muss und Prozesse verändern muss, um die festgestellten Risiken zu verringern oder zu beseitigen“ (Abschnitt 4.14.6). Aus dem Risikomanagement müssen gelenkte „Aufzeichnungen zum Risikomanagement“ resultieren (Abschnitt 4.13). Details zu den einzelnen Aktivitäten des Risikomanagements sowie zur Verwendung

der sog. Risikomanagementwerkzeuge („tools“) werden im Normentwurf nicht angegeben; stattdessen wird auf die o. g. technische Spezifikation verwiesen. Zur Implementierung eines Risikomanagementsystems ist es ratsam, die Prinzipien des Risikomanagements mit den Teilprozessen Risikobeurteilung, Risikobeherrschung, Risikokommunikation und Risikoreview auf das labormedizinische Umfeld anzuwenden [17]. Dabei sollten alle Teilprozesse der Untersuchung einschließlich der prä- und postanalytischen Verfahren einer Risikoanalyse unterzogen werden. ISO/TS 22367 erklärt zudem die Anwendung und Beispiele

der Fehlzustandsart- und –auswirkungsanalyse (FMEA) im medizinischen Laboratorium. Nationale Bestimmungen, in Deutschland z. B. das Medizinproduktegesetz (MPG) [2] und die Medizinprodukteicherheitsplanverordnung (MPSV) [18], enthalten ebenfalls Anforderungen, die das Risikomanagement des Laboratoriums betreffen, z. B. bei der Meldung und Bearbeitung von Vorkommnissen. Sowohl im Rahmen der Implementierung als auch bei der Begutachtung zur Akkreditierung ist zukünftig zu beachten, dass die Vorgaben und Verfahren zum Risikomanagement auf deren praktischen Nutzen und Anwendbarkeit im medizinischen Laboratorium ausgerichtet sein sollten.

Der Risikoreview stellt nur *ein* Beispiel von einer Anzahl von Reviewprozessen dar, die nach den zukünftigen Normanforderungen zu etablieren sind. Wurde der Review oder die Bewertung, d. h. die „Tätigkeit zur Ermittlung der Eignung, Angemessenheit und Wirksamkeit einer Betrachtungseinheit“ [19], bisher hauptsächlich mit dem sog. Managementreview assoziiert, sollen gemäß Abschnitt 4.14 des Normentwurfs zukünftig Reviews auch auf „Anfragen, geeignete Verfahren und Probenanforderungen“ (Abschnitt 4.14.2), „Benutzerrückmeldungen“ (Abschnitt 4.14.3), „Empfehlungen der Mitarbeiter“ (Abschnitt 4.14.4), „Bearbeitungszeiten“ (Abschnitt 4.14.7.1) und „Bewertungen durch externe Organisationen“ (Abschnitt 4.14.8), z. B. Überwachungsbehörden, die Akkreditierungsstelle oder andere Institutionen, angewendet werden.

## Neue technische Anforderungen

### Personal

Im Zentrum der Laborkompetenz steht sowohl die technische als auch die medizinisch-wissenschaftliche Kompetenz des Laborpersonals. Dementsprechend misst auch der neue Normentwurf ISO/DIS 15189:2011 den Anforderungen an die Qualifikation, Einarbeitung und kontinuierliche Fortbildung des Personals eine zentrale Bedeutung bei. Zwar finden sich kaum explizit neue Anforderungen, aber die vor allem seit der Publikation der DIN EN ISO 15189:2003 für kontroverse Diskussionen sorgende „Kompetenzbewertung des Laborpersonals“ wird hinsichtlich ihrer Durchführung einschließlich der Möglichkeiten zur Bewertung genauer spezifiziert (Abschnitt 5.1.6) und ein ergänzender Abschnitt über die „Überwachung der Leistungsfähigkeit“ rückt diese Anforderung stärker in den Fokus der Dienstleistungsqualität und positiver Arbeitsbeziehungen innerhalb des Laboratoriums (Abschnitt 5.1.7). Hervorzuheben ist auch, dass die Wirksamkeit

von Schulungsprogrammen regelmäßig zu bewerten ist (Abschnitt 5.1.5).

### Räumlichkeiten und Umgebungsbedingungen

Der neue Normentwurf enthält im Unterabschnitt 5.2 wiederum eine Reihe von Kriterien, die zwar bereits in nationalen Akkreditierungsprogrammen etabliert, aber bisher noch nicht explizit normativ dokumentiert waren. So wird nun gefordert, dass klinische Proben getrennt von den für die Untersuchungsverfahren verwendeten Reagenzien und Materialien zu lagern sind, um eine Kreuzkontamination zu vermeiden, und für Mitarbeitereinrichtungen wird es in Anlehnung an die Bestimmungen der ISO 15190 [20] obligatorisch, dass „ein angemessener Zugang zu Waschräumen, zu einer Trinkwasserversorgung und zu Einrichtungen für die Aufbewahrung der persönlichen Schutzausrüstung und der Bekleidung“ vorhanden ist. Auch Mindestkriterien für zugehörige Büroräumlichkeiten werden formuliert. Einrichtungen zur Entnahme von Patientenproben müssen über getrennte Empfangs-/Wartebereiche und Entnahmeflächen verfügen. Oblag es nach den bisherigen Normanforderungen dem Laborleiter, zu entscheiden, ob die zur Verfügung stehenden Laborräumlichkeiten ausreichend sind, so muss das Laboratorium zukünftig „über Prozesse zum Bewerten und Ermitteln der Angemessenheit und Zweckmäßigkeit des für die Durchführung der Arbeit zugewiesenen Raums verfügen“, was eine im Hinblick auf die Objektivität verbesserte Einschätzung der räumlichen Laborsituation erlauben dürfte.

### Laboratoriumsausrüstung

Im Hinblick auf die Anforderungen an die Laboratoriumsausrüstung einschließlich der verwendeten Reagenzien und Verbrauchsgüter enthält der neue Normentwurf – ganz im Sinne des o. g. Risikomanagements – im Abschnitt 5.3 die Verpflichtung, „Störfälle und Unfälle, die einer bestimmten Ausrüstung direkt zugeschrieben werden können, ... zu untersuchen und dem Hersteller und zuständigen Behörden, sofern erforderlich, anzuzeigen“. Im deutschen Medizinproduktrecht ist hier der Begriff des „Vorkommnisses“ etabliert, der gemäß MPSV „eine Funktionsstörung, ein Ausfall oder eine Änderung der Merkmale oder der Leistung oder eine Unsachgemäßheit der Kennzeichnung oder der Gebrauchsanweisung eines Medizinprodukts, die unmittelbar oder mittelbar zum Tod oder zu einer schwerwiegenden Verschlechterung des Gesundheitszustands eines Patienten, eines

Anwenders oder einer anderen Person geführt hat, geführt haben könnte oder führen könnte“ bezeichnet [18]. Die Meldepflicht nach MPSV und zukünftig auch nach internationaler Norm ist zusätzlich bereits national in der RiLiBÄK 2008 verankert [3].

Weitere, bereits gesetzlich vorgesehene Anforderungen zum Betreiben von Medizinprodukten finden sich im Normentwurf ISO/DIS 15189: 2011 hinsichtlich der Verwendung von Reagenzien nach Ablauf des Verfalldatums. § 4 MPG verbietet, „Medizinprodukte ... anzuwenden, wenn ... das Datum abgelaufen ist, bis zu dem eine gefahrlose Anwendung nachweislich möglich ist“. Der Normentwurf entspricht dem Sinn des Verbots und fordert gemäß Unterabschnitt 5.3.3.1 für „Ausnahmefälle, wenn Reagenzien über das Verfallsdatum hinaus benutzt werden“, dass „das Laboratorium deren fortgesetzte Gebrauchsfähigkeit nachweisen“ muss. Die in Teilbereichen der Laboratoriumsmedizin wie z. B. der Immunchemie nicht selten vorkommende Praxis muss gemäß dieser Anforderung daher mit adäquaten Validierungsuntersuchungen abgesichert werden.

### **Untersuchungsverfahren und Qualitätssicherung**

Im Mittelpunkt neuer bzw. erweiterter Anforderungen stehen die Normentwurfsabschnitte 5.5 „Untersuchungsverfahren“ und 5.6 „Sicherstellung der Qualität der Untersuchungsergebnisse“. Das Normungsgremium ISO/TC 212 „Clinical laboratory testing and in vitro diagnostic test systems“ sah in diesen Abschnitten besonderen Konkretisierungs- und Verbesserungsbedarf. ISO/DIS 15189:2011 differenziert nun eindeutig zwischen den Ausdrücken „Validierung“ und „Verifizierung“, erläutert typische Leistungsmerkmale von Untersuchungsverfahren und zeigt beispielhaft auf, unter welchen Umständen eine vollständige Validierung von Verfahren vorgenommen werden muss (z. B. „bei nicht genormten Verfahren, für das Laboratorium gestalteten oder entwickelten Verfahren, Standardverfahren, die außerhalb ihres vorgesehenen Anwendungsbereichs benutzt werden und modifizierten validierten Verfahren“) bzw. wann eine Verifizierung vor der Routineanwendung auf der Basis bereits vorliegender Validierungsdaten zu erfolgen hat (bei Anwendung von „Untersuchungsverfahren von Verfahrensentwicklern, die ohne Veränderung benutzt werden“). Es ist zu empfehlen, dass medizinische Laboratorien in Deutschland und in Europa diese international formulierten Kriterien auf die europäische Situation „übersetzen“, wonach „genormte“ oder „Standardverfahren“ in aller Regel mit der Verwendung von CE-gekennzeichneten In-vitro-Diagnostika gleichzusetzen sind [2].

Zu den Leistungsmerkmalen eines Untersuchungsverfahrens gehört auch die Messunsicherheit, die ein Laboratorium nach ISO/DIS 15189: 2011 auf Anfrage zur Verfügung stellen muss. Der Spielraum zur Abschätzung der Messunsicherheit hinsichtlich des sog. praktischen Nutzens wird allerdings auch im neuen Normentwurf stärker betont als z. B. in der für Prüf- und Kalibrierlaboratorien geltenden Norm DIN EN ISO/IEC 17025, die mit deutlicherer Strenge eine Abschätzung der Messunsicherheit von Prüfergebnissen fordert.

Im Rahmen der Sicherstellung der Qualität der Untersuchungsergebnisse differenziert der Normentwurf inhaltlich präzise die interne und externe Qualitätssicherung (wenn gleich sprachlich derzeit noch fälschlich der Ausdruck „Qualitätslenkung“ anstatt „Qualitätssicherung“ bzw. „Qualitätskontrolle“ verwendet wird). Es finden sich Anforderungen an die Auswahl der Kontrollproben zur internen Qualitätssicherung (Berücksichtigung klinischer Entscheidungsgrenzen, Unabhängigkeit des Kontrollmaterials), zur Häufigkeit des Einsatzes, zu Konsequenzen bei Verletzung der Toleranzgrenzen und zur regelmäßigen retrospektiven Bewertung. Diese ähneln den Grundsätzen der deutschen RiLiBÄK. Zudem wird ein dokumentiertes Verfahren zur Beteiligung an Ringversuchen einschließlich der Festlegung der Verantwortlichkeiten und Prozessabläufe obligatorisch.

### **Befundberichte**

ISO/DIS 15189:2011 fordert die Etablierung eines Verfahrens zur Sicherstellung der Fehlerfreiheit von Befunden bei der Übertragung von Laborergebnissen, was ohne Berücksichtigung von mittlerweile größtenteils eingesetzten elektronischen Hilfsmitteln, z. B. die Anwendung des konventionellen „Vier-Augen-Prinzips“, einschließen kann.

Der Stand der Technik und Wissenschaft verlangt zudem die Berücksichtigung der sog. Autovalidation: Falls anwendbar, wird hier ein ausgearbeitetes Verfahren zur Durchführung der Autovalidation („automatisierte Auswahl und Berichtsabfassung“), vor allem bezüglich der Festlegung der Kriterien zur automatisierten Werteabgabe und Berichtsabfassung, zur Validierung des Verfahrens auch hinsichtlich vorhandener Störgrößen und zur schnellen Aussetzung der Autovalidation im Bedarfsfall gefordert.

### **Laborinformationssystem**

Der aktuell noch informative Annex B wird im Normentwurf ISO/DIS 15189: 2011 zum obligatorisch

umzusetzenden Normkapitel. Unter dem Begriff „Informationsmanagement des Laboratoriums“ versteht der Normentwurf zunächst „das Management von Daten und Informationen, die sowohl in Computersystemen als auch in nicht computergestützten Systemen enthalten sind“.

Verfahren zur Festlegung der Befugnisse, Verantwortlichkeiten und Teilprozesse für die Implementierung, Instandhaltung und Modifizierung des Informationssystems unter Sicherstellung der Unversehrtheit der Daten stehen im Mittelpunkt der Normanforderungen. Diese schließen Regelungen zur Eingabe, Änderung, Freigabe und zum Abruf von Patientendaten und Untersuchungsergebnissen ein.

Die Validierung des Informationssystems (in aller Regel durch den Lieferanten), die Schnittstellenväldierung zur Laboratoriumsausrüstung und ggf. zu anderen Informationssystemen der Gesundheitseinrichtung sowie die Handhabung von Notfällen bei Ausfall des IT-Systems müssen zukünftig ebenfalls berücksichtigt werden.

## Stand der Normung in der medizinischen

### Laboratoriumsdiagnostik und Ausblick

Der Normentwurf ISO/DIS 15189: 2011 wurde vom zuständigen Gremium ISO TC 212 mit großer Mehrheit (ca. 90%) angenommen. Nach nochmaliger Revision kann mit der Wahl zum Schlussentwurf („Final draft international standard, FDIS“) noch im Jahr 2012 gerechnet werden. Da der FDIS in der Regel nicht gesondert veröffentlicht wird, könnte die neue Normausgabe schon spätestens im nächsten Jahr publiziert werden.

Neben den dann von Seiten der Akkreditierung festzulegenden Übergangsbestimmungen zur Umstellung auf die neue Norm werden daraus weitere Normprojekte auf europäischer und internationaler Ebene resultieren, z. B. die Adaption der POCT-spezifischen Norm DIN EN ISO 22870 [21] und des Leitfadens ISO/TR 22869 [22], die sich bisher eng an die 2003er Version der DIN EN ISO 15189 anlehnen. Auf ISO-Ebene wurde kürzlich ein neues Projekt begonnen, das sich mit allgemeinen Anforderungen und Definitionen an molekularbiologische Verfahren zum Nachweis von mikrobiellen Erregern beschäftigen wird [23]. National wird das Normvorhaben „Sicherstellung der Qualität von POCT-Ergebnissen – Bewertungskriterien für Vergleichsmessungen und Implementierung“ betrieben [24].

Hinsichtlich des eindeutigen Verständnisses und der Umsetzung der neuen Anforderungen gemäß ISO/DIS 15189:2011 besteht wie bei den bisherigen Normfassungen Interpretations- und auch Harmonisierungsbedarf. Der Normentwurf weist darauf hin, dass hinsichtlich einer Anzahl von Kriterien „nationale, regionale und örtliche Bestimmungen gelten“ können, vor deren Hintergrund die Normanforderungen erläutert und ggf. national angepasst werden müssen. Eine zentrale Bedeutung wird hierbei den medizinisch-wissenschaftlichen Fachgesellschaften und dem nationalen Sektorkomitee zur Akkreditierung und Anerkennung von medizinischen Laboratorien zukommen. Im Rahmen dieser Gremienarbeit wird auch die bestehende Checkliste zu den Anforderungen der DIN EN ISO 15189 überarbeitet werden müssen.

## Regulatorische Anforderungen in der In-vitro-Diagnostik: Europäische Richtlinie, MPG, RiLiBÄK

Das Basisregelwerk für Medizinprodukte in der EU bilden drei europäische Richtlinien. Richtlinie 90/385/EWG umfasst Regelungen für aktive implantierbare medizinische Geräte [25], Richtlinie 93/42/EWG regelt die vielfältige Produktpalette der Medizinprodukte [26], und Richtlinie 98/79/EG regelt schließlich die In-vitro-Diagnostika („IVD-Richtlinie“) [27]. Die Richtlinien wurden in den vergangenen Jahren mehrmals ergänzt und geändert, zuletzt im Jahr 2007 [28]. Derzeit plant die Europäische Kommission eine grundlegende Revision des europäischen Medizinproduktrechts, mit der noch ab dem Jahr 2012 zu rechnen ist.

Die Gründe für die geplante Novellierung sind vielfältig: Einerseits macht die über die Jahre erfolgte Fragmentierung der Rechtstexte durch kontinuierliche Ergänzungen und Berichtigungen eine Konsolidierung der Richtlinien nötig, andererseits zeigen die technologischen und wissenschaftlichen Entwicklungen der letzten Jahre bzw. Jahrzehnte die Lücken und Mängel auf, die der jetzige Rechtsrahmen für Medizinprodukte auf europäischer Ebene bietet. Zudem verlangt der internationale Markt nach fortschreitender Harmonisierung zwischen der EU und den Drittstaaten, was dazu führen dürfte, dass sich das europäische Medizinproduktrecht zukünftig stärker an den Leitlinien der Global Harmonization Task Force (GHTF) orientieren wird, beispielsweise in der Risikoklassifizierung für In-vitro-Diagnostika [29, 30].

Die mittlerweile gesetzlich geforderten Qualitätssicherungsmaßnahmen beim Betreiben und Anwenden von IVD sind als indirekte Konsequenz der Bestimmungen der IVD-Richtlinie anzusehen. Hierzu zählen u. a. die Regelungen der dem MPG nachgeordneten Medizinproduktbetreiberverordnung (MPBetreibV) und der dort verankerten RiLiBÄK [3, 31]. Ferner spielt auch die Akkreditierung medizinischer Laboratorien eine Rolle, die in Deutschland zwar grundsätzlich freiwillig erfolgt, aber in einigen Teilgebieten der medizinischen Labordiagnostik bzw. verwandten Bereichen, wie z. B. dem Neugeborenen-Screening und der Abstammungsbegutachtung, gesetzlich verpflichtend ist [32, 33].

Für Laboratorien, die zusätzlich zu ihrer diagnostischen Aufgabe als Prüflaboratorien im Rahmen klinischer Prüfungen von Medizinprodukten und Leistungsbewertungsprüfungen von IVD tätig sind, gelten darüber hinaus nationale Anforderungen aus dem MPG, deren Einhaltung in einem Anerkennungsverfahren durch die Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten (ZLG) als der in diesem Bereich zuständigen Behörde nachgewiesen werden muss [2].

Inwieweit neue gesetzliche Regelungen auf europäischer Ebene zu weiteren Auswirkungen auf Qualitätssicherungsmaßnahmen in der medizinischen Laboratoriumsdiagnostik führen, sei es auf Seiten der freiwilligen Anwendung von Normen oder der obligatorischen Umsetzung von Gesetzestexten, bleibt abzuwarten.

**Danksagung:** Wir danken Herrn Dr. Rainer Edelhäuser für die jahrelange Unterstützung und ständige Bereitschaft zur freundlichen Diskussion und Klärung offener Fragen zur Normung, Akkreditierung und zu gesetzlichen Anforderungen im Bereich In-vitro-Diagnostika und verwandten Gebieten.

## Interessenkonflikt

Die Autoren erklären, dass keine wirtschaftlichen oder persönlichen Interessenkonflikte bestehen.

## Literatur

1. DIN NA 063 Normenausschuss Medizin (NAMed), Arbeitsausschuss Qualitätsmanagement in medizinischen Laboratorien. Medizinische Laboratorien – Anforderungen an die Qualität und Kompetenz (ISO/DIS 15189:2011).
2. Gesetz über Medizinprodukte in der Fassung der Bekanntmachung vom 7. August 2002 (BGBl. I S. 3146); zuletzt geändert durch Artikel 13 des Gesetzes vom 8. November 2011 (BGBl. I S. 2178).
3. Richtlinie der Bundesärztekammer zur Qualitätssicherung laboratoriumsmedizinischer Untersuchungen, gemäß Beschluss des Vorstandes der Bundesärztekammer vom 23.11.2007. Dt Ärzteblatt 2008; 105:A 341–55, ergänzt durch Beschluss des Vorstandes der Bundesärztekammer vom 19.11.2010; Dt Ärzteblatt 2011;108: A 55–8, durch Beschluss des Vorstands der Bundesärztekammer vom 01.07.2011, Dt Ärzteblatt 2011;108: A 1647–51 und durch Beschluss des Vorstands der Bundesärztekammer vom 23.09.2011, Dt Ärzteblatt 2011;108:A 2298–304.
4. EN 45001: 1995: General criteria for the operation of testing laboratories.
5. EN ISO/IEC 17025: 2005: General requirements for the competence of testing and calibration laboratories.
6. Arbeitsgemeinschaft Medizinische Laboratoriumsdiagnostik und Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten. Qualitätsmanagement und Akkreditierung. Ort: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, 2004.
7. EAL-Guide 25: 1997: Accreditation for Medical Laboratories.
8. DIN EN ISO 15189: 2003: Medizinische Laboratorien-Besondere Anforderungen an die Qualität und Kompetenz.
9. Verordnung (EG) Nr. 765/2008 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 9. Juli 2008 über die Vorschriften für die Akkreditierung und Marktüberwachung im Zusammenhang mit der Vermarktung von Produkten und zur Aufhebung der Verordnung (EWG) Nr. 339/93 des Rates.
10. Gesetz über die Akkreditierungsstelle (Akkreditierungsstellengez-AkkStelleG) vom 31.07.2009 Bonn.
11. Mitteilung der Kommission im Rahmen der Durchführung der Verordnung (EG) Nr. 765/2008 des Europäischen Parlaments und des Rates, Beschluss Nr. 768/2008/EG des Europäischen Parlaments und des Rates, Verordnung (EG) Nr. 1221/2009 des Europäischen Parlaments und des Rates, Amtsblatt der Europäischen Union, (2011/C 292/02).
12. ISO 9001:2008: Quality management systems – requirements.
13. Schweiger CR. Quality management in Austria. J Lab Med 2004;28:85–90.
14. Spaltenberger F, Edelhäuser R. Accreditation of medical laboratories in Europe: Statutory framework, current situation and perspectives. Transfus Med Hemother 2008;33:384–9.
15. Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten. Antworten und Beschlüsse der Sektorkomitees und Horizontalen Arbeitskomitees. Available at: <https://www.zlg.de/medizinprodukte/dokumente/antworten-und-beschluesse-sks-und-haks.html#c2143>. Accessed 2012-05-21.
16. ISO/TS 22367: 2008 Medizinische Laboratorien – Fehlerverringerung durch Risikomanagement und ständige Verbesserung.
17. DIN EN ISO 14971: 2009: Medizinprodukte-Anwendung des Risikomanagements auf Medizinprodukte (ISO 14971:2007, korrigierte Fassung 2007-10-01).
18. Verordnung über die Erfassung, Bewertung und Abwehr von Risiken bei Medizinprodukten (Medizinprodukte-Sicherheits-

- planverordnung-MPSV), vom 24. Juni 2002 (BGBl. I S. 2131), geändert durch Artikel 3 der Verordnung vom 10. Mai 2010 (BGBl. I S. 555).
19. DIN EN ISO 9000: 2005: Qualitätsmanagementsysteme – Grundlagen und Begriffe.
  20. ISO 15190: 2003: Medical laboratories – Requirements for safety.
  21. DIN EN ISO 22870:2006: Patientennahe Untersuchungen (point-of-care testing, POCT) – Anforderungen an Qualität und Kompetenz.
  22. ISO/TR 22869: 2003: Medical laboratories – Guidance on laboratory implementation of ISO 15189:2003.
  23. ISO NWIP: Nucleic acid based in vitro diagnostics for detection and identification of microbial pathogens – general requirements and definitions.
  24. DIN Normenausschuss Medizin (NAMed): Sicherstellung der Qualität von POCT-Ergebnissen – Bewertungskriterien für Vergleichsmessungen und Implementierung.
  25. Council Directive 90/385/EEC of 20 June 1990 on the approximation of the laws of the Member States relating to active implantable medical devices. Official Journal of the European Commission L 189/17, 20/07/1990.
  26. EEC 93/465/EEC, Council Decision of 22 July 1993 concerning the modules for the various phases of the conformity assessment procedures and the rules for the affixing and use of the CE conformity marking, which are intended to be used in the technical harmonization directives; Official Journal of the European Commission L 220, 30/08/1993.
  27. EEC Commission communication in the framework of the implementation of the Directive 98/79/EC of the European Parliament and of the Council of 27 October 1998 on in vitro diagnostic medical devices. Official Journal of the European Union, C 16/37 18.01.2011.
  28. Richtlinie 2007/47/EG des europäischen Parlaments und des Rates vom 5. September 2007 zur Änderung der Richtlinien 90/385/EWG des Rates zur Angleichung der Rechtsvorschriften der Mitgliedstaaten über aktive implantierbare medizinische Geräte und 93/42/EWG des Rates über Medizinprodukte sowie der Richtlinie 98/8/EG über das Inverkehrbringen von Biozid-Produkten, Amtsblatt der Europäischen Union, L 247/21.
  29. European Commission, Health and consumers directorate. General revision of Directive 98/79/EC of the European Parliament and of the Council of 27 October 1998 on in vitro diagnostic medical devices – summary of responses to the public consultation, 23 February 2011.
  30. GHTF/SG1/N045:2008. Principles of In Vitro Diagnostic (IVD) medical devices classification.
  31. Medizinprodukte-Betreiberverordnung in der Fassung der Bekanntmachung vom 21. August 2002 (BGBl. I S. 3396), geändert durch Artikel 4 des Gesetzes vom 29. Juli 2009 (BGBl. I S. 2326).
  32. Richtlinien des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen über die Früherkennung von Krankheiten bei Kindern bis zur Vollendung des 6. Lebensjahres („Kinder-Richtlinien“) in der Fassung vom 26. April 1976 zuletzt geändert am 16. Dezember 2010, veröffentlicht im Bundesanzeiger 2011; Nr. 40: S. 1013, in Kraft getreten am 12.03.2011.
  33. Gesetz über genetische Untersuchungen bei Menschen (Gendiagnostikgesetz-GenDG) vom 31.07.2009.