

DIN EN ISO 17511



ICS 11.100.10

Entwurf

Einsprüche bis 2019-06-05
Vorgesehen als Ersatz für
DIN EN ISO 17511:2003-11

**In-vitro-Diagnostika –
Messung von Größen in Proben biologischen Ursprungs –
Metrologische Rückführbarkeit von Werten, die Kalibratoren und
Kontrollmaterialien zugeordnet sind (ISO/DIS 17511:2019);
Deutsche und Englische Fassung prEN ISO 17511:2019**

In vitro diagnostic medical devices –

Requirements for establishing metrological traceability of values assigned to calibrators, trueness control materials and human samples (ISO/DIS 17511:2019);
German and English version prEN ISO 17511:2019

Dispositifs médicaux de diagnostic in vitro –

Mesurage des grandeurs dans des échantillons d'origine biologique –

Tracabilité métrologique des valeurs attribuées aux agents d'étalonnage et aux matériaux de contrôle (ISO/DIS 17511:2019);

Version allemande et anglaise prEN ISO 17511:2019

Anwendungswarnvermerk

Dieser Norm-Entwurf mit Erscheinungsdatum 2019-04-05 wird der Öffentlichkeit zur Prüfung und Stellungnahme vorgelegt.

Weil die beabsichtigte Norm von der vorliegenden Fassung abweichen kann, ist die Anwendung dieses Entwurfs besonders zu vereinbaren.

Stellungnahmen werden erbeten

- vorzugsweise online im Norm-Entwurfs-Portal von DIN unter www.din.de/go/entwuerfe bzw. für Norm-Entwürfe der DKE auch im Norm-Entwurfs-Portal der DKE unter www.entwuerfe.normenbibliothek.de, sofern dort wiedergegeben;
- oder als Datei per E-Mail an named@din.de möglichst in Form einer Tabelle. Die Vorlage dieser Tabelle kann im Internet unter www.din.de/go/stellungnahmen-norm-entwuerfe oder für Stellungnahmen zu Norm-Entwürfen der DKE unter www.dke.de/stellungnahme abgerufen werden;
- oder in Papierform an den DIN-Normenausschuss Medizin (NAMED), 10772 Berlin, Saatwinkler Damm 42/43, 13627 Berlin.

Die Empfänger dieses Norm-Entwurfs werden gebeten, mit ihren Kommentaren jegliche relevanten Patentrechte, die sie kennen, mitzuteilen und unterstützende Dokumentationen zur Verfügung zu stellen.

Gesamtumfang 132 Seiten

DIN-Normenausschuss Medizin (NAMED)

Nationales Vorwort

Dieses Dokument (prEN ISO 17511:2019) wurde vom Technischen Komitee ISO/TC 212 „Clinical laboratory testing and in vitro diagnostic test systems“ in Zusammenarbeit mit dem Technischen Komitee CEN/TC 140 „In-vitro-Diagnostik“ erarbeitet, dessen Sekretariat von DIN (Deutschland) gehalten wird.

Für die deutsche Mitarbeit ist der Arbeitsausschuss NA 063-03-03 AA „Qualitätsmanagement in medizinischen Laboratorien“ im DIN-Normenausschuss Medizin (NAMED) verantwortlich.

Um Zweifelsfälle in der Übersetzung auszuschließen, ist die englische Originalfassung beigelegt. Die Nutzungsbedingungen für den deutschen Text des Norm-Entwurfes gelten gleichermaßen auch für den englischen Text.

Für die in diesem Dokument zitierten internationalen Dokumente wird im Folgenden auf die entsprechenden deutschen Dokumente hingewiesen:

ISO 5725-1:1994	siehe	DIN ISO 5725-1:1997-11
ISO 9000	siehe	DIN EN ISO 9000
ISO 15189:2012	siehe	DIN EN ISO 15189:2014-11
ISO 15193	siehe	DIN EN ISO 15193
ISO 15194	siehe	DIN EN ISO 15194
ISO 15195	siehe	DIN EN ISO 15195
ISO 17025	siehe	DIN EN ISO/IEC 17025
ISO 17034:2016	siehe	DIN EN ISO 17034:2017-04
ISO 18113-1	siehe	DIN EN ISO 18113-1
ISO 18113-2	siehe	DIN EN ISO 18113-2
ISO 18153:2003	siehe	DIN EN ISO 18153:2003-11

Änderungen

Gegenüber DIN EN ISO 17511:2003-11 wurden folgende Änderungen vorgenommen:

- a) Aufnahme von Anforderungen an Kalibrierhierarchien für die katalytische Konzentration von Enzymen (bisher abgedeckt in ISO 18153:2003);
- b) Klarstellung, dass die endgültigen gemeldeten Werte an menschlichen Proben messtechnisch auf die höchste verfügbare Referenzordnung rückführbar sind und Änderung des Titels und Umfangs dahingehend, dass sie die messtechnische Rückführbarkeit der den menschlichen Proben zugewiesenen Werte umfassen;
- c) aktualisierte normative Verweise zur Ersetzung von International Vocabulary of Basic and General Terms in Metrology, 2. Auflage, ISO, Genf (1993), durch ISO/IEC Guide 99:2007, International vocabulary of metrology — Basic and general concepts and associated terms (VIM) und Streichung vom ISO Guide 35:1989, Certification of reference materials — General and statistical principles;

- d) Überarbeitung von Abschnitt 4, um die Anforderungen an einen Hersteller eines In-vitro-Diagnostikums bei der Festlegung und Dokumentation der messtechnischen Rückverfolgbarkeit der zugewiesenen Werte (für Kalibratoren, Wahrheitsprüfungen und Humanproben) klar zu definieren, wobei die zuvor in den Abschnitten 6, 7 und 8 genannten Anforderungen einbezogen werden (wodurch diese Abschnitte entfallen);
- e) Überarbeitung von Abschnitt 5 zur Aufnahme zusätzlicher Modelle messtechnisch rückverfolgbarer Kalibrierhierarchien, insbesondere von Unterabschnitt 5.3 zur Messung der katalytischen Konzentration von Enzymen (früher in ISO 18153:2003 angesprochen), und Unterabschnitt 5.6 für einen Überblick über das Konzept der messtechnischen Rückführbarkeit auf internationale Harmonisierungsprotokolle (ausführlich in ISO 21151, In-vitro-Diagnostika — Messung der Mengen in Proben biologischen Ursprungs — Anforderungen an internationale Harmonisierungsprotokolle zur Festlegung der metrologischen Rückverfolgbarkeit von Werten, die Kalibratoren und Humanproben zugeordnet sind) behandelt.

Nationaler Anhang NA (informativ)

Literaturhinweise

DIN EN ISO/IEC 17025, *Allgemeine Anforderungen an die Kompetenz von Prüf- und Kalibrierlaboratorien*

DIN EN ISO 9000, *Qualitätsmanagementsysteme — Grundlagen und Begriffe*

DIN EN ISO 15189:2014-11, *Medizinische Laboratorien — Anforderungen an die Qualität und Kompetenz (ISO 15189:2012, korrigierte Fassung 2014-08-15); Deutsche Fassung EN ISO 15189:2012*

DIN EN ISO 15193, *In-vitro-Diagnostika — Messung von Größen in Proben biologischen Ursprungs — Anforderungen an den Inhalt und die Darstellung von Referenzmessverfahren*

DIN EN ISO 15194, *In-vitro-Diagnostika — Messung von Größen in Proben biologischen Ursprungs — Anforderungen an zertifizierte Referenzmaterialien und an den Inhalt der Begleitdokumentation*

DIN EN ISO 15195, *Laboratoriumsmedizin — Anforderungen an die Referenzmesslaboratorien*

DIN EN ISO 17034:2017-04, *Allgemeine Anforderungen an die Kompetenz von Referenzmaterialherstellern (ISO 17034:2016); Deutsche und Englische Fassung EN ISO 17034:2016*

DIN EN ISO 18113-1, *In-vitro-Diagnostika — Bereitstellung von Informationen durch den Hersteller — Teil 1: Begriffe und allgemeine Anforderungen*

DIN EN ISO 18113-2, *In-vitro-Diagnostika — Bereitstellung von Informationen durch den Hersteller — Teil 2: In-vitro-diagnostische Reagenzien für den Gebrauch durch Fachpersonal*

DIN EN ISO 18153:2003-11, *In-vitro-Diagnostika — Messung von Größen in Proben biologischen Ursprungs — Metrologische Rückführbarkeit von Werten der katalytischen Konzentration von Enzymen, die Kalibratoren und Kontrollmaterialien zugeordnet sind (ISO 18153:2003); Deutsche Fassung EN ISO 18153:2003*

DIN ISO 5725-1:1997-11, *Genauigkeit (Richtigkeit und Präzision) von Meßverfahren und Meßergebnissen — Teil 1: Allgemeine Grundlagen und Begriffe (ISO 5725-1:1994)*

In-vitro-Diagnostika — Messung von Größen in Proben biologischen Ursprungs — Metrologische Rückführbarkeit von Werten, die Kalibratoren und Kontrollmaterialien zugeordnet sind (ISO/DIS 17511:2019)

Dispositifs médicaux de diagnostic in vitro — Mesurage des grandeurs dans des échantillons d'origine biologique — Traçabilité métrologique des valeurs attribuées aux agents d'étalonnage et aux matériaux de contrôle (ISO/DIS 17511:2019)

In vitro diagnostic medical devices — Requirements for establishing metrological traceability of values assigned to calibrators, trueness control materials and human samples (ISO/DIS 17511:2019)

ICS:

Deskriptoren:

Dokument-Typ: Europäische Norm
Dokument-Untertyp:
Dokumentstufe: parallele Umfrage
Dokumentsprache: D

STD Version 2.9p

Inhalt

	Seite
Europäisches Vorwort	3
Vorwort	4
Einleitung	6
1 Anwendungsbereich	7
2 Normative Verweisungen	8
3 Begriffe	8
4 Allgemeine, von einem Hersteller zu erfüllende Anforderungen an die Festlegung, Validierung und Dokumentation der metrologischen Rückführbarkeit von Humanserumwerten, die mit einem spezifizierten In-vitro-Diagnostikum bestimmt wurden	28
4.1 Anforderungen an die Dokumentation der metrologischen Rückführbarkeit von gemessenen Größenwerten	28
4.2 Definition der Messgröße	29
4.3 Spezifikationen für die maximal zulässige erweiterte Messunsicherheit, $U_{\max}(y)$	30
4.4 Definieren der Kalibrierhierarchie – allgemeine Anforderungen	30
4.5 Auswahl und Anforderungen an Referenzmaterialien und Kalibratoren	31
4.6 Auswahl und Anforderungen an Messverfahren	34
4.7 Schätzung der Unsicherheit von zugeordneten Werten der Endanwender-Kalibratoren eines In-vitro-Diagnostikums	36
4.8 Validierung der metrologischen Rückführbarkeit von Werten, die einem In-vitro-Diagnostikum-Kalibrator zugeordnet sind	37
4.9 Weitere Dokumentationspflichten des Herstellers	40
5 Modell-Kalibrierhierarchien für die metrologische Rückführbarkeit	42
5.1 Elemente zur Beschreibung einer Kalibrierhierarchie	42
5.2 Fälle mit Referenzmessverfahren und primären Referenzmaterialien	42
5.3 Fälle mit einem primären Referenzmessverfahren, das die Messgröße festlegt	47
5.4 Fälle für Messgrößen, die durch ein mit einem bestimmten primären Kalibrator kalibriertes Referenzmessverfahren festgelegt sind	52
5.5 Fälle mit einem international vereinbarten Kalibrator, der die Messgröße festlegt	55
5.6 Fälle mit metrologischer Rückführbarkeit, die durch ein internationales Harmonisierungsprotokoll unterstützt werden	59
5.7 Fälle für Messgrößen, die lediglich auf interne, willkürlich festgelegte Referenzmaterialien des Herstellers metrologisch rückführbar sind	61
6 Informationen, die den Endanwendern auf Etikettierung/Kennzeichnung durch den Hersteller bereitzustellen sind	64
Anhang ZA (informativ) Beziehung zwischen dieser Internationalen Norm und den grundlegenden Anforderungen der Richtlinie 98/79/EG	65
Literaturhinweise	67

Europäisches Vorwort

Dieses Dokument (prEN ISO 17511:2019) wurde vom Technischen Komitee ISO/TC 212 „Clinical laboratory testing and in vitro diagnostic test systems“ in Zusammenarbeit mit dem Technischen Komitee CEN/TC 140 „In-vitro-Diagnostik“ erarbeitet, dessen Sekretariat von DIN gehalten wird.

Dieses Dokument ist derzeit zur parallelen Umfrage vorgelegt.

Dieses Dokument wird EN ISO 17511:2003 ersetzen.

Anerkennungsnotiz

Der Text von ISO/DIS 17511:2019 wurde von CEN als prEN ISO 17511:2019 ohne irgendeine Abänderung genehmigt.

Vorwort

ISO (die Internationale Organisation für Normung) ist eine weltweite Vereinigung nationaler Normungsorganisationen (ISO-Mitgliedsorganisationen). Die Erstellung von Internationalen Normen wird üblicherweise von Technischen Komitees von ISO durchgeführt. Jede Mitgliedsorganisation, die Interesse an einem Thema hat, für welches ein Technisches Komitee gegründet wurde, hat das Recht, in diesem Komitee vertreten zu sein. Internationale staatliche und nichtstaatliche Organisationen, die in engem Kontakt mit ISO stehen, nehmen ebenfalls an der Arbeit teil. ISO arbeitet bei allen elektrotechnischen Themen eng mit der Internationalen Elektrotechnischen Kommission (IEC) zusammen.

Die Verfahren, die bei der Entwicklung dieses Dokuments angewendet wurden und die für die weitere Pflege vorgesehen sind, werden in den ISO/IEC-Direktiven, Teil 1 beschrieben. Es sollten insbesondere die unterschiedlichen Annahmekriterien für die verschiedenen ISO-Dokumentenarten beachtet werden. Dieses Dokument wurde in Übereinstimmung mit den Gestaltungsregeln der ISO/IEC-Direktiven, Teil 2 erarbeitet (siehe www.iso.org/directives).

Es wird auf die Möglichkeit hingewiesen, dass einige Elemente dieses Dokuments Patentrechte berühren können. ISO ist nicht dafür verantwortlich, einige oder alle diesbezüglichen Patentrechte zu identifizieren. Details zu allen während der Entwicklung des Dokuments identifizierten Patentrechten finden sich in der Einleitung und/oder in der ISO-Liste der erhaltenen Patenterklärungen (siehe www.iso.org/patents).

Jeder in diesem Dokument verwendete Handelsname dient nur zur Unterrichtung der Anwender und bedeutet keine Anerkennung.

Für eine Erläuterung des freiwilligen Charakters von Normen, der Bedeutung ISO-spezifischer Begriffe und Ausdrücke in Bezug auf Konformitätsbewertungen sowie Informationen darüber, wie ISO die Grundsätze der Welthandelsorganisation (WTO) hinsichtlich technischer Handelshemmnisse (TBT) berücksichtigt, siehe www.iso.org/iso/foreword.html.

Dieses Dokument wurde vom Technischen Komitee ISO/TC 212, *Clinical laboratory testing and in vitro diagnostic test systems* erarbeitet.

Diese zweite Ausgabe ersetzt die erste Ausgabe (ISO 17511:2003), die technisch überarbeitet wurde. Diese neue Ausgabe von ISO 17511 ersetzt auch ISO 18153:2003, *In vitro diagnostic medical devices — Measurement of quantities in biological samples — Metrological traceability of values for catalytic concentration of enzymes assigned to calibrators and control materials*, durch Aufnahme der speziellen Anforderungen für metrologisch rückführbare Kalibrierhierarchien für die Messung der katalytischen Konzentration von Enzymen in diese neue Ausgabe. Die wesentlichen Änderungen im Vergleich zur Vorgängerausgabe sind folgende:

- Aufnahme der Anforderungen für Kalibrierhierarchien für die katalytische Konzentration von Enzymen (zuvor in ISO 18153:2003 behandelt);
- Klarstellung, dass die endgültigen für Humanproben ausgewiesenen Werte metrologisch auf die verfügbare Bezugsgröße höchster Ordnung rückführbar sein müssen, sowie Änderung des Titels und des Anwendungsbereichs, um die metrologische Rückführbarkeit von Werten, die Humanproben zugeordnet werden, zu berücksichtigen;
- Aktualisierung der normativen Verweisungen, um das *International Vocabulary of Basic and General Terms in Metrology*, 2. Auflage, ISO, Genf (1993), durch ISO/IEC Guide 99:2007, *International vocabulary of metrology — Basic and general concepts and associated terms (VIM)*, zu ersetzen und ISO Guide 35:1989, *Certification of reference materials — General and statistical principles*, zu löschen;

- Überarbeitung von Abschnitt 4, um die Anforderungen an einen Hersteller eines In-vitro-Diagnostikums hinsichtlich der Etablierung und Dokumentation der metrologischen Rückführbarkeit von zugeordneten Werten (für Kalibratoren, Richtigkeitskontrollen und Humanproben) eindeutig festzulegen; zugleich wurden die Anforderungen, die zuvor in den Abschnitten 6, 7 und 8 behandelt wurden, eingearbeitet, sodass diese Abschnitte entfallen konnten;
- Überarbeitung von Abschnitt 5, um zusätzliche Modelle metrologisch rückführbarer Kalibrierhierarchien zu berücksichtigen, insbesondere von Unterabschnitt 5.3 zur Messung der katalytischen Konzentration von Enzymen (zuvor in ISO 18153:2003 behandelt), und von Unterabschnitt 5.6, um einen Überblick über das Konzept der metrologischen Rückführbarkeit auf internationale Harmonisierungsprotokolle zu geben (werden detailliert dargestellt in ISO 21151, *In vitro diagnostic medical devices — Measurement of quantities in samples of biological origin — Requirements for international harmonisation protocols establishing metrological traceability of values assigned to calibrators and human samples*).

Einleitung

In der Laboratoriumsmedizin besteht das Ziel bei der Untersuchung einer angegebenen Messgröße in einer Humanprobe darin, innerhalb medizinisch relevanter Grenzwerte äquivalente Ergebnisse zu produzieren, und zwar unabhängig vom angewendeten Messverfahren oder dem Labor, das die Messung durchführt. Äquivalente Ergebnisse sind wichtig, um klinische Praxisleitlinien zu unterstützen, in denen Laborergebnisse zur Beurteilung des Risikos für eine Erkrankung und/oder zur Diagnose oder als Entscheidungshilfe für die Behandlung bei einer Erkrankung verwendet werden. Äquivalente Ergebnisse ermöglichen die einheitliche Anwendung von medizinischen Entscheidungsgrenzen und Referenzbereichen, sodass Fehler aufgrund von unangemessenen medizinischen Entscheidungen seltener auftreten und somit die Qualität der medizinischen Versorgung für die Menschen durch die Dienste der medizinischen Laboratorien und anderer Anwender von In-vitro-Diagnostika (IVDs) zu verbessern. Darüber hinaus sind äquivalente Ergebnisse für die Auswertung von Ergebnissen in Krankenakten wichtig, um klinische Entscheidungen abzustützen und epidemiologische Untersuchungen durchzuführen.

Äquivalente Ergebnisse für Humanproben können erreicht werden, indem die Rückführbarkeit der Kalibrierung eines Messverfahrens auf die Referenzsystemkomponente höchster Ordnung für eine gegebene Messgröße etabliert wird. Metrologische Rückführbarkeit beschreibt die Kalibrierhierarchie und die Abfolge von Wertezuordnungen, die eine ununterbrochene Verbindung (oder Kette) zwischen dem Messergebnis für eine Humanprobe bis zur Referenzsystemkomponente höchster Ordnung in der Kalibrierhierarchie nachweist. Der Punkt, an dem die metrologische Rückführbarkeit beginnt (d.h. der höchsten Ebene metrologischer Rückführbarkeit in der Kalibrierhierarchie), hängt von der Verfügbarkeit von Referenzmessverfahren höherer Ordnung, Referenzmaterialien oder Harmonisierungsprotokollen für die angegebene Messgröße ab.

Einschränkungen bei der Umsetzung metrologisch rückführbarer Kalibrierungen treten auf, wenn verschiedene für dieselbe Messgröße vorgesehene In-vitro-Diagnostika nicht dieselbe Größe oder eine sehr eng verwandte messbare Größe erfasst. Einige Messgrößen von medizinischem Interesse können genau definierte Elemente oder Moleküle sein. Andere Messgrößen sind komplex und möglicherweise variable Mischungen von Molekülarten, die zwar gemeinsame medizinisch relevante Eigenschaften aufweisen, jedoch unterschiedliche chemische Strukturen besitzen und in Molekülkomplexen in wechselnden Anteilen vorliegen, z. B. Glykoproteine mit mehreren Isoformen, verschiedene Aminosäuresequenzen, Molekülkomplexe. Wenn die Selektivität eines In-vitro-Diagnostikums inadäquat ist, können probenspezifische Einflussgrößen in Humanproben aufgrund von Faktoren wie Krankheiten, Arzneimitteln oder anderen pathologischen Zuständen zu fehlerhaften Werten für die vorgesehene Messgröße führen. Folglich kann die Selektivität eines Messverfahrens auf allen Ebenen der Kalibrierhierarchie für ein In-vitro-Diagnostikum die Fähigkeit einer metrologisch rückführbaren Kalibrierung beeinflussen, bei Humanproben äquivalente Ergebnisse mit verschiedenen In-vitro-Diagnostika zu erreichen – selbst bei Rückführbarkeit auf Referenzsystemkomponenten höherer Ordnung. Da die für komplexe Molekülarten gemessenen Werte für medizinische Entscheidungen wichtig sind, müssen Kalibrierhierarchien für In-vitro-Diagnostika etabliert werden, die unabhängig von der molekularen Komplexität der Messgröße sind. Dabei sind die Einschränkungen hinsichtlich der Selektivität des Messverfahrens besonders zu berücksichtigen und zu beachten. Um die Sicherstellung zu unterstützen, dass metrologisch rückführbare Kalibrierungen für In-vitro-Diagnostika mit dem Anspruch der Rückführbarkeit auf Referenzsystemkomponenten derselben höheren Ordnung von praktischem Wert sind, muss die Selektivität der entsprechenden In-vitro-Diagnostika dazu geeignet sein, bei Humanproben mit den verschiedenen In-vitro-Diagnostika äquivalente Ergebnisse zu erreichen.

Diese Internationale Norm legt Anforderungen an die Dokumentation der Kalibrierhierarchie bis zur höchsten verfügbaren metrologischen Referenz für eine Größe dar, die in Humanproben mithilfe eines spezifizierten In-vitro-Diagnostikums gemessen wird. Diese Internationale Norm enthält Modelle, die mögliche technische Lösungen zur Unterstützung der metrologischen Rückführbarkeit der in Humanproben gemessenen Werte für Messgrößen, Kalibratoren und Richtigkeitskontrollmaterialien bieten.

1 Anwendungsbereich

Diese Internationale Norm spezifiziert die technischen Anforderungen und die erforderliche Dokumentation, um die metrologische Rückführbarkeit von Werten zu etablieren, die Kalibratoren, Richtigkeitskontrollmaterialien und Humanproben hinsichtlich der mithilfe von In-vitro-Diagnostika gemessenen Größen zugeordnet wurden. Die Humanproben sind dabei die zu messenden Proben, so wie dies für das jeweilige In-vitro-Diagnostikum festgelegt ist. Die metrologische Rückführbarkeit von Werten für Messgrößen in Humanproben erstreckt sich bis auf die verfügbare Referenzsystemkomponente der höchstmöglichen Ordnung, idealerweise auf Referenzmessverfahren und zertifizierte Referenzmaterialien (ZRMs).

Alle Parteien, die eine Funktion in einer beschriebenen Kalibrierhierarchie für ein In-vitro-Diagnostikum übernehmen, unterliegen den beschriebenen Anforderungen. Zu diesen Parteien gehören, ohne darauf beschränkt zu sein: Hersteller (von In-vitro-Diagnostika), Entwickler von Referenzmessverfahren (siehe ISO 15193), Hersteller von Referenzmaterialien (siehe ISO 15194) und Referenz-/Kalibrierlaboratorien (siehe ISO 15195), die Kalibrierhierarchien für In-vitro-Diagnostika abstützen bzw. nutzen.

ANMERKUNG Hersteller von Referenzmaterialien, die für die Verwendung bei der Normalisierung oder Kalibrierung von In-vitro-Diagnostika vorgesehen sind, sind sowohl kommerzielle Unternehmen als auch nicht kommerzielle Organisationen, die Referenzmaterialien zum Gebrauch durch viele Endanwender von In-vitro-Diagnostika produzieren. Dazu zählen auch Kalibrierlaboratorien oder ein medizinisches Laboratorium als alleiniger Endanwender, beispielsweise im Falle eines Normals (Kalibrator), der ausschließlich für die Kalibrierung eines vom Laboratorium entwickelten Messverfahrens vorgesehen ist.

Diese Internationale Norm gilt für:

- a) alle In-vitro-Diagnostika, die Messergebnisse als Zahlenwerte liefern, d.h. in Form von rationalen (Verhältniszahl) und/oder differenziellen (Intervall-)Skalen und Zählskalen;
- b) In-vitro-Diagnostika, bei denen das Messergebnis als qualitativer Wert ausgewiesen wird, der als Verhältniszahl aus zwei Messungen (d.h. aus dem Verhältnis eines aus einer analysierten Probe erhaltenen Messsignals und dem bei Analyse eines Referenzmaterials erhaltenen Signal bei einer spezifizierten Konzentration oder Aktivität an der Ausschlussgrenze) oder mit einer Zählskala mit entsprechenden Entscheidungsgrenzwerten ermittelt wird. Dies schließt auch In-vitro-Diagnostika mit ein, bei denen die Ergebnisse als Kategorien auf einer Ordinalskala auf der Grundlage von zuvor etablierten quantitativen Intervallen für eine Messgröße angegeben werden;
- c) Referenzmaterialien, die als Richtigkeitskontrollmaterialien für die Verifizierung oder Beurteilung der Kalibrierung von In-vitro-Diagnostika vorgesehen sind, d.h. einige kommutable (austauschbare) zertifizierte Referenzmaterialien und einige externe Qualitätskontrollmaterialien (sofern dies in den Angaben zum vorgesehenen Verwendungszweck des Referenzmaterials so angegeben ist);
- d) für das In-vitro-Diagnostikum spezifische Kalibratoren und Richtigkeitskontrollmaterialien mit zugeordneten Werten, die für die Verwendung zusammen mit einem festgelegten In-vitro-Diagnostikum vorgesehen sind;
- e) In-vitro-Diagnostika wie unter a) und b) beschrieben, bei denen keine vom Endanwender durchgeführte Kalibrierung erforderlich ist (d.h. wenn vonseiten des Herstellers eine Kalibrierung des In-vitro-Diagnostikums erfolgt).

Diese Internationale Norm gilt nicht für:

- a) Kalibratoren und Richtigkeitskontrollmaterialien für In-vitro-Diagnostika, die aufgrund ihrer Formulierung bekanntermaßen einen Gehalt des Analyten von null haben;
- b) Kontrollmaterialien, die in medizinischen Laboratorien nur für interne Qualitätskontrollzwecke verwendet werden, um die (Mess-)Ungenauigkeit eines In-vitro-Diagnostikums, entweder in Form der Wiederholpräzision oder der Vergleichpräzision, zu beurteilen und/oder zur Beurteilung von Veränderungen der mit In-vitro-Diagnostika erhaltenen Ergebnissen im Vergleich zu einer zuvor etablierten Kalibrierbedingung;
- c) Kontrollmaterialien, die in medizinischen Laboratorien nur für interne Qualitätskontrollzwecke verwendet und mit einem Intervall von akzeptablen Werten bereitgestellt werden und die nicht auf Referenzsystemkomponenten höherer metrologischer Ordnung rückführbar sind;
- d) Eigenschaften, die anhand von Nominal- und Ordinalskalen, d. h. ohne Angabe einer Größenordnung, angegeben werden.

ANMERKUNG 1 Nominalskalen dienen üblicherweise dazu, um z. B. die Identität von Blutzellarten, Arten von Mikroorganismen, die Identität von Nukleinsäuresequenzen oder die Identität von partikulären Urinbestandteilen anzugeben.

ANMERKUNG 2 Ordinalskalen werden häufig bei Ergebnissen angewendet, die dichotom in Gruppen eingeteilt werden (z. B. „krank“ versus „gesund“). Sie können auch auf Ergebnisse angewendet werden, die in nicht dichotome Kategorien eingeteilt werden, sondern bei denen die Ergebniskategorien in einer Rangordnung aufgeführt sind, aber diese Kategorien nicht in Bezug auf den relativen Grad der Unterschiedlichkeit differenziert werden können, z. B. negativ, +1, +2, +3 zur Bewertung des Vorhandenseins von Hämoglobin in Urinproben durch visuelle Untersuchung.

2 Normative Verweisungen

Die folgenden Dokumente werden im Text in solcher Weise in Bezug genommen, dass einige Teile davon oder ihr gesamter Inhalt Anforderungen des vorliegenden Dokuments darstellen. Bei datierten Verweisungen gilt nur die in Bezug genommene Ausgabe. Bei undatierten Verweisungen gilt die letzte Ausgabe des in Bezug genommenen Dokuments (einschließlich aller Änderungen).

ISO/IEC Guide 99:2007, *International vocabulary of metrology — Basic and general concepts and associated terms (VIM)*

3 Begriffe

Für die Anwendung dieses Dokuments gelten die folgenden Begriffe.

ISO und IEC stellen terminologische Datenbanken für die Verwendung in der Normung unter den folgenden Adressen bereit:

- IEC Electropedia: verfügbar unter <http://www.electropedia.org/>
- ISO Online Browsing Platform: verfügbar unter <http://www.iso.org/obp>

3.1

Analyt

im Namen der Messgröße angegebener Bestandteil
Bestandteil einer Probe mit einer messbaren Eigenschaft

BEISPIEL Bei der Messgröße (gemessenen Größe) „Masse des Gesamtproteins im 24-Stunden-Urin“ stellt „Gesamtprotein“ den Analyten dar (und „Masse“ ist die Eigenschaft). Bei „Stoffmengenkonzentration von Glukose im Plasma“ ist „Glukose“ der Analyt (und „Stoffmengenkonzentration“ die Eigenschaft).

[QUELLE: Basierend auf ISO 18113-1:2009.]

3.2

analytische Selektivität

Selektivität eines Messsystems

Selektivität

Eigenschaft eines Messsystems, das bei einem Messverfahren verwendet wird, durch die es gemessene Größenwerte für einen oder mehrere Analyte liefert, sodass die Werte jedes Analyten unabhängig von anderen Analyten oder anderen Größen bei dem jeweils untersuchten Phänomen, Körper oder der untersuchten Substanz sind

BEISPIEL Fähigkeit eines Messsystems, die Stoffmengenkonzentration von Kreatinin im Blutplasma zu messen, ohne dabei durch andere Komponenten, die in der Probe vorhanden sind, beeinflusst zu werden.

Anmerkung 1 zum Begriff: In der Chemie wird die Selektivität eines Messsystems für Messgrößen üblicherweise mit ausgewählten Komponenten erhalten, deren Konzentrationen innerhalb angegebener Intervalle liegt.

Anmerkung 2 zum Begriff: In der Physik wird Selektivität als ein Begriff verwendet, der nahe verwandt ist mit dem Begriff Spezifität, so wie er gelegentlich in der Chemie gebraucht wird.

[QUELLE: Basierend auf VIM, 4.13.]

3.3

systematische Abweichungskomponente von Messungen

systematischer Fehler

Schätzwert eines systematischen Messfehlers

[QUELLE: VIM, 2.18]

Anmerkung 1 zum Begriff: Siehe VIM, 2.17, systematischer Messfehler.

Anmerkung 2 zum Begriff: Diese Definition gilt nur für quantitative Messungen.

3.4

Kalibrierung

Tätigkeit, die unter festgelegten Bedingungen in einem ersten Schritt eine Beziehung zwischen den von Messnormalen (Kalibratoren) gelieferten Größenwerten, einschließlich der zugehörigen Messunsicherheiten, und ihren entsprechenden Messanzeigen ermittelt, in einem zweiten Schritt wird diese Beziehung genutzt, um (für eine Probe mit unbekanntem Gehalt) ein Messergebnis aus einer Anzeige zu ermitteln

Anmerkung 1 zum Begriff: Eine Kalibrierung darf in Form einer Aussage, Kalibrierfunktion, Kalibrierkurve, Kalibriertabelle oder eines Kalibrierdiagramms ausgedrückt werden. In einigen Fällen darf sie auch einen additiven oder multiplikativen Faktor zur Korrektur der Anzeige bei einer damit verbundenen Messunsicherheit enthalten.

Anmerkung 2 zum Begriff: Kalibrierung sollte weder mit der Justierung eines Messsystems, die häufig fälschlicherweise als „Selbstkalibrierung“ bezeichnet wird, noch mit der Verifizierung der Kalibrierung verwechselt werden.

Anmerkung 3 zum Begriff: Häufig wird lediglich der in der obigen Definition genannte erste Schritt als die Kalibrierung wahrgenommen.

[QUELLE: Basierend auf VIM, 2.39.]

3.5

Kalibrierhierarchie

Abfolge von Kalibrierungen von einer Referenz bis zum endgültigen Messsystem, wobei das Ergebnis jeder Kalibrierung von dem Ergebnis der vorhergehenden Kalibrierung abhängt

Anmerkung 1 zum Begriff: Die Messunsicherheit nimmt entlang der Abfolge der Kalibrierungen notwendigerweise zu.

Anmerkung 2 zum Begriff: Die Elemente einer Kalibrierhierarchie sind ein oder mehrere Normale und Messsysteme, die nach dem jeweiligen Messverfahren verwendet werden.

Anmerkung 3 zum Begriff: Eine Vergleichsmessung zwischen zwei Normalen darf dann als Kalibrierung angesehen werden, wenn der Vergleich dazu dient, den Wert einer Größe und die Messunsicherheit, die einem der Normale zugeordnet ist, zu überprüfen und, falls erforderlich, zu korrigieren.

[QUELLE: VIM, 2.40]

Anmerkung 4 zum Begriff: In diesem Dokument ist eine Kalibrierhierarchie definiert als eine detaillierte Beschreibung des Prozesses der Zuordnung eines Wertes für eine Messgröße zu einer Probe mithilfe einer festgelegten Abfolge von Messverfahren und Referenzmaterialien (kalibriert durch Referenzmaterialien höherer Ordnung und/oder Messverfahren für denselben Typ der Messgröße, sofern verfügbar).

Anmerkung 5 zum Begriff: Zum Zwecke dieser Definition schließt der Begriff „Probe“ neben Humanproben auch Kalibriermaterialien, externe Qualitätskontroll- oder andere Referenzmaterialien mit ein.

3.6

Kalibrator

Normal, das bei einer Kalibrierung verwendet wird

[QUELLE: VIM, 5.12]

Anmerkung 1 zum Begriff: In dieser Internationalen Norm wird Kalibrator synonym zu Kalibriermaterial verwendet.

Anmerkung 2 zum Begriff: Ein Kalibrator ist ein Normal, das bei der Kalibrierung eines Messsystems nach einem festgelegten Messverfahren verwendet wird.

3.7

katalytische Aktivität

Eigenschaft einer Komponente, die der katalysierten Stoffumsatzrate einer spezifizierten chemischen Reaktion entspricht, in einem festgelegten Messsystem

[QUELLE: Basierend auf (26).]

Anmerkung 1 zum Begriff: In dieser Norm handelt es sich bei der „Komponente“ um ein Enzym.

Anmerkung 2 zum Begriff: Die Größe „katalytische Aktivität“ bezieht sich auf eine Menge an aktivem Enzym, nicht auf dessen Konzentration, siehe 3.8.

Anmerkung 3 zum Begriff: Die kohärente abgeleitete SI-Einheit ist „Katal“ (kat), das der Einheit „Mol je Sekunde“ (mol s^{-1}) entspricht.

Anmerkung 4 zum Begriff: Das Messverfahren ist ein wesentliches Element in der Definition der Messgröße für die Größe „katalytische Aktivität“.

Anmerkung 5 zum Begriff: In vielen Fällen wird anstelle der Umsatzrate des Substrats, die dem Analyten des Enzyms in dessen Kurznamen zugeschrieben wird, z. B. „Kreatin“ in „Kreatinkinase“, die Umsatzrate einer Indikatorsubstanz als Substrat in einer kombinierten Reaktion gemessen. (Unter diesen Umständen) sollte die Messgröße definiert werden als „katalytische Aktivität des Enzyms, gemessen anhand der Umsatzrate eines Indikatorstoffs in einem nach einem gegebenen Messverfahren festgelegten System“, z. B. „katalytische Aktivität von Kreatinkinase, gemessen als Umsatzrate von NADP⁺ in Humanserum nach dem IFCC-Referenzverfahren“.

[QUELLE: Basierend auf ISO 18153:2003, 3.2.]

3.8

Konzentration der katalytischen Aktivität katalytische Konzentration

katalytische Aktivität einer Komponente, dividiert durch das Volumen des Originalsystems

[QUELLE: Basierend auf (26).]

Anmerkung 1 zum Begriff: Die kohärente abgeleitete SI-Einheit ist „Katal je Kubikmeter“ oder „Mol je Sekunde Kubikmeter“ ($\text{kat m}^{-3} = \text{mol s}^{-1} \text{m}^{-3}$). In der Labormedizin kann als Einheit für das Volume „Liter“ (l) gewählt werden.

Anmerkung 2 zum Begriff: In dieser Norm handelt es sich bei der „Komponente“ um ein Enzym und das „Originalsystem“ kann beispielsweise Blutplasma sein.

[QUELLE: Basierend auf ISO 18153:2003, 3.3.]

3.9

zertifiziertes Referenzmaterial ZRM

Referenzmaterial mit der von einer behördlichen Stelle herausgegebenen Begleitdokumentation, in der unter Angabe der Unsicherheiten und Rückführbarkeiten ein oder mehrere mit validen Verfahren ermittelte Merkmalswerte bereitgestellt werden

BEISPIEL Humanserum, das als Kalibrator oder Richtigkeitskontrollmaterial bei der Messung verwendet wird, mit zugeordnetem Größenwert für die Konzentration an Cholesterin und der zugehörigen Messunsicherheit, die in einem begleitenden Zertifikat angegeben werden.

Anmerkung 1 zum Begriff: Die „Dokumentation“ wird in Form eines „Zertifikats“ (siehe ISO Guide 31) ausgegeben.

Anmerkung 2 zum Begriff: Verfahren für die Herstellung und Zertifizierung von ZRMs sind in ISO 17034:2016 und ISO Guide 35:2017 beschrieben.

Anmerkung 3 zum Begriff: In dieser Definition fallen unter den Begriff „Unsicherheit“ sowohl die „Messunsicherheit“ als auch die „Unsicherheit, die mit dem Wert eines Nominalmerkmals verbunden ist“, zum Beispiel bei Identität und Sequenz. „Rückführbarkeit“ deckt sowohl „metrologische Rückführbarkeit des Wertes einer Größe“ als auch „Rückführbarkeit des Wertes eines Nominalmerkmals“ ab.

Anmerkung 4 zum Begriff: Spezifizierte Größenwerte für ZRMs erfordern die metrologische Rückführbarkeit mitsamt der zugehörigen Messunsicherheit [27].

Anmerkung 5 zum Begriff: ISO/REMCO hat eine analoge Definition[27], verwendet aber das Attribut „metrologisch“ sowohl in Bezug auf (messbare) Größen als auch auf Nominalmerkmale.

[QUELLE: Basierend auf VIM, 5.14.]

Anmerkung 6 zum Begriff: Spezifische Anforderungen für ZRMs und den Inhalt der unterstützenden Dokumentation (im Bereich der In-vitro-Diagnostika) sind in ISO 15194 beschrieben.

Anmerkung 7 zum Begriff: Für ein bestimmtes Material verleiht ein von einem akkreditierten Kalibrierlaboratorium ausgegebenes Kalibrierungszertifikat nicht den Status eines ZRM für diese Arten von Materialien.

3.10

Kommutabilität eines Referenzmaterials

Eigenschaft eines Referenzmaterials, nachgewiesen durch das Ausmaß der Übereinstimmung zwischen dem Verhältnis der Messergebnisse, die mittels zweier Messverfahren für eine bestimmte Größe in diesem Material erhalten wurden, und dem Verhältnis der Messergebnisse, das für andere spezifizierte Materialien erhalten wurde

Anmerkung 1 zum Begriff: Bei dem betreffenden Referenzmaterial handelt es sich üblicherweise um einen Kalibrator und die anderen spezifizierten Materialien sind in der Regel Routineproben.

[QUELLE: VIM, 5.15]

Anmerkung 2 zum Begriff: Typischerweise sind mehr als zwei Messverfahren verfügbar und anzustreben ist ein Vergleich zwischen allen anwendbaren Messverfahren.

Anmerkung 3 zum Begriff: Die Anforderung an das Ausmaß der Übereinstimmung muss für die vorgesehene Verwendung des Referenzmaterials angemessen sein.

Anmerkung 4 zum Begriff: Die Aussage bezüglich der Kommutabilität ist beschränkt auf die bei einem bestimmten Vergleich spezifizierten Messverfahren.

3.11

Kontrollmaterial

Stoff (Substanz), Material oder Artikel, der bzw. das vom Hersteller zur Verwendung bei der Verifizierung der Leistungsmerkmale eines In-vitro-Diagnostikums vorgesehen ist

[QUELLE: Basierend auf ISO 18113-1, 3.13.]

3.12

In-vitro-Diagnostikum-Kalibrator für Endanwender

als Normal (Kalibrator) eingesetztes Referenzmaterial, vorgesehen für die Verwendung bei einem oder mehreren Messverfahren, mit dem bzw. denen ein bestimmter Analyt in Humanproben bestimmt werden soll

3.13

Äquivalenz von Messwerten

äquivalente Ergebnisse

Übereinstimmung von Messwerten zwischen verschiedenen In-vitro-Diagnostika, die für die Messung desselben Analyten vorgesehen sind, wobei die Unterschiede in den bei Humanproben gemessenen Werten keine Auswirkung auf die klinische Interpretation haben

[QUELLE: Basierend auf Harmonization.net [28].]

Anmerkung 1 zum Begriff: Ein Rückschluss auf die Äquivalenz von Messwerten für dieselben Humanproben zwischen zwei oder mehr Messverfahren sollte auf der Grundlage der Messwerte, die innerhalb einer zuvor festgelegten Spanne oder Grenze liegen, erfolgen.

3.14

Referenzmaterial höherer Ordnung

zertifiziertes Referenzmaterial, das die international anerkannten Qualitätsanforderungen erfüllt und innerhalb von Kalibrierhierarchien eine gemeinsame metrologische Referenz bietet, zu der die Hersteller die metrologische Rückführbarkeit etablieren können

Anmerkung 1 zum Begriff: Qualitätsanforderungen für Referenzmaterialien höherer Ordnung sind in ISO 15194 dargelegt.

Anmerkung 2 zum Begriff: Referenzmaterialien höherer Ordnung umfassen für den Zweck geeignete primäre Referenzmaterialien, Primärkalibratoren, Sekundärkalibratoren und internationale vereinbarte Referenzmaterialien.

Anmerkung 3 zum Begriff: Reinstoffe stellen das Primär-Messnormal und generell die höchste Quelle der metrologischen Rückführbarkeit höherer Ordnung bei den meisten Rückführbarkeitsketten in der Chemie, Thermometrie und Kalorimetrie, und für die Zertifizierung von Lösungs- und Matrix-Referenzmaterialien im Besonderen, dar (siehe ISO Guide 35:2017).

Anmerkung 4 zum Begriff: In VIM, 5.14, wird ein zertifiziertes Referenzmaterial (ZRM) definiert als ein „Referenzmaterial mit der von einer amtlichen Stelle herausgegebenen Begleitdokumentation, in der unter Angabe der Unsicherheiten und Rückführbarkeiten ein oder mehrere mit validen Verfahren ermittelte Merkmalswerte bereitgestellt werden“.

Anmerkung 5 zum Begriff: Nach den FAQs des Joint Committee for Traceability in Laboratory Medicine (JCTLM) [29] ist ein Referenzmaterial höherer Ordnung ein ZRM, das international anerkannte Qualitätsanforderungen erfüllt, auf das andere Messergebnisse bezogen werden können und dessen Messunsicherheit vollständig etabliert ist. Aus metrologischer Sicht ist ein Referenzmaterial höherer Ordnung ein Referenzmaterial, das auf einer höheren Ebene in der Kalibrierhierarchie eingesetzt wird. Zertifizierte Referenzmaterialien der höchsten Ordnung werden, sofern verfügbar, von In-vitro-Diagnostika-Herstellern verwendet, um den Arbeitskalibratoren Werte zuzuordnen. Diese Arbeitskalibratoren werden nachfolgend vom Hersteller eingesetzt, um den Messgrößen, die in den In-vitro-Diagnostika-Kalibratoren für Endanwender und in den Kontrollmaterialien zur Verwendung mit In-vitro-Diagnostika in medizinischen Laboratorien und anderen in-vitro-diagnostischen Prüfeinrichtungen enthalten sind, Werte zuzuordnen. Referenzmaterialien höherer Ordnung werden in den meisten Fällen von nationalen Metrologieinstituten hergestellt und verteilt, z. B. vom National Institute of Standards and Technology (NIST) in den USA, dem Joint Research Centre der Europäischen Kommission (EU-JRC), oder von LGC Standards (Vereinigtes Königreich), der Weltgesundheitsorganisation (WHO, en: *World Health Organization*), dem National Institute for Biological Standards and Control (Vereinigtes Königreich), dem National Institute of Metrology (Kanada), dem National Metrology Institute of Japan (Japan), dem Reference Material Institute for Clinical Chemistry Standards (Japan), dem Japanese Industrial Standards Committee (JISC), dem Centro Nacional de Metrología (Mexiko) und anderen. Die vom JCTLM angegebenen Referenzmaterialien [30] können zudem über einige kommerzielle Anbieter bezogen werden.

3.15

Referenzmessverfahren höherer Ordnung

RMV höherer Ordnung

Referenzmessverfahren (RMV), das die international anerkannten Qualitätsanforderungen erfüllt und innerhalb von Kalibrierhierarchien eine gemeinsame metrologische Referenz bietet, zu der die Hersteller die metrologische Rückführbarkeit etablieren können, und das anerkanntermaßen Messergebnisse liefert, welche für die vorgesehene Verwendung bei der Beurteilung der Richtigkeit der Messung geeignet sind

Anmerkung 1 zum Begriff: Qualitätsanforderungen für RMVs höherer Ordnung sind in ISO 15193 festgelegt.

Anmerkung 2 zum Begriff: Aufgrund der höheren Kosten, der Komplexität der erforderlichen Ausrüstung und der Schulungsanforderungen an das Bedienpersonal werden RMVs höherer Ordnung üblicherweise in nationalen Metrologieinstituten und/oder akkreditierten Kalibrierlaboratorien durchgeführt.

Anmerkung 3 zum Begriff: In der Laboratoriumsmedizin gelten RMVs, die die Anforderungen von ISO 15193 erfüllen, als RMVs höherer Ordnung.

Anmerkung 4 zum Begriff: Nach den häufig gestellten Fragen des JCTLM [29] sind Referenzmessverfahren höherer Ordnung gut dokumentierte Messverfahren mit hoher Genauigkeit, die für die Zuordnung von Werten zu Kalibriermaterialien angewendet werden. Auf der höchsten Ebene sind diese Messverfahren häufig in der Entwicklung zu teuer, zu kompliziert für die Routineanwendung und für die Hochdurchsatz-Analytik nicht geeignet.

3.16

Einflussgröße

Größe, die in einer direkten Messung die tatsächlich gemessene Größe nicht beeinflusst, sich allerdings auf die Beziehung zwischen der Anzeige und dem Messergebnis auswirkt

BEISPIEL Stoffmengenkonzentration von Bilirubin bei einer direkten Messung der Stoffmengenkonzentration des Hämoglobins-in humanem Blutplasma.

[QUELLE: VIM, 2.52]

3.17

international vereinbarter Kalibrator

international vereinbartes Kalibriermaterial

Kalibrator, dessen Wert für eine Größe metrologisch nicht auf die SI-Einheiten rückführbar ist, sondern durch internationale Vereinbarung zugeordnet wird

Anmerkung 1 zum Begriff: Die Größe wird im Hinblick auf die vorgesehene medizinische Anwendung festgelegt.

3.18

international vereinbartes Referenzmessverfahren

international vereinbartes RMV

Messverfahren, das Messwerte ergibt, die metrologisch nicht auf die SI-Einheiten rückführbar sind, sondern nach internationaler Vereinbarung als Referenzwerte für eine festgelegte Größe verwendet werden

Anmerkung 1 zum Begriff: Die Größe wird im Hinblick auf die vorgesehene medizinische Anwendung festgelegt.

3.19

internationales Harmonisierungsprotokoll

Beschreibung eines von einem internationalen Gremium eingeführten Prozesses, um die Äquivalenz von Messwerten innerhalb von medizinisch akzeptablen Grenzen zwischen zwei oder mehr In-vitro-Diagnostika zu erreichen, die für die Untersuchung desselben Analyten vorgesehen sind, und zwar in Fällen, in denen keine Referenzmessverfahren höherer Ordnung und keine für den Zweck geeigneten zertifizierten Referenzmaterialien oder international vereinbarten Kalibratoren verfügbar sind

Anmerkung 1 zum Begriff: Ein Harmonisierungsprotokoll kann verwendet werden, um die Normalisierung von Messwerten für eine angegebene Messgröße zu erreichen, wenn keine anderen für die Verwendung geeigneten Referenzsystemkomponenten höherer Ordnung verfügbar sind.

3.20

internationales Messnormal

internationales Normal

Normal, das von den Unterzeichnern eines internationalen Abkommens anerkannt wird und für den weltweiten Einsatz vorgesehen ist (als Grundlage für die Zuordnung von Werten zu anderen Normalen für dieselbe Größe)

BEISPIEL 1 Der internationale Prototyp des Kilogramms

[QUELLE: VIM, 5.2]

BEISPIEL 2 ERM®-DA470k/IFCC für die Kalibrierung von in-vitro-diagnostischen Produkten, die auf einem immunologischen Test basieren, oder von Kontrollprodukten für die zertifizierten Proteine. Europäische Kommission – Joint Research Centre (JRC), Geel, Belgien

BEISPIEL 3 Tripelpunkt des Wassers, die einzige Kombination von Druck und Temperatur, bei der flüssiges Wasser, festes Eis und Wasserdampf in einem stabilen Gleichgewicht existieren, der exakt bei 273,16 K (0,01 °C; 32,02 °F) und einem Wasserdampfpartialdruck von 611,657 Pascal (6,116 57 mbar; 0,006 0365 9 atm) vorliegt.

3.21

In-vitro-Diagnostikum (IVD)

Medizinprodukt, das – allein oder in Kombination mit anderen Medizinprodukten verwendet – vom Hersteller ausschließlich oder hauptsächlich für die In-vitro-Untersuchung von Proben aus dem menschlichen Körper vorgesehen ist, um Informationen für Zwecke der Diagnose, Überwachung oder Verträglichkeit zu liefern. Dies schließt Reagenzien, Kalibratoren, Kontrollmaterialien, Probenentnahmegefäße, Messsysteme, Software sowie zugehörige Instrumente oder Apparate oder sonstige Artikel ein.

[QUELLE: Basierend auf GHTF/SG1/N045:2008.]

3.22

Hersteller

jede Entität*, die für die Entwicklung/Auslegung und/oder Herstellung eines In-vitro-Diagnostikums im Hinblick auf das Inverkehrbringen im eigenen Namen verantwortlich ist, unabhängig davon, ob ein solches In-vitro-Diagnostikum von dieser Person selbst oder in deren Namen von einer oder mehreren anderen Person(en) entwickelt und/oder hergestellt wird

* Der Begriff „Entität“ schließt, ohne darauf beschränkt zu sein, eine Einzelpersonen, Gesellschaft (oder ein anderes rechtskräftig gegründetes Unternehmen), einen Verband, eine Institution oder ein medizinisches Laboratorium mit ein. Eine Entität sollte im Sinne einer separaten und eindeutigen Existenz und objektiven Realität identifizierbar sein.

Anmerkung 1 zum Begriff: Der Hersteller ist im rechtlichen Sinne letztendlich dafür verantwortlich, die Konformität mit allen geltenden regulatorischen Anforderungen an das In-vitro-Diagnostikum in den Ländern oder Rechtsprechungen sicherzustellen, in denen es in Verkehr gebracht bzw. verkauft werden soll, es sei denn diese Verantwortung wird von der Arzneimittelagentur (bzw. der zuständigen Regulierungsbehörde) im Rahmen der Rechtsprechung spezifisch einer anderen Entität auferlegt.

Anmerkung 2 zum Begriff: Die Verantwortlichkeiten des Herstellers sind in anderen Richtliniendokumenten der GHTF beschrieben. Diese Verantwortlichkeiten umfassen die Einhaltung der Anforderungen sowohl vor als auch nach der Marktzulassung, beispielsweise die Meldung von unerwünschten Ereignissen und die Bekanntmachung von Korrekturmaßnahmen.

Anmerkung 3 zum Begriff: „Entwicklung und/oder Herstellung“, wie in obiger Definition verwendet, kann die Spezifikation von Entwicklung, Produktion, Fabrikation, Zusammenbau, Verarbeitung, Verpackung, Umverpackung, Kennzeichnung/Etikettierung, Umetikettierung, Sterilisation, Installation und/oder Wiederaufarbeitung eines In-vitro-Diagnostikums ebenso umfassen wie das Zusammenstellen einer Reihe von In-vitro-Diagnostika, und möglicherweise anderer Produkte, zu einem medizinischen Zweck.

Anmerkung 4 zum Begriff: Jede Entität, die ein In-vitro-Diagnostikum, das bereits von einem Hersteller geliefert wurde, zum Zwecke einer an einer Humanprobe vorzunehmenden Untersuchung nach der Gebrauchsanweisung zusammenbaut oder anpasst, wird dadurch nicht zum Hersteller, vorausgesetzt durch den Zusammenbau oder die Anpassung wird die vorgesehene Verwendung des In-vitro-Diagnostikums nicht verändert.

Anmerkung 5 zum Begriff: Jede Entität, die die vorgesehene Verwendung eines In-vitro-Diagnostikums ändert oder modifiziert, ohne dabei im Namen des Originalherstellers zu handeln, und die es unter ihrem eigenen Namen in Verkehr bringt, sollte als der Hersteller des modifizierten Medizinprodukts angesehen werden.

Anmerkung 6 zum Begriff: Ein Bevollmächtigter, Vertriebspartner oder Importeur, der lediglich seine eigene Anschrift und Kontaktinformationen an dem In-vitro-Diagnostikum anbringt oder die Verpackung hinzufügt, ohne die bestehende Etikettierung zu verdecken oder zu ändern, gilt nicht als Hersteller.

Anmerkung 7 zum Begriff: Insoweit ein Zubehörteil den regulatorischen Anforderungen eines (in-vitro-diagnostischen) Medizinprodukts unterliegt, gilt die Entität, die für die Entwicklung und/oder Herstellung dieses Zubehörteils verantwortlich ist, als ein Hersteller.

[QUELLE: Basierend auf GHTF/SG1/N055:2009.]

3.23

Matrixeffekt

Einfluss einer von dem Vorhandensein des Analyten unabhängigen Eigenschaft der Probe auf die Messung und damit auf den gemessenen Wert der Größe

Anmerkung 1 zum Begriff: Eine bestimmte Ursache für einen Matrixeffekt ist eine Einflussgröße.

[QUELLE: Basierend auf ISO 15194:2009, 3.7.]

Anmerkung 2 zum Begriff: Der Begriff „Matrixeffekt“ wird gelegentlich fälschlicherweise in Fällen von mangelnder Kommutabilität verwendet, die z. B. als Folge eines denaturierten Analyten oder als Folge eines zur Simulation des Analyten zugesetzten, natürlicherweise nicht vorkommenden Bestandteils (Surrogat-Analyt) auftritt.

3.24

Matrix eines Materials Systemmatrix

Gesamtheit der Bestandteile eines Materialsystems mit Ausnahme des Analyten

[QUELLE: Basierend auf ISO 15194, 3.6.]

Anmerkung 1 zum Begriff: Das biologische System ist die Matrix des Materials mit Ausnahme des Analyten.

3.25

maximal zulässige Messunsicherheit

maximale, für den Zweck geeignete Messunsicherheit für Messergebnisse, die mit einem gegebenen Messverfahren erhalten werden, und die als oberer Grenzwert auf der Grundlage einer Evaluierung der medizinischen Anforderungen festgelegt wird

[QUELLE: Basierend auf VIM, 2.34 und 4.26.]

Anmerkung 1 zum Begriff: In VIM, 4.26 ist der maximal zulässige Messfehler definiert. Im modernen englischen Sprachgebrauch ist der Unterschied zwischen den Begriffen „allowed“ („zulässig“) und „permitted“ („erlaubt“) analog zu dem Unterschied zwischen den Konzepten der Toleranz („zulässig“ bzw. „allowed“) und Autorisierung („permitted“ bzw. „erlaubt“). Autorisierung setzt eine gesetzlich vorgeschriebene, angeordnete oder rechtliche Anforderung voraus. Für die meisten Messgrößen (Analyten) in der Laboratoriumsmedizin gibt es keine gesetzlichen Grenzwerte hinsichtlich der Leistung; daher ist „zulässig“ („allowable“) das bevorzugte Adjektiv im Kontext dieser Definition.

Anmerkung 2 zum Begriff: In dieser Internationalen Norm wird die Spezifikation der maximal zulässigen Messunsicherheit für ein In-vitro-Diagnostikum abgekürzt mit $U_{\max}(y)$.

3.26

Messgröße

Größe, deren Messung vorgesehen ist

Anmerkung 1 zum Begriff: Die Spezifikation einer Messgröße erfordert die Kenntnis über die Art der Größe, die Beschreibung des Zustands des Phänomens, des Körpers oder des Stoffs, der bzw. die Träger(in) einschließlich aller relevanten Komponenten der Größe ist, sowie über die beteiligten chemischen Entitäten.

Anmerkung 2 zum Begriff: In der zweiten Ausgabe des VIM und in IEC 60050-300:2001 wird die Messgröße als die „Größe, die Gegenstand der Messung ist“ definiert.

Anmerkung 3 zum Begriff: Die Messung, einschließlich des Messsystems und der Bedingungen, unter denen die Messung erfolgt, können das Phänomen, den Körper oder die Substanz verändern, sodass die zu messende Größe von der Messgröße nach obiger Definition abweichen kann. In diesem Fall ist eine adäquate Korrektur notwendig.

BEISPIEL Die Länge eines bei 23 °C im Gleichgewicht befindlichen Stahlstabs wird sich von der Länge bei der vorgegebenen Temperatur von 20 °C, welche die Messgröße ist, unterscheiden. In diesem Fall ist eine Korrektur notwendig.

Anmerkung 4 zum Begriff: In der Chemie werden anstelle des Begriffs „Messgröße“ auch die Benennungen „Analyt“ oder die Bezeichnungen eines Stoffs oder einer Verbindung verwendet. Dieser Gebrauch ist fehlerhaft, weil diese Begriffe sich nicht auf Größen beziehen.

[QUELLE: VIM, 2.3]

Anmerkung 5 zum Begriff: In der Laboratoriumsmedizin umfasst die Beschreibung der Messgröße die Bezeichnung der Größe (z. B. die Stoffmengenkonzentration), die Komponente bzw. den Analyten (z. B. β -D-Glukose) und das biologische System, in dem diese(r) vorkommt (z. B. Blutplasma).

[QUELLE: ISO 18113-1, 3.39]

3.27

Messverfahren

MV

detaillierte Beschreibung einer Messung nach einem oder mehreren Messprinzip(ien) und nach einer gegebenen Messmethode, basierend auf einem Messmodell und einschließlich aller Berechnungen, um ein Messergebnis zu erhalten

Anmerkung 1 zum Begriff: Ein Messverfahren wird üblicherweise so detailliert dokumentiert, dass es einem Anwender möglich ist, eine Messung durchzuführen.

Anmerkung 2 zum Begriff: Ein Messverfahren kann eine Aussage in Bezug auf eine angestrebte (Ziel-)Messunsicherheit enthalten.

Anmerkung 3 zum Begriff: Ein Messverfahren wird gelegentlich auch als Standardverfahrensanweisung, abgekürzt SOP (en: *standard operating procedure*), bezeichnet.

[QUELLE: VIM, 2.6]

3.28

Normal

Kalibrator

Umsetzung der Definition einer gegebenen Größe, mit einem angegebenen Größenwert und zugehöriger Messunsicherheit, die als Referenz verwendet wird

BEISPIEL 1 Das Massennormal „1 kg“ mit einer zugehörigen Standardmessunsicherheit von 3 μ g.

BEISPIEL 2 Ein Satz an Referenzlösungen von Cortisol in Humanserum, wobei jeder Lösung ein zertifizierter Größenwert mit Messunsicherheit zugeordnet ist.

BEISPIEL 3 Referenzmaterial, das Größenwerte mit Messunsicherheit für die Massekonzentration für jedes von zehn verschiedenen Proteinen liefert.

Anmerkung 1 zum Begriff: Eine „Umsetzung der Definition einer gegebenen Größe“ kann durch ein Messsystem, eine Maßverkörperung oder ein Referenzmaterial bereitgestellt werden.

Anmerkung 2 zum Begriff: Ein Normal (Kalibrator) wird häufig als Referenz bei der Ermittlung von Größenmesswerten und den zugehörigen Messunsicherheiten für andere Größen derselben Art verwendet, wodurch die metrologische Rückführbarkeit durch Kalibrierung anderer Normale, Messinstrumente oder Messsysteme etabliert wird.

Anmerkung 3 zum Begriff: Der Begriff „Umsetzung“ wird hier in ganz allgemeiner Bedeutung verwendet. Er bezeichnet drei Verfahren der „Umsetzung“. Das erste besteht aus der physischen Realisierung der Maßeinheit aus ihrer Definition und ist die Umsetzung im engeren Sinne. Das zweite Verfahren, als „Reproduktion“ bezeichnet, besteht nicht darin, die Maßeinheit aus ihrer Definition zu realisieren, sondern in der Einrichtung eines hoch vergleichbaren Messnormal auf der Grundlage eines physikalischen Phänomens, so wie es stattfindet, z. B. im Falle der Anwendung frequenzstabilisierter Laser, um ein Messnormal für das Meter zu etablieren, oder des Josephson-Effekts für das Volt oder des Quanten-Hall-Effekts für das Ohm. Das dritte Verfahren besteht in der Übernahme einer Maßverkörperung als ein Messnormal. Ein Beispiel dafür ist das Messnormal für 1 kg.

Anmerkung 4 zum Begriff: Eine mit einem Normal verbundene Standardmessunsicherheit ist immer eine Komponente der kombinierten Standardmessunsicherheit eines Messergebnisses, das bei Verwendung des Normal erhalten wurde (siehe ISO/IEC Guide 98-3:2008 — GUM, 2.3.4). Häufig ist diese Komponente im Vergleich zu anderen Komponenten der kombinierten Standardmessunsicherheit klein.

Anmerkung 5 zum Begriff: Größenwert und Messunsicherheit müssen zu der Zeit bestimmt werden, wenn das Normal verwendet wird.

Anmerkung 6 zum Begriff: Mehrere Größen derselben Art oder von unterschiedlicher Art dürfen in einem Medizinprodukt umgesetzt werden; auch in diesem Fall wird allgemein von einem Normal gesprochen.

[QUELLE: VIM, 5.1]

3.29

Messsystem

Satz aus einem oder mehreren Messinstrumenten und oftmals weiterer Medizinprodukte/Geräte, einschließlich aller Reagenzien und Versorgungseinrichtungen, zusammengesetzt und angepasst, um Informationen zu liefern, die zur Gewinnung von Werten der Messgröße innerhalb festgelegter Bereiche für Größen der festgelegten Art verwendet werden

Anmerkung 1 zum Begriff: Ein Messsystem darf aus nur einem Messinstrument bestehen.

[QUELLE: VIM, 3.2]

3.30

Messmethode

Methode der Messung

allgemeine Beschreibung einer logischen Abfolge von Handlungen zur Durchführung einer Messung

Anmerkung 1 zum Begriff: Messmethoden dürfen auf verschiedene Weise qualifiziert werden, beispielsweise durch:

- Substitutionsmessverfahren
- Differenzmessverfahren
- Messverfahren mit Nullabgleich
- direktes Messverfahren
- indirektes Messverfahren

Siehe IEC 60050-300:2001.

[QUELLE: VIM, 2.5]

3.31

metrologische Rückführbarkeit

Eigenschaft eines Messergebnisses, durch die das Ergebnis mit einer Referenz (als Bezugsgröße) in Beziehung gesetzt werden kann, und zwar durch eine ununterbrochene Kette von Kalibrierungen, wobei jede Kalibrierung zur Messunsicherheit beiträgt

Anmerkung 1 zum Begriff: Bei dieser Definition kann es sich bei einer „Referenz“ um die Definition einer Maßeinheit durch deren praktische Umsetzung oder ein Messverfahren handeln, einschließlich der Maßeinheit für eine nicht ordinale Größe, oder ein Normal.

Anmerkung 2 zum Begriff: Metrologische Rückführbarkeit erfordert eine etablierte Kalibrierhierarchie.

Anmerkung 3 zum Begriff: Die Spezifikation der Referenz muss neben der Zeit, zu der diese Referenz bei der Etablierung der Kalibrierhierarchie verwendet wurde, auch sämtliche weiteren relevanten metrologischen Informationen bezüglich der Referenz mit einschließen, beispielsweise auch, wann die erste Kalibrierung in der Kalibrierhierarchie durchgeführt wurde.

Anmerkung 4 zum Begriff: Bei Messungen mit mehr als einer Eingangsgröße im Messmodell sollte der Wert jeder Eingangsgröße metrologisch rückführbar sein, und die betreffende Kalibrierhierarchie darf eine verzweigte oder netzwerkartige Struktur aufweisen. Der Aufwand für die Etablierung der metrologischen Rückführbarkeit des Wertes jeder Eingangsgröße sollte dem jeweiligen relativen Beitrag zum Messergebnis entsprechend sein.

Anmerkung 5 zum Begriff: Die metrologische Rückführbarkeit eines Messergebnisses stellt nicht sicher, dass die Messunsicherheit für einen gegebenen Zweck angemessen ist oder dass Fehlerfreiheit vorliegt.

Anmerkung 6 zum Begriff: Eine Vergleichsmessung zwischen zwei Normalen darf dann als Kalibrierung angesehen werden, wenn der Vergleich dazu dient, den Wert einer Größe und die Messunsicherheit, die einem der Normale zugeordnet ist, zu überprüfen und, falls erforderlich, zu korrigieren.

Anmerkung 7 zum Begriff: Die ILAC (International Laboratory Accreditation Cooperation) versteht unter den Elementen zur Bestätigung der metrologischen Rückführbarkeit eine ununterbrochene metrologische Rückführbarkeitskette auf ein internationales Normal oder ein nationales Normal, eine dokumentierte Messunsicherheit, ein dokumentiertes Messverfahren, akkreditierte fachliche Kompetenz, metrologische Rückführbarkeit auf die SI-Einheiten und Kalibrierintervalle (siehe ILAC P10:01/2013).

Anmerkung 8 zum Begriff: Die Kurzform „Rückführbarkeit“ wird gelegentlich in der Bedeutung „metrologische Rückführbarkeit“ verwendet, ebenso andere Konzepte, beispielsweise „Probenrückverfolgbarkeit“ oder „Dokumentenrückverfolgbarkeit“ oder „Instrumentenrückverfolgbarkeit“ oder „Materialrückverfolgbarkeit“, wobei der zeitliche Verlauf oder die Historie („Verfolgung“) eines Objekts gemeint ist. Daher ist der vollständige Begriff „metrologische Rückführbarkeit“ vorzuziehen, wenn Verwechslungsgefahr besteht.

[QUELLE: VIM, 2.41]

Anmerkung 9 zum Begriff: Hinsichtlich der obigen Anmerkung 4 zum Begriff: In VIM, 2.50, ist eine Eingangsgröße in einem Messmodell definiert als die Größe, die gemessen werden muss, oder eine Größe, deren Wert auf andere Weise erhalten werden kann, um einen gemessenen Größenwert einer Messgröße zu berechnen.

BEISPIEL Die Länge eines Stahlstabs bei einer festgelegten Temperatur ist die Messgröße, während die Umgebungstemperatur, die beobachtete Länge des Stahlstabs und der thermische Ausdehnungskoeffizient des Stahlstabs die Eingangsgrößen im Messmodell sind.

3.32

Metrologie

Wissenschaft vom Messen und seinen Anwendungen

Anmerkung 1 zum Begriff: Metrologie umfasst alle theoretischen und praktischen Gesichtspunkte von Messungen, unabhängig von der jeweiligen Messunsicherheit und dem Anwendungsbereich.

[QUELLE: VIM, 2.2]

3.33

kombinierte Standardmessunsicherheit $u(y)$

kombinierte Standardunsicherheit

Standardmessunsicherheit, die bei Anwendung der einzelnen Standardmessunsicherheiten, die mit den Eingangsgrößen in einem Messmodell verbunden sind, erhalten wird

[QUELLE: VIM, 2.31]

Anmerkung 1 zum Begriff: Eine Standardmessunsicherheit (u) wird üblicherweise als Standardabweichung (SD, *standard deviation*) ausgedrückt. Standardabweichungen dürfen mathematisch nicht aufsummiert werden; wenn also die Unsicherheiten mehrerer Komponenten kombiniert werden müssen, muss jede zuerst in Form ihrer Varianz (SD^2) ausgedrückt werden. Alle zur Varianz beitragenden Komponenten werden dann aufsummiert, und die Quadratwurzel der Summe der Varianzen ergibt die kombinierte Standardunsicherheit $u(y)$.

BEISPIEL 1 Die Berechnung der kombinierten Standardunsicherheit erfolgt nach Gleichung (1):

$$u(y) = \sqrt{(u(y)_1^2 + u(y)_2^2 + u(y)_3^2 + \dots + u(y)_n^2)} \quad (1)$$

Dabei ist bzw. sind:

$u(y)$ die kombinierte Standardunsicherheit des endgültigen Messwertes;
 $u(y)_1, u(y)_2, u(y)_3, \dots, u(y)_n$ die Standardunsicherheiten der beitragenden Varianzen.

Anmerkung 2 zum Begriff: Die in BEISPIEL 1, Gleichung (1) in Anmerkung 1 zum Begriff gezeigte Berechnung gilt nur für die Fälle, in denen die Eingangsgrößen unabhängig sind. In Fällen, in denen die Eingangsgrößen nicht unabhängig sind, kann die Berücksichtigung von Kovarianzen notwendig sein, was eine komplexere Berechnung zur Folge hat.

Anmerkung 3 zum Begriff: Die erweiterte kombinierte Unsicherheit, U , darf dann wie folgt nach Gleichung (2) berechnet werden:

$$U = u(y) \times k \quad (2)$$

Dabei ist bzw. sind:

$u(y)$ die kombinierte Standardunsicherheit, bestimmt nach Gleichung (1);
 U die erweiterte kombinierte Unsicherheit;
 k der Erweiterungsfaktor (häufig mit dem Wert 2 für ein Vertrauensniveau von etwa 95 %).

Anmerkung 4 zum Begriff: Die Messunsicherheit kann auch in Form der relativen kombinierten Unsicherheit, oder der prozentualen relativen kombinierten Unsicherheit $\%ru(y)$, berechnet und ausgedrückt werden, d. h. als relative Unsicherheit bezogen auf den Mittelwert oder Zielwert der Messgröße.

Die Neuberechnung und der Ausdruck von BEISPIEL 1 als kombinierte prozentuale relative Unsicherheit, $\%ru(y)$, ist in BEISPIEL 2 dargestellt.

BEISPIEL 2 Die Berechnung der kombinierten prozentualen relativen Unsicherheit eines Messsystems erfolgt nach Gleichung (3):

$$\%ru(y) = \sqrt{\%ru(y)_1^2 + \%ru(y)_2^2 + \%ru(y)_3^2 + \dots + \%ru(y)_n^2} \quad (3)$$

Dabei ist $\%ru(y)$ die kombinierte prozentuale relative Standardunsicherheit, und jede Komponente der relativen Unsicherheit wird nach Gleichung (4) berechnet:

$$\%ru(y)_n = 100 \times u(y)_n / m(y)_n \quad (4)$$

Dabei ist:

$\%ru(y)_n$ die prozentuale relative Standardunsicherheit der Unsicherheit der n-ten Komponente;
 $u(y)_n$ die Standardunsicherheit der Unsicherheit der n-ten Komponente;
 $m(y)_n$ der gemessene Mittelwert (oder Zielwert) der Messgröße für das Messverfahren der n-ten Komponente.

Das Quadrat der prozentualen relativen Unsicherheit jeder Komponente, $\%ru(y)_n^2$, d. h. die prozentuale relative Varianz, wird nach Gleichung (5) berechnet:

$$\%ru(y)_n^2 = \left[100 \times \frac{u(y)_n}{m(y)_n} \right]^2 \quad (5)$$

Dabei ist $\%ru(y)_n^2$ die prozentuale relative Varianz der Unsicherheit der n-ten Komponente.

Die prozentualen relativen Varianzen der Komponenten werden dann aufsummiert und anschließend die Quadratwurzel aus der Summe der Quadrate der prozentualen relativen Varianzen der Komponenten nach Gleichung (3) berechnet, um $\%ru(y)$, die kombinierte prozentuale relative Standardunsicherheit, zu erhalten.

3.34

Präzision der Messung

Ausmaß der Übereinstimmung zwischen Anzeigen oder gemessenen Größenwerten, die in Wiederholungsmessungen an den gleichen oder ähnlichen Objekten unter spezifizierten Bedingungen erhalten wurden

Anmerkung 1 zum Begriff: Die Messpräzision wird üblicherweise numerisch durch Messgrößen der Ungenauigkeit wie Standardabweichung, Varianz oder Variationskoeffizient unter den spezifizierten Bedingungen der Messung angegeben.

Anmerkung 2 zum Begriff: Bei den „spezifizierten Bedingungen“ kann es sich beispielsweise um Wiederholbedingungen der Messung, Zwischenpräzisionsbedingungen der Messung oder Vergleichsbedingungen der Messung handeln (siehe ISO 5725-1:1994).

Anmerkung 3 zum Begriff: Die Messpräzision wird zur Bestimmung der Wiederholpräzision von Messungen, der Zwischenpräzision von Messungen und der Vergleichpräzision von Messungen verwendet.

Anmerkung 4 zum Begriff: In einigen Fällen wird der Begriff „Messpräzision“ fälschlicherweise alternativ zum Begriff „Messgenauigkeit“ verwendet.

[QUELLE: VIM, 2.15]

3.35

primäres Referenzmaterial

Material des Analyten von hoher Reinheit, das für den Massenanteil oder Stoffmengenanteil (Molenbruch) des Analyten im Material zertifiziert ist, und das die Umsetzung des Internationalen Einheitensystems (SI) für den zu untersuchenden Analyten darstellt. Dem primären Referenzmaterial muss sein Wert entweder direkt durch ein primäres Referenzmessverfahren oder indirekt durch Bestimmung der Verunreinigungen des Materials mittels geeigneter analytischer Verfahren (z. B. Massenbilanzmethode) zugeordnet worden sein

Anmerkung 1 zum Begriff: Derartige Materialien sollten den Anforderungen von ISO 15194 entsprechen.

3.36

primäres Referenzmessverfahren

primäres RMV

Referenzmessverfahren (RMV), das verwendet wird, um ein Messergebnis für eine Größe derselben Art ohne Bezug auf ein Messnormal zu erhalten

BEISPIEL Zur Messung des von einer 50-ml-Pipette bei 20 °C abgegebenen Volumens Wasser wird das Wasser, das von der Pipette in ein Becherglas abgegeben wird, gewogen, indem von der Masse des Becherglases mit Wasser die Masse des leeren Becherglases subtrahiert und die Massendifferenz auf die tatsächliche Wassertemperatur durch Einsetzen der volumetrischen Masse (Massendichte) korrigiert wird.

[QUELLE: VIM, 2.8]

Anmerkung 1 zum Begriff: Der Begriff „primäres Referenzmessverfahren“ bezieht sich in seiner hier verwendeten Bedeutung auf eine vollständige, detaillierte Zusammenstellung von Messanweisungen. Dagegen handelt es sich bei dem Begriff „primäre Messmethode“ in der Definition des Consultative Committee for Amount of Substance (CCQM) um eine allgemeine Beschreibung eines Messprinzips oder eine Messmethode, die verschiedene Verfahren umfasst.

3.37

Primär-Messnormal

Primärnormal; Primärkalibrator

Normal, das durch Anwendung eines primären Referenzmessverfahrens ermittelt wurde oder als Artefakt, das durch eine Konvention ausgewählt wurde

BEISPIEL 1 Primär-Messnormal der Stoffmengenkonzentration, das durch Auflösen einer bekannten Stoffmenge einer chemischen Komponente in einem bekannten Lösungsvolumen hergestellt wurde.

BEISPIEL 2 Primär-Messnormal für den Druck, das auf separaten Messungen der Kraft und der Fläche beruht.

BEISPIEL 3 Primär-Messnormal für Verhältnismessungen der Isotopen-Stoffmengenkonzentration, das durch Mischen bekannter Stoffmengen der spezifizierten Isotope hergestellt wurde.

BEISPIEL 4 Wassertripelpunktzelle als Primär-Messnormal der thermodynamischen Temperatur.

BEISPIEL 5 Der internationale Prototyp des Kilogramms als Artefakt, das durch Konvention ausgewählt wurde.

[QUELLE: VIM, 5.4]

3.38 Größe

Eigenschaft eines Phänomens, eines Körpers oder eines Stoffs, wobei die Eigenschaft eine Größenordnung hat, die in Form einer Zahl und einer Referenz (Bezugsgröße) ausgedrückt werden kann

Anmerkung 1 zum Begriff: Das bevorzugte IUPAC-/IFCC-Format für die Bezeichnung von Größen in der Laboratoriumsmedizin ist „System – Komponente; Größenart“.

BEISPIEL 1 „Plasma (Blut) – Natriumion; Stoffmengenkonzentration, die 143 mmol/l bei einer bestimmten Person zu einem gegebenen Zeitpunkt entspricht“.

[QUELLE: VIM, 1.1]

BEISPIEL 2 Partikelkonzentration der Erythrozyten in einer Blutprobe (Vollblut – Erythrozyten; Partikelkonzentration, die 5×10^6 /ul bei einer bestimmten Person zu einem gegebenen Zeitpunkt entspricht).

Anmerkung 2 zum Begriff: „Größe“ darf nicht mit „Analyt“ verwechselt werden, siehe 3.1.

Anmerkung 3 zum Begriff: Messverfahren, bei denen das Messergebnis auf qualitative Weise (z. B. „vorhanden“ oder „nicht vorhanden“) im Vergleich zu einem Verhältnis oder einer Zählkala mit einem zuvor festgelegten Entscheidungsgrenzwert, ausgedrückt werden, sind mit dieser Definition des Begriffs Größe vereinbar.

3.39 Referenzmaterial RM

Material, das in Bezug auf spezifizierte Eigenschaften ausreichend homogen und stabil ist, und dessen Eignung für seinen vorgesehenen Verwendungszweck bei der Messung oder der Untersuchung nominaler Eigenschaften etabliert worden ist

Anmerkung 1 zum Begriff: Die Untersuchung einer nominalen Eigenschaft liefert einen nominalen Eigenschaftswert und die zugehörige Unsicherheit. Bei dieser Unsicherheit handelt es sich nicht um eine Messunsicherheit.

Anmerkung 2 zum Begriff: Für die Kontrolle der Messpräzision können Referenzmaterialien mit oder ohne zugeordnete Größenwerte verwendet werden; demgegenüber können für die Kalibrierung oder zur Kontrolle der Richtigkeit der Messung ausschließlich Referenzmaterialien mit zugeordnetem Größenwert verwendet werden.

Anmerkung 3 zum Begriff: „Referenzmaterial“ umfasst Materialien, die sowohl Größen als auch nominale Eigenschaften verkörpern.

BEISPIEL 1 Beispiele für Größen verkörpernde Referenzmaterialien:

- a) Wasser mit angegebenem Reinheitsgrad, dessen dynamische Viskosität zum Kalibrieren von Viskosimetern dient;
- b) Humanserum ohne zugeordneten Größenwert für die Stoffmengenkonzentration des inhärenten Cholesterins, das lediglich als Material zur Kontrolle der Messpräzision verwendet wird.

BEISPIEL 2 Beispiele für Referenzmaterialien, die nominale Eigenschaften verkörpern:

- a) Farbpalette, die eine oder mehrere spezifizierte Farben anzeigt;
- b) DNA-Verbindung, die eine spezifizierte Nukleotidsequenz enthält;
- c) Urin, der 19-Androstendion enthält.

Anmerkung 4 zum Begriff: Einige Referenzmaterialien haben zugeordnete Größenwerte, die metrologisch auf eine nicht zu einem Einheitensystem gehörende Maßeinheit rückführbar sind. Zu derartigen Materialien gehören Impfstoffe, denen von der WHO^[32] Internationale Einheiten (IE) zugeordnet wurden.

Anmerkung 5 zum Begriff: In einer gegebenen Messung kann ein bestimmtes Referenzmaterial entweder nur für die Kalibrierung oder für die Qualitätssicherung eingesetzt werden.

Anmerkung 6 zum Begriff: Die Spezifikationen eines Referenzmaterials sollten seine Materialrückverfolgbarkeit, unter Angabe der Herkunft und der Verarbeitung, mit einschließen [31].

Anmerkung 7 zum Begriff: ISO/REMCO enthält eine analoge Definition [31], verwendet aber den Begriff „Messprozess“ in der Bedeutung „Untersuchung“ (siehe ISO 15189:2012), was sowohl die Messung einer Größe als auch die Untersuchung einer nominalen Eigenschaft einschließt.

[QUELLE: VIM, 5.13]

Anmerkung 8 zum Begriff: Gelegentlich ist ein Referenzmaterial in einem Messsystem integriert.

BEISPIEL 3 Stoff mit bekanntem Tripelpunkt in einer Tripelpunktzelle.

BEISPIEL 4 Glas mit bekannter optischer Dichte in einem Transmissionsfilterhalter.

BEISPIEL 5 Punkte/Kreise von einheitlicher Größe auf einem Mikroskop-Objektträger.

[QUELLE: Basierend auf VIM, 5.13, Anmerkung 4 zum Begriff.]

Anmerkung 9 zum Begriff: Ein Referenzmaterial mit von einer amtlichen Stelle herausgegeben Begleitdokumentation, in der auf valide Verfahren Bezug genommen wird, welche verwendet wurden, um einen angegebenen Größenwert mit der zugehörigen Unsicherheit und Rückführbarkeit zu erhalten, wird als zertifiziertes Referenzmaterial (ZRM) bezeichnet.

BEISPIEL 6 Humanserum, das als Kalibrator oder Richtigkeitskontrollmaterial verwendet wird, mit einem zugeordneten Größenwert für die Cholesterin-(Stoffmengen-)Konzentration und die zugehörige Messunsicherheit.

Anmerkung 10 zum Begriff: Anforderungen für die Spezifikationen von Referenzmaterialien, die für die Kalibrierung von Referenzmessverfahren vorgesehen sind, sind in ISO 15194 beschrieben.

Anmerkung 11 zum Begriff: Zu den Verwendungen von Referenzmaterialien können unter anderem: die Kalibrierung eines Messsystems, Beurteilung eines Messverfahrens, Zuordnung von Werten zu anderen Materialien und die Qualitätskontrolle gehören. Siehe auch den Begriff „Normal“ (3.28).

Anmerkung 12 zum Begriff: Beispiel für ein Referenzmaterial, das eine Größe verkörpert: Blutplasma, das einen angegebenen Massenanteil an Glukose enthält und für die Verwendung als Kalibrator vorgesehen ist.

3.40

Referenzmessverfahren

RMV

Messverfahren, das anerkanntermaßen Messergebnisse liefert, welche für ihre vorgesehene Verwendung bei der Bewertung der Richtigkeit der gemessenen Größenwerte, die mithilfe anderer Messverfahren für Größen derselben Art erhalten wurden, bei der Kalibrierung oder der Charakterisierung von Referenzmaterialien geeignet sind

[QUELLE: VIM, 2.7]

Anmerkung 1 zum Begriff: Anforderungen für Referenzmessverfahren zur Anwendung in Kalibrierhierarchien, die In-vitro-Diagnostika unterstützen, so wie in ISO 15193 beschrieben.

Anmerkung 2 zum Begriff: Ein Messverfahren, das verwendet wird, um ein Messergebnis für eine Größe derselben Art ohne Bezug auf ein Messnormal zu erhalten, wird als primäres Referenzmessverfahren bezeichnet [VIM, 2.8].

3.41

Referenzmesssystem

Messsystem, das für seinen vorgesehenen Verwendungszweck bei der Beurteilung oder Etablierung der Richtigkeit der Messung die mittels anderer Messverfahren für die Messgröße erhaltenen Werte als geeignet anerkannt ist; es besteht aus: 1. einer Maßeinheit, 2. einer Definition der Messgröße, 3. dem/den Referenzmessverfahren, 4. Referenzmaterial(ien) und 5. einem Laboratorium oder mehreren Laboratorien, das bzw. die Referenzmessungen als Dienstleistung anbieten

[QUELLE: 33]

3.42

Sekundär-Messnormal

Sekundärnormal

Sekundärkalibrator

Normal, das durch Kalibrierung mit Bezug auf ein Primär-Messnormal für eine Größe derselben Art festgelegt wird

Anmerkung 1 zum Begriff: Die Kalibrierung darf direkt durch Vergleich zwischen einem Primär-Messnormal und einem Sekundär-Messnormal oder unter Beteiligung eines intermediären Messsystems, das durch das Primär-Messnormal und Zuordnung eines Messergebnisses zu dem Sekundär-Messnormal kalibriert wurde, erhalten werden.

Anmerkung 2 zum Begriff: Bei einem Messnormal, dessen Größenwert durch das Verhältnis zu einem primären Referenzmessverfahren zugeordnet wird, handelt es sich um ein Sekundär-Messnormal.

[QUELLE: VIM, 5.5]

Anmerkung 3 zum Begriff: Ein alternativ anwendbarer Begriff für ein Sekundärnormal oder -kalibrator, der nicht in VIM, 5.5 eingeschlossen ist, ist „sekundäres Referenzmaterial“.

3.43

(vom Hersteller) ausgewähltes Messverfahren

vom Hersteller ausgewähltes MV

Messverfahren, das durch einen oder mehrere Primär- oder Sekundärkalibratoren, sofern verfügbar, kalibriert ist

Anmerkung 1 zum Begriff: Durchsatz und andere gewünschte Merkmale der „Produktivität“ können ein gegebenes ausgewähltes Messverfahren für die Anwendung in einer Situation, die ein größeres Volumen und kürzere Bearbeitungszeiten erfordern, weniger erstrebenswert machen. Ein ausgewähltes Messverfahren darf zusätzlich dazu, dass es bekannte (und annehmbare) analytische Leistungsmerkmale aufweist, auch eines mit etablierter klinischer Validität sein. Ausgewählte Messverfahren werden von Herstellern gelegentlich als interner Richtwert verwendet, um die Forschung und Entwicklung neuer Messverfahren (die der Hersteller beabsichtigt, zu vermarkten) zu unterstützen. Sie werden auch häufig unterstützend bei der Zuordnung von Werten zu „Arbeits-“ oder „Master-“Kalibratoren zugunsten der routinemäßigen Wertezuordnung mithilfe der „Produkt-“ (Endanwender-)Kalibratoren eingesetzt, die mit einem oder mehreren In-vitro-Diagnostika verwendet werden.

Anmerkung 2 zum Begriff: Das vom Hersteller ausgewählte Messverfahren kann auf demselben Prinzip und derselben Messmethode wie für das Endanwender-In-vitro-Diagnostikum beruhen, aber unter genauer kontrollierten Bedingungen eingesetzt werden (z. B. mit einer größeren Anzahl Wiederholproben und/oder einem strengeren Kontrollsystem), um die Unsicherheit bei dem Wert der gemessenen Größe zu reduzieren.

Anmerkung 3 zum Begriff: Das vom Hersteller ausgewählte Messverfahren kann auf demselben Prinzip und derselben Messmethode beruhen wie ein Messverfahren höherer Ordnung für die Messgröße.

3.44

übliches Messverfahren (des Herstellers)

übliches MV des Herstellers

Messverfahren, das zur Beurteilung des Endanwender-Kalibrators (bzw. dessen Wertezuordnung) verwendet wird. Ein übliches Messverfahren darf mit einem Referenzmaterial oder mit dem „Arbeits-“ oder „Master-Kalibrator“ des Herstellers kalibriert werden

Anmerkung 1 zum Begriff: Das übliche Messverfahren des Herstellers kann auf demselben Prinzip und derselben Messmethode wie für das Endanwender-In-vitro-Diagnostikum beruhen, aber unter genauer kontrollierten Bedingungen eingesetzt werden (z.B. mit einer größeren Anzahl Wiederholproben und/oder einem strengerem Kontrollsystem), um die Unsicherheit bei dem Wert der gemessenen Größe zu reduzieren.

3.45

wahrer Wert einer Größe

wahrer Wert

Wert einer Größe, der mit der Definition der Größe übereinstimmt

Anmerkung 1 zum Begriff: In dem (Gesamt-)Fehleransatz zur Beschreibung der Messung wird ein wahrer Größenwert als einzigartig und, in der Praxis, als nicht erfassbar angesehen. Der Unsicherheitsansatz besteht darin, zu erkennen, dass aufgrund des inhärent unvollständigen Umfangs der Details bei der Definition einer Größe, kein einzelner wahrer Größenwert existiert, sondern vielmehr eine Reihe von wahren Größenwerten, die mit der Definition übereinstimmen. Allerdings ist diese Reihe von Werten, im Prinzip und in der Praxis, nicht erfassbar. Andere Ansätze verzichten insgesamt auf das Konzept des wahren Größenwertes und beruhen auf dem Konzept der metrologischen Kompatibilität der Messergebnisse zur Bewertung ihrer Validität.

Anmerkung 2 zum Begriff: Im speziellen Fall einer Fundamentalkonstante wird angenommen, dass die Größe nur einen einzigen wahren Größenwert hat.

Anmerkung 3 zum Begriff: Wenn die definitorische, mit der Messgröße verbundene Unsicherheit im Vergleich zu anderen Komponenten der Messunsicherheit als vernachlässigbar angesehen wird, darf die Messgröße als ein „nahezu einzigartiger“ wahrer Größenwert angesehen werden. Dies ist der im GUM und den damit verbundenen Dokumenten angenommene Ansatz, wobei das Wort „wahr“ als redundant gilt.

[QUELLE: VIM, 2.11]

Anmerkung 4 zum Begriff: Das Konzept eines wahren Wertes erkennt an, dass wegen der inhärenten Messunsicherheit der wahre Wert niemals bekannt sein kann.

3.46

Richtigkeitskontrollmaterial

Referenzmaterial, das zur Bewertung der systematischen Abweichungskomponente der Messung einer spezifizierten Messgröße in einem spezifizierten Messsystem verwendet wird

Anmerkung 1 zum Begriff: Richtigkeitskontrollmaterialien werden häufig in einer Matrix hergestellt, die dazu konzipiert ist, die Matrix der zur Messung vorgesehenen Humanproben nachzubilden.

Anmerkung 2 zum Begriff: Richtigkeitskontrollmaterialien sollten ausgewertet werden, um ihre Kommutabilität mit Humanproben zu etablieren.

Anmerkung 3 zum Begriff: Richtigkeitskontrollmaterialien dürfen von ihrem jeweiligen Hersteller als zertifizierte Referenzmaterialien zur Verfügung gestellt werden (siehe 3.9).

[QUELLE: Basierend auf (34).]

3.47

Richtigkeit der Messung; Messrichtigkeit

Ausmaß der Übereinstimmung des Durchschnittswerts einer unendlichen Zahl von wiederholt gemessenen Größenwerten und einem Referenzgrößenwert

Anmerkung 1 zum Begriff: Messrichtigkeit ist keine Größe und kann daher nicht numerisch angegeben werden, es werden jedoch in ISO 5725 Maße für den Grad der Übereinstimmung angegeben.

Anmerkung 2 zum Begriff: Die Messrichtigkeit ist umgekehrt proportional zum systematischen Messfehler, ein Zusammenhang mit zufälligen Messabweichungen besteht jedoch nicht.

Anmerkung 3 zum Begriff: Der Begriff „Messgenauigkeit“ sollte nicht anstelle von „Messrichtigkeit“ verwendet werden.

[QUELLE: VIM, 2.14]

Anmerkung 4 zum Begriff: Bei qualitativen Untersuchungen kann die Richtigkeit der Messung (Ausmaß der Übereinstimmung) durch die Konkordanz (d. h. die prozentuale Übereinstimmung mit einer Referenzuntersuchung) ausgedrückt werden.

Anmerkung 5 zum Begriff: Richtigkeit ist eine Eigenschaft des Messverfahrens, die die systematische Abweichungskomponente der Messungen von dem erwarteten Wert oder Zielwert widerspiegelt. Sie wird qualitativ als gut oder schlecht beschrieben. Ein Messverfahren hat eine gute Richtigkeit, wenn die systematische Abweichungskomponente der Messungen gering ist.

3.48

Unsicherheit der Messung **Messunsicherheit**

nicht negativer Parameter, der die Streuung der Größenwerte kennzeichnet, die einer Messgröße auf der Grundlage der benutzten Information beigeordnet sind

Anmerkung 1 zum Begriff: Die Messunsicherheit schließt Komponenten mit ein, die aus systematischen Effekten resultieren, so wie im Fall von Korrekturen der zugeordneten Größenwerte von Normalen. Gelegentlich werden Schätzwerte für systematische Effekte nicht korrigiert, sondern stattdessen werden die zugehörigen Komponenten der Messunsicherheit miteinbezogen.

Anmerkung 2 zum Begriff: Der Parameter darf beispielsweise eine Standardabweichung sein, die als Standardmessunsicherheit bezeichnet wird (oder ein gegebenes Vielfaches davon) oder die halbe Weite eines Intervalls, das eine festgelegte Überdeckungswahrscheinlichkeit hat.

Anmerkung 3 zum Begriff: Messunsicherheit enthält im Allgemeinen viele Komponenten. Einige dieser Komponenten dürfen durch Bewertung der Messunsicherheit vom Typ A aus der statistischen Verteilung der Größenwerte einer Messreihe bestimmt und durch Standardabweichungen gekennzeichnet werden. Die anderen Komponenten, die durch Bewertung der Messunsicherheit vom Typ B bestimmt werden können, können ebenfalls durch Standardabweichungen gekennzeichnet werden, die aus Wahrscheinlichkeitsdichtefunktionen bestimmt werden, welche sich auf Erfahrungen oder andere Informationen gründen.

Anmerkung 4 zum Begriff: Generell wird für eine gegebene Reihe von Informationen angenommen, dass die Messunsicherheit mit einem angegebenen Größenwert, der der Messgröße zugeordnet ist, verbunden ist. Eine Änderung dieses Wertes führt zu einer Änderung der damit verbundenen Unsicherheit.

[QUELLE: VIM, 2.26]

Anmerkung 5 zum Begriff: Bewertung der Messunsicherheit vom Typ A ist definiert als die Bewertung einer Komponente der Messunsicherheit durch eine statistische Auswertung der gemessenen Größenwerte, die unter festgelegten Messbedingungen erhalten wurden [basierend auf VIM, 2.28].

Anmerkung 6 zum Begriff: Bewertung der Messunsicherheit vom Typ B ist definiert als die Bewertung einer Komponente der Messunsicherheit, die durch andere Mittel als bei der Bewertung des Typs A bestimmt wurden. Dazu können Standardabweichungen gehören, die a) aus Informationen, die mit maßgeblichen veröffentlichten Größenwerten erhalten wurden, b) mit Größenwerten von zertifizierten Referenzmaterialien verbunden sind, c) aus einem Kalibrierschein erhalten wurden, d) auf Erfahrungen beruhen oder durch andere Mittel erhalten wurden [basierend auf VIM, 2.29].

3.49

Validierung

Verifizierung, dass die spezifizierten Anforderungen für eine vorgesehene Verwendung angemessen bzw. geeignet sind

BEISPIEL 1 Ein Messverfahren, das gewöhnlich für die Messung der Massenkonzentration von Stickstoff in Wasser verwendet wird, darf auch für die Messung der Massenkonzentration von Stickstoff in Humanserum validiert werden.

[QUELLE: VIM, 2.45]

BEISPIEL 2 Ein Messverfahren für die (Massen-)Konzentration von Kreatinin in Humanserum kann auch für die Messung der (Massen-)Konzentration von Kreatinin in Humanurin validiert werden.

BEISPIEL 3 Ein Messverfahren für die Bestimmung der (Massen-)Konzentration von PSA in Serum als Hilfsmittel bei der Diagnose von Prostatakrebs bei Männern, die über 40 Jahre alt sind.

Anmerkung 1 zum Begriff: ISO 9000 definiert Validierung als Bestätigung durch Bereitstellung eines objektiven Nachweises, dass die Anforderungen für einen spezifischen beabsichtigten Gebrauch oder eine vorgesehene Anwendung erfüllt worden sind.

[QUELLE: ISO 18113-1:2009, 3.72]

3.50

Verifizierung

Bereitstellung eines objektiven Nachweises, dass ein Gegenstand die spezifizierten Anforderungen erfüllt

BEISPIEL 1 Bestätigung, dass ein gegebenes Referenzmaterial wie behauptet homogen für den betreffenden Größenwert oder das Messverfahren ist, und zwar hinunter bis auf einen Anteil der Masse 10 mg für eine Messung.

BEISPIEL 2 Bestätigung, dass die Leistungsmerkmale eines Messsystems oder die gesetzlichen Anforderungen daran erreicht wurden.

BEISPIEL 3 Bestätigung, dass eine Ziel-Messunsicherheit eingehalten werden kann.

Anmerkung 1 zum Begriff: Sofern zutreffend, sollte die Messunsicherheit berücksichtigt werden.

Anmerkung 2 zum Begriff: Bei dem Gegenstand kann es sich z. B. um einen Prozess, ein Messverfahren, Material, eine Verbindung oder ein Messsystem handeln.

Anmerkung 3 zum Begriff: Eine spezifizierte Anforderung darf z. B. sein, dass die Spezifikationen eines Herstellers erfüllt sind.

Anmerkung 4 zum Begriff: Verifizierung bezieht sich im gesetzlichen Messwesen, so wie in OIML V1:2013 definiert, und allgemein bei der Konformitätsbewertung auf die Untersuchung und Kennzeichnung und/oder Ausstellung einer Prüfbescheinigung für ein Messsystem.

Anmerkung 5 zum Begriff: Verifizierung sollte nicht mit Kalibrierung verwechselt werden. Nicht jede Verifizierung ist zugleich auch eine Validierung.

Anmerkung 6 zum Begriff: In der Chemie erfordert die Verifizierung der Identität der betreffenden Entität, oder der Aktivität, eine Beschreibung der Struktur oder der Eigenschaften dieser Entität oder Aktivität.

[QUELLE: VIM, 2.44]

Anmerkung 7 zum Begriff: Verifizierung ist der Prozess, durch den das Labor bestätigt, dass die etablierten Leistungsangaben eines In-vitro-Diagnostikums (z. B. Genauigkeit, Messpräzision, ausgewiesener Wertebereich) in dem Labor wiederholt werden können, bevor die Testung von Humanproben durchgeführt wird.

Anmerkung 8 zum Begriff: Eine Verifizierung kann unter Umständen ausreichend sein, um ein neues In-vitro-Diagnostikum unter den Umständen einzuführen, unter denen der Test und nach den Anweisungen in der Packungsbeilage durchgeführt wird.

3.51

Gebrauchs-Messnormal

Gebrauchsnormal

Arbeitskalibrator (des Herstellers)

Normal, das verwendet wird, um Messgeräte oder Messsysteme zu kalibrieren oder zu verifizieren

Anmerkung 1 zum Begriff: Ein Gebrauchs-Messnormal wird üblicherweise bezogen auf ein Referenz-Messnormal kalibriert (d. h. ihm wird ein Wert zugeordnet).

Anmerkung 2 zum Begriff: In Bezug auf die Verifizierung werden gelegentlich auch die Begriffe „Prüfnormal“ oder „Kontrollnormal“ verwendet.

[QUELLE: VIM, 5.7]

Anmerkung 3 zum Begriff: Ein Hersteller darf sich für die Herstellung eines Arbeitskalibrators des Herstellers entscheiden, wobei es sich um einen Typ von Gebrauchs-Messnormal handelt, der dazu vorgesehen ist, die Richtigkeit mittels Kalibrierung auf Endanwender-(Produkt-)Kalibratoren zu übertragen.

Anmerkung 4 zum Begriff: Ein Gebrauchs-Messnormal wird gelegentlich in Form eines Surrogat-Referenzmaterials anstelle eines teureren Referenzmaterials höherer Ordnung umgesetzt.

4 Allgemeine, von einem Hersteller zu erfüllende Anforderungen an die Festlegung, Validierung und Dokumentation der metrologischen Rückführbarkeit von Humanserumwerten, die mit einem spezifizierten In-vitro-Diagnostikum bestimmt wurden

4.1 Anforderungen an die Dokumentation der metrologischen Rückführbarkeit von gemessenen Größenwerten

Ein Hersteller muss in Übereinstimmung mit den in dieser Internationalen Norm dargelegten Anforderungen die gesamte Kalibrierhierarchie dokumentieren und das Normal der höchsten Ordnung bestimmen, auf das die erhaltenen gemessenen Größenwerte rückführbar sind.

Die Dokumentation des Herstellers in Bezug auf die metrologische Rückführbarkeit von Größenwerten, die in Humanproben mit einem spezifizierten In-vitro-Diagnostikum gemessen wurden, muss Folgendes umfassen:

- a) eine Beschreibung des Referenzmesssystems, einschließlich der folgenden Elemente:
 - i) geltendes Einheitensystem (z. B. SI, IU, willkürlich festgelegt oder anderes) und Definition der Messgröße;
 - ii) Messverfahren der höchsten Ordnung, falls zutreffend, oder Protokolle zur Etablierung einer metrologisch rückführbaren Kalibrierung für das In-vitro-Diagnostikum;
 - iii) (falls zutreffend) Referenzmaterialien für die Kalibrierung eines unter ii) genannten Messverfahrens;
 - iv) Referenzlaboratorien und/oder Laboratoriumsnetzwerke, die von nationalen Metrologieinstituten, Fachgesellschaften, Akkreditierungseinrichtungen oder einer anderen maßgeblichen Stelle benannt und als kompetent gelten, für den Zweck geeignete Untersuchungen der Messgröße in den vorgesehenen Humanproben durchzuführen;

ANMERKUNG 1 „Protokolle“ in ii) dürfen auch solche sein, die von einer bevollmächtigten Stelle oder einer anderen maßgeblichen Stelle (z. B. einer internationalen Fachgesellschaft) festgelegt sind.

ANMERKUNG 2 Laboratorien im Anwendungsbereich von iv) dürfen auch Kalibrier- oder Referenzlaboratorien sein, die vom Hersteller (oder in dessen Namen) betrieben werden.

- b) eine Beschreibung der Kalibrierhierarchie, üblicherweise bestehend aus alternierenden Paaren von Messverfahren und Referenzmaterialien, die eine ununterbrochene Abfolge von Werteübertragungen etablieren, beginnend mit dem verfügbaren Referenzsystemelement der höchsten Ordnung [nach 4.1.a)] und in den mit dem In-vitro-Diagnostikum gemessenen Größenwerten für Humanproben endend;
- c) Spezifikationen für $U_{max}(y)$ für das In-vitro-Diagnostikum (d. h. die obere Spezifikationsgrenze der Messunsicherheit). Der Schätzwert der kombinierten erweiterten Messunsicherheit, $U(y)$ (siehe 4.3.2), muss dokumentiert sein und darf $U_{max}(y)$ nicht überschreiten. Diese Bewertung muss einen Schätzwert der kombinierten Standardunsicherheit, $u(y)$, der endgültigen Messwerte bei Humanproben für das spezifizierte In-vitro-Diagnostikum mit einschließen. Die Schätzung von $u(y)$ muss u_{cal} der Werte mitberücksichtigen, die den jeweiligen Kalibratoren zugeordnet sind und zur Kalibrierung des In-vitro-Diagnostikums dienen, unabhängig davon, ob die endgültige Kalibrierung des In-vitro-Diagnostikums vom Endanwender des In-vitro-Diagnostikums oder vom Hersteller des In-vitro-Diagnostikums durchgeführt wird (im letzteren Fall gelegentlich auch als „Werkskalibrierung“ bezeichnet);
- d) eine zusammenfassende Beschreibung der Validierungsstudie(n), die die metrologische Rückführbarkeit der endgültigen gemessenen Größenwerte unterstützen, welche den Humanproben bei Verwendung des spezifizierten In-vitro-Diagnostikums zugeordnet wurden.

4.2 Definition der Messgröße

Die Messgröße muss anhand der folgenden Merkmale definiert und beschrieben werden und in die Dokumentation des Herstellers aufgenommen werden:

- a) Bezeichnung des Analyten (z. B. β -D-Glukose);
- b) biologisches System (z. B. Humanplasma);
- c) Art der Größe (z. B. Stoffmenge);
- d) Maßeinheit (z. B. mmol/l);
- e) in Fällen, in denen eine Messgröße durch ein bestimmtes Messverfahren, Messprotokoll oder eine Gruppe von Messverfahren definiert ist (d. h. eine operational festgelegte Messgröße), muss das Messverfahren bzw. müssen die Messprotokolle angegeben werden.

ANMERKUNG 1 Messverfahren, Kalibratoren oder Protokolle, die für die Definition einer bestimmten Messgröße (nach 4.2.1 e) wesentlich sind, sollten allgemein zugänglich und für die Anwendung durch angemessen qualifiziertes Laborpersonal verfügbar sein.

ANMERKUNG 2 Die vorgesehene medizinische Anwendung im Hinblick auf eine bestimmte medizinische Entscheidung sollte bei der Definition der Messgröße berücksichtigt werden.

BEISPIEL Humanes Choriongonadotropin (hCG), entweder zum Nachweis einer Schwangerschaft oder zur Tumorerkennung und -kontrolle.

4.3 Spezifikationen für die maximal zulässige erweiterte Messunsicherheit, $U_{\max}(y)$

4.3.1 Die Messunsicherheit $U_{\max}(y)$ für ein In-vitro-Diagnostikum muss vom Hersteller für Messungen mit dem In-vitro-Diagnostikum in der dafür vorgesehenen Umgebung und zumindest innerhalb der Messbereiche, die für medizinische Entscheidungen relevant sind, mit den vorgesehenen Humanproben ermittelt werden. Die Spezifikationen für $U_{\max}(y)$ müssen in der Hersteller-Dokumentation der Kalibrierhierarchie für das In-vitro-Diagnostikum enthalten sein.

4.3.2 Die vom Hersteller des In-vitro-Diagnostikums ermittelte Spezifikation für $U_{\max}(y)$ muss die kombinierte Messunsicherheit mitberücksichtigen, die mit allen Stufen der Kalibrierhierarchie für das In-vitro-Diagnostikum verbunden ist, hinunter bis und einschließlich der Wertezuordnungen der Endanwender-Kalibratoren des In-vitro-Diagnostikums, zusätzlich zu dem erwarteten Beitrag zur Unsicherheit aufgrund der routinemäßigen Verwendung des In-vitro-Diagnostikums, zumindest unter Wiederholbedingungen.

ANMERKUNG 1 Die Spezifikation für $U_{\max}(y)$ für ein In-vitro-Diagnostikum ist die Spezifikation für die kombinierte erweiterte ($k = 2$) maximal zulässige Messunsicherheit, die alle Stufen in der Kalibrierhierarchie umfasst, einschließlich der mit Humanproben durchgeführten endgültigen Messung. Strategien für die Festlegung von $U_{\max}(y)$ für ein In-vitro-Diagnostikum waren zentraler Gegenstand verschiedener internationaler Konferenzen[42–44].

ANMERKUNG 2 Endanwender-Kalibratoren des In-vitro-Diagnostikums sind typischerweise Kalibratoren, die zur Durchführung der Kalibrierung eines In-vitro-Diagnostikums an der endgültigen Verwendungsstelle, an der die Untersuchung von Humanproben erfolgt, eingesetzt werden. In dem Konzept der Endanwender-Kalibratoren für ein In-vitro-Diagnostikum sind im Falle eines „werksseitig“ kalibrierten In-vitro-Diagnostikums auch Referenzmaterialien oder Kalibratoren mit eingeschlossen, die vom Hersteller intern verwendet werden, um eine endgültige Kalibrierung des In-vitro-Diagnostikums durchzuführen – vor der Freigabe des In-vitro-Diagnostikums und der Lieferung an den Endanwender. Derartige vom Werk erstellten Kalibrierungen oder Kalibrierfunktionen dürfen z. B. in elektronischer Form zur Verwendung mit einem Mikroprozessor gespeichert werden, um das bei der Messung unbekannter Humanproben erzeugte „Signal“ in eine Stoffmengenkonzentration oder einen anderen endgültigen Messwert umzuwandeln.

4.4 Definieren der Kalibrierhierarchie – allgemeine Anforderungen

4.4.1 Die Kalibrierhierarchie muss definiert werden als eine Abfolge von nacheinander durchgeführten Kalibrierungen und Wertezuordnungen, alternierend zwischen für den Zweck geeigneten Messverfahren und Referenzmaterialien (Normalen oder Kalibratoren), beginnend mit einem Normal und/oder Messverfahren und endend mit Werten für die Messgröße in den vorgesehenen Humanproben bei Bestimmung mit dem Endanwender-In-vitro-Diagnostikum.

ANMERKUNG 1 In Abhängigkeit von der Verfügbarkeit von Referenzen (Materialien und Messverfahren) höherer Ordnung für eine gegebene Messgröße können verschiedene Kalibrierhierarchien und Modelle der Werteübertragung beschrieben werden (siehe Abschnitt 5)[36,37].

ANMERKUNG 2 Das Ergebnis jeder aufeinanderfolgenden Kalibrierung in der Hierarchie hängt von dem Ergebnis der vorherigen Kalibrierung ab (siehe Abschnitt 5).

ANMERKUNG 3 Die auf jeder der Stufen entlang der Rückführbarkeitskette tatsächlich gemessene Größe darf unterschiedlich sein.

BEISPIEL 1 Für bestimmte Proteine im Serum kann die zu messende Größe z. B. die Stoffmenge eines festgelegten Peptids sein, das aus dem zu untersuchenden Protein stammt, oder die Stoffmenge eines funktionalen Epitops.

BEISPIEL 2 Für β -D-Glukose in Serum kann die zu messende Größe z. B. ein Massenfragment eines Derivats von β -D-Glukose sein, das mittels Massenspektrometrie bestimmt wird, oder das Produkt des enzymatischen Abbaus von β -D-Glukose (z. B. H_2O_2 bei Verwendung eines Verfahrens mit Verwendung des Enzyms Glukoseoxidase).

ANMERKUNG 4 Sofern praktisch durchführbar, sollte auf jeder Stufe der Kalibrierhierarchie die tatsächlich in den Referenzmaterialien (oder in den Humanproben im Fall der endgültigen Messungen mit dem In-vitro-Diagnostikum) gemessene Größe identifiziert und die Beziehung zwischen dem oder den gemessenen Größenwert(en) und der Messgröße ermittelt werden.

ANMERKUNG 5 Für eine gegebene Messgröße darf die Anzahl der Ebenen (d. h. die Anzahl der aufeinanderfolgenden Paare von Messverfahren und Kalibratoren) in einer Kalibrierhierarchie von den Parteien, die die Kalibrierhierarchie durchführen, geändert werden, vorausgesetzt die Änderungen sind validiert und die Hierarchie-Elemente der höchsten metrologischen Ordnung werden beibehalten (siehe Abschnitt 5).

ANMERKUNG 6 Die Hersteller-Dokumentation sollte vorzugsweise eine visuelle Darstellung (z. B. eine Abbildung oder andere grafische Illustration) enthalten, in der die Verbindung von den endgültigen Ergebnissen der Humanproben, die mit dem spezifizierten In-vitro-Diagnostikum untersucht wurden, bis hinauf zur Referenz der höchsten verfügbaren metrologischen Ordnung in der spezifizierten Hierarchie beschrieben ist.

4.4.2 Für eine gegebene Messgröße müssen das Messverfahren, das Messprotokoll oder Kalibriermaterial der höchsten metrologischen Ordnung in der Kalibrierhierarchie genau festgelegt werden, und durch diese muss die höchste Ebene der metrologischen Rückführbarkeit für das angegebene Messsystem definiert werden.

4.4.3 Für ein In-vitro-Diagnostikum muss die metrologische Rückführbarkeit der für Humanproben ausgewiesenen Werte auf das SI-Einheitensystem durch verfügbare Referenzen höherer Ordnung unterstützt werden. Dies schließt entweder die Referenzmaterialien (konform mit ISO 15194) oder die Referenzmessverfahren (konform mit ISO 15193), oder beide, mit ein, die die Umsetzung der entsprechenden SI-Maßeinheit für die zugehörige Messgröße ermöglichen.

4.4.4 Um die metrologische Rückführbarkeit für eine Kalibrierung und die ausgewiesenen Werte (z. B. willkürlich festgelegte oder international vereinbarte Einheiten) mithilfe eines nicht auf das SI rückführbaren In-vitro-Diagnostikums beanspruchen zu können, muss die Kalibrierhierarchie für das In-vitro-Diagnostikum auf eine Weise definiert werden, die eine konsistente Umsetzung der entsprechenden (Nicht-SI-)Maßeinheiten ermöglicht.

4.5 Auswahl und Anforderungen an Referenzmaterialien und Kalibratoren

4.5.1 Die Kalibratoren (Normale), die auf jeder Stufe in der Kalibrierhierarchie eingesetzt werden, müssen von der für eine gegebene Kalibrierstufe verantwortlichen Partei als für den Zweck geeignet dokumentiert werden. Die Begründung für die Wahl der verwendeten Kalibratoren auf jeder Ebene der etablierten Kalibrierhierarchie muss in die Hersteller-Dokumentation des In-vitro-Diagnostikums aufgenommen werden.

4.5.2 Für jeden Kalibrator oder jedes Referenzmaterial, der bzw. das in einer definierten Kalibrierhierarchie für ein bestimmtes In-vitro-Diagnostikum verwendet wird (mit Ausnahme der Endanwender-Kalibratoren des In-vitro-Diagnostikums), müssen die folgenden Merkmale bestimmt und dokumentiert und deren Konstanz in Ersatz-Chargen sichergestellt werden:

- a) vorgesehene Verwendung des Materials;
- b) Identität des Analyten (angegeben als zutreffende atomare oder molekulare Formen und/oder chemische Surrogatformen des Analyten);
- c) Ursprung des Materials (z. B. synthetisch, rekombinant, mikrobiell, human oder tierisch);
- d) Phase(n) (Gas, Flüssigkeit, Feststoff);
- e) Aggregatzustand oder -zustände (Lösung, Suspension, lyophilisiert);
- f) Matrix des Materials (z. B. wässrig, andere Lösungsmittel, Puffer, Proteinlösung, Humanproben);
- g) zugeordnete Werte und ihre metrologische Rückführbarkeit;

ANMERKUNG 1 Die Menge der Messgröße (Menge des Analyten) in jedem ausgewählten Referenzmaterial auf allen Ebenen der Kalibrierhierarchie sollte für die Anwendung über das gewünschte Messintervall für jedes vorgesehene Messverfahren geeignet sein.

h) erweiterte Messunsicherheit, $U(y)$, der zugeordneten Werte des Referenzmaterials;

ANMERKUNG 2 Die erweiterte Messunsicherheit, $U(y)$, sollte durch einen Erweiterungsfaktor (angegeben auf dem Zertifikat des Referenzmaterials) dividiert werden, um die Standardmessunsicherheit, $u(y)$, zur Verwendung in der weiteren Berechnung der kombinierten Messunsicherheit zu berechnen.

ANMERKUNG 3 Für nicht zertifizierte Referenzmaterialien oder -kalibratoren darf die Standardunsicherheit des zugeordneten Wertes und des entsprechenden Erweiterungsfaktors alternativ in Form einer Wahrscheinlichkeitsdichteverteilung des zugeordneten Wertes ausgedrückt werden.

i) Stabilität (Haltbarkeit);

j) Homogenität innerhalb einer Charge;

k) Kommutabilitätsmerkmale;

l) Anerkennung, falls zutreffend (z. B. internationale, regionale, nationale);

m) ausstellende amtliche oder maßgebliche Stelle/Behörde, falls zutreffend (z. B. WHO, JISC, EU-JRC, NIST);

n) Zertifikat-Status (zertifiziert, nicht zertifiziert).

4.5.3 Wenn Referenzmaterialien höherer Ordnung für bestimmte Stufen in einer Kalibrierhierarchie erforderlich sind, müssen diese Materialien, die mit den Anforderungen von ISO 15194 konform sind, verwendet werden, sofern sie geeignet und verfügbar sind. Die Dokumentation des Konformitätsstatus nach ISO 15194 von den auf verschiedenen Stufen in einer Kalibrierhierarchie zu verwendenden Referenzmaterialien für ein In-vitro-Diagnostikum muss in den technischen Unterlagen des In-vitro-Diagnostikum-Herstellers enthalten sein (oder es muss darin auf sie verwiesen werden).

ANMERKUNG Das Joint Committee for Traceability in Laboratory Medicine (JCTLM) führt Referenzmaterialien, die den Anforderungen von ISO 15194 entsprechen, auf [30].

4.5.4 In Fällen, in denen mit ISO 15194 konforme Referenzmaterialien nicht verfügbar sind, oder wenn die verfügbaren zertifizierten Referenzmaterialien aus anderen Gründen nicht geeignet sind (z. B. Kommutabilität nicht ermittelt oder nicht zufriedenstellend), dürfen andere Referenzmaterialien, die nicht alle Anforderungen in ISO 15194 erfüllen, auf die höheren (höchsten) Ebenen einer bestimmten Kalibrierhierarchie für ein In-vitro-Diagnostikum angewendet werden. Voraussetzung dafür ist, dass die für die Etablierung der Kalibrierhierarchie verantwortlichen Parteien die Eignung für den Zweck und die Leistungsmerkmale dieser Referenzmaterialien (durch urkundlichen Beleg) nachgewiesen haben. Die Dokumentation derartiger Referenzmaterialien, so wie in diesem Abschnitt definiert, muss die in 4.5.2 spezifizierten Materialmerkmale behandeln.

4.5.5 Gegebenenfalls muss die Kommutabilität eines Referenzmaterials in Bezug auf die Humanproben als geeignet für seine vorgesehene Verwendung in seiner Position innerhalb der Kalibrierhierarchie eines In-vitro-Diagnostikums dokumentiert sein.

ANMERKUNG Siehe Abschnitt 5 Bild 1, 2 und 3, p.1 und p.2; Messverfahren, einschließlich der zur Charakterisierung und/oder Herstellung primärer Referenzmaterialien (z. B. reiner Stoff) und primärer Kalibratoren [siehe Abschnitt 5, Bild 1 und 3, m.1 und m.2] verwendeten, können meistens nicht wie erforderlich auf Humanproben angewendet werden, wenn Kommutabilitätsbewertungen durchgeführt werden. Folglich ist eine Kommutabilitätsbewertung für solche Referenzmaterialien auf diesen Ebenen in einer Kalibrierhierarchie nicht erforderlich [Abschnitt 5, Bild 1 und 3, m.1 und m.2].

4.5.5.1 Wenn ein Referenzmessverfahren für die Messgröße [siehe Abschnitt 5, Bild 1, 2 und 3, p.3] verfügbar ist, ist die erste Ebene, auf der die Kommutabilität des Referenzmaterials bewertet werden kann, die Ebene, auf der ein sekundäres (Matrix-)Referenzmaterial für einen sekundären Kalibrator [Abschnitt 5, Bild 1, 2 und 3, m.3], z. B. ein ZRM, in der Kalibrierhierarchie verwendet wird, so wie im Fall eines Kalibrators für das vom Hersteller ausgewählte Messverfahren [Abschnitt 5, Bild 1, 2 und 3, p.4]. Für die nachfolgenden, niedrigeren Stufen in der Kalibrierhierarchie, beispielsweise der Stufe der Werteübertragung, bei denen ein Arbeitskalibrator [Abschnitt 5, Bild 1, 2 und 3, m.4] zur Kalibrierung des üblichen Messverfahrens des Herstellers [Abschnitt 5, Bild 1, 2 und 3, p.5] eingesetzt wird, muss die Kommutabilität des Referenzmaterials/Arbeitskalibrators [Abschnitt 5, Bild 1, 2 und 3, m.4] bewertet werden, um geeignete Werteübertragungen sicherzustellen und eine systematische Abweichungskomponente zu vermeiden.

4.5.5.2 Wenn ein ZRM [Abschnitt 5, Bild 1, 2 und 3, m.3] oder ein international vereinbarter Kalibrator, der für die Kalibrierung eines vom Hersteller ausgewählten Messverfahrens vorgesehen ist [Abschnitt 5, Bild 1, 2 und 3, p.4], die Kommutabilität mit Humanproben bei der Messung mittels einiger, aber nicht aller, für die Untersuchung einer angegebenen Messgröße vorgesehenen Endanwender-In-vitro-Diagnostika nachweist, darf das ZRM immer noch als ein Kalibrator in der Kalibrierhierarchie für ein spezifiziertes In-vitro-Diagnostikum verwendet werden, für welches das Referenzmaterial die Kommutabilität mit den vorgesehenen Humanprobe nicht nachweist, und zwar durch Anwendung eines Korrekturfaktors oder einer Korrekturfunktion auf den zugeordneten Wert des ZRM. Gegebenenfalls müssen die Anwendung und die Validierung einer solchen Korrektur von zugeordneten Werten des ZRM oder anderer Referenzmaterialien, z. B. international vereinbarter Kalibratoren, in der Dokumentation der Kalibrierhierarchie für das spezifizierte In-vitro-Diagnostikum offengelegt werden. Außerdem muss die Unsicherheit u_{cal} der Werte, die dem oder den Endanwender-Kalibrator(en) des In-vitro-Diagnostikums zugeordnet sind, jede inkrementelle, mit dem Korrekturfaktor bzw. der Korrekturfunktion verbundene Unsicherheit mit einschließen.

4.5.6 Beim Fehlen von kommutablen (austauschbaren) ZRMs oder international vereinbarten Kalibratoren muss die Begründung für die Auswahl alternativer Referenzmaterialien (die als Kalibratoren eingesetzt werden) auf jeder zutreffenden Stufe in der Kalibrierhierarchie dokumentiert werden. Die technische Dokumentation für derartige alternative Referenzmaterialien muss die einschlägigen, in 4.5.2 dargelegten Merkmale enthalten. Jedes in einer Kalibrierhierarchie eingesetzte alternative Referenzmaterial muss als für seine vorgesehene Verwendung geeignet dokumentiert sein, jedem muss ein Wert mit einer Standardmessunsicherheit zugeordnet sein und für jedes muss die Kommutabilität mit den vorgesehenen Humanproben auf jeder Stufe der Kalibrierungsübertragung, in der sie eingesetzt werden, nachgewiesen sein.

ANMERKUNG 1 Zu alternativen Referenzmaterialien gehören Panels und/oder Pools von einzelnen Humanproben, mit Zusatz versehene oder „gespikte“ Proben, die in natürlichen oder künstlichen Matrices angesetzt werden, oder andere geeignete Materialien.

ANMERKUNG 2 Als Richtlinie zur Auswahl von geeigneten Bestandteilen eines Humanproben-Panels zur Verwendung in einer Kalibrierhierarchie siehe die CLSI-Dokumente EP09-A3, EP14-A3 und EP30-A.

ANMERKUNG 3 Humanproben werden als kommutabel (austauschbar) angenommen, wenn sie unter Bedingungen gelagert werden, die validiert sind, die Stabilität der Messgröße oder Matrix nicht zu verändern.

ANMERKUNG 4 Die Validierung der Lagerungsbedingungen für Humanproben kann für eine spezifizierte Messgröße mit einem repräsentativen Panel von einzelnen Humanproben durchgeführt werden. Eine solche Validierung der Lagerungsbedingungen für Humanproben-Panels kann dazu verwendet werden, die Verwendung von nachfolgenden Proben-Panels, die aus Personen mit vergleichbarem Gesundheits-/Krankheitsprofil gewonnen wurden, bei der Aufrechterhaltung der Kalibrierhierarchie für das spezifizierte In-vitro-Diagnostikum zu unterstützen, ohne dass die Anforderung einer Validierung der Kommutabilität gelagerter Proben-Panels besteht.

ANMERKUNG 5 Wenn probenspezifische Störeinflüsse oder Beschränkungen im Sinne einer Nichtselektivität beim Messverfahren erkannt werden, sollten einzelne Humanproben, in denen sich diese Beschränkungen zeigen, von Humanproben-Panels ausgeschlossen werden, die als Kalibratoren auf verschiedenen Stufen in einer definierten Kalibrierhierarchie für das spezifizierte In-vitro-Diagnostikum vorgesehen sind.

4.5.7 In Fällen, in denen Humanproben-Panels als alternative Referenzmaterialien in einer Kalibrierhierarchie für ein spezifiziertes In-vitro-Diagnostikum eingesetzt werden, und falls der Analyt in den als Referenzmaterialien vorgesehenen Humanproben (als Panels oder Pools) durch Zusatz (Augmentation) oder Abreicherung modifiziert werden muss, um geeignete Größenwerte zu erreichen, muss die Kommutabilität der modifizierten Proben validiert werden.

4.5.8 Wenn nicht kommutable Materialien als Endanwender-Kalibratoren für ein In-vitro-Diagnostikum verwendet werden [Bild 1 bis 6, m.5], müssen Materialien mit nachgewiesener Kommutabilität (z. B. ein Panel von Humanproben) in der Kalibrierhierarchie verwendet werden, um einen Korrekturfaktor oder eine Korrekturfunktion zur Zuordnung willkürlich festgelegter Werte zu den nicht kommutablen Endanwender-Kalibratoren des In-vitro-Diagnostikums zu bestimmen und so eine eventuelle systematische Abweichungskomponente aufgrund der nicht vorhandenen Kommutabilität auszugleichen. Gegebenenfalls müssen die Anwendung und die Validierung einer solchen Korrektur von zugeordneten Werten der nicht kommutablen Endanwender-Kalibratoren des In-vitro-Diagnostikums in der Dokumentation der Kalibrierhierarchie für das spezifizierte In-vitro-Diagnostikum offengelegt werden. Außerdem muss die Unsicherheit u_{cal} der Werte, die dem oder den Endanwender-Kalibrator(en) des In-vitro-Diagnostikums zugeordnet sind, jede inkrementelle, mit dem Korrekturfaktor bzw. der Korrekturfunktion verbundene Unsicherheit mit einschließen.

4.6 Auswahl und Anforderungen an Messverfahren

4.6.1 Bestandteil einer jeden aufeinanderfolgenden Werteübertragungsstufe in einer Kalibrierhierarchie muss ein festgelegtes Messverfahren sein, das für den Zweck geeignet ist. Die Begründung für die Wahl der Messverfahren auf jeder Ebene der etablierten Kalibrierhierarchie muss in die Hersteller-Dokumentation des In-vitro-Diagnostikums aufgenommen werden.

4.6.2 Die für die Definition einer Kalibrierhierarchie verantwortliche Partei muss dokumentieren, dass die analytischen Leistungsmerkmale jedes Messverfahrens in der Kalibrierhierarchie die Leistungsanforderungen erfüllt (d. h. für den Zweck geeignet ist).

ANMERKUNG Teile der Dokumentation zur Unterstützung der Validität eines gegebenen Messverfahrens für seine vorgesehene Anwendung in der Kalibrierhierarchie dürfen von einer dritten Partei, z. B. dem Entwickler eines bestimmten Messverfahrens, das eine bestimmte Ebene in der Kalibrierhierarchie betrifft, zur Verfügung gestellt werden.

4.6.3 Die Messverfahren auf jeder Ebene einer definierten Kalibrierhierarchie müssen hinsichtlich ihres metrologischen Status genau bestimmt sein.

BEISPIEL Ein auf das SI rückführbares Referenzmessverfahren höherer Ordnung, das mit einem zertifizierten Referenzmaterial (ZRM) kalibriert wurde, darf in einer gegebenen Kalibrierhierarchie auf der höchsten Ebene eingesetzt werden. Auf den nachfolgenden (niedrigeren) Ebenen in der Kalibrierhierarchie dürfen Werteübertragungsschritte zur Zuordnung von Werten auf im Handel erhältliche Kalibratoren eingeführt werden, die Messverfahren von niedrigerer metrologischer Ordnung nutzen (z. B. international vereinbarte Referenzmessverfahren, die ausgewählten Messverfahren des Herstellers und/oder üblichen Messverfahren des Herstellers), welche mit sekundären Kalibratoren (mit oder ohne Zertifizierung) kalibriert worden sind.

ANMERKUNG Einige Messverfahren, die Bestandteil einer Kalibrierhierarchie sind, insbesondere auf den niedrigeren Ebenen einer Kalibrierhierarchie, dürfen auf demselben Prinzip beruhen wie das Endanwender-In-vitro-Diagnostikum (z. B. das übliche Messverfahren des Herstellers).

4.6.4 Referenzmessverfahren, die Elemente einer Kalibrierhierarchie nach den in Abschnitt 5 beschriebenen Modellen umfassen und die Anforderungen von ISO 15193 erfüllen, müssen als Messverfahren höherer metrologischer Ordnung angesehen werden.

ANMERKUNG 1 Die vollständigen Beschreibungen von Referenzmessverfahren höherer Ordnung, die der Etablierung der Rückführbarkeit auf SI-Maßeinheiten dienen, werden üblicherweise in der wissenschaftlichen Literatur veröffentlicht. In der Veröffentlichung der Referenzmessverfahren höherer Ordnung sollte das Messverfahren ausreichend detailliert beschrieben sein, um seine Wiederholung in anderen qualifizierten Laboratorien zu ermöglichen; dies ist eine wesentliche Anforderung an ein dokumentiertes Referenzmessverfahren.^[38]

ANMERKUNG 2 Auf den verschiedenen Stufen einer gegebenen Kalibrierhierarchie dürfen unterschiedliche Referenzmessverfahren höherer Ordnung eingesetzt werden.

4.6.5 Für den Fall, dass mit ISO 15193 konforme Referenzverfahren nicht verfügbar sind, dürfen Messverfahren, die die Anforderungen von ISO 15193 nicht erfüllen (z. B. ein vom Hersteller ausgewähltes Messverfahren oder ein übliches Messverfahren des Herstellers), weiterhin in der Kalibrierhierarchie angewendet werden, solange die für die Etablierung der Kalibrierhierarchie verantwortlichen Parteien die Eignung für den Zweck und die Leistungsmerkmale der betreffenden Referenzverfahren (durch urkundlichen Beleg) nachgewiesen haben.

4.6.6 Mit ISO 15195 konforme Referenzmesslaboratorien dürfen von einem Hersteller oder einer anderen verantwortlichen Partei ausgewählt werden, um Referenz-Messdienstleistungen bei der Umsetzung einer metrologisch rückführbaren Kalibrierhierarchie zu erbringen. Die ausgewählten Referenz-Messlaboratorien müssen ihre Kompetenz bei der Erbringung der besten verfügbaren Messungen für die gewählte Messgröße hinsichtlich der metrologischen Rückführbarkeit von Werten, die in Humanproben des vorgesehenen Typs gemessen werden, und im Anwendungsbereich der definierten Kalibrierhierarchie nachgewiesen haben.

ANMERKUNG Die Konformität mit ISO 15195 wird unabhängig dadurch nachgewiesen, dass eine Aufführung der Referenz-Messdienstleistungen eines Referenz-Messlaboratoriums in der JCTLM-Datenbank[30] erreicht wird.

4.6.7 Um eine ununterbrochene Kette der Beziehungen sicherzustellen und die Ausgabe von Messwerten zu ermöglichen, die auf das Referenzmessverfahren der höchsten verfügbare Ordnung (innerhalb medizinisch annehmbarer Grenzen) rückführbar sind, müssen auf allen Ebenen der Kalibrierhierarchie Schritte unternommen werden, um Probleme anzugehen und/oder zu vermeiden, die mit Abweichungen oder Veränderungen in der gemessenen Größe zwischen den verschiedenen Messverfahren auf den verschiedenen Ebenen in der Kalibrierhierarchie zusammenhängen. In diesem Kontext ist es wichtig, sofern dies notwendig ist, den Unterschied zwischen der gemessenen Größe (oder der tatsächlich gemessenen Größe) und der Messgröße (Größe, deren Messung vorgesehen ist) zu bestimmen und zu minimieren.

ANMERKUNG 1 Mehrere In-vitro-Diagnostika, von denen behauptet wird, dass sie dieselbe Größe messen, aber auf unterschiedlichen chemischen Prinzipien beruhen, könnten verschiedene Werte ergeben, wenn sie auf eine bestimmte Humanprobe oder ein Referenzmaterial angewendet werden.

ANMERKUNG 2 Bestimmte In-vitro-Diagnostika können von mehreren Selektivitätsmerkmalen der Messung beeinflusst sein, beispielsweise der Tertiärstruktur von Molekülen, Mikroheterogenitäten oder chemischen Konfigurationen des Zielanalyten.

BEISPIEL 1 Fälle, in denen eine variable Mikroheterogenität des Analyten (in Form von Isoformen, Derivaten) vorliegt, entweder im Kalibrator und/oder den vorgesehenen Humanproben (z. B. Analyt-Klassen wie Enzyme, Antikörper, Glykoproteine, Biomarker aus Mikroorganismen und andere freie oder gebundene Formen von Analyten) oder in beiden.

ANMERKUNG 3 Probleme bezüglich der metrologischen Rückführbarkeit treten häufig auf, wenn das Prinzip des In-vitro-Diagnostikums auf dem Nachweis eines Surrogats für den zu untersuchenden Analyten beruht (z. B. ein Peptidfragment eines großen Proteins anstelle des gesamten Proteinmoleküls) oder wenn der Kalibrator des In-vitro-Diagnostikums einen Analyten enthält, der ein Surrogat des in Humanproben vorhandenen Analyten ist.

BEISPIEL 2 Zwei oder mehr in-vitro-diagnostische, auf einem immunologischen Test basierende Messverfahren, die das Ziel haben, die Stoffmengenkonzentration eines einzelnen Proteinhormons (z. B. des Thyreoidea-stimulierenden Hormons (TSH, Thyreotropin)) zu messen. Wenn verschiedene auf immunologischen Messverfahren basierende In-vitro-Diagnostika verschiedene Epitope des TSH erkennen und in unterschiedlichem Ausmaß damit reagieren, werden von jedem der In-vitro-Diagnostika Werte für die verschiedenen, wenn auch verwandten, Größen generiert. Dies führt möglicherweise zu einer mangelhaften Äquivalenz der in bestimmten Humanproben endgültig gemessenen Werte.

BEISPIEL 3 Nichtäquivalenz von Werten zwischen verschiedenen In-vitro-Diagnostika kann bei sehr selektiven (aber unterschiedlichen) Messprinzipien beobachtet werden (z. B. ein massenspektrometrisches Messverfahren im Vergleich zu einem immunologischen Testverfahren für ein Proteinormon in Humanserum). Jedes In-vitro-Diagnostikum ist für den zielgerichteten Nachweis verschiedener Isoformen oder Fragmente desselben Proteins vorgesehen, aber weil mit jedem In-vitro-Diagnostikum verschiedene Größen erfasst werden, können unterschiedliche Werte bestimmt werden.

BEISPIEL 4 Ein Endanwender-Kalibrator für ein In-vitro-Diagnostikum zur Bestimmung des Serumbilirubins kann Ditaurobilirubin (das natürlicherweise nicht in Humanproben nachweisbar ist) anstelle von (oder zusätzlich zu) natürlich vorkommendem unkonjugiertem Bilirubin und Bilirubin-Glukuronid-Konjugaten enthalten. Die relative Selektivität des In-vitro-Diagnostikums für den Surrogat-Analyten im Vergleich zum natürlichen Analyten, der in Humanproben vorkommt, könnte sich im Laufe der Produktlebensdauer des In-vitro-Diagnostikums aufgrund von Faktoren wie der Alterung eines oder mehrerer Reagenzien verändern, wodurch die Werte, die den Endanwender-Kalibratoren des In-vitro-Diagnostikums zugeordnet sind, ungültig werden.

BEISPIEL 5 Bei der immunochemischen Messung der Ferritin-Stoffmengenkonzentration in Serum mit Mikroheterogenität des Analyten werden verschiedene Isoformen des Ferritins in unterschiedlichem Ausmaß von den verschiedenen monoklonalen Antikörpern erkannt, die in den verschiedenen In-vitro-Diagnostika enthalten sind. Dies führt zu Unterschieden bei den ausgewiesenen Werten bei Verwendung verschiedener In-vitro-Diagnostika für bestimmte Humanproben.

4.6.8 Die Beschreibung einer metrologisch rückführbaren Kalibrierhierarchie für ein In-vitro-Diagnostikum muss die Ergebnisse aus der Untersuchung der Auswirkung von Einflussgrößen auf die relevanten Messverfahren auf jeder Ebene der Kalibrierhierarchie enthalten. Insbesondere ist dabei auf eventuelle Unterschiede zwischen der in den Humanproben gemessenen Größe und der bei allen Kalibratoren in der Kalibrierhierarchie des In-vitro-Diagnostikums gemessenen Größe hinzuweisen.

4.7 Schätzung der Unsicherheit von zugeordneten Werten der Endanwender-Kalibratoren eines In-vitro-Diagnostikums

4.7.1 Die kombinierte Standardmessunsicherheit des einem In-vitro-Diagnostikum-Kalibrators zugeordneten Wertes (in diesem Dokument mit u_{cal} bezeichnet) muss vom Hersteller bestimmt und den Endanwendern zur Verfügung gestellt werden.

ANMERKUNG Der Wert von u_{cal} sollte bei Berücksichtigung eines Erweiterungsfaktors k einen akzeptablen Anteil an der Spezifikation der Unsicherheit $U_{\text{max}}(y)$ für das In-vitro-Diagnostikum nicht überschreiten. Die Empfehlungen und Strategien für die Entwicklung einer Fehler-Budgetallokation für u_{cal} werden an anderer Stelle [37,39] erörtert.

4.7.2 Die statistischen Methoden zur Abschätzung von u_{cal} eines einem In-vitro-Diagnostikum-Kalibrators zugeordneten Wertes müssen vom Hersteller dokumentiert werden, und diese Dokumente sind in den technischen Unterlagen des In-vitro-Diagnostikum-Kalibrators mindestens für die Lebensdauer des Produkts aufzubewahren.

ANMERKUNG Die Schätzung von u_{cal} sollte vorzugsweise nach den Grundsätzen des GUM erfolgen. Unabhängig davon, ob die GUM-Methode oder eine andere Methode bei der Schätzung von u_{cal} angewendet wird, sollte die statistische Berechnungsmethode für u_{cal} in den technischen Unterlagen des Produkts beschrieben werden und Endanwendern auf Anfrage zur Verfügung gestellt werden.

4.7.3 Für jeden In-vitro-Diagnostikum-Kalibrator, der von einem Hersteller zur Verwendung bei der Kalibrierung eines spezifizierten In-vitro-Diagnostikums vorgesehen ist, muss die vom Hersteller zu schätzende und bereitzustellende kombinierte Standardunsicherheit des In-vitro-Diagnostikum-Kalibrators bestimmt werden, indem die Unsicherheiten, die mit jedem der aufeinanderfolgenden und unter der Kontrolle des Herstellers stehenden Wertezuordnungsschritte verbunden sind, nach statistischen Methoden kombiniert werden. Darüber hinaus muss der Hersteller bei der Bestimmung der kombinierten Standardunsicherheit eines In-vitro-Diagnostikum-Kalibrators auch die Beiträge der Unsicherheiten aller Wertezuordnungsschritte höherer Ordnung in der definierten Kalibrierhierarchie berücksichtigen. Dabei sind die Schritte, die außerhalb der Kontrolle des Herstellers stehen, wie z. B. die Standardunsicherheit des Wertes, der dem Referenzmaterial der höchsten Ordnung zugeordnet ist, mitzuberechnen.