

	DIN EN ISO 5649	
ICS 11.100.10	Einsprüche bis 2024-03-05	
<div>Entwurf</div>		
<p>Medizinische Laboratorien – Konzepte und Spezifikationen für den Entwurf, die Entwicklung, die Herstellung und den Einsatz hauseigener In-vitro-Diagnostika (laborentwickelte Tests) (ISO/DIS 5649:2023); Deutsche und Englische Fassung prEN ISO 5649:2023</p> <p>Medical laboratories – Concepts and specifications for the design, development, implementation, and use of laboratory-developed tests (ISO/DIS 5649:2023); German and English version prEN ISO 5649:2023</p> <p>Laboratoires médicaux – Stratégies et spécifications par rapport au design, au développement, à la production et à l’usage de dispositifs médicaux de diagnostic in vitro fabriqués et utilisés en interne (ISO/DIS 5649:2023); Version allemande et anglaise prEN ISO 5649:2023</p> <p>Anwendungswarnvermerk</p> <p>Dieser Entwurf mit Erscheinungsdatum 2024-01-05 wird der Öffentlichkeit zur Prüfung und Stellungnahme vorgelegt.</p> <p>Weil das beabsichtigte Dokument von der vorliegenden Fassung abweichen kann, ist die Anwendung dieses Entwurfs besonders zu vereinbaren.</p> <p>Stellungnahmen werden erbeten</p> <ul style="list-style-type: none">– 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 gesutech@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 Gesundheitstechnologien (NAGesuTech), 10772 Berlin oder Am DIN-Platz, Burggrafenstr. 6, 10787 Berlin. <p>Es wird gebeten, mit den Kommentaren zu diesem Entwurf jegliche relevanten Patentrechte, die bekannt sind, mitzuteilen und unterstützende Dokumentationen zur Verfügung zu stellen.</p> <p>Gesamtumfang 93 Seiten</p> <p>DIN-Normenausschuss Gesundheitstechnologien (NAGesuTech)</p>		

Nationales Vorwort

Dieses Dokument (prEN ISO 5649:2023) 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.

Das zuständige nationale Normungsgremium ist der Arbeitsausschuss NA 176-08-08 AA „Qualitätsmanagement in medizinischen Laboratorien“ im DIN-Normenausschuss Gesundheitstechnologien (NAGesuTech).

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 Dokumente wird im Folgenden auf die entsprechenden deutschen Dokumente hingewiesen:

ISO 5725-1	siehe	DIN ISO 5725-1
ISO 5725-2:2019	siehe	DIN ISO 5725-2:2022-05
ISO 5725-5:1998	siehe	DIN ISO 5725-5:2002-11
ISO 9001:2015	siehe	DIN EN ISO 9001:2015-11
ISO 13485:2016	siehe	DIN EN ISO 13485:2021-12
ISO 14971:2019	siehe	DIN EN ISO 14971:2022-04
ISO 15189:2022	siehe	DIN EN ISO 15189:2023-03
ISO 17511:2020	siehe	DIN EN ISO 17511:2021-11
ISO 18113-1:2022	siehe	DIN EN ISO 18113-1*
ISO 20916:2019	siehe	DIN EN ISO 20916*
ISO 22367:2020	siehe	DIN EN ISO 22367:2020-09
ISO 23640:2011	siehe	DIN EN ISO 23640:2015-12
ISO/IEC 17020:2012	siehe	DIN EN ISO/IEC 17020:2012-07
ISO/IEC 17000:2020	siehe	DIN EN ISO/IEC 17000:2020-09
ISO/IEC 17025:2017	siehe	DIN EN ISO/IEC 17025:2018-03
ISO/TR 20416:2020	siehe	DIN CEN ISO/TR 20416:2020-11 (<i>zurückgezogen</i>)

Aktuelle Informationen zu diesem Dokument können über die Internetseiten von DIN (www.din.de) durch eine Suche nach der Dokumentennummer aufgerufen werden.

* Zurzeit Entwurf.

Nationaler Anhang NA (informativ)

Literaturhinweise

DIN CEN ISO/TR 20416:2020-11, *Medizinprodukte — Überwachung nach dem Inverkehrbringen*

DIN EN ISO 9001:2015-11, *Qualitätsmanagementsysteme — Anforderungen (ISO 9001:2015); Deutsche und Englische Fassung EN ISO 9001:2015*

DIN EN ISO 13485:2021-12, *Medizinprodukte — Qualitätsmanagementsysteme — Anforderungen für regulatorische Zwecke (ISO 13485:2016); Deutsche Fassung EN ISO 13485:2016 + AC:2018 + A11:2021*

DIN EN ISO 14971:2022-04, *Medizinprodukte — Anwendung des Risikomanagements auf Medizinprodukte (ISO 14971:2019); Deutsche Fassung EN ISO 14971:2019 + A11:2021*

DIN EN ISO 15189:2023-03, *Medizinische Laboratorien — Anforderungen an die Qualität und Kompetenz (ISO 15189:2022); Deutsche Fassung EN ISO 15189:2022*

DIN EN ISO 17511:2021-11, *In-vitro-Diagnostika — Anforderungen an die Ermittlung metrologischer Rückführbarkeit von Werten, die Kalibratoren, Richtigkeitskontrollmaterialien und Humanproben zugeordnet sind (ISO 17511:2020); Deutsche Fassung EN ISO 17511:2021*

DIN EN ISO 20916, *In-vitro-Diagnostika — Klinische Leistungsuntersuchungen an menschlichem Untersuchungsmaterial — Gute Studienpraxis (ISO 20916:2019); Deutsche Fassung FprEN ISO 20916:2023*

DIN EN ISO 22367:2020-09, *Medizinische Laboratorien — Anwendung des Risikomanagements auf medizinische Laboratorien (ISO 22367:2020); Deutsche Fassung EN ISO 22367:2020*

DIN EN ISO 23640:2015-12, *In-vitro-Diagnostika — Haltbarkeitsprüfung von Reagenzien für in-vitro-diagnostische Untersuchungen (ISO 23640:2011); Deutsche Fassung EN ISO 23640:2015*

DIN EN ISO/IEC 17000:2020-09, *Konformitätsbewertung — Begriffe und allgemeine Grundlagen (ISO/IEC 17000:2020); Dreisprachige Fassung EN ISO/IEC 17000:2020*

DIN EN ISO/IEC 17020:2012-07, *Konformitätsbewertung — Anforderungen an den Betrieb verschiedener Typen von Stellen, die Inspektionen durchführen (ISO/IEC 17020:2012); Deutsche und Englische Fassung EN ISO/IEC 17020:2012*

DIN EN ISO/IEC 17025:2018-03, *Allgemeine Anforderungen an die Kompetenz von Prüf- und Kalibrierlaboratorien (ISO/IEC 17025:2017); Deutsche und Englische Fassung EN ISO/IEC 17025:2017*

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

DIN ISO 5725-5:2022-05, *Genauigkeit (Richtigkeit und Präzision) von Messverfahren und Messergebnissen — Teil 2: Grundlegende Methode für die Ermittlung der Wiederhol- und Vergleichpräzision eines vereinheitlichten Messverfahrens (ISO 5725-2:2019); Text Deutsch und Englisch*

DIN ISO 5725-5:2002-11, *Genauigkeit (Richtigkeit und Präzision) von Messverfahren und Messergebnissen — Teil 5: Alternative Methoden für die Ermittlung der Präzision eines vereinheitlichten Messverfahrens (ISO 5725-5:1998)*

– *Entwurf* –

E DIN EN ISO 5649:2024-02

– Leerseite –

Medizinische Laboratorien – Konzepte und Spezifikationen für den Entwurf, die Entwicklung, die Herstellung und den Einsatz hauseigener In-vitro-Diagnostika (laborentwickelte Tests) (ISO/DIS 5649:2023)

Medical laboratories – Concepts and specifications for the design, development, implementation, and use of laboratory-developed tests (ISO/DIS 5649:2023)

Laboratoires médicaux – Stratégies et spécifications par rapport au design, au développement, à la production et à l'usage de dispositifs médicaux de diagnostic in vitro fabriqués et utilisés en interne (ISO/DIS 5649:2023)

Inhalt

	Seite
Europäisches Vorwort	3
Vorwort	4
Einleitung	5
1 Anwendungsbereich	8
2 Normative Verweisungen	8
3 Begriffe	8
4 Allgemeine Anforderungen	26
4.1 Begründung für laborentwickelte Tests	26
4.2 Durchführbarkeitsbewertung	27
4.3 Qualitätsmanagementsystem	27
4.3.1 Allgemeines	28
4.3.2 Weitergabe von Medizinprodukten	28
4.3.3 Lenkung von Unterauftragnehmern	28
5 Anforderungen an die Gestaltung und Entwicklung laborentwickelter Tests	29
5.1 Bestimmung der LDT-Leistungsspezifikationen	29
5.1.1 Zweckbestimmung	30
5.1.2 Wissenschaftliche Validität	30
5.1.3 Wissenschaftliche Literatur	30
5.2 Risikomanagement	31
5.2.1 Risikomanagementsystem	31
5.2.2 Risikodifferenzierung für den LDT	32
5.3 Grundsätzliche Prinzipien der Sicherheit und Leistung	32
5.3.1 Geltende Prinzipien	32
5.4 Vorprüfungen und Pilotversuche	33
6 Anforderungen an die Leistungsbewertung von laborentwickelten Tests	33
6.1 Leistungsbewertung	33
6.2 Validierungs-Masterplan	34
6.3 Analytische Leistung	35
6.3.1 Messunsicherheit	35
6.4 Klinische Leistung	36
6.5 Ausgeschlossene Leistungsmerkmale	36
6.6 Validierung und Verifizierung der Software	36
6.7 Validierungsdokumentation und endgültige Annahmekriterien	37
6.8 Verifizierungstätigkeiten nach der Validierung	38
7 Implementierung, Überwachung und Ausmusterung von laborentwickelten Tests	38
7.1 Überführung in die Routineanwendung	38
7.2 Angabe und Interpretation von Ergebnissen	39
7.3 Instandhaltung	39
7.4 Überwachungs- und Überprüfungsaktivitäten	39
7.5 Änderungsmanagement	40
7.6 Ausmusterung von laborentwickelten Tests	40
Anhang A (informativ)	41
Literaturhinweise	44

Bilder

Bild 1 — Mögliche Lebenszyklusphasen eines laborentwickelten Tests (LDT)	6
Bild A.1 — Beispiel eines Arbeitsablaufes für einen LDT-Lebenszyklus	42

Europäisches Vorwort

Dieses Dokument (prEN ISO 5649:2023) 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.

Anerkennungsnotiz

Der Text von ISO/DIS 5649:2023 wurde von CEN als prEN ISO 5649:2023 ohne irgendeine Abänderung genehmigt.

Vorwort

ISO (die Internationale Organisation für Normung) ist eine weltweite Vereinigung nationaler Normungsinstitute (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 Normungsthemen 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-Directives, 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-Directives, 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, en: World Trade Organization) hinsichtlich technischer Handelshemmnisse (TBT, en: Technical Barriers to Trade) 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.

Rückmeldungen oder Fragen zu diesem Dokument sollten an das jeweilige nationale Normungsinstitut des Anwenders gerichtet werden. Eine vollständige Auflistung dieser Institute ist unter www.iso.org/members.html zu finden.

Einleitung

Die Durchführung von Tests im medizinischen Laboratorium muss nach einer geeigneten Norm erfolgen und sämtliche Arbeiten müssen mit einem hohen Maß an Fertigkeit und Kompetenz durchgeführt werden, damit die erhaltenen Ergebnisse zuverlässig sind und es nicht zu einer Gefährdung von Patienten kommt.

In vielen medizinischen Laboratorien werden im Routinebetrieb die klinischen Proben überwiegend mittels handelsüblicher Tests und automatisierter Geräte, die bei verschiedenen Herstellern von In-vitro-Diagnostika erhältlich sind, verarbeitet und analysiert. Das Inverkehrbringen von Medizinprodukten wird üblicherweise durch nationale Stellen reguliert und die Produkte müssen einer strengen Bewertung unterzogen werden, bevor sie in Verkehr gebracht und in Betrieb genommen werden können.

Es gibt allerdings klinische Indikationen, für die keine In-vitro Diagnostika (IVDs) für die spezifische vorgesehene Anwendung im Handel erhältlich sind, oder aber es besteht eine Notwendigkeit, ein handelsübliches IVD um eine oder mehrere zusätzliche Spezifikation(en)/Vorgehensweise(n) zu erweitern. Derartige Tests werden als laborentwickelte Tests (en: laboratory-developed tests, LDTs) bezeichnet. Ein LDT kann als ein intern in einem Laboratorium entwickelter (oder modifizierter) und angewandeter Test definiert werden, mit dem die Testung von Primärproben wie Blut, Körperflüssigkeiten und Gewebeproben sowie von Proben, die aus humanen Primärproben gewonnen wurden – beispielsweise Bakterienisolate –, durchgeführt werden; die dabei erhaltenen Ergebnisse sind zur Unterstützung der klinischen Diagnostik oder klinischer Behandlungsentscheidungen vorgesehen.

Aufgrund von technischen Weiterentwicklungen werden laufend fortschrittliche Untersuchungsmethoden im medizinischen Laboratorium eingeführt. Dazu können LC-MS/MS, TOF/MS, NMR, molekulardiagnostische Tests (z. B. auf der Grundlage von PCR oder Sequenzierung der nächsten Generation [en: next generation sequencing, NGS]), In-situ-Hybridisierung (ISH), Immunhistochemie (IHC), Scannen und Bildgebung ganzer Gewebeschnitte auf Objektträgern, algorithmusbasierte Analysen und andere neu entstehende Techniken gehören, ohne darauf beschränkt zu sein. Diese Techniken dürfen in einem klinischen Forschungslabor entwickelt, an ein medizinisches Laboratorium weitergegeben und als diagnostische Tests im Routinebetrieb verwendet werden, ohne dass sie die gleichen genormten Zulassungsverfahren wie die im Handel erhältlichen In-vitro-Diagnostika (IVDs) durchlaufen müssen. Diese Tests werden ebenfalls als LDTs angesehen.

LDTs sind wegen der verfügbaren Techniken zunehmend komplexer geworden und werden in zunehmendem Maße eingesetzt, um mit hohem Risiko verbundene Erkrankungen wie Krebs, genetische Störungen, seltene Krankheiten usw. zu diagnostizieren; dies wiederum unterstreicht den Bedarf sicherzustellen, dass die erhaltenen Ergebnisse genau und reproduzierbar sind, um die Gesundheit und das Wohlergehen von Patienten zu schützen. Zwar können viele Laboratorien Validierungsstudien dieser Tests durchführen, aber gegenwärtig liegt keine internationale Norm vor, nach der die Begründung für die bestimmungsgemäße Verwendung sowie die Gestaltung, Entwicklung, Leistung, Qualität und Zuverlässigkeit der Tests zu bewerten sind.

Auch wenn für die Anwendung dieses Dokuments eine spezifische Akkreditierung nach ISO 15189 nicht erforderlich ist, kann dieses Dokument genutzt werden, um einen zusätzlichen Leitfaden für Laboratorien, die LDTs verwenden, bereitzustellen.

Das Konzept des Lebenszyklus eines LDT beinhaltet aufeinanderfolgende Phasen, die sich von der Durchführbarkeitsbewertung bis zur endgültigen Ausmusterung des Untersuchungsverfahrens erstrecken. Die in diesem Dokument beschriebenen wesentlichen Phasen eines üblichen LDT-Lebenszyklus umfassen daher die Durchführbarkeitsbewertung, die Gestaltungs- und Entwicklungsphase, die Vorprüfungen/Pilotversuche, gefolgt von der Phase der Leistungsbewertung, einschließlich der Validierungs- und Verifizierungsphase, die Überwachungs- und Überprüfungsaktivitäten während der Verwendung des LDT sowie die endgültige Ausmusterung des LDT. Im nachfolgenden Bild 1 sind diese verschiedenen Phasen graphisch dargestellt; darin sind auch die Abschnitte dieses Dokuments angegeben, in denen die entsprechenden Lebenszyklusphasen eines LDT behandelt werden. Die auf vorherige Phasen zurückführende Pfeile in Bild 1 zeigen einen iterativen, dynamischen Prozess an, der unter Umständen Rückverfolgungen, Überarbeitungen oder eine erneute Validierung einschließen könnte, um den LDT zu verbessern.

Die Leistungsbewertung umfasst die Erfassung, Analyse und Bewertung der Leistungsdaten, die üblicherweise im Rahmen von Validierungs- und Verifizierungsstudien erhalten werden; sie schließt aber auch Aktivitäten zur Beherrschung des Risikos (Risikomanagement) mit ein und unterstützt den Nachweis der Konformität des LDT mit den geltenden allgemeinen Grundsätzen der Sicherheit und Leistung.

Die Validierung ist ein festgelegter Prozess, um zu bestätigen und zu prüfen, dass der endgültige gestaltete und entwickelte LDT für seine Zweckbestimmung geeignet ist und alle Angaben in Bezug auf die analytische und klinische Leistung erfüllt. Siehe 6.2 bis 6.7 dieses Dokuments.

Die LDT-Spezifikationen werden verifiziert, wenn relevante Aspekte des LDT-Verfahrens eine Abweichung zwischen der Phase der Validierung und der routinemäßigen Verwendung des LDT zeigen. Zur Verifizierung siehe 6.8 dieses Dokuments.

LDTs werden fortlaufend überwacht und in regelmäßigen Abständen überprüft, um die Übereinstimmung mit den ursprünglichen Leistungsspezifikationen sicherzustellen. Wesentliche Änderungen des LDT erfordern einen erneuten Beginn der von der Modifikation betroffenen Prozesse, einschließlich einer erneuten Validierung. Zur Implementierung und Überwachung siehe 7.1 bis 7.5 dieses Dokuments.

LDTs, für die ein Ersatz erforderlich ist, müssen ausgemustert werden. Zur Ausmusterung siehe 7.6 dieses Dokuments.

Ein Beispiel, wie dieser Lebenszyklus auf einen Arbeitsablauf angewendet werden kann, ist in Anhang A dieses Dokuments dargestellt.

1 Anwendungsbereich

Diese Norm legt die Anforderungen fest, durch die Qualität, Sicherheit, Leistung und Dokumentation von labor-entwickelten Tests (LDTs) entsprechend ihrer vorgesehenen Anwendung für die Diagnose, Prognose, Überwachung, Prävention oder Behandlung von Krankheiten sichergestellt werden.

Sie fasst die allgemeinen Grundsätze und Bewertungskriterien zusammen, entsprechend denen ein LDT für die hausinterne Verwendung durch medizinische Laboratorien gestaltet, entwickelt, charakterisiert, hergestellt, (analytisch und klinisch) validiert und überwacht werden muss.

Der Anwendungsbereich schließt behördlich zugelassene IVD-Medizinprodukte mit ein, die auf eine von der zugelassenen Kennzeichnung oder Gebrauchsanweisung für dieses Produkt abweichende Weise verwendet werden (z. B. Verwendung eines Probentyps, der nicht in der Gebrauchsanweisung angegeben ist, Verwendung von Geräten oder Reagenzien, die nicht in die Kennzeichnung einbezogen sind).

Die Norm befolgt einen Ansatz der aktuellen bewährten Praxis nach dem Stand der Technik; sie enthält aber weder spezifische Angaben, wie diese Anforderungen innerhalb spezifischer Fachbereiche des medizinischen Laboratoriums zu erreichen sind, noch spezifische Angaben zu technischen Plattformen.

Dieses Dokument behandelt nicht die Anforderungen an Untersuchungsverfahren, die von Forschungs- oder akademischen Laboratorien, die Testsysteme für andere als in-vitro-diagnostische Zwecke entwickeln und verwenden, entwickelt werden. Die in diesem Dokument vorgestellten Konzepte könnten aber auch für diese Laboratorien von Nutzen sein.

Die vorgeschlagene Norm gilt nicht für die Gestaltung, Entwicklung und industrielle Produktion von gewerblich verwendeten In-vitro-Diagnostika.

ANMERKUNG Internationale, nationale oder regionale Regelungen bzw. Anforderungen können ebenfalls für bestimmte Themen in diesem Dokument gelten.

2 Normative Verweisungen

Es gibt keine normativen Verweisungen in diesem Dokument.

3 Begriffe

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

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

3.1

Analyt

Komponente, die im Namen einer messbaren Größe dargestellt wird

BEISPIEL Bei „Masse des Proteins im 24-Stunden-Urin“ stellt „Protein“ den Analyten dar. Bei „Stoffmenge von Glukose im Plasma“ ist „Glukose“ der Analyt. In beiden Fällen stellt der lange Ausdruck jeweils die *Messgröße* (3.28) dar.

[QUELLE: ISO 17511:2020, 3.1]

3.2

analytische Leistung eines laborentwickelten Tests

analytische Leistung eines LDT

Fähigkeit eines LDT, einen bestimmten *Analyten* (3.1) nachzuweisen oder zu messen

Anmerkung 1 zum Begriff: Der *klinische Nachweis* (3.7) eines LDT umfasst drei Elemente: *wissenschaftliche Validität* (3.51), *analytische Leistung* und *klinische Leistung* (3.8).

[QUELLE: IMDRF/GRRP WG/N47 FINAL:2018, 3.2, modifiziert – „In-vitro-Diagnostikum“ wurde durch „LDT“ ersetzt.]

3.3

analytische Sensitivität

Sensitivität eines Messverfahrens

Quotient der Änderung bei einer Messanzeige und der entsprechenden Änderung eines Wertes einer gemessenen Größe

Anmerkung 1 zum Begriff: Die Sensitivität eines Messverfahrens kann von dem Wert der zu messenden Größe abhängen.

Anmerkung 2 zum Begriff: Die in dem Wert der zu messenden Größe berücksichtigte Änderung muss im Vergleich zur Auflösung groß sein.

Anmerkung 3 zum Begriff: Die analytische Sensitivität eines Messsystems entspricht der Steigung der Kalibrierkurve.

Anmerkung 4 zum Begriff: Analytische Sensitivität sollte nicht in der Bedeutung *Nachweisgrenze* (3.13) oder *Quantifizierungsgrenze* (3.43) angewendet und nicht mit der *diagnostischen Sensitivität* (3.15) verwechselt werden.

[QUELLE: ISO 18113-1:2022, 3.2.4]

3.4

analytische Spezifität

Selektivität eines Messverfahrens

Fähigkeit eines Messsystems, bei Anwendung eines festgelegten *Messverfahrens* (3.31), Messergebnisse für eine oder mehrere *Messgrößen* (3.28) zu liefern, die nicht voneinander und auch nicht von irgendeiner anderen Größe in dem System, das der Messung unterzogen wird, abhängen

BEISPIEL Fähigkeit eines Messsystems, die Kreatininkonzentration in Blutplasma mithilfe des Jaffé-Verfahrens ohne Interferenz durch Glukose, Urat, Keton oder Proteinkonzentrationen zu messen.

Anmerkung 1 zum Begriff: Mangel an analytischer Spezifität wird als analytische Interferenz bezeichnet.

Anmerkung 2 zum Begriff: Mangel an analytischer Spezifität bei immunchemischen *Messverfahren* (3.31) kann auf *Kreuzreaktivität* (3.11) zurückzuführen sein.

Anmerkung 3 zum Begriff: Spezifität eines *Messverfahrens* (3.31) sollte nicht mit *diagnostischer Spezifität* (3.16) verwechselt werden.

Anmerkung 4 zum Begriff: Der ISO/IEC Guide 99:2007 verwendet die Benennung Selektivität für dieses Konzept anstelle von Spezifität.

[QUELLE: ISO 18113-1:2022, 3.2.5]

3.5

systematischer Fehler

systematischer Fehler der Messung

Schätzwert eines systematischen Messfehlers

Anmerkung 1 zum Begriff: Siehe ISO/IEC Guide 99:2007, 2.17, systematischer Messfehler.

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

[QUELLE: ISO 15189:2022, 3.1]

3.6

biologischer Referenzbereich

Referenzbereich

festgelegter Bereich der Verteilung von Werten aus einer biologischen Referenzpopulation

Anmerkung 1 zum Begriff: Ein Referenzbereich wird üblicherweise als das zentrale 95-%-Intervall definiert. In Einzelfällen könnte eine andere Größe oder eine asymmetrische Lage des Referenzbereiches geeigneter sein.

Anmerkung 2 zum Begriff: Ein Referenzbereich kann vom Typ der Primärprobe und dem angewendeten Verfahren der *Untersuchung* (3.17) abhängen.

Anmerkung 3 zum Begriff: In einigen Fällen ist nur ein biologischer Referenzgrenzwert wichtig, üblicherweise ein oberer Grenzwert „x“, und der entsprechende biologische Referenzbereich würde dann kleiner oder gleich „x“ sein.

Anmerkung 4 zum Begriff: Benennungen wie „Normalbereich“, „Normalwerte“ und „klinischer Bereich“ sind mehrdeutig, und folglich wird von ihnen abgeraten.

[QUELLE: ISO 15189:2022, 3.2]

3.7

klinische Nachweise

sämtliche Informationen, die den *klinischen Nutzen* (3.9) eines *laborentwickelten Tests* (3.25) (LDT) für seine *Zweckbestimmung* (3.22), einschließlich der *wissenschaftlichen Validität* (3.51), *analytischen Leistung* (3.2) und *klinischen Leistung* (3.8), unterstützen

[QUELLE: IMDRF/GRRP WG/N47 FINAL:2018, 3.8, modifiziert – „wissenschaftliche Validität (3.51) und Leistung für die Anwendung des In-vitro-Diagnostikums (3.23) bei der vom Hersteller vorgesehenen Anwendung“ wurde durch „klinischen Nutzen (3.9) eines laborentwickelten Tests (LDT) für seine Zweckbestimmung (3.22), einschließlich der wissenschaftlichen Validität (3.51), analytischen Leistung (3.2) und klinischen Leistung (3.8)“ ersetzt.]

3.8

klinische Leistung

klinische Leistung eines laborentwickelten Tests (LDT)

Fähigkeit eines LDT, der Zielpopulation und dem bestimmungsgemäßen Anwender entsprechende Ergebnisse zu liefern, die mit einem bestimmten klinischen/physiologischen Zustand korreliert sind

Anmerkung 1 zum Begriff: Die klinische Leistung kann *diagnostische Sensitivität* (3.15) und *diagnostische Spezifität* (3.16) auf Basis des bekannten klinischen oder physiologischen Zustands der Person sowie negative und positive Vorhersagewerte auf Basis der Prävalenz der Erkrankung umfassen.

Anmerkung 2 zum Begriff: Die klinische Leistung eines LDT wird auch als die Fähigkeit eines Tests bezeichnet, zwischen dem Zielzustand und dem Gesundheitszustand zu unterscheiden.

[QUELLE: IMDRF/GRRP WG/N47 FINAL:2018, 3.11, modifiziert – „In-vitro-Diagnostikum“ wurde durch „laborentwickelten Tests (LDT)“ ersetzt; Anmerkung 2 wurde ersetzt.]

3.9

klinischer Nutzen

klinischer Nutzen eines *laborentwickelten Tests* (3.25) (LDT), der sich aus den durch Testungen erhaltenen Ergebnissen und dem Wert der Information für die getestete Person und/oder die breitere Bevölkerung ergibt

Anmerkung 1 zum Begriff: Außer der *wissenschaftlichen Validität* (3.51), *analytischen Leistung* (3.2) und *klinischen Leistung* (3.8) wird von einem Laboratorium nicht gefordert, weitere Elemente des klinischen Nutzens eines LDT nachzuweisen.

Anmerkung 2 zum Begriff: Basierend auf GHTF/SG5/N6:2012, 4.7 – „In-vitro-Diagnostikum“ wurde durch „laborentwickelten Tests (LDT)“ ersetzt, der erläuternde Abschnitt („Explanation“) wurde entfernt und ANMERKUNG 1 wurde hinzugefügt.

3.10

Kompetenz

nachgewiesene Fähigkeit, Wissen und Fertigkeiten anzuwenden, um beabsichtigte Ergebnisse zu erzielen

[QUELLE: ISO 15189:2022, 3.5]

3.11

Kreuzreaktivität

Grad, bis zu dem eine andere Substanz als der *Analyt* (3.1), der gemessen werden soll, ein Verfahren der *Untersuchung* (3.17) beeinträchtigt

BEISPIEL Antikörper, der sich an Metaboliten des *Analyten* (3.1) bindet, strukturell ähnliche Arzneimittel usw.

Anmerkung 1 zum Begriff: Die *analytische Spezifität* (3.4) ist ein verwandter Begriff.

Anmerkung 2 zum Begriff: Die Reaktivität von Metaboliten kann ein gewünschtes qualitatives Merkmal bestimmter Verfahren der *Untersuchung* (3.17) sein, wie z. B. für das Screening zum Nachweis illegaler Drogen.

Anmerkung 3 zum Begriff: Es ist wichtig, die Kreuzreaktivität auf der Basis von Mol pro Liter zu berechnen. Anleitungen zur Berechnung der Kreuzreaktivität sind einzusehen in Literaturhinweis [68] von ISO 18113-1:2022.

[QUELLE: ISO 18113-1:2022, 3.2.14, modifiziert – „in einem auf kompetitiver Bindung basierendem immunochemischen Messverfahren (3.31) an ein Reagenz bindet“ wurde durch „der gemessen werden soll, ein Verfahren der *Untersuchung* (3.17) beeinträchtigt“ ersetzt.]

3.12

Gestaltung und Herstellung

Tätigkeiten, die die Spezifikation von Entwicklung, Produktion, Zusammensetzen, Verarbeitung, Sterilisation, Installation eines *laborentwickelten Tests* (3.25) (LDT) umfassen können, oder das Zusammenstellen einer Reihe von Geräten, und möglicherweise anderer Produkte, zu medizinischen Zwecken, wie vom Laboratorium festgelegt

[QUELLE: IMDRF/GRRP WG/N47 FINAL:2018, 3.25, ANMERKUNG 3 modifiziert – „Medizinprodukt“ wurde durch „laborentwickelten Tests (LDT)“ ersetzt.]

3.13

Nachweisgrenze

Grenze der Nachweisbarkeit

durch ein vorgegebenes *Messverfahren* (3.31) erhaltener gemessener Größenwert, für den bei einer vorgegebenen Wahrscheinlichkeit α für das falsch beanspruchte Vorhandensein die Wahrscheinlichkeit des falsch beanspruchten Nichtvorhandenseins eines Bestandteils in einem Material β ist

Anmerkung 1 zum Begriff: IUPAC empfiehlt Standardwerte für α und β gleich 0,05.

Anmerkung 2 zum Begriff: Die englische Abkürzung LOD wird gelegentlich benutzt.

Anmerkung 3 zum Begriff: Von der Benennung „Empfindlichkeit“ für „Nachweisgrenze“ wird abgeraten.

[QUELLE: JCGM 200:2012, 4.18]

3.14

diagnostische Genauigkeit

Ausmaß der Übereinstimmung zwischen der Information, die mit dem zu evaluierenden Test erhalten wird, und den mittels eines Referenzverfahrens gemessenen zutreffenden Leistungsmerkmalen

Anmerkung 1 zum Begriff: Die diagnostische Genauigkeit kann auf verschiedene Weise angegeben werden, unter anderem als Paar aus Sensitivität und Spezifität, als Paar der Wahrscheinlichkeitsverhältnisse oder als Fläche unter der Kurve der Betriebseigenschaften eines Empfängers.

Anmerkung 2 zum Begriff: Die diagnostische Genauigkeit muss im Zusammenhang mit dem untersuchten Zustand (Erkrankung) und der Kombination der spezifischen Kriterien und angewendeten Verfahren interpretiert werden.

Anmerkung 3 zum Begriff: Diagnostische Genauigkeit ist nicht das Gleiche wie *Genauigkeit* (3.29), worunter die Nähe eines einzelnen Ergebnisses einer Messung zu einem wahren Wert zu verstehen ist.

Anmerkung 4 zum Begriff: Diagnostische Genauigkeit wird auch als „Fähigkeit eines bestimmten Tests im Vergleich zu einem Referenz-Standardtest, einen Patienten korrekt als von der Krankheit betroffen zu klassifizieren“ definiert [World Health Organisation, WHO Handbook for guideline development, 2nd edition, 17. Developing guideline recommendations for tests or diagnostic tools].

[QUELLE: CLSI Harmonized Terminology Database, Project: EP12, M55, modifiziert – „und die Kriterien der diagnostischen Genauigkeit“ wurde durch „mittels eines Referenzverfahrens gemessenen zutreffenden Leistungsmerkmalen“ ersetzt; außerdem wurde Anmerkung 4 zum Begriff hinzugefügt.]

3.15

diagnostische Sensitivität

Fähigkeit eines Verfahrens der *Untersuchung* (3.17), bei Vorliegen einer bestimmten Erkrankung oder einer Störung ein positives Resultat zu ergeben

Anmerkung 1 zum Begriff: Auch definiert als prozentuale Positivität bei Proben, von denen bekannt ist, dass der Zielmarker vorliegt. Zu Informationen über die Beschreibung der diagnostischen *Leistungsmerkmale* (3.39) eines *laborentwickelten Tests* (3.25) siehe Literaturhinweis [60] in ISO 18113-1:2022.

Anmerkung 2 zum Begriff: Diagnostische Sensitivität wird als ein prozentuales Verhältnis (Bruchzahl mit 100 multipliziert) angegeben, berechnet als das 100-Fache der Anzahl richtig positiver Werte (TP, en: true positive) dividiert durch die Summe der Anzahl richtig positiver Werte (TP) plus der Anzahl falsch negativer Werte (FN, en: false negative) oder $100 \times TP / (TP + FN)$. Diese Berechnung basiert auf einem Studiendesign, bei dem nur eine Probe von jedem Probanden entnommen wird.

Anmerkung 3 zum Begriff: Der Zielzustand ist durch Kriterien definiert, die unabhängig von dem betrachteten Verfahren der *Untersuchung* (3.17) sind.

[QUELLE: ISO 18113-1:2022, 3.2.17]

3.16

diagnostische Spezifität

Fähigkeit eines Verfahrens der *Untersuchung* (3.17), bei Nichtvorliegen einer bestimmten Erkrankung oder Störung ein negatives Resultat zu ergeben

Anmerkung 1 zum Begriff: Auch definiert als prozentuale Negativität bei Proben, von denen bekannt ist, dass der Zielmarker nicht vorliegt. Zu Informationen über die Beschreibung der diagnostischen *Leistungsmerkmale* (3.39) eines *laborentwickelten Tests* (3.25) siehe Literaturhinweis [60] in ISO 18113-1:2022.

Anmerkung 2 zum Begriff: Diagnostische Spezifität wird als ein prozentuales Verhältnis (Bruchzahl mit 100 multipliziert) angegeben, berechnet als das 100-Fache der Anzahl richtig negativer Werte (TN, en: true negative), dividiert durch die Summe der Anzahl richtig negativer (TN) plus der Zahl falsch positiver Werte (FP, en: false positive) oder $100 \times TN / (TN + FP)$. Diese Berechnung basiert auf einem Studiendesign, bei dem nur eine Probe von jedem Probanden entnommen wird.

Anmerkung 3 zum Begriff: Der Zielzustand ist durch Kriterien definiert, die unabhängig von dem betrachteten Verfahren der *Untersuchung* (3.17) sind.

[QUELLE: ISO 18113-1:2022, 3.2.18]

3.17

Untersuchung

Folge von Handlungen, deren Ziel die Bestimmung des numerischen Wertes, des Textwertes oder der Merkmale einer Eigenschaft ist

Anmerkung 1 zum Begriff: Bei einer Untersuchung kann es sich um die Gesamtheit einer Anzahl von Aktivitäten, Beobachtungen oder Messungen, die zur Bestimmung eines Wertes oder eines Merkmals erforderlich sind, handeln.

Anmerkung 2 zum Begriff: Laboruntersuchungen, die einen numerischen Wert einer Eigenschaft bestimmen, werden als „quantitative Untersuchungen“ bezeichnet; diejenigen, die die Merkmale einer Eigenschaft bestimmen, werden „qualitative Untersuchungen“ genannt.

Anmerkung 3 zum Begriff: Laboruntersuchungen werden auch als „Prüfungen“ oder „Tests“ bezeichnet.

[QUELLE: ISO 15189:2022, 3.8]

3.18

voraussichtliche Betriebsdauer

erwartete Lebensdauer

Lebensdauer

von dem Laboratorium festgelegte Zeitspanne, in der die sichere und wirksame Verwendung des *laborentwickelten Tests* (3.25) (LDT) voraussichtlich aufrechterhalten wird

Anmerkung 1 zum Begriff: Die voraussichtliche Betriebsdauer kann anhand der *Haltbarkeit* (3.54) bestimmt werden.

Anmerkung 2 zum Begriff: Während der voraussichtlichen Betriebsdauer können Instandhaltung, Reparaturen oder Auf-/Nachrüstungen (z. B. Modifikationen hinsichtlich der *Sicherheit* (3.50) oder Cybersicherheit) notwendig sein.

[QUELLE: IMDRF/GRRP WG/N47 FINAL:2018, 3.13, modifiziert – „Hersteller“ wurde durch „Laboratorium“ und „Medizinprodukt oder In-vitro-Diagnostikum“ wurde durch „laborentwickelten Tests (LDT)“ ersetzt.]

3.19

Verfallsdatum

Ablaufdatum

oberer Grenzwert, der den Zeitraum festlegt, in dem die *Leistungsmerkmale* (3.39) eines unter festgelegten Bedingungen gelagerten Materials zugesichert werden

Anmerkung 1 zum Begriff: Verfallsdaten werden Reagenzien, Kalibriermitteln, Kontrollmaterialien und sonstigen Bestandteilen auf der Grundlage experimentell bestimmter Eigenschaften der *Haltbarkeit* (3.54) durch das Laboratorium zugewiesen.

Anmerkung 2 zum Begriff: Anleitungen zur Bestimmung der *Haltbarkeit* (3.54) sind zu finden in ISO 23640:2011.

[QUELLE: ISO 18113-1:2022, 3.1.22, modifiziert – „Hersteller“ wurde durch „Laboratorium“ ersetzt.]

3.20

Durchführbarkeitsbewertung

Anfangsbestandteil der Phasen des *Lebenszyklus* (3.26) eines *laborentwickelten Tests* (3.25) (LDT), der die Betrachtung eines möglichen Verfahrens der *Untersuchung* (3.17) durch das Laboratorium einschließt, mit Berücksichtigung verschiedener Aspekte, die für die Entscheidung zur Entwicklung eines neuen Verfahrens der *Untersuchung* (3.17) relevant sind, beispielsweise die Erfordernisse und Erwartungen von *Labornutzern* (3.24), die Verfügbarkeit wissenschaftlicher Daten usw.

[QUELLE: CLSI EP 19: A Framework for using CLSI documents to evaluate clinical laboratory measurement procedures, 2nd edition 2015 – modifiziert.]

3.21

Indikationen

allgemeine Beschreibung der Erkrankung oder des Zustands, die/der durch den *laborentwickelten Test* (3.25) (LDT) diagnostiziert oder überwacht wird oder der/dem mithilfe des Tests vorgebeugt wird, einschließlich einer Beschreibung der Patientenpopulation, für die der LDT vorgesehen ist

[QUELLE: IMDRF/GRRP WG/N47 FINAL:2018, 3.17, modifiziert – „Medizinprodukt oder In-vitro-Diagnostikum“ wurde durch „*laborentwickelten Test* (LDT)“ ersetzt.]

3.22

Zweckbestimmung

vorgesehene Anwendung

objektives Ziel in Bezug auf die Anwendung eines Produkts, Prozesses oder einer Dienstleistung, wie sich dies in den vom Laboratorium bereitgestellten Spezifikationen, Anweisungen und Informationen in Bezug auf den *laborentwickelten Test* (3.25) (LDT) darstellt

Anmerkung 1 zum Begriff: Die Zweckbestimmung kann die *Indikationen* (3.21) einschließen.

[QUELLE: IMDRF/GRRP WG/N47 FINAL:2018, 3.18, modifiziert – „in Bezug auf den laborentwickelten Test (LDT)“ wurde hinzugefügt, „Hersteller“ wurde durch „Laboratorium“ ersetzt.]

3.23

In-vitro-Diagnostikum

IVD-Medizinprodukt

Medizinprodukt, allein oder in Kombination verwendet, vom Hersteller ausschließlich oder hauptsächlich für die In-vitro-*Untersuchung* (3.17) von Primärproben aus dem menschlichen Körper vorgesehen, um Informationen für diagnostische, Überwachungs- oder Vergleichszwecke zu liefern

Anmerkung 1 zum Begriff: In-vitro-Diagnostika schließen auch Reagenzien, Kalibriermitteln, Kontrollmaterialien, Gefäße für Primärproben, Software und zugehöriges Instrumentarium und Gerät oder sonstige Artikel ein und werden u. a. für folgende Prüfungszwecke verwendet: Diagnostik, Diagnosehilfe, Screening, Überwachung, Prädispositionsanalyse, Prognose, Prädiktion, Feststellung des physiologischen Zustands.

Anmerkung 2 zum Begriff: In einigen rechtlichen Zuständigkeitsbereichen können bestimmte In-vitro-Diagnostika unter andere Vorschriften fallen.

[QUELLE: IMDRF GRRP WG/N52, 3.18]

3.24

Labornutzer

Individuum oder Entität, das/die die Dienstleistungen des medizinischen Laboratoriums in Anspruch nimmt

Anmerkung 1 zum Begriff: Die Nutzer können Patienten, medizinisches Personal und andere Laboratorien oder Institutionen sein, die Proben zur *Untersuchung* (3.17) einsenden.

[QUELLE: ISO 15189:2022, 3.16]

3.25

laborentwickelter Test

LDT, en: laboratory-developed test

laborentwickelte Untersuchung

hauseigenes IVD

vom Laboratorium gestaltetes oder entwickeltes Verfahren

in einem einzelnen Laboratorium oder Labornetzwerk gestaltete(r), entwickelte(r), hergestellte(r) (oder modifizierte(r)) und angewendete(r) Test oder *Untersuchung* (3.17), um eine Untersuchung von Proben durchzuführen, deren Ergebnisse zur Unterstützung der klinischen Diagnostik oder klinischer Behandlungsentscheidungen vorgesehen sind

Anmerkung 1 zum Begriff: Es gibt folgende vier weit gefasste Situationen, in denen davon ausgegangen wird, dass ein Laboratorium einen LDT entwickelt hat:

- 1) von Grund auf neu (de novo) entwickelte LDTs: Diese Situation trifft zu, wenn ein Laboratorium oder Labornetzwerk für die Gestaltung und Produktion der *Untersuchung* (3.17) verantwortlich ist.
- 2) Aus einer veröffentlichten oder anderen Quelle entwickelte oder modifizierte LDTs: Diese schließen von einem Laboratorium produzierte Tests mit ein, die
 - a) mit der wissenschaftlichen Literatur übereinstimmen,
 - b) aus den Konstruktionsspezifikationen eines von einem anderen Laboratorium hergestellten LDT entwickelt wurden oder
 - c) aus den Konstruktionsspezifikationen einer anderen Quelle entwickelt wurden.
- 3) LDTs, die als Zusammenstellung oder Kombination von handelsüblichen zugelassenen IVD-Medizinprodukten und anderen, Nicht-IVD-Produkten zu einem neuartigen System für in-vitro-diagnostische Zwecke entwickelt wurden.
- 4) LDTs, die für einen anderen Zweck als die vom gewerblichen Hersteller zugewiesene *Zweckbestimmung* (3.22) verwendet werden: *In-vitro-Diagnostika* (3.23) werden zu einem laborentwickelten Test, wenn
 - a) die *Zweckbestimmung* (3.22) sich von der vom gewerblichen Hersteller behaupteten *Zweckbestimmung* (3.22) unterscheidet, zum Beispiel wenn ein „Laborprodukt“ („Nur für Forschungszwecke“-Produkt, „Nur für den Laborgebrauch“-Produkt usw.) von dem Laboratorium für in-vitro-diagnostische Zwecke verwendet wird,
 - b) eine physische Komponente des handelsüblichen *IVD-Medizinprodukts* (3.23) modifiziert, ersetzt oder entfernt wird oder
 - c) der Test nicht in Übereinstimmung mit der Gebrauchsanweisung des Herstellers angewendet wird, einschließlich nach *wesentlichen Änderungen* (3.53) der *Zweckbestimmung* (3.22) des IVD-Medizinprodukts, beispielsweise der Hinzunahme oder Änderung eines oder mehrerer Primärprobenotypen.

3.26

Lebenszyklus

alle Phasen im Leben eines *laborentwickelten Tests* (3.25) (LDT), von der anfänglichen *Durchführbarkeitsbewertung* (3.20) bis zur endgültigen Ausmusterung

[QUELLE: IMDRF GRRP WG/N47 FINAL:2018, 3.24, modifiziert – „Medizinprodukt“ wurde durch „laborentwickelten Tests (LDT)“ ersetzt.]

3.27

Linearität

Linearität eines Messsystems

Fähigkeit (innerhalb eines bestimmten Intervalls) Ergebnisse zu liefern, die direkt proportional zur Konzentration (oder Menge) der *Messgröße* (3.28) in der Probe sind

Anmerkung 1 zum Begriff: Linearität bezieht sich in der Regel auf das Ansprechverhalten des Gesamtsystems (d. h. auf das endgültige analytische Ergebnis und nicht auf die Rohausgabe des Instruments).

Anmerkung 2 zum Begriff: Die Linearität eines Systems wird gemessen, indem verschiedene Konzentrationen einer *Messgröße* (3.28) getestet werden, die über die Formulierung oder relativ zueinander (aber nicht notwendigerweise absolut) bekannt sind.

Anmerkung 3 zum Begriff: Bei einigen Anwendungen dürfen Anwender sich dafür entscheiden, die Linearität anhand einer linearen Gleichung zu verifizieren, die einen Term für den y-Achsenabschnitt einschließt. In diesem weniger restriktiven Fall besteht Linearität in der Fähigkeit eines Testsystems, Ergebnisse zu liefern, die innerhalb eines vorgegebenen Intervalls einer geraden Linie der Form $Y = AX + B$ folgen. Weitere Informationen (z. B. aus einer Vergleichsstudie oder einer *Verifizierung* (3.57) der Kalibrierung) sollten angegeben werden, um prüfen zu können, ob der Term für den y-Achsenabschnitt nahe bei Null liegt.

Anmerkung 4 zum Begriff: Nichtlinearität trägt zum *systematischen Fehler* (3.5) der Messung bei. Es gibt keine einzelne Statistik, die einen annehmbaren Grad der Nichtlinearität darstellen kann.

[QUELLE: ISO 18113-1:2022, 3.2.24]

3.28

Messgröße

zum Messen vorgesehene Größe

Anmerkung 1 zum Begriff: Die Spezifikation einer Messgröße erfordert Kenntnis der Größenart, Beschreibung des Zustands des Phänomens, des Körpers oder der Substanz als Träger der Größe einschließlich aller relevanten Komponenten und beteiligten chemischen Betrachtungseinheiten.

Anmerkung 2 zum Begriff: In der zweiten Ausgabe des VIM und in IEC 60050-300:2001 wird die Messgröße als die „spezielle 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 derart verändern, dass die zu messende Größe möglicherweise von der Messgröße nach der Definition abweicht. In diesem Fall ist eine adäquate Korrektur notwendig.

BEISPIEL 1 Der Potentialunterschied zwischen den Kontakten einer Batterie könnte abnehmen, wenn ein Voltmeter mit erheblichem internem Leitwert zur Durchführung der Messung verwendet wird. Die Potentialdifferenz bei offenem Stromkreis kann aus den inneren Widerständen der Batterie und des Voltmeters berechnet werden.

BEISPIEL 2 Die Länge eines mit der Umgebungstemperatur von 23 °C im Gleichgewicht befindlichen Stahlstabs unterscheidet sich von der Länge bei der spezifizierten Temperatur von 20 °C, welche die Messgröße ist. In diesem Fall ist eine Korrektur notwendig.

Anmerkung 4 zum Begriff: In der Chemie sind „*Analyt*“ (3.1) oder der Name der Substanz oder Verbindung Benennungen, die manchmal für „Messgröße“ verwendet werden. Diese Verwendung ist falsch, da sich diese Benennungen nicht auf Größen beziehen.

[QUELLE: JCGM 200:2012, 2.3, International vocabulary of metrology – Basic and general concepts and associated terms (VIM); 3rd edition; 2008, Version mit kleineren Korrekturen]

3.29

Messgenauigkeit

Genauigkeit der Messung

Genauigkeit

Übereinstimmungsgenauigkeit zwischen einem gemessenen Größenwert und einem wahren Größenwert einer *Messgröße* (3.28)

Anmerkung 1 zum Begriff: Der Begriff „Messgenauigkeit“ ist keine Größe und erhält keinen numerischen Größenwert. Eine Messung gilt als genauer, wenn sie mit einem kleineren Messfehler verbunden ist.

Anmerkung 2 zum Begriff: Die Benennung „Messgenauigkeit“ sollte nicht für die *Richtigkeit der Messung* (3.55) und die Benennung „Messpräzision“ (3.30) nicht für die Messgenauigkeit verwendet werden, die sich jedoch auf diese beiden Konzepte bezieht.

Anmerkung 3 zum Begriff: Die „Messgenauigkeit“ wird manchmal als Genauigkeit der Übereinstimmung zwischen gemessenen Größenwerten verstanden, die einer *Messgröße* (3.28) zugeschrieben werden.

[QUELLE: JCGM 200:2012, 2.13, International vocabulary of metrology – Basic and general concepts and associated terms (VIM); 3rd edition; 2008, Version mit kleineren Korrekturen]

3.30

Messpräzision

Präzision

Übereinstimmungsgenauigkeit zwischen Messanzeigen oder gemessenen Größenwerten, die durch wiederholte Messungen an demselben Objekt oder an ähnlichen Objekten unter festgelegten Bedingungen erhalten wurden

Anmerkung 1 zum Begriff: Messpräzision wird üblicherweise numerisch durch Maße der Ungenauigkeit angegeben, wie Standardabweichung, Varianz oder Variationskoeffizient unter festgelegten Bedingungen der Messung.

Anmerkung 2 zum Begriff: Die festgelegten Bedingungen können z. B. Bedingungen der *Wiederholpräzision* (3.32) der Messung, Bedingungen der *Zwischenpräzision* der Messung oder Bedingungen der *Vergleichpräzision* (3.33) der Messung sein (siehe ISO 5725-5:1998).

Anmerkung 3 zum Begriff: Messpräzision wird verwendet, um die *Wiederholpräzision der Messung* (3.32), *Zwischenpräzision der Messung* und *Vergleichpräzision der Messung* (3.33) festzulegen.

Anmerkung 4 zum Begriff: Wiederholte Messungen bedeuten Messungen, die unbeeinflusst durch eine frühere Messung an derselben oder einer ähnlichen Probe erhalten wurden.

[QUELLE: ISO 18113-1:2022, 3.2.32]

3.31

Messverfahren

detaillierte Beschreibung einer Messung in Übereinstimmung mit einem Messprinzip oder mehreren Messprinzipien und einer vorgegebenen Messmethode, basierend auf einem Messmodell und unter Einbeziehung der Berechnungen zum Erhalt eines Messergebnisses

Anmerkung 1 zum Begriff: Ein Messverfahren wird üblicherweise ausreichend detailliert dokumentiert, um Bedienpersonal in die Lage zu versetzen, eine Messung durchzuführen.

Anmerkung 2 zum Begriff: Ein Messverfahren kann eine Aussage zu einem Richtwert der *Messunsicherheit* (3.34) einschließen.

Anmerkung 3 zum Begriff: Ein Messverfahren wird manchmal auch als Standardverfahrensanweisung, kurz SOP, bezeichnet.

[QUELLE: JCGM 200:2012, 2.6, International vocabulary of metrology – Basic and general concepts and associated terms (VIM); 3rd edition; 2008, Version mit kleineren Korrekturen]

3.32

Wiederholpräzision von Messungen

Wiederholpräzision

Messpräzision (3.30) unter einer Reihe von Bedingungen der Messung, die das gleiche *Messverfahren* (3.31), die gleichen Bedienpersonen, das gleiche Messsystem, die gleichen Arbeitsbedingungen und den gleichen Ort sowie wiederholte Messungen an denselben oder ähnlichen Objekten über einen kurzen Zeitraum einschließen

Anmerkung 1 zum Begriff: In der klinischen Chemie wird die Benennung *Präzision* (3.30) unter Wiederholbedingungen oder *Durchgangspräzision* (3.30) manchmal verwendet, um diesen Begriff zu bezeichnen.

Anmerkung 2 zum Begriff: Bei der Bewertung eines *laborentwickelten Tests* (3.25) (LDT) werden die Bedingungen der Wiederholpräzision im Allgemeinen so ausgewählt, dass sie im Wesentlichen unveränderte Bedingungen („Wiederholbedingungen“ genannt) darstellen, die zur geringsten Veränderlichkeit der Messergebnisse führen. Angaben zur Wiederholpräzision können bei der Fehlersuche nützlich sein.

Anmerkung 3 zum Begriff: Die Wiederholpräzision kann quantitativ in Form der Streuungseigenschaften der Ergebnisse angegeben werden, wie z. B. Wiederholstandardabweichung, Wiederholvarianz und Wiederholvariationskoeffizient. Relevante statistische Benennungen werden in ISO 5725-2:2019 gegeben.

Anmerkung 4 zum Begriff: Angepasst aus: ISO/IEC Guide 99:2007, 2.20 und 2.21.

[QUELLE: ISO 18113-1:2022, 3.2.33, modifiziert – in Anmerkung 2 wurde „von In-vitro-Diagnostika“ durch „eines laborentwickelten Tests (LDT)“ ersetzt.]

3.33

Vergleichpräzision von Messungen

Vergleichpräzision

Messpräzision (3.30) unter Bedingungen der Messung, die verschiedene Orte, Bedienpersonen, Messsysteme sowie wiederholte Messungen an denselben oder ähnlichen Objekten einschließen

Anmerkung 1 zum Begriff: In der klinischen Chemie wird die Benennung *Präzision* (3.30) von Laboratorium zu Laboratorium manchmal verwendet, um diesen Begriff zu bezeichnen.

Anmerkung 2 zum Begriff: Bei der Bewertung eines *laborentwickelten Tests* (3.25) (LDT) werden Bedingungen der Vergleichpräzision im Allgemeinen so ausgewählt, dass sie maximal veränderte Bedingungen („Vergleichbedingungen“ genannt) darstellen, die zur Variabilität bei den Messergebnissen führen und auf die man beim Vergleich der Ergebnisse zwischen unabhängigen Laboratorien treffen würde, wie es bei Vergleichsprogrammen unter verschiedenen Laboratorien der Fall wäre (z. B. Leistungsprüfung, externe Qualitätssicherung oder bei Ringversuchen).

Anmerkung 3 zum Begriff: Die Vergleichpräzision kann quantitativ in Form der Streuungseigenschaften der Ergebnisse angegeben werden, wie z. B. Vergleichstandardabweichung, Vergleichvarianz und Vergleichvariationskoeffizient. Relevante statistische Benennungen werden in ISO 5725-2:2019 gegeben.

Anmerkung 4 zum Begriff: Die verschiedenen Messsysteme können verschiedene *Messverfahren* (3.31) anwenden.

Anmerkung 5 zum Begriff: Die veränderten und unveränderten Bedingungen sollten, so weit wie praktisch möglich, angegeben werden.

Anmerkung 6 zum Begriff: Angepasst aus ISO/IEC Guide 99:2007, 2.24 und 2.25.

[QUELLE: ISO 18113-1:2022, 3.2.34, modifiziert – in Anmerkung 2 wurde „von In-vitro-Diagnostika“ durch „eines laborentwickelten Tests (3.25) (LDT)“ ersetzt.]

3.34

Messunsicherheit

MU

nicht negativer Parameter, der die Streuung der Größenwerte charakterisiert, die einer *Messgröße* (3.28) auf der Grundlage der verwendeten Information zugeschrieben werden

Anmerkung 1 zum Begriff: MU schließt Komponenten ein, die aus systematischen Effekten hervorgehen, beispielsweise Korrekturen der zugeordneten Größenwerte von Messnormalen. Manchmal werden geschätzte systematische Effekte nicht korrigiert, sondern stattdessen werden die zugeordneten MU-Komponenten einbezogen.

Anmerkung 2 zum Begriff: Der Parameter kann z. B. eine als Standard-MU (oder ein festgelegtes Vielfaches davon) bezeichnete Standardabweichung (SD) oder die halbe Breite eines Intervalls mit einer angegebenen Erfassungswahrscheinlichkeit sein.

Anmerkung 3 zum Begriff: MU umfasst im Allgemeinen viele Komponenten. Einige von ihnen können durch eine Beurteilung der Typ-A-Messunsicherheit anhand der statistischen Verteilung der Größenwerte in Messreihen bestimmt und durch SD charakterisiert werden. Die anderen Komponenten, die durch eine Beurteilung der Typ-B-MU bestimmt werden können, können durch Standardabweichungen charakterisiert oder anhand von Wahrscheinlichkeitsdichtefunktionen auf der Grundlage von Erfahrungen oder anderen Informationen beurteilt werden.

Anmerkung 4 zum Begriff: Im Allgemeinen wird für einen vorgegebenen Satz von Informationen angenommen, dass die MU mit einem der *Messgröße* (3.28) zugeordneten, angegebenen Größenwert verbunden ist. Eine Modifizierung dieses Wertes kann unter Umständen zu einer Modifizierung der zugehörigen Unsicherheit führen.

Anmerkung 5 zum Begriff: Alle Messungen weisen *systematische Fehler* (3.5) und Ungenauigkeiten auf. So ergeben beispielsweise Wiederholungsmessungen einer Probe unter Bedingungen der *Wiederholpräzision* (3.32) meist unterschiedliche Werte für dieselbe *Messgröße* (3.28). Da die verschiedenen Werte alle berechtigterweise der gleichen Menge der *Messgröße* (3.28) zugeordnet werden könnten, besteht Unsicherheit darüber, welcher Wert als Wert der *Messgröße* (3.28) angegeben werden sollte.

Anmerkung 6 zum Begriff: Ausgehend von den verfügbaren Daten über die *analytische Leistung* (3.2) eines bestimmten *Messverfahrens* (3.31) liefert eine MU-Schätzung ein Werteintervall, von dem angenommen wird, dass es den tatsächlichen Wert der *Messgröße* (3.28) mit einem bestimmten Vertrauensniveau enthält.

Anmerkung 7 zum Begriff: Die vorliegenden Daten über die *analytische Leistung* (3.2) eines vorgegebenen *Messverfahrens* (3.31) umfassen in der Regel die Unsicherheit der Bezugswerte des Kalibriermittels und die Langzeitungenauigkeit der IQC-Materialien.

Anmerkung 8 zum Begriff: In medizinischen Laboratorien werden die meisten Messungen als Einzelmessungen durchgeführt und gelten als akzeptable Schätzung des Wertes der *Messgröße* (3.28), während das MU-Intervall andere Werte angibt, die ebenfalls möglich sind.

[QUELLE: ISO 15189:2022, 3.19]

3.35

Messintervall

Reihe von Werten gleichartiger Größen, die mit einem vorgegebenen Messgerät oder *Messsystem* bei spezifizierter Unsicherheit des Messgeräts unter festgelegten Bedingungen gemessen werden können

Anmerkung 1 zum Begriff: Das Messintervall, in dem die *Leistungsmerkmale* (3.39) eines *laborentwickelten Tests* (3.25) (LDT) validiert wurden, wird als Messbereich bezeichnet.

Anmerkung 2 zum Begriff: Die Untergrenze eines Messintervalls sollte nicht mit der *Nachweisgrenze* (3.13) verwechselt werden. Zur weiteren Information siehe ISO 18113-1:2022, A.2.8.

Anmerkung 3 zum Begriff: Zu einer Diskussion des Unterschieds zwischen Intervall und Messbereich siehe ISO 18113-1:2022, A.2.11.

Anmerkung 4 zum Begriff: Bei molekulardiagnostischen Untersuchungen kann dies auch mit der *Nachweisgrenze* (3.13) (LoD, en: limit of detection) oder der *Quantifizierungsgrenze* (3.43) (LoQ, en: limit of quantitation) des Tests verbunden sein.

[QUELLE: ISO 18113-1:2022, 3.1.52, modifiziert – in Anmerkung 1 wurde „eines In-vitro-Diagnostikums“ durch „eines laborentwickelten Tests (LDT)“ ersetzt.]

3.36

metrologische Rückführbarkeit

Eigenschaft eines Messergebnisses, wodurch das Ergebnis durch eine dokumentierte ununterbrochene Kette von Kalibrierungen, die jeweils zur *Messunsicherheit* (3.34) beitragen, auf eine Bezugsgröße bezogen werden kann

Anmerkung 1 zum Begriff: Für diese Definition kann eine Referenz eine Definition einer Messeinheit durch deren praktische Umsetzung oder ein *Messverfahren* (3.31), einschließlich der Messeinheit für eine nicht ordinale Größe, oder ein Messnormal sein.

Anmerkung 2 zum Begriff: Die metrologische Rückführbarkeit erfordert eine festgelegte Hierarchie der Kalibrierung.

Anmerkung 3 zum Begriff: Die Spezifikation der Bezugsgröße muss den Zeitpunkt, zu dem die Bezugsgröße beim Festlegen der Kalibrierhierarchie verwendet wurde, zusammen mit allen weiteren relevanten metrologischen Informationen über die Bezugsgröße einschließen, wie z. B. den Zeitpunkt, an dem die erste Kalibrierung in der Kalibrierhierarchie durchgeführt wurde.

Anmerkung 4 zum Begriff: Bei Messungen mit mehr als einer Eingabegröße in das Messmodell sollte jeder einzelne Wert einer Eingabegröße metrologisch rückführbar sein, und die betreffende Hierarchie der Kalibrierung darf eine verzweigte Struktur oder ein Netz bilden. Der erforderliche Aufwand beim Erstellen der metrologischen Rückführbarkeit für jeden Wert einer Eingabegröße sollte ihrem jeweiligen Beitrag zum Messergebnis entsprechen.

Anmerkung 5 zum Begriff: Die metrologische Rückführbarkeit eines Messergebnisses stellt nicht sicher, dass die *Messunsicherheit* (3.34) für einen gegebenen Zweck sachgerecht ist oder dass keine Fehler vorliegen.

Anmerkung 6 zum Begriff: Ein Vergleich zwischen zwei Messnormalen darf als eine Kalibrierung angesehen werden, wenn der Vergleich zum Überprüfen und, sofern erforderlich, zum Korrigieren des Größenwertes und der einem der Messnormale zugeordneten *Messunsicherheit* (3.34) verwendet wird.

Anmerkung 7 zum Begriff: Die ILAC betrachtet eine ununterbrochene metrologische Rückführbarkeitskette auf ein internationales Messnormal oder ein nationales Messnormal, eine dokumentierte *Messunsicherheit* (3.34), ein dokumentiertes *Messverfahren* (3.31), akkreditierte fachliche *Kompetenz* (3.10), die metrologische Rückführbarkeit auf das SI und Kalibrierintervalle als die Elemente zur Bestätigung der metrologischen Rückführbarkeit (siehe ILAC P-10:2002).

Anmerkung 8 zum Begriff: Die abgekürzte Benennung „Rückführbarkeit“ wird manchmal im Sinne von metrologischer Rückführbarkeit wie auch für andere Konzepte verwendet; das sind z. B. Rückführbarkeit von Proben oder Rückführbarkeit von Dokumenten oder Rückführbarkeit von Geräten oder Rückführbarkeit von Materialien, wobei die Vorgeschichte (Spur) eines Gegenstandes gemeint ist. Folglich wird die vollständige Benennung der metrologischen Rückführbarkeit bevorzugt, wenn ein *Risiko* (3.47) für Verwechslungen besteht.

[QUELLE: JCGM 200:2012, 2.41]

3.37

negativer Vorhersagewert

Fähigkeit eines *laborentwickelten Tests* (3.25) (LDT), richtig negative Ergebnisse von falsch-negativen Ergebnissen für ein bestimmtes Attribut in einer bestimmten Population zu trennen

[QUELLE: GHTF SG5/N7/2012, 7.2, modifiziert – „Produkts“ wurde durch „laborentwickelten Tests (LDT)“ ersetzt.]

3.38

Leistung eines laborentwickelten Tests

Leistung eines LDT

Fähigkeit eines laborentwickelten Tests (LDT), seine *Zweckbestimmung* (3.22) wie vom Laboratorium behauptet zu erreichen. Die Leistung eines LDT umfasst die analytische sowie gegebenenfalls die klinische Leistung, die die *Zweckbestimmung* (3.22) des LDT unterstützt

[QUELLE: GHTF/SG5/N6:2012, 4.4, modifiziert – „In-vitro-Diagnostikum“ wurde durch „laborentwickelten Tests (LDT)“ und „Hersteller“ wurde durch „Laboratorium“ ersetzt.]

3.39

Leistungsmerkmal

metrologische Eigenschaft

Kenngroße, die zur Definition der analytischen und/oder *klinischen Leistung eines laborentwickelten Tests (LDT)* (3.8) verwendet wird

BEISPIEL *diagnostische Sensitivität* (3.15), *diagnostische Spezifität* (3.16), Vorhersagewerte, *Messgenauigkeit* (3.29), *Vergleichspräzision* (3.33), *Wiederholpräzision* (3.32), *Haltbarkeit* (3.54), Nachweisgrenzen und Messbereich, frühester klinischer Nachweis im Vergleich zu Referenzprüfungen (Verweisung auf Verordnung 2017/746 der Europäischen Union).

Anmerkung 1 zum Begriff: Es werden üblicherweise Angaben zu mehr als einem Leistungsmerkmal benötigt, um die Eignung eines LDT für die *vorgesehene medizinische Anwendung* zu bewerten.

[QUELLE: ISO 18113-1:2022, 3.1.57, modifiziert – „In-vitro-Diagnostikums“ durch „laborentwickelten Tests (3.25) (LDT)“ ersetzt.]

3.40

Leistungsbewertung eines laborentwickelten Tests

Leistungsbewertung eines LDT

Erfassung, Beurteilung und Analyse von Daten zur Feststellung oder Verifizierung der analytischen sowie ggf. der *klinischen Leistung eines laborentwickelten Tests (LDT)* (3.8)

Anmerkung 1 zum Begriff: Die Leistungsbewertung eines LDT besteht aus dem umfassenden Untersuchungsverfahren, durch den Daten erfasst, analysiert und bewertet werden, um die Leistung des betrachteten LDT für die *vorgesehene Anwendung* (3.22) nachzuweisen, so wie sie während der Gestaltungs- und Entwicklungsphase des Tests etabliert wurde. Die Daten stammen üblicherweise aus Studien zur *Validierung* (3.56) und *Verifizierung* (3.57) oder werden aus Überprüfungen der Literatur, die die Leistung des LDT bestätigen, erhalten. Die Leistungsbewertung schließt Aktivitäten zur Beherrschung des *Risikos* (3.47) (Risikomanagement) mit ein und unterstützt den Nachweis der Konformität des LDT mit den einschlägigen grundsätzlichen Prinzipien der *Sicherheit* (3.50) und Leistung.

Anmerkung 2 zum Begriff: *Validierung* (3.56) und *Verifizierung* (3.57) sind in Gegenstand der Leistungsbewertung.

[QUELLE: IMDRF GRRP WG/N47: 2018, modifiziert – „In-vitro-Diagnostikums“ wurde durch „laborentwickelten Tests (LDT)“ ersetzt und Anmerkung 1 aus GHTF/SG5/N6:2012 wurde nach Anpassung hinzugefügt.]

3.41

Leistungsspezifikationen

Satz von dokumentierten Anforderungen, die durch ein bestimmtes Verfahren der *Untersuchung* (3.17) erfüllt werden müssen

Anmerkung 1 zum Begriff: Bei *Untersuchungen* (3.17) im Labor werden Merkmale der *analytischen Leistung* (3.2) mit Leistungsspezifikationen verglichen, um festzustellen, ob das Verfahren der *Untersuchung* (3.17) eine annehmbare Leistung hat.

Anmerkung 2 zum Begriff: Eine Spezifikation eines *Leistungsmerkmals* (3.39) ist als Leistungsangabe definiert (siehe ISO 18113-1:2022, 3.1.58).

Anmerkung 3 zum Begriff: Relevante Leistungsspezifikationen können sich zum Beispiel auf die Anforderungen an die analytische und *diagnostische Sensitivität* (3.15), an die *analytische Spezifität* (3.4) und die *diagnostische Spezifität* (3.16), an die *Robustheit* (3.49) eines Testsystems sowie auf andere Anforderungen beziehen.

[QUELLE: CLSI Harmonized Terminology Database, Project: MM17, modifiziert – „Verfahren“ wurde durch „Verfahren der Untersuchung (3.17)“ ersetzt, Anmerkung 2 und Anmerkung 3 wurden hinzugefügt.]

3.42

positiver Vorhersagewert

Fähigkeit eines *laborentwickelten Tests* (3.25) (LDT), richtig positive Ergebnisse von falsch-positiven Ergebnissen für ein bestimmtes Attribut in einer bestimmten Population zu trennen

[QUELLE: GHTF SG5/N7/2012, 7.2, modifiziert – „Produkts“ wurde durch „laborentwickelten Tests (LDT)“ ersetzt.]

3.43

Quantifizierungsgrenze

Bestimmungsgrenze (LoQ, en: limit of quantitation)

niedrigster Wert der *Messgröße* (3.28) in einer Probe, der unter angegebenen Bedingungen der Messung mit festgelegter *Messunsicherheit* (3.34) gemessen werden kann

Anmerkung 1 zum Begriff: Wird in den vom Hersteller von In-vitro-Diagnostika bereitgestellten Informationen manchmal als „untere Grenze der Bestimmung“, „untere Grenze der Quantifizierung“ (3.34) oder „untere Grenze der Messung“ bezeichnet. Für Anleitungen siehe ISO 18113-1:2022, A.2.8.

Anmerkung 2 zum Begriff: Von der Verwendung des Begriffs „funktionale Empfindlichkeit“ zur Darstellung dieses Konzepts wird abgeraten. Zur weiteren Information siehe ISO 18113-1:2022, A.2.8.

[Quelle: ISO 18113-1:2022, 3.2.49, modifiziert – Anmerkung 3 wurde entfernt, Anmerkung 1 und Anmerkung 2 wurden durch Ergänzen von „in ISO 18113-1“ geändert.]

3.44

Daten aus der realen Praxis

RWD, en: real-world data

Daten in Bezug auf den Gesundheitszustand des Patienten und/oder die Erbringung von Gesundheitsversorgung, die routinemäßig aus unterschiedlichen Quellen erfasst werden. Daten aus der realen Praxis können aus einer Reihe von Quellen stammen, zum Beispiel aus elektronischen Patientenakten (en: electronic health records, EHRs), Angaben und Abrechnungen, Produkt- und Krankheitsregistern, aus von Patienten bereitgestellten Daten, einschließlich Einstellungen bei häuslicher Anwendung, aus anderen Quellen zusammengetragenen Daten, die Angaben zum Gesundheitszustand enthalten, beispielsweise Mobilgeräten

[QUELLE: U.S. FDA, Real-World Evidence, ONLINE: <https://www.fda.gov/science-research/science-and-research-special-topics/real-world-evidence>; Stand: 20.05.2022, abgerufen am: 23.07.2022]

3.45

Nachweise aus der realen Praxis

RWE, en: real-world evidence

klinische Nachweise in Bezug auf die Nutzung und mögliche Vorteile oder Risiken eines Medizinprodukts, die aus der Analyse von Daten aus der realen Praxis (RWD) abgeleitet werden. Nachweise aus der realen Praxis können durch unterschiedliche Studiendesigns oder Analysen gewonnen werden, einschließlich – ohne darauf beschränkt zu sein – randomisierte Studien, u. a. große einfache Studien, pragmatische Studien und Beobachtungsstudien (prospektive und/oder retrospektive)

[QUELLE: U.S. FDA, Real-World Evidence, ONLINE: <https://www.fda.gov/science-research/science-and-research-special-topics/real-world-evidence>; Stand: 20.05.2022, abgerufen am: 23.07.2022]

3.46

Wiederfindung

messbare Zunahme der Konzentration eines *Analyten* (3.1) in einer Probe, nachdem eine bekannte Menge einer identischen Substanz zugesetzt wurde

Anmerkung 1 zum Begriff: Nicht dotierte und dotierte Serum-Primärproben werden im Test analysiert, und der Anteil des *Analyten* (3.1), der über zuvor vorhandenen Konzentrationen des *Analyten* (3.1) detektiert wird, wird mit der zugesetzten Menge verglichen. Die *Genauigkeit* (3.29) bei der Bestimmung der zugesetzten Menge des *Analyten* (3.1) ist bei einer Wiederfindungsstudie äußerst wichtig. Eine Wiederfindung von 100 % wird als ideal angesehen. Eine alternative Form von Wiederfindungsstudien wird als Verdünnungs-Wiederfindungsanalyse bezeichnet.

[QUELLE: CLSI Harmonized Terminology Database, Project: LA01, I/LA34, I/LA20]

3.47

Risiko

Kombination der Wahrscheinlichkeit des Auftretens eines *Schadens* und des Schweregrades dieses *Schadens*

[QUELLE: ISO 14971:2019, 3.18]

3.48

Risikobeherrschungsmaßnahme

Prozess, in dem Entscheidungen getroffen und Maßnahmen implementiert werden, durch die Risiken auf festgelegte Bereiche verringert oder auf diesen gehalten werden

[QUELLE: ISO 14971:2019, 3.2.1]

3.49

Robustheit

Merkmal eines laborentwickelten Tests, das sich auf den Grad der Verträglichkeit und die Unabhängigkeit der Leistung seiner wesentlichen Elemente von der Variabilität beim Bedienpersonal, von Abweichungen in den Eigenschaften der einzelnen Bestandteile, Umgebungsbedingungen oder vom Protokoll bezieht

[QUELLE: CLSI Harmonized Terminology Database, Project: I/LA28]

3.50

Sicherheit

Freiheit von unvermeidbaren *Risiken* (3.47)

[QUELLE: ISO 14971:2019, 3.26]

3.51

wissenschaftliche Validität

Zusammenhang eines *Analyten* (3.1) mit einer Erkrankung oder einem physiologischen Zustand

Anmerkung 1 zum Begriff: Wissenschaftliche Validität wird häufig anhand der Forschung festgestellt und stützt sich auf Studien, bei denen der *Analyt* (3.1) auf mögliche klinische Anwendungen evaluiert wird. Literaturrecherchen und gegebenenfalls Durchführbarkeits- und/oder wissenschaftliche Validitätsstudien, die vom Laboratorium durchgeführt werden, tragen dazu bei, die mögliche wissenschaftliche Validität zu etablieren.

Anmerkung 2 zum Begriff: Da sich die wissenschaftlichen und medizinischen Kenntnisse weiterentwickeln, könnte sich die ursprünglich etablierte wissenschaftliche Validität ändern und/oder während des *Lebenszyklus* (3.26) des *laborentwickelten Tests* (3.25) (LDT) erweitern.

Anmerkung 3 zum Begriff: Der klinische Nachweis eines LDT umfasst drei Elemente: wissenschaftliche Validität, *analytische Leistung* (3.2) und *klinische Leistung* (3.8).

[QUELLE: Angepasst aus GHTF/SG5/N6:2012]

3.52

Haltbarkeitsdauer

Zeitspanne bis zum *Verfallsdatum* (3.19), während der ein *laborentwickelter Test* (3.25) (LDT) seine *Haltbarkeit* (3.54) unter den vom Laboratorium festgelegten Lagerungsbedingungen beibehält

Anmerkung 1 zum Begriff: *Haltbarkeit* (3.54) und *Verfallsdatum* (3.19) sind verwandte Konzepte.

[QUELLE: ISO 18133-1:2022, 3.1.82, modifiziert – „In-vitro-Reagenz“ wurde durch „laborentwickelter Test (LDT)“ ersetzt, „in seiner Originalverpackung“ wurde entfernt, „Hersteller“ wurde durch „Laboratorium“ ersetzt.]

3.53

wesentliche Änderung

Änderung, von der berechtigterweise angenommen werden könnte, die Qualität, *Sicherheit* (3.50) oder *Leistungsmerkmale* (3.39) eines *laborentwickelten Tests* (3.25) (LDT) hinsichtlich seiner *Zweckbestimmung* (3.22) zu beeinträchtigen

Eine wesentliche Änderung umfasst eine oder mehrere der folgenden Änderungen:

- die *Zweckbestimmung* (3.22) des LDT, einschließlich einer neuen oder erweiterten Anwendung, eine Hinzunahme oder Entfernung einer Kontraindikation für den LDT sowie eine Änderung der verwendeten Zeitspanne, um sein *Verfallsdatum* (3.19) zu etablieren, eine Hinzunahme oder Änderung von Primärprobentyp(en), eine Änderung der Art des Tests, z. B. von einem Screening-Test zu einem bestätigenden Test oder von einem qualitativen zu einem quantitativen Test;
- den Herstellungsprozess, die Einrichtung oder die Ausrüstung;
- die Qualitätskontrollverfahren bei der Herstellung, einschließlich der angewendeten Methoden, Tests oder Verfahren, um die Qualität, Reinheit und Sterilität des LDT oder der bei seiner Herstellung verwendeten Materialien zu kontrollieren;
- die Gestaltung des Tests, einschließlich seiner *Leistungsmerkmale* (3.39), Funktionsprinzipien und Spezifikationen der Materialien, Energiequelle, Software oder Zubehörteile.

[QUELLE: Health Canada — Guidance Document for the Interpretation of Significant Change; Medical Device Coordination Group Document MDCG 2022: Guidance on significant changes regarding the transitional provision under Article 110(3) of the IVDR, Mai 2022]

3.54

Haltbarkeit

Fähigkeit eines *laborentwickelten Tests* (3.25) (LDT), seine *Leistungsmerkmale* (3.39) innerhalb der vom Laboratorium festgelegten Grenzen aufrechtzuerhalten

Anmerkung 1 zum Begriff: *Haltbarkeit* gilt für:

- LDT-Reagenzien, Kalibriermittel und Kontrollmaterialien bei Lagerung, Transport und Anwendung unter den vom Laboratorium festgelegten Bedingungen;
- rekonstituierte lyophilisierte Materialien, Arbeitslösungen und Materialien nach Entnahme aus verschlossenen Behältern, wenn diese nach den Verfahrensanweisungen des Laboratoriums vorbereitet, verwendet und gelagert werden;
- Messgeräte oder Messsysteme nach der Kalibrierung.

Anmerkung 2 zum Begriff: Die *Haltbarkeit* eines IVD-Reagenz oder -Messsystems wird üblicherweise zeitbezogen quantifiziert

- als Dauer eines Zeitintervalls, in dem sich eine *metrologische Eigenschaft* (3.39) in einem angegebenen Umfang verändert, oder