

---

# *Geregistreeerde Belgische norm*

## **NBN EN ISO 17511**

1e uitg., oktober 2003

**Normklasse: S 30**

---

### **In vitro diagnostische medische apparatuur - Meting van grootheden in biologische monsters - Metrologische herleidbaarheid van waarden toegewezen aan kalibratiemiddelen en controlematerialen (ISO 17511:2003)**

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 17511:2003)

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

---

#### **Toelating tot publicatie: 30 september 2003**

Deze Europese norm EN ISO 17511: 2003 heeft de status van een Belgische norm.

Deze Europese norm bestaat in drie officiële versies (Duits, Engels, Frans).



**Belgisch instituut voor normalisatie (BIN)**, vereniging zonder winstoogmerk  
Brabançonnelaan 29 - 1000 BRUSSEL - telefoon: 02 738 01 12 - fax: 02 733 42 64  
e-mail: [info@bin.be](mailto:info@bin.be) - BIN Online: [www.bin.be](http://www.bin.be) - prk. 000-0063310-66

***norme belge  
enregistrée***

**NBN EN ISO 17511**

1e éd., octobre 2003

**Indice de classement: S 30**

---

**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 17511:2003)**

In vitro diagnostische medische apparatuur - Meting van grootheden in biologische monsters - Metrologische herleidbaarheid van waarden toegewezen aan kalibratiemiddelen en controlematerialen (ISO 17511:2003)

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

---

**Autorisation de publication: 30 septembre 2003**

La présente norme européenne EN ISO 17511: 2003 a le statut d'une norme belge.

La présente norme européenne existe en trois versions officielles (allemand, anglais, français).



**Institut belge de normalisation (IBN)**, association sans but lucratif

avenue de la Brabançonne 29 - 1000 BRUXELLES - téléphone: 02 738 01 12 - fax: 02 733 42 64  
e-mail: info@ibn.be - IBN Online: www.ibn.be - CCP. 000-0063310-66

ICS 07.100.10

Deutsche Fassung

In-vitro-Diagnostika - Messung von Größen in Proben  
biologischen Ursprungs - Metrologische Rückführbarkeit von  
Werten, die Kalibriermaterialien und Kontrollmaterialien  
zugeordnet sind (ISO 17511:2003)

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

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  
17511:2003)

Diese Europäische Norm wurde vom CEN am 11. März 2003 angenommen.

Die CEN-Mitglieder sind gehalten, die CEN/CENELEC-Geschäftsordnung zu erfüllen, in der die Bedingungen festgelegt sind, unter denen dieser Europäischen Norm ohne jede Änderung der Status einer nationalen Norm zu geben ist. Auf dem letzten Stand befindliche Listen dieser nationalen Normen mit ihren bibliographischen Angaben sind beim Management-Zentrum oder bei jedem CEN-Mitglied auf Anfrage erhältlich.

Diese Europäische Norm besteht in drei offiziellen Fassungen (Deutsch, Englisch, Französisch). Eine Fassung in einer anderen Sprache, die von einem CEN-Mitglied in eigener Verantwortung durch Übersetzung in seine Landessprache gemacht und dem Management-Zentrum mitgeteilt worden ist, hat den gleichen Status wie die offiziellen Fassungen.

CEN-Mitglieder sind die nationalen Normungsinstitute von Belgien, Dänemark, Deutschland, Finnland, Frankreich, Griechenland, Irland, Island, Italien, Luxemburg, Malta, Niederlande, Norwegen, Österreich, Portugal, Schweden, Schweiz, der Slowakei, Spanien, der Tschechischen Republik, Ungarn und dem Vereinigten Königreich.



EUROPÄISCHES KOMITEE FÜR NORMUNG  
EUROPEAN COMMITTEE FOR STANDARDIZATION  
COMITÉ EUROPÉEN DE NORMALISATION

Management-Zentrum: rue de Stassart, 36 B-1050 Brüssel

# Inhalt

	Seite
<b>Vorwort</b> .....	<b>3</b>
<b>Einleitung</b> .....	<b>4</b>
<b>1 Anwendungsbereich</b> .....	<b>6</b>
<b>2 Normative Verweisungen</b> .....	<b>6</b>
<b>3 Begriffe</b> .....	<b>7</b>
<b>4 Metrologische Rückführbarkeitskette und Kalibrierhierarchie</b> .....	<b>13</b>
<b>4.1 Grundlagen</b> .....	<b>13</b>
<b>4.2 Struktur und Nomenklatur</b> .....	<b>14</b>
<b>4.3 Überlegungen zur Etablierung der metrologischen Rückführbarkeit</b> .....	<b>19</b>
<b>4.4 Funktionen der Referenzmaterialien</b> .....	<b>20</b>
<b>5 Kalibrier-Übertragungsprotokolle</b> .....	<b>21</b>
<b>5.1 Verfügbarkeit und Struktur</b> .....	<b>21</b>
<b>5.2 Fälle mit einem primären Referenzmessverfahren und einem oder mehreren primären Kalibratoren, die eine metrologische Rückführbarkeit auf das SI ergeben</b> .....	<b>21</b>
<b>5.3 Fälle mit einem international vereinbarten (aber nicht primärem) Referenzverfahren und einem oder mehreren international vereinbarten Kalibratoren ohne metrologische Rückführbarkeit auf das SI</b> .....	<b>23</b>
<b>5.4 Fälle mit einem international vereinbarten (aber nicht primärem) Referenzverfahren, aber ohne international vereinbarten Kalibrator und ohne metrologische Rückführbarkeit auf das SI</b> .....	<b>24</b>
<b>5.5 Fälle mit einem international vereinbarten (aber nicht primärem) Kalibrator, aber ohne international vereinbartes Referenzmessverfahren und ohne metrologische Rückführbarkeit auf das SI</b> .....	<b>25</b>
<b>5.6 Fälle mit dem ausgewählten Messverfahren des Herstellers, aber ohne ein international vereinbartes Referenzmessverfahren, ohne einen international vereinbarten Kalibrator und ohne metrologische Rückführbarkeit auf das SI</b> .....	<b>26</b>
<b>5.7 Richtigkeitskontrollmaterialien</b> .....	<b>27</b>
<b>6 Angabe der Messunsicherheit</b> .....	<b>28</b>
<b>7 Validierung einer metrologisch rückführbaren Kalibrierung</b> .....	<b>28</b>
<b>8 Angaben zur metrologischen Rückführbarkeit in der Gebrauchsanweisung für In-vitro-Diagnostika</b> .....	<b>30</b>
<b>Anhang ZA (informativ) Abschnitte in dieser Europäischen Norm, die grundlegende Anforderungen oder andere Vorgaben von EU-Richtlinien betreffen</b> .....	<b>31</b>
<b>Literaturhinweise</b> .....	<b>32</b>

## Vorwort

Dieses Dokument EN ISO 17511:2003 wurde vom Technischen Komitee CEN/TC 140 „In-vitro-Diagnostika“, dessen Sekretariat vom DIN gehalten wird, in Zusammenarbeit mit dem Technischen Komitee ISO/TC 212 „Clinical laboratory testing and in vitro diagnostic test systems“ erarbeitet.

Diese Europäische Norm muss den Status einer nationalen Norm erhalten, entweder durch Veröffentlichung eines identischen Textes oder durch Anerkennung bis Februar 2004, und etwaige entgegenstehende nationale Normen müssen bis Februar 2004 zurückgezogen werden.

Dieses Dokument wurde unter einem Mandat erarbeitet, das die Europäische Kommission und die Europäische Freihandelszone dem CEN erteilt haben, und unterstützt grundlegende Anforderungen der EU-Richtlinien.

Zum Zusammenhang mit EU-Richtlinien siehe informativen Anhang ZA, der Bestandteil dieses Dokumentes ist.

Die International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (IFCC), die European Confederation of Laboratory Medicine (ECLM) und die European Diagnostic Manufacturers Association (EDMA) haben zur Erstellung dieses Dokumentes beigetragen.

Diese Norm enthält Literaturhinweise.

Entsprechend der CEN/CENELEC-Geschäftsordnung sind die nationalen Normungsinstitute der folgenden Länder gehalten, diese Europäische Norm zu übernehmen: Belgien, Dänemark, Deutschland, Finnland, Frankreich, Griechenland, Irland, Island, Italien, Luxemburg, Malta, Niederlande, Norwegen, Österreich, Portugal, Schweden, Schweiz, Slowakei, Spanien, Tschechische Republik, Ungarn und Vereinigtes Königreich.

### Anerkennungsnotiz

Der Text von ISO 17511:2003 wurde vom CEN als EN ISO 17511:2003 ohne irgendeine Abänderung genehmigt.

## Einleitung

Zur Bestimmung von messbaren Größen in der Laboratoriumsmedizin ist es unabdingbar, dass die Größe hinreichend definiert ist und dass die den Ärzten oder anderen Mitarbeitern des Gesundheitswesens und Patienten übermittelten Ergebnisse hinreichend genau (richtig und präzise) sind, um eine korrekte medizinische Beurteilung und eine Vergleichbarkeit über Zeit und Raum sicherzustellen.

**ANMERKUNG** In dieser Europäischen Norm umfasst der Begriff „accuracy“ (siehe 3.1) sowohl die „Richtigkeit der Messung“ (siehe 3.33) als auch die „Präzision der Messung“ (siehe 3.23), während in der EU-Richtlinie 98/79/EG über In-vitro-Diagnostika der Begriff „accuracy“ „Richtigkeit“ bedeutet.

Eine „korrekte medizinische Beurteilung“ erfordert mehr als die metrologischen (analytischen) Gesichtspunkte der Rückführbarkeitskette. Weil die Messergebnisse schließlich von den Ärzten zum Nutzen der Patienten eingesetzt werden, sollte der Arzt Informationen zu einer Anzahl von weiteren Gesichtspunkten sammeln, wie z. B. über die Präanalytik und Postanalytik, die diagnostische Empfindlichkeit und diagnostische Spezifität und die entsprechenden Referenzbereiche. Die vorliegende Europäische Norm behandelt nur die analytischen Gesichtspunkte von Messungen in der Laboratoriumsmedizin (siehe auch 1e)).

Die Bestimmung von messbaren Größen in Proben biologischen Ursprungs erfordert Referenzmesssysteme, einschließlich:

- der Definition des Analyten in der Probe biologischen Ursprungs unter Berücksichtigung der vorgesehenen medizinischen Anwendung der Messergebnisse;
- eines Referenzmessverfahrens für die ausgewählte Größe in Proben menschlichen Ursprungs;
- geeigneter Referenzmaterialien für die ausgewählte Größe, z. B. primäre Kalibratoren und sekundäre matrixhaltige Kalibratoren, die kommutabel sind.

Die Richtigkeit der Messung eines einer bestimmten Größe eines Kalibrators oder eines Richtigkeitskontrollmaterials zugeordneten Wertes hängt von der metrologischen Rückführbarkeit des Wertes durch eine ununterbrochene Kette von Messverfahren im Wechsel mit Normalen (Kalibratoren) ab, deren Messunsicherheiten gewöhnlich in aufsteigender Folge abnehmen (siehe Bild 1). Die Unsicherheit des einem bestimmten Kalibrator oder Richtigkeitskontrollmaterial zugeordneten Wertes hängt von der festgelegten metrologischen Rückführbarkeitskette und der kombinierten Unsicherheit ihrer Glieder ab.

Idealerweise endet die metrologische Rückführbarkeitskette mit der entsprechenden festgelegten SI-Einheit (Système International d'Unités), jedoch hängt die Auswahl der Schritte und die Ebene, bis zu der ein bestimmter Wert metrologisch rückführbar ist, von der Verfügbarkeit von Messverfahren und Kalibratoren höherer Ordnung ab. Derzeit endet in vielen Fällen die metrologische Rückführbarkeit beim ausgewählten Messverfahren des Herstellers oder beim Arbeitskalibrator des Herstellers. In solchen Fällen wird die Richtigkeit bis auf diese Ebene der Kalibrierhierarchie rückgeführt, bis ein international vereinbartes Referenzmessverfahren und/oder ein Kalibrator zur Verfügung steht.

Das Ziel der gewählten metrologisch rückführbaren Kalibrierung ist es, den Grad der Richtigkeit eines Referenzmaterials und/oder eines Referenzmessverfahrens auf ein Verfahren niedrigerer metrologischer Ordnung, z. B. ein Routineverfahren, zu übertragen. Die metrologische Rückführbarkeit der Kalibrierung erfordert, dass das Referenzmessverfahren und das Routinemessverfahren dieselbe messbare Größe anhand eines Analyten mit den gleichen relevanten Merkmalen messen.

In diesem Zusammenhang ist es wichtig, sich dessen bewusst zu sein, dass unterschiedliche Verfahren, die vorgeben, die gleiche Größe zu messen, in Wirklichkeit unterschiedliche Ergebnisse liefern können, wenn sie auf eine bestimmte Probe oder ein bestimmtes Referenzmaterial angewandt werden. Dies kann beispielsweise auftreten, wenn zwei oder mehr immunologische Verfahren, die vorgeben, die Konzentration eines Hormons wie z. B. Thyreotropin (Thyeroidea stimulierendes Hormon, TSH) zu messen, auf ein Referenzmaterial des Hormons angewandt werden, da die jeweiligen Reagenzien im Probenmaterial Bereiche mit unterschiedlichen Epitopen erkennen und mit diesen in unterschiedlichem Ausmaß reagieren, was zu Ergebnissen für unterschiedliche, wenn auch verwandte Größen führt.

Die Laboratoriumsmedizin liefert routinemäßig Ergebnisse für 400 bis 700 verschiedene messbare Größen. Bei den meisten endet die metrologische Rückführbarkeit des einem Produktkalibrator zugeordneten Wertes bereits nach dem Erreichen der nächsthöheren metrologischen Stufe bei Einsatz eines (Referenz-) Messverfahrens oder nach zwei Stufen bei Einsatz eines (Referenz-) Messverfahrens und eines (Referenz-) Kalibrators. Die Ursache dafür ist, dass viele solcher Größen aus Mischungen verschiedener Molekülarten zusammengesetzt sind (z. B. Glykoproteine), die zwar bei dem gleichen klinischen Erscheinungsbild auftreten, jedoch unterschiedliche Strukturen und Molekülmassen besitzen und in wechselnden Anteilen vorliegen.

Je nach der metrologischen Rückführbarkeit auf das SI und der Verfügbarkeit von Messverfahren und Kalibratoren der verschiedenen metrologischen Ebenen, kann die metrologische Rückführbarkeitskette auf einer der folgenden fünf metrologischen Ebenen enden:

a) Größen, deren Messergebnisse metrologisch auf das SI rückführbar sind.

Ein primäres Referenzmessverfahren und ein oder mehrere (als Kalibratoren verwendete) (zertifizierte) primäre Referenzmaterialien stehen zur Verfügung. Diese Ebene existiert für etwa 25 bis 30 verschiedene Größen mit gut definierten Bestandteilen, z. B. einige Elektrolyte, Metaboliten, Steroidhormone und einige Schilddrüsenhormone. Diese Größen umfassen einen großen Anteil der von medizinischen Laboratorien zur Verfügung gestellten Routineergebnisse (siehe 4.2.2., 5.2, Bilder 1 und 2).

b) Größen, deren Messergebnisse metrologisch nicht auf das SI rückführbar sind.

- 1) Ein international vereinbartes Referenzmessverfahren (siehe 3.12) (das jedoch nicht als primäres Referenzmessverfahren bezeichnet werden kann) und ein oder mehrere international vereinbarte Kalibriermaterialien (siehe 3.11) mit Werten, die durch dieses Verfahren zugeordnet wurden, sind verfügbar. Diese Bedingungen gelten für Größen mit Bestandteilen wie z. B. HbA<sub>1c</sub> (siehe 5.3 und Bild 3).
- 2) Ein international vereinbartes Referenzmessverfahren steht zur Verfügung, jedoch keine international vereinbarten Kalibriermaterialien. Diese Bedingungen gelten für etwa 30 verschiedene Größen mit Bestandteilen wie z. B. Gerinnungsfaktoren (siehe 5.4 und Bild 4).
- 3) Ein oder mehrere (als Kalibratoren verwendete) international vereinbarte Kalibriermaterialien stehen mit einem Protokoll zur Wertezuordnung zur Verfügung, jedoch kein international vereinbartes Referenzmessverfahren. Diese Bedingungen gelten für über 300 verschiedene Größen, beispielsweise für die auf die Internationalen Standards der Weltgesundheitsorganisation (WHO) bezogenen Größen wie z. B. Proteohormone, einige Antikörper und Tumormarker (siehe 5.5 und Bild 5).
- 4) Weder ein Referenzmessverfahren noch Referenzmaterialien zur Kalibrierung stehen zur Verfügung. Der Hersteller kann zur Zuordnung der Werte für seinen Produktkalibrator ein oder mehrere hausinterne Messverfahren und Kalibratoren festlegen. Diese Bedingungen gelten für etwa 300 verschiedene Größen mit Bestandteilen wie Tumormarkern und Antikörpern (siehe 5.6 und Bild 6).

Es werden die Grundsätze der jeweiligen Übertragungsprotokolle (Kalibrierhierarchien) unter Berücksichtigung der Festlegungen in EN 12286 über die Darstellung von Referenzmessverfahren und in EN 12287 über die Beschreibung von Referenzmaterialien dargelegt.

Es ist das Ziel der Metrologie in der Laboratoriumsmedizin, durch Bereitstellung von Referenzmessverfahren und von auf internationaler Übereinkunft beruhenden Referenzmaterialien die metrologische Rückführbarkeit der Ergebnisse von den unter b2), b3) und b4) beschriebenen Bedingungen auf die unter b1) beschriebenen Bedingungen zu verbessern.

Die besonderen Probleme der metrologischen Rückführbarkeit von Werten der katalytischen Konzentration von Enzymen werden in EN ISO 18153 behandelt.

## 1 Anwendungsbereich

Diese Europäische Norm legt fest, wie die metrologische Rückführbarkeit von Werten sichergestellt wird, die Kalibratoren und Kontrollmaterialien zugeordnet sind, die für die Etablierung der Richtigkeit einer Messung und deren Verifizierung vorgesehen sind. Kalibratoren und Kontrollmaterialien sind solche Materialien, die von den Herstellern als Teil von In-vitro-Diagnostika oder zum Gebrauch mit diesen geliefert werden.

In den Anwendungsbereich dieser Europäischen Norm fallen Proben zur externen Qualitätskontrolle (Ringversuch) mit nachgewiesener Kommutabilität, deren Werte mit international akzeptierten Referenzmesssystemen oder international vereinbarten Referenzmesssystemen zugeordnet wurden.

Diese Europäische Norm gilt nicht für

- a) Kontrollmaterialien, die keinen Sollwert besitzen und die nur dazu dienen, die Präzision eines Messverfahrens, entweder dessen Wiederholpräzision oder dessen Vergleichpräzision, zu erfassen (Präzisionskontrollmaterialien);
- b) Kontrollmaterialien, die für die Qualitätskontrolle innerhalb eines Laboratoriums vorgesehen sind und mit Bereichen von als akzeptabel anzusehenden Werten geliefert werden, wobei jeder Bereich in Abstimmung zwischen verschiedenen Laboratorien für ein festgelegtes Messverfahren und mit Grenzwerten, die nicht metrologisch rückführbar sind, erhalten wurde;
- c) eine Korrelation zwischen den Ergebnissen zweier Messverfahren der gleichen metrologischen Ebene, mit denen die gleiche Größe gemessen wird, da eine derartige „horizontale“ Korrelation keine metrologische Rückführbarkeit liefert;
- d) eine aus der Korrelation zwischen den Ergebnissen zweier Messverfahren unterschiedlicher metrologischer Ebenen hergeleitete Kalibrierung, jedoch mit Größen, die Analyte unterschiedlicher Charakteristika aufweisen;
- e) die metrologische Rückführbarkeit von Routineergebnissen auf den Produktkalibrator und deren Beziehungen zu einer medizinischen Entscheidungsgrenze;
- f) Eigenschaften, die Nominalskalen betreffen, d. h. solche, die sich nicht durch eine quantitative Größe ausdrücken lassen (z. B. die Identifizierung von Blutzellen).

## 2 Normative Verweisungen

Diese Europäische Norm enthält durch datierte oder undatierte Verweisungen Festlegungen aus anderen Publikationen. Diese normativen Verweisungen sind an den jeweiligen Stellen im Text zitiert, und die Publikationen sind nachstehend aufgeführt. Bei datierten Verweisungen gehören spätere Änderungen oder Überarbeitungen nur zu dieser Europäischen Norm, falls sie durch Änderung oder Überarbeitung eingearbeitet sind. Bei undatierten Verweisungen gilt die letzte Ausgabe der in Bezug genommenen Publikation (einschließlich Änderungen).

EN 375:2001, *Bereitstellung von Informationen durch den Hersteller von Reagenzien für in-vitro-diagnostische Untersuchungen zum Gebrauch durch Fachpersonal.*

*International vocabulary of basic and general terms in metrology*, 2<sup>nd</sup> edition, ISO, Geneva, 1993<sup>1)2)</sup>

ISO Guide 35:1989, *Certification of reference materials — General and statistical principles.*

- 
- 1) Diese Monographie wurde gleichzeitig in Englisch und Französisch von einer gemeinsamen Arbeitsgruppe erarbeitet, in der Mitarbeiter der folgenden Organisationen vertreten waren: BIPM: International Bureau of Weights and Measurements, IEC: International Electrotechnical Commission, IFCC: International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine, ISO: International Organization for Standardization, IUPAC: International Union of Pure and Applied Chemistry, IUPAP: International Union of Pure and Applied Physics, OIML: International Organization of Legal Metrology
  - 2) In dieser Norm wird die Abkürzung VIM: 1993 verwendet.