

	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 EN ISO 18153
--	---	-----------------------------------

ICS 11.100

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 (ISO 18153:2003); German version EN ISO 18153:2003

Dispositifs médicaux de diagnostic in vitro — Mesurage des grandeurs dans des échantillons d'origine biologique — Traçabilité métrologique des valeurs de concentration catalytique des enzymes attribuées aux agents d'étalonnage et aux matériaux de contrôle (ISO 18153:2003);
Version allemande EN ISO 18153:2003

Die Europäische Norm EN ISO 18153:2003 hat den Status einer Deutschen Norm.

Nationales Vorwort

Die Europäische Norm EN ISO 18153:2003 wurde vom Technischen Komitee CEN/TC 140 „In-vitro-Diagnostika“ in Zusammenarbeit mit dem Technischen Komitee ISO/TC 212 „Clinical laboratory testing and in vitro diagnostic test systems“ unter wesentlicher Beteiligung deutscher Experten erarbeitet. Im DIN Deutsches Institut für Normung e. V. war hierfür der Normenausschuss Medizin (NAMed), Arbeitsausschuss C 2 „Referenzsysteme“, zuständig.

Diese Norm unterstützt grundlegende Anforderungen der Richtlinie 98/79/EG des Europäischen Parlaments und des Rates vom 27. Oktober 1998 über In-vitro-Diagnostika, die durch Einarbeitung in das Gesetz über Medizinprodukte (Medizinproduktegesetz – MPG) in deutsches Recht umgesetzt ist.

Für die im Abschnitt 2 zitierten Publikationen

- International Vocabulary of Basic and General Terms in Metrology (VIM)
- Guide to the Expression of Uncertainty in Measurement (GUM)

wird im Folgenden auf die entsprechenden deutschen Publikationen hingewiesen.

- Internationales Wörterbuch der Metrologie, 2. Auflage, 1994, Beuth Verlag GmbH, Berlin, Wien, Zürich
- Leitfaden zur Angabe der Unsicherheit beim Messen, 1. Auflage, 1995, Beuth Verlag GmbH, Berlin, Wien, Zürich

Fortsetzung 16 Seiten EN

Normenausschuss Medizin (NAMed) im DIN Deutsches Institut für Normung e. V.

— Leerseite —

Deutsche Fassung

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)

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 (ISO 18153:2003)

Dispositifs médicaux de diagnostic in vitro - Mesurage des
grandeurs dans des échantillons d'origine biologique -
Traçabilité métrologique des valeurs de concentration
catalytique des enzymes attribuées aux agents
d'étalonnage et aux matériaux de contrôle
(ISO 18153:2003)

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
Vorwort	2
Einleitung.....	3
1 Anwendungsbereich.....	5
2 Normative Verweisungen	5
3 Begriffe	6
4 Metrologische Rückführbarkeitskette und Kalibrierhierarchie.....	7
4.1 Grundlagen.....	7
4.2 Struktur	9
5 Validierung einer metrologisch rückführbaren Kalibrierung	11
5.1 Grundlagen.....	11
5.2 Analytische Spezifität der Messverfahren	11
5.3 Kommutabilität der Kalibratoren.....	11
5.4 Kommutabilität von Kontrollmaterialien	12
Anhang A (informativ) Verzeichnis der primären Referenzmessverfahren der IFCC	13
Anhang B (informativ) Verzeichnis der zertifizierten Referenzmaterialien (ZRM)	14
Anhang ZA (informativ) Abschnitte in dieser Europäischen Norm, die grundlegende Anforderungen oder andere Vorgaben von EU-Richtlinien betreffen.....	15
Literaturhinweise	16

Vorwort

Dieses Dokument EN ISO 18153:2003 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 sich an der Erstellung dieser Norm beteiligt.

Diese Norm enthält Literaturhinweise.

Die Anhänge A und B dienen nur zur Information.

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.

Einleitung

Die Richtlinie 98/79/EG über In-vitro-Diagnostika verlangt, dass die metrologische Rückführbarkeit der für Kalibratoren und Kontrollmaterialien zugeordneten Werte durch verfügbare Referenzmaterialien und Referenzmessverfahren höherer Ordnung sichergestellt wird. Dieser Konzeption folgend wurde EN ISO 17511 über „Rückführbarkeit“ erarbeitet, welche die hierarchische Ordnung der Messverfahren und Kalibriermaterialien beschreibt. Die in dieser Norm enthaltenen allgemeinen Regeln gelten auch für Größen, die die Messung von katalytischen Aktivitäten beinhalten. Wenn immer dies möglich ist, sollte die metrologische Rückführbarkeit auf eine SI-Einheit nachgewiesen werden, die die oberste Ebene der Kalibrierhierarchie darstellt.

Für die Bestimmung der katalytischen Aktivitätskonzentration von Enzymen (nachfolgend 'katalytische Konzentration' genannt) wird in der vorliegenden Norm eine Hierarchie von Kalibratoren und Messverfahren beschrieben. Bei Enzymmessungen stellt die abgeleitete kohärente SI-Einheit „Mol je Sekunde und je Kubikmeter“, die von der General Conference on Weights and Measures die besondere Bezeichnung „Katal je Kubikmeter“ erhielt, die oberste Ebene der Hierarchie dar, gefolgt von einem primären Referenzmessverfahren, auf das Messverfahren, Kalibratoren und Kontrollmaterialien niedriger Ordnung, wenn immer dies möglich ist, rückgeführt werden sollten.

Für diagnostische Zwecke können Enzyme im Blut oder anderen Flüssigkeiten biologischen Ursprungs als katalytische Konzentrationen bestimmt werden. Das analytische Prinzip der Messung der katalytischen Umwandlungsrate eines Substrats hat bedeutende Vorteile wie geringer Zeitaufwand für die Bestimmung, niedrige Nachweisgrenze, hohe analytische Spezifität und geringe Kosten. Die Ergebnisse der katalytischen Konzentrationsmessungen sind nur dann vergleichbar, wenn die Enzymaktivitäten unter den gleichen Bedingungen bestimmt werden. Daher reicht es nicht aus, eine enzymatische Messgröße nur durch die Größenart (z. B. katalytische Konzentration), den Namen des Enzyms und des Systems zu beschreiben. Es werden außerdem Angaben zum festgelegten Messverfahren und ganz besonders über die Indikatorsubstanz bei der gemessenen Reaktion benötigt. Auf der obersten Ebene der Kalibrierhierarchie sollte ein international vereinbartes Messverfahren stehen, z. B. „Bestimmung der katalytischen Konzentration von Creatinkinase gemessen als Umwandlungsrate von NADH nach dem IFCC-Referenzmessverfahren“.

Somit stellt das primäre Referenzmessverfahren einen unerlässlichen Bestandteil der Beschreibung einer Messgröße dar, dessen Vorgaben in allen Einzelheiten einzuhalten sind, wie z. B.

- die Art des Substrats (wo die Spezifität des Enzyms es erlaubt, dass dieses variiert werden kann) und dessen Konzentration,
- die Aktivatoren und deren Konzentrationen,
- die Richtung der katalysierten Reaktion,
- die Indikatorsubstanz,
- das Puffersystem und der pH-Wert,
- die Temperatur,
- die Vorinkubationszeit,
- das zum Starten der Reaktion verwendete Material,
- die Verzögerungszeit,
- die Reaktionszeit.

Der Nachteil der Verfahrensabhängigkeit der Bestimmung der enzymatischen Messgröße und damit der Ergebnisse dieser Messungen ist wohl bekannt: Es ergeben sich Probleme bei der externen Qualitätskontrolle (en: external quality assessment, EQA) und der Bewertung der Übertragbarkeit von Verfahren und es existiert eine Vielzahl von biologischen Referenzbereichen mit dem daraus resultierenden Risiko einer klinischen Fehlinterpretation der Ergebnisse der Enzymbestimmungen. Die Standardisierung der Routinebestimmungen von Enzymen ist für die Laboratoriumsmedizin wichtig, um die klinische Brauchbarkeit und Vergleichbarkeit der Ergebnisse durch das Beseitigen vorhandener Unterschiede in den biologischen Referenzbereichen zu verbessern.

Zum Erreichen des Zieles gibt es zwei Ansätze:

- a) die ausschließliche Routineanwendung eines empfohlenen oder standardisierten Verfahrens für jedes Enzym;
- b) die Kalibrierung eines oder mehrerer Routineverfahren durch kommutable Enzymkalibriermaterialien mit Werten, die durch ein ausgewähltes Referenzmessverfahren zugeordnet sind.

Der zuerst genannte Ansatz des „empfohlenen Verfahrens“ (a)) wurde mehr als zwanzig Jahre energisch betrieben. Hiermit wurde ein ansehnlicher Erfolg bei der Verbesserung der Qualität und der Vergleichbarkeit der Ergebnisse von Enzymbestimmungen und bei der Verdrängung nicht zufrieden stellender Analyseverfahren verzeichnet. Dennoch scheint es, dass dieser Ansatz zur Standardisierung die Grenzen seiner Zweckmäßigkeit erreicht hat. Von Nachteil ist, dass kein Konsens über die Wahl jeweils eines der verschiedenen empfohlenen Verfahren erzielt werden konnte, dass die empfohlenen Verfahren in der Routineanwendung – teils beabsichtigt teils unbeabsichtigt – verändert wurden, dass die empfohlenen Verfahren dem Fortschritt in Analytik und Technik nicht angepasst wurden und teilweise nicht, wie es anzustreben wäre, automatisiert werden können. Da eine Veränderung der enzymatischen Routineverfahren, egal ob empfohlen oder nicht, unvermeidlich eine Veränderung der biologischen Referenzbereiche nach sich zieht, ist diese den Klinikern verständlicherweise nicht willkommen.

Die analytische Leistung von Enzymbestimmungen sollte und wird sich weiter verbessern. Dies sollte der Entwicklung und Verbreitung des wissenschaftlichen Fortschritts entsprechen. Versuche, weitere standardisierte Verfahren zur allgemeinen Anwendung zu entwickeln und zu fördern, sind weder praktikabel noch wünschenswert.

Der Ansatz „Referenzmessverfahren und Kalibriermaterial“ (b)) hat im Gegensatz dazu nur relativ geringe Beachtung gefunden. Unter anderem wurden hiergegen folgende Einwände erhoben:

- 1) ein Mangel an stabilen Referenzmaterialien für Enzyme in geeigneten Matrices, die als Kalibratoren dienen können;
- 2) Unterschiede zwischen den in Frage kommenden Enzymkalibratoren und den zu analysierenden Enzymen in Proben menschlichen Ursprungs einschließlich unterschiedlicher Isoformen;
- 3) das Fehlen eines konstanten Verhältnisses zwischen einem kalibrierenden (Referenz-)Verfahren und (einem) kalibrierten (Routine-)Verfahren, sowohl für den Enzymkalibrator als auch für die Patientenproben, die das zu analysierende Enzym enthalten (auch beschrieben als ein Mangel an Kommutabilität).

Die Umkehrung dieser Einwände führt zu einer Liste von Spezifikationen sowohl für Enzymreferenzmaterialien höherer Ordnung als auch für Gruppen von verwandten Messverfahren, zwischen denen eine Kalibrierung beabsichtigt wird. Der Kalibrator sollte stabil sein und in seiner Matrix ein zu analysierendes Enzym enthalten, das in seinen katalytischen Eigenschaften dem in den Routineproben zu analysierenden Enzym nahe kommt. Die Verfahren selbst sollten die gleiche Spezifität für die katalytische Aktivität des Zielenzyms besitzen.

Die Harmonisierung der Ergebnisse von Routineverfahren für Enzymbestimmungen kann somit durch die Auswahl eines Referenzmessverfahrens und die Festlegung einer Gruppe verwandter Verfahren für jedes klinisch wichtige Enzym erreicht werden. Die Ergebnisse, die mit einem Verfahren aus einer derartigen Gruppe erhalten werden, sind metrologisch auf das gewählte Referenzmessverfahren rückführbar.