

Metrologische Rückführung in medizinischen Laboratorien

Wie verlässlich, reproduzierbar und vergleichbar sind meine Messergebnisse? Diese Frage beschäftigt Biomedizinische Analytikerinnen und Analytiker jeden Tag und bleibt wohl auch immer aktuell, insbesondere im Hinblick auf die Forderungen der EN ISO 15189 und der EU-IVD-Verordnung.

1 METROLOGISCHE RÜCKFÜHRUNG VON LABOR-ERGEBNISSEN IM SINNE DER EN ISO 15189 – WIE KANN SIE NACHGEWIESEN WERDEN?

Die beste Möglichkeit für die Vergleichbarkeit von Ergebnissen in der Labormedizin – unabhängig davon, wann und wo sie ermittelt wurden – ist die metrologische Rückführung der Messergebnisse von klinischen Proben auf ein gemeinsames Referenzsystem. Für physikalische Größen gibt es ein solches mit dem Internationalen Einheitensystem (SI) bereits.¹



Abbildung 1: Rückführbarkeitskette von Kalibrierungen (Metrologie)

Die Verbindung zwischen der Metrologie (= Wissenschaft des Messens), dem Referenzsystem SI und Messungen in der Industrie wird von den Nationalen Metrologie-Instituten (NMI) realisiert:

NMI kalibrieren die Referenzmessgeräte von akkreditierten Kalibrierlaboren. Industrielle Referenzmessgeräte werden dann von akkreditierten Kalibrierlaboren kalibriert, bevor diese zur Kalibrierung von Messgeräten eingesetzt werden.²

Bei jeder dieser Vergleichsmessungen wird die Kalibrierung durch einen höherwertigen Standard bestimmt (Kalibrier- oder Rückführbarkeits-Hierarchie).³ Eine „Werks-Kalibrierung“ (Werkszertifikat) kann somit keine metrologische Rückführbarkeit garantieren.

Ein rückführbarer Messwert ist durch eine ununterbrochene Kette von Vergleichsmessungen mit bekannter Mess-

unsicherheit auf einen anerkannten Standard bezogen, oder steht in Relation zu diesem.⁴ Der Bezug auf eine gemeinsame Grundlage (Referenz, Standard, Normal) ist also eine wichtige Voraussetzung für die Vergleichbarkeit von Ergebnissen.

Das Europäische Netzwerk für Rückverfolgbarkeit in der Labormedizin – TraceLabMed – wurde gegründet, um eine koordinierte metrologiebasierte Qualitätsinfrastruktur im besonderen Bereich des Gesundheitswesens aufzubauen.⁵

Es gibt in der Labormedizin nur wenige Messverfahren, die sich auf die Definition der grundlegenden physikalischen Einheiten rückführen lassen. Eine vollständige Rückführbarkeit der Ergebnisse ist derzeit nur für einen geringen Prozentsatz der Parameter in der medizinischen Labordiagnostik gegeben.⁶ Wenn die Rückführbarkeit auf die Reinsubstanz des Analyten (= „Primär- bzw. Urkalibrator“) gegeben ist, sind Labor-Ergebnisse nicht vom Mess- bzw. Analysegerät abhängig. In diesem Fall spielt die Methode der Analytik (= das Messverfahren) keine Rolle.⁷

In vielen Fällen bilden international anerkannte Referenzmethoden oder Referenzmaterialien den Endpunkt der Rückführbarkeitskette. Oft werden die erforderlichen Analysemethoden und Kalibratoren für in Routinelaboren eingesetzte Test Kits für einen oder mehrere Analyten vom Hersteller des In-vitro-Diagnostikums (IVD) zur Verfügung gestellt. Für viele Messgrößen gibt es keine höhere Referenz als jenen Kalibrator, der vom Hersteller für das gewählte Messverfahren zur Verfügung gestellt wird, und den Arbeitskalibrator.

In diesem Fall kann die Rückführbarkeitskette – vom Analyten in der klinischen Probe bis zur höchsten Referenz – über mehrere Stufen gewährleistet werden, und zwar durch

- Kalibratoren und/oder Qualitätskontrollen,
- Referenzmaterialien und/oder -messverfahren sowie
- international und/oder national durchgeführte Vergleichsmessungen.

1 Swart et al, Die Bedeutung der Rückführbarkeit in der Labormedizin
 2 Hannu Sairanen, Was ist Metrologie und wie ist sie mit täglichen Messungen verbunden?
 3 Definition Rückführbarkeit, <https://www.chemie.de/lexikon/Rückführbarkeit>
 4 Definition Rückführbarkeit, Internationales Wörterbuch der Metrologie (VIM), Definition 2.41
 5 EURAMET <https://www.euramet.org/european-metrology-networks/laboratory-medicine/>
 6 Vgl. Thenen et al. Documenting metrological traceability as intended by ISO 15189:2012;
 7 Sysmex Deutschland GmbH, Rückführbarkeit und Messunsicherheit – eine Orientierung

Ad a) Kalibratoren, Qualitätskontrollen

Verordnung (EU) 2017/746 über In-vitro-Diagnostika (IVD-R) verdeutlicht in Kap. II / 9.3. explizit:

„Ist die Leistung der Produkte an die Verwendung von Kalibratoren und/oder Kontrollmaterialien gebunden, so wird die metrologische Rückführbarkeit der Werte, die Kalibratoren und/oder Kontrollmaterialien zugewiesen wurden, durch geeignete Referenzmessverfahren und/oder -materialien höherer metrologischer Ordnung gewährleistet.“

Ad b) Referenzmaterialien / -messverfahren

Die Entwicklung und Bereitstellung von Referenzmessverfahren und zertifizieren Referenzmaterialien, die als Quelle für die Rückführbarkeit dienen, liegen in der Verantwortung der nationalen Metrologie-Institute (NMI) und Referenzlabore bzw. designierten Institute (DI).

Meist sind sie auch für die Weitergabe der Rückführbarkeit in den verschiedensten Bereichen verantwortlich. Eine bevorzugte Art der Weitergabe ist die gravimetrische Herstellung von Primärkalibratoren, also von Substanzen mit bekannter chemischer Reinheit, und die Übertragung dieser gravimetrisch bestimmten Gehalte auf Matrixmaterialien. In vielen Bereichen stellen NMI zertifizierte Matrixreferenzmaterialien (CRM) her.

Ein Beispiel: In der Herstellerinformation zum Testkit Cobas®Elecsys free β hCG ist im Punkt Kalibration beschrieben: „Diese Methode wurde am „International Reference Preparation of Chorion Gonadotropin β Subunit“ des „National Institute for Biological Standards and Control (NIBSC)“ Code 75/551 standardisiert.“ Das NIBSC ist das offizielle Arzneimittelkontrolllabor des Vereinigten Königreichs UK, und verantwortlich für die Entwicklung und Produktion von über 90 % der internationalen biologischen Standards (WHO Standards, die weltweit verwendet werden).

NIBSC ist – wie z.B. das Bundesamt für Eich- und Vermessungswesen (BEV) in Österreich oder die Physikalisch-Technische Bundesanstalt (PTB) in Deutschland – ein Mitglied des CIPM-MRA⁸ und erfüllt die Anforderungen des internationalen Standards ILAC P10:2020 an die messtechnische Rückführung.⁹

Ad c) Ringversuche, Eignungsprüfungen

Nehmen NMI, Referenzlabore bzw. DI an Ringversuchen teil, können deren gemessene Werte verwendet werden, um die Eignung der Messergebnisse der jeweiligen Teilnehmenden zu gewährleisten (Eignungsprüfung).

Für die Suche nach einem geeigneten Ringversuch bzw. Eignungsprüfungsprogramm wird die EPTIS-Datenbank empfohlen.¹⁰

Referenzmaterialien und Eignungsprüfungen sind wichtige Werkzeuge, um fehlerhafte Messwerte und da-

mit verbundene falsche Interpretationen und Fehlentscheidungen zu vermeiden und das Vertrauen in die Analysen und ermittelten Ergebnisse zu stärken. Aus diesem Grund empfiehlt sich die Auswahl eines kompetenten Herstellers bzw. Veranstalters im akkreditierten Bereich, und handelt es sich bei den speziellen Normen ISO/IEC 17043 für die Durchführung von Eignungsprüfungen und ISO 17034 für die Herstellung von Referenzmaterial ebenso um Akkreditierungs-Normen gemäß EU-Verordnung Nr. 765/2008.

2 RÜCKFÜHRBARKEIT, VERIFIZIERUNG UND VALIDIERUNG – WIE HÄNGEN DIESE ZUSAMMEN?

Die Norm EN ISO 15189:2012 enthält konkrete Anforderungen an die Gerätekalibrierung und messtechnische Rückführbarkeit für medizinische Laboratorien, insbesondere auch zur Rückverfolgbarkeit von Kalibrierstandards:

- Die metrologische Rückführung muss sich auf ein Referenzmaterial oder Referenzverfahren eines verfügbaren höheren messtechnischen Grads beziehen.
- Die Dokumentation der Rückführbarkeit auf ein höherwertiges Referenzmaterial oder ein Referenzverfahren kann vom Hersteller eines Untersuchungssystems bereitgestellt werden. Eine solche Dokumentation ist akzeptabel, solange das Untersuchungssystem und Kalibrierverfahren des Herstellers ohne Modifikation verwendet werden.¹¹

Längst nicht durchwegs werden Tests bzw. Messungen in medizinischen Laboratorien mit CE-gekennzeichneten In-vitro-Diagnostika und Analysengeräten exakt nach den Anweisungen des Herstellers durchgeführt.¹²

Untersuchungsverfahren, die von Herstellern (Verfahrensentwicklern) validiert wurden und ohne Veränderung benutzt werden, sind vor der Einführung in den routinemäßigen Gebrauch einer Verifizierung zu unterziehen. Das Labor muss einen objektiven Nachweis erbringen, dass festgelegte Anforderungen (Leistungsmerkmale wie z.B. Spezifität, Präzision, Messunsicherheit) erfüllt sind, und dazu Angaben vom Hersteller/Methodenentwickler erhalten.

Im Rahmen einer Validierung ist ein objektiver Nachweis zu erbringen, dass die festgelegten Anforderungen für einen spezifischen beabsichtigten Gebrauch oder eine spezifische beabsichtigte Anwendung einer Untersuchung im entsprechend erforderlichen Umfang erfüllt sind.

Rückverfolgbarkeit und Messunsicherheit sind somit ein wesentlicher Aspekt im Rahmen der Methoden-Validierung bzw. -verifizierung

In der neuen Version der EN ISO 15189 wird voraussichtlich der Rückführbarkeit von Ausrüstung, Methode und Messergebnissen ein gemeinsames Kapitel gewidmet sein:

„Das Laboratorium muss die metrologische Rückführbarkeit seiner Messergebnisse durch eine dokumentierte, ununterbrochene Kette von Kalibrierungen herstellen und

8 Bureau International des Poids et Mesures (BIPM) – CIPM MRA: <https://www.bipm.org/en/cipm-mra>

9 ILAC P10:07/2020 ILAC Policy on Metrological Traceability of Measurement Results

10 EPTIS Datenbank Ringversuche - <https://www.eptis.org/>

11 DE_EN_ISO 15189:2014 – Kapitel 5.3.1.4. Kalibrierung der Ausrüstung und metrologische Rückführbarkeit sowie 5.5.1. Auswahl, Verifizierung und Validierung von Untersuchungsverfahren

12 Thenen et al. Documenting metrological traceability as intended by ISO 15189:2012

aufrechterhalten, wobei jede Kalibrierung zur Messunsicherheit beiträgt und mit einer geeigneten Referenz verbunden ist.¹³

3 WARUM TREIBT DIE EU-IVD-VERORDNUNG DIE AKKREDITIERUNG NACH ISO 15189 IN ÖSTERREICH VORAN?

Groben Schätzungen zufolge werden etwa 70 % der klinischen Entscheidungen mithilfe von In-vitro-Diagnostika (Labortests) getroffen. Mit der In-vitro-Diagnostika Verordnung (EU-IVD-VO)¹⁴ wurde ein neuer Rechtsrahmen geschaffen. Sie wendet sich vor allem an die Hersteller und „benannten Prüfstellen“ (notified bodies) hinsichtlich der Prüfung und Zulassung von IVD-Produkten (Haftungsfragen, Qualitätskontrollen, etc.), nimmt aber auch die Labore europaweit einheitlich in die Pflicht. Demnach müssen Laboratorien Testsysteme, die als IVD bezeichnet sind, exakt so anwenden wie der Hersteller es vorschreibt.

In Kapitel II, Artikel 5, Absatz 5 ist jedoch eine besondere Ausnahme für die Inbetriebnahme (Anwendung) geregelt:

IVD-VO gilt „nicht für Produkte, die ausschließlich (...) von Gesundheitseinrichtungen hergestellt und verwendet werden, sofern [...]“

- die Produkte nicht in Verkehr gebracht werden,
- die Herstellung nach QM-Kriterien erfolgt,
- das Labor akkreditiert ist (mangels anderer nationaler Vorschriften in Österreich) und
- kein geeignetes, hinsichtlich begründeter spezifischer Erfordernisse bzw. Leistungsniveau gleichartiges Produkt auf dem Markt ist.

Dadurch soll sichergestellt werden, dass sogenannte „hausinterne Test“, die häufig und besonders bei seltenen Krankheiten unentbehrlich sind, weiterhin in klinischen Laboratorien entwickelt und eingesetzt werden können – in einem geregelten Rahmen!

In vielen klinischen Laboren (z.B. Institute für Pathologie, Mikrobiologie, Molekularbiologie) wird von Herstellerangaben abgewichen bzw. gibt es seit vielen Jahren etablierte selbstentwickelte Verfahren („In-house-Verfahren“), wie beispielsweise die Vorschrift für die Durchführung der Berliner-Blau-Reaktion, die immunhistologische Reaktion oder den molekulargenetischen Nachweis einer somatischen Mutation

In diesem Fall ist das Labor dafür verantwortlich nachzuweisen, dass diese Verfahren für die Ermittlung des Befundes und/oder der Diagnose bzw. für die Beantwortung der klinischen Fragestellung geeignet (valide) sind.¹⁵

4 ZUSAMMENFASSUNG (CONCLUSIO):

Die Rückführbarkeit von Messergebnissen klinischer Proben ermöglicht die langfristige Vergleichbarkeit von Ergebnissen in der Labormedizin. Medizinische Laboratorien müssen Testsysteme, die vom Hersteller als IVD bezeichnet sind, genau so anwenden, wie der Hersteller dies vorschreibt. Wenn ein Labor von der Anwendung lt.

Herstellervorschriften abweicht, ist es auch für die Validierung verantwortlich. Die Validierung muss nachweislich und nach klaren Regeln ablaufen, daher sind ISO 15189 und die Akkreditierung in der IVD-Verordnung erwähnt.

Mit Umsetzung der Anforderungen von ISO 15189 sind die Rahmenbedingungen für die messtechnische Rückführung von Untersuchungsergebnissen und Validierung von Verfahren bereits definiert. Die Akkreditierung liefert die formelle Bestätigung durch eine dritte Stelle, dass eine Einrichtung alle Prozesse und Verfahren kompetent durchführt. Dies beinhaltet die messtechnische Rückführung und Validierung von Untersuchungsverfahren

Ein medizinisches Labor muss akkreditiert sein, wenn „in-house“-Verfahren weiterhin angewendet werden sollen (solange es keine anderslautende gesetzliche Vorschrift in Österreich gibt).

Die österreichische Akkreditierungsstelle ist derzeit mit einer Flut an Akkreditierungsansuchen konfrontiert und erwartet weitere Neuanträge in den kommenden Jahren.

Die Veröffentlichung der neuen Version der ISO 15189 wird Ende dieses bzw. Anfang kommenden Jahres erwartet. Die EU-Kommission hat pandemiebedingt neue Fristen betreffend IVD-Verordnung beschlossen, sodass die oben genannte „Akkreditierungsnotwendigkeit“ für Laboratorien im Gesundheitswesen nun voraussichtlich im Mai 2024 in Kraft tritt.

Den skizzierten Herausforderungen müssen sich demnach die genannten Institutionen, Referenzmaterialhersteller, Referenzlabore, Eignungsprüfungsanbieter, IVD-Hersteller, Kalibrierlabore und auch medizinische Laboratorien alle gemeinsam stellen.

QUELLEN:

Thenen et al. Documenting metrological traceability as intended by ISO 15189:2012: A consensus statement about the practice of the implementation and auditing of this norm element. *Clin Chem Lab Med* 2019; 57(4): 459–464.

Swart, Brauckmann, Ohlendor, Henrion, O'Connor: Die Bedeutung der Rückführbarkeit in der Labormedizin. Ein Beitrag der Physikalisch-technischen Bundesanstalt PTB zum Weltmetrologietag 2020: <https://q-more.chemie.de/q-more-artikel/338/die-bedeutung-der-rueckfuehrbarkeit-in-der-labormedizin.html>

Burghart Brinkmann: Internationales Wörterbuch der Metrologie. Grundlegende und allgemeine Begriffe und zugeordnete Benennungen (VIM). Deutsch-englische Fassung. ISO/IEC-Leitfaden 99:2007. Korrigierte Fassung 2012. 4. Auflage. Beuth, Berlin 2012, ISBN 978-3-410-22472-3, S. 44

Hannu Sairanen: Was ist Metrologie und wie ist sie mit den täglichen Messungen verbunden? Blog-Beitrag Homepage Fr. Vaisala: <https://www.vaisala.com/de/blog/2020-04/was-ist-metrologie-und-wie-ist-sie-mit-detaeglichen-messungen-verbunden>; Abruf 27.03.2022

Systemex Deutschland GmbH: Themenblatt Rückführbarkeit und Messunsicherheit – eine Orientierung. *Systemex Xtra* 2/2008. Download 27.03.2022: https://www.systemex.at/fileadmin/media/f103/Xtra/Themenblaetter/12.2.2a_Rueckfuehrbarkeit_Messunsicherheit.pdf

13 ISO/DIS EN 15189 – Kapitel 6.5. Gerätekalibrierung und messtechnische Rückverfolgbarkeit

14 Verordnung (EU) 2017/746 vom 5. April 2017 über in-vitro Diagnostika

15 Akkreditierung Pathologie: Pathologie 2008

ILAC P10:07/2020 ILAC Policy on Metrological Traceability of Measurement Results, download 27.03.2022; Download 28.04.2022: <https://ilac.org/publications-and-resources/ilac-policy-series/>

A. Stenzinger / W. Weichert: Einfluss der neuen In-vitro-Diagnostik-Regulation (IVDR) der Europäischen Union auf die Pathologie. Was ist wichtig? - Pathologie 2020 · 41 (Suppl 2):S129–S133 <https://doi.org/10.1007/s00292-020-00867-9> Online publiziert: 2. Dezember 2020 © Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von Springer Nature 2020

H. Manke /C. Röcken: Akkreditierung Pathologie - Pathologie 2008 · 29:388–402 DOI 10.1007/s00292-008-1007-1 Online publiziert: 6. Juni 2008 © Springer Medizin Verlag 2008

Verordnung (EU) 2017/746 vom 5. April 2017 über in-vitro Diagnostika. Für die Implementierung bestimmter Unterpunkte des Artikels 5 (5) der IVD-Richtlinie gilt eine Frist bis zum 26. Mai 2024, siehe Pressemitteilung: https://ec.europa.eu/commission/presscorner/detail/en/ip_21_6965

Homepage Bureau International des Poids et Mesures (BIPM) – CIPM MRA: <https://www.bipm.org/en/cipm-mra>

EPTIS Datenbank Ringversuche: <https://www.eptis.org/>

DE_EN_ISO 15189:2014

ISO/DIS EN 15189:2021 (E)

EINIGE INTERESSANTE LINKS:

- Joint Committee on Traceability in Laboratory Medicine (JCTLM) - <https://www.jctlm.org/about-us/>
- Erste internat. Vergleichsmessungen des JCTLM erfolgreich abgeschlossen – Nachricht ptb.de
- Verordnung (EU) 2017/746 (IVD) : <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/DE/TXT/PDF/?uri=CELEX:32017R0746&from=de>
- NIBSC - Standardisation: <https://www.nibsc.org/standardisation.aspx>
- BIPM – CIPM-MRMA - <https://www.bipm.org/en/cipm-mra>
- BIPM – World Metrology Day 2021 – What is special for measurement in Laboratory Medicine? Youtube: <https://youtu.be/9UwUqofzvc>
- BIPM – World Metrology Day 2021 - How to achieve traceable measurements in Laboratory Medicine jointly in Europe - <https://youtu.be/gi7MGLT4qPE>



Karin Damberger, MBA

Biomedizinische Analytikerin
Leitung Servicebereich Qualitätsmanagement
Ordensklinikum Linz
Nichtamtliche Begutachterin für die österr.
Akkreditierungsstelle Akkreditierung Austria
Auditorin, Fachexpertin und Referentin im
Gesundheitswesen