

2004

	<p>Diagnostické zdravotnické prostředky in vitro - Měření veličin v biologických vzorcích - Metrologická návaznost hodnot katalytické koncentrace enzymů přiřazených kalibrátorům a kontrolním materiálům</p>	<p>ČSN EN ISO 18153  85 7021</p>
--	---	--

idt 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

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

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

Tato norma je českou verzí evropské normy EN ISO 18153:2003. Evropská norma EN ISO 18153:2003 má status české technické normy.

This standard is the Czech version of the European Standard EN SO 18153:2003. The European Standard EN ISO 18153:2003 has the status of a Czech Standard.

## Nahrazení předchozích norem

Touto normou se nahrazuje ČSN EN ISO 18153 z února 2004.

Strana 2

Národní předmluva

## Změny proti předchozí normě

Proti předchozí normě dochází ke změně způsobu převzetí EN ISO 18153:2003 do soustavy norem ČSN. Zatímco ČSN EN ISO z února 2004 převzala EN ISO 18153:2003 k přímému používání jako ČSN, tato norma ji přejímá překladem.

Citované normy

EN ISO 17511:2003 zavedena v ČSN EN ISO 17511:2004 (85 7020) Diagnostické zdravotnické prostředky in vitro - Měření veličin v biologických vzorcích - Metrologická návaznost hodnot přiřazených kalibrátorům a kontrolním materiálům (idt ISO 17511:2003)

Vypracování normy

Zpracovatel: Doc. MUDr. Petr Schneiderka, CSc., IČO 6186449

Pracovník Českého normalizačního institutu: Ing. Ladislav Rychnovský, CSc.

Strana 3

EVROPSKÁ NORMA  
EUROPEAN STANDARD  
NORME EUROPÉENNE  
EUROPÄISCHE NORM

EN ISO 18153  
Srpen 2003

ICS 07.100.10

Diagnostické zdravotnické prostředky in vitro - Měření veličin v biologických vzorcích - Metrologická návaznost hodnot katalytické koncentrace enzymů přiřazených kalibrátorům a kontrolním materiálům (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)

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)

Tato evropská norma byla schválena CEN 2003-03-11.

Členové CEN jsou povinni splnit Vnitřní předpisy CEN/CENELEC, v nichž jsou stanoveny podmínky, za kterých se musí této evropské normě bez jakýchkoliv modifikací dát status národní normy. Aktualizované seznamy a bibliografické citace týkající se těchto národních norem lze obdržet na vyžádání v Řídicím centru nebo u kteréhokoliv člena CEN.

Tato evropská norma existuje ve třech oficiálních verzích (anglické, francouzské, německé). Verze v každém jiném jazyce přeložená členem CEN do jeho vlastního jazyka, za kterou zodpovídá a kterou notifikuje Řídicímu centru, má stejný status jako oficiální verze.

Členy CEN jsou národní normalizační orgány Belgie, České republiky, Dánska, Finska, Francie, Irska, Islandu, Itálie, Lucemburska, Maďarska, Malty, Německa, Nizozemska, Norska, Portugalska, Rakouska, Řecka, Slovenska, Spojeného království, Španělska, Švédsko a Švýcarska.

## **CEN**

**Evropský výbor pro normalizaci**

**European Committee for Standardization**

**Comité Européen de Normalisation**

**Europäisches Komitee für Normung**

**Řídicí centrum: rue de Stassart 36, B-1050 Brusel**

© 2003 CEN. Veškerá práva pro využití v jakékoli formě a jakýmikoli prostředky Ref. č.

EN ISO 18153:2003 E

jsou celosvětově vyhrazena národním členům CEN.

Strana 4

---

### Předmluva

Tento dokument (EN ISO 18153:2003) byl vypracován technickou komisí CEN/TC 140 „Diagnostické zdravotnické prostředky in vitro“, jejíž sekretariát zajišťuje DIN, ve spolupráci s technickou komisí ISO/TC 212 „Klinické laboratorní zkoušky a diagnostické zkušební systémy in vitro“.

Této evropské normě je nutno nejpozději do února 2004 dát status národní normy, a to buď vydáním identického textu, nebo schválením k přímému používání, a národní normy, které jsou s ní v rozporu, je nutno zrušit nejpozději do února 2004.

Tato evropská norma byla vypracována na základě mandátu uděleného CEN Evropskou komisí a

Evropským sdružením volného obchodu a podporuje splnění podstatných požadavků směrnice (směrnic) EU.

Vztah ke směrnici (směrnicím) EU je uveden v informativní příloze ZA, která je nedílnou součástí této normy.

K její přípravě přispěly Mezinárodní federace klinické chemie a laboratorní medicíny (IFCC), Evropská konfederace laboratorní medicíny (ECLM) a Evropská asociace výrobců diagnostik (EDMA).

Tato norma obsahuje bibliografii.

Přílohy A a B jsou informativní.

Podle Vnitřních předpisů CEN/CENELEC jsou tuto evropskou normu povinny zavést národní normalizační organizace následujících zemí: Belgie, České republiky, Dánska, Finska, Francie, Irsko, Islandu, Itálie, Lucemburska, Maďarska, Malty, Německo, Nizozemska, Norsko, Portugalsko, Rakousko, Řecko, Slovensko, Spojeného království, Španělsko, Švédsko a Švýcarsko.

Strana 5

Obsah

	Strana
Předmluva	
.....	
..... 4	
Úvod	
.....	
..... 6	
<b>1</b> Předmět normy	
.....	
..... 8	
<b>2</b> Normativní odkazy	
.....	
..... 8	
<b>3</b> Termíny a definice	
.....	
..... 8	
<b>4</b> Řetězec metrologické návaznosti a hierarchie kalibrace	10
<b>4.1</b>	

Zásady	10
<b>4.2</b>	
Struktura	11
<b>5</b>	
Validace metrologicky návazné kalibrace	13
<b>5.1</b>	
Zásady	13
<b>5.2</b>	
Analytická specifická měřících postupů	13
<b>5.3</b>	
Zaměnitelnost kalibrátorů	14
<b>5.4</b>	
Zaměnitelnost kontrolních materiálů	14
<b>Příloha A</b> (informativní) Seznam primárních referenčních měřících postupů IFCC	15
<b>Příloha B</b> (informativní) Seznam certifikovaných referenčních materiálů (CRM)	16
<b>Příloha ZA</b> (informativní) Články této evropské normy vyjadřující podstatné požadavky nebo jiná ustanovení směrnic EU	17
Bibliografie	18

## Úvod

Směrnice 98/79/EC o diagnostických zdravotnických prostředcích in vitro požaduje, aby metrologická návaznost hodnot přiřazených kalibrátorům a kontrolním materiálům byla zajištěna pomocí dostupných referenčních měřících materiálů a referenčních měřících postupů vyššího řádu. Podle této

koncepce byla vypracována evropská norma EN ISO 17511 o „návaznosti“, která popisuje hierarchické uspořádání měřicích postupů a kalibračních materiálů. Všeobecná pravidla, vyjádřená v této normě, lze uplatnit také na veličiny týkající se katalytické aktivity. Kdykoliv je to možné, má být prokázána metrologická návaznost na jednotku SI, která tvoří vrchol hierarchie kalibrace.

V této normě je popsána hierarchie kalibrátorů a měřicích postupů pro měření koncentrace katalytické aktivity enzymů (dále nazývané „katalytická koncentrace“). Pro enzymová měření je vrcholem hierarchie definice související odvozené jednotky SI „mol za sekundu na krychlový metr“, pro kterou byl Všeobecnou konferencí pro váhy a míry zaveden zvláštní název „katal na krychlový metr“, následovaná primárním referenčním měřicím postupem, na nějž mají mít návaznost, kdykoliv je to možné, měřicí postupy nižší úrovně, kalibrátory a kontrolní materiály.

Pro diagnostické účely mohou být enzymy v krvi nebo v jiných biologických tekutinách měřeny jako jejich katalytické koncentrace. Analytický princip měření rychlosti katalytické přeměny substrátu má podstatné výhody v rychlosti, nízké mezi detekce, analytické specifičnosti a nízké ceně. Výsledky měření katalytické koncentrace jsou srovnatelné pouze tehdy, jsou-li enzymové aktivity měřeny za totožných podmínek. Měřený enzym proto nemůže být popsán pouze druhem veličiny (např. katalytickou koncentrací), názvem enzymu a systému, ale vyžaduje také údaje o stanoveném měřicím postupu a zvláště pak o indikační složce měřené reakce. Na vrcholu kalibrační hierarchie má být mezinárodně dohodnutý měřicí postup, např. „stanovení katalytické koncentrace kreatinkinázy, měřené jako rychlost přeměny NADH podle referenčního měřicího postupu IFCC“.

Primární referenční měřicí postup je tudíž nedílnou součástí definice měřené látky a má být dodržen do všech podrobností, např. pokud se týká:

- druhu substrátu (tam, kde specifita enzymu umožňuje, aby mohl být zaměňován) a jeho koncentrace;
- aktivátorů a jejich koncentrací;
- směru katalyzované reakce;
- indikační složky;
- nárazníkového systému a pH;
- teploty;
- doby předinkubace;
- materiálu použitého pro start reakce,
- lag fáze;
- reakčního času.

Nevýhody procesní závislosti definice měřené veličiny enzymu, a tím i výsledků těchto měření, jsou dobře známy: působí to problémy v externím hodnocení jakosti (EQA) a v posuzování přenositelnosti metod; existuje mnoho různých biologických referenčních intervalů s následným rizikem chybné klinické interpretace výsledků enzymových stanovení. Pro zlepšení klinické použitelnosti a srovnatelnosti výsledků je v laboratorní medicíně důležitá standardizace běžných enzymových měření cestou odstranění stávajících rozdílů v biologických referenčních intervalech.

Lze uvažovat o dvou přístupech:

- a) výhradním běžným používání doporučeného nebo standardizovaného postupu pro každý enzym;
- b) kalibraci jednoho nebo více běžných postupů s použitím zaměnitelných enzymových kalibračních materiálů s hodnotami přiřazenými pomocí vybraného referenčního měřicího postupu.

Po více než dvacet let byl silně prosazován přístup (a) „doporučeného postupu“. Měl významný úspěch při zlepšování jakosti a srovnatelnosti enzymových měření a při opouštění analyticky neuspokojivých postupů. Zdá se však, že standardizace pomocí „doporučeného postupu“ již dosáhla hranice své použitelnosti. Mezi její nevýhody patří: absence shody při výběru z velkého počtu rozdílných doporučení; záměrné nebo neúmyslné modifikace doporučených postupů při běžném používání; neschopnost reakce doporučených postupů na analytická a technická zdokonalování; částečná nepřizpůsobivost doporučených postupů pro

Strana 7

---

preferovanou automatizaci. Jelikož změna v běžných enzymových postupech, a» už doporučených nebo nikoliv, nezbytně vede ke změně biologického referenčního rozmezí, není pochopitelně klinickými pracovníky vítána.

Zlepšování návrhu a analytické účinnosti enzymových měření by měla a bude dále pokračovat. Má se však řídit běžnou praxí při vývoji a šíření vědeckého pokroku. Snahy dále vyvíjet a podporovat standardizované postupy pro univerzální použití nejsou praktické ani žádoucí.

Přístupu (b) „doporučeného měřicího postupu a kalibračního materiálu“ byla oproti tomu věnována relativně malá pozornost. Mezi jiným byly vzneseny tyto námitky:

1. nedostatek stálých enzymových referenčních materiálů s vhodnou maticí, které by mohly sloužit jako kalibrátory;
2. odlišnost mezi kandidáty na enzymové kalibrátory a enzymy určenými k analýze ve vzorcích humánního původu, včetně rozdílů v izoformách;
3. absence konstantního poměru mezi kalibračním (referenčním) postupem a kalibrovaným (běžným) postupem (postupy), a to jak pro enzymový kalibrátor, tak pro pacientovy vzorky obsahující analyzovaný enzym (to se popisuje také jako nedostatek zaměnitelnosti).

Opak těchto námitek vede k seznamu specifikací jak pro referenční enzymové materiály vyššího řádu, tak pro skupiny měřicích postupů, z nichž je navrhována kalibrace. Kalibrátor má být stabilní a má obsahovat jako analyt enzym, který je svými katalytickými vlastnostmi ve své matici blízky enzymu analyzovanému v běžných vzorcích. Postupy samotné mají mít stejnou specifickou katalytickou aktivitu cílového enzymu.

Harmonizace výsledků běžných postupů měření enzymů tedy může být dosaženo výběrem referenčního měřicího postupu a určením skupiny příbuzných postupů pro každý klinicky důležitý enzym. Výsledky získané kterýmkoliv postupem z této skupiny budou mít metrologickou návaznost na zvolený referenční měřicí postup.

## 1 Předmět normy

Tato mezinárodní norma uvádí, jak zajistit metrologickou návaznost hodnot přiřazených kalibrátorům a kontrolním materiálům určeným ke stanovení nebo ověření správnosti měření katalytické koncentrace enzymů. Kalibrátory a kontrolní materiály jsou výrobcem dodávány jako součást nebo jsou určeny k použití společně s diagnostickými zdravotnickými prostředky in vitro.

Předmětem této normy nejsou následující případy:

- a) požadavky na návrh nebo výběr referenčních měřicích postupů;
- b) veličiny týkající se hmotnosti nebo imunoreaktivity enzymů;
- c) kontrolní materiály, které nemají přiřazenou hodnotu a používají se pouze pro hodnocení shodnosti postupu měření, a» už jeho opakovatelnosti nebo reprodukovatelnosti (materiály pro kontrolu shodnosti);
- d) kontrolní materiály určené k účelům vnitrolaboratorní kontroly jakosti a dodávané spolu s doporučenými intervaly přijatelných hodnot, které byly získány mezilaboratorní dohodou s ohledem na jeden specifikovaný měřicí postup, a s limitními hodnotami, které nemají metrologickou návaznost;
- e) metrologická návaznost běžných výsledků na kalibrátor produktu a jejich vztahy k jakýmkoliv lékařským hranicím rozlišení;
- f) vlastnosti týkající se nominálních a pořadových stupnic.

---

**-- Vynechaný text --**