

Aus dem Arbeitskreis „Qualitätssicherung“

Neues aus der 54. Sitzung in Frankfurt am 30. November 2017

Stefanie Iwersen-Bergmann¹, Gertrud Rochholz (Vorsitzende des Arbeitskreises)²

¹Institut für Rechtsmedizin, Universitätsklinikum Eppendorf, Butenfeld 34, 22529 Hamburg; s.iwersen-bergmann@uke.de

²Institut für Rechtsmedizin, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel, Arnold-Heller-Straße 12, 24105 Kiel; g.rochholz@rechtsmedizin.uni-kiel.de

Nach dem Wechsel von Gisela Skopp ans FTC München scheidet sie nach Absprache mit Frank Musshoff (ebenfalls FTC München) als offizielles Mitglied des Arbeitskreises aus, da sonst eine Institution mit zwei Personen vertreten wäre. Neu in den Arbeitskreis aufgenommen wird Franziska Krumbiegel (Institut für Rechtsmedizin, Charité Berlin). Damit bleibt die Anzahl der Mitglieder bei 23.

Aus der Grenzwertkommission wird berichtet, dass es Probleme bei Patienten unter Therapie mit Medizinalhanf gibt, da nach § 24a (2) StVG bei Nachweis eines in der Anlage zu der Vorschrift genannten berauschenden Mittels im Blut ausdrücklich dann keine Ordnungswidrigkeit vorliegt, wenn die Substanz aus der bestimmungsgemäßen Einnahme eines für einen konkreten Krankheitsfall verschriebenen Arzneimittels herrührt. In diesem Zusammenhang stellt sich die Frage, was „bestimmungsgemäßer Gebrauch“ bei Medizinalhanf ist und wie dieser nachvollzogen werden kann. Außerdem sind viele weitere Punkte noch nicht ausreichend geklärt, z. B. die Indikationen für die Verschreibung und ob oder unter welchen Bedingungen bei Dauertherapie eine Fahreignung bestehen kann. Es wird zur Information auf Artikel in der Zeitschrift für Verkehrssicherheit und der Bayerischen Akademie für Suchtfragen zu Medizinalhanf verwiesen.

Bei einem Überwachungs-/ Reakkreditierungstermin eines Instituts zeigte sich, dass die bestehenden Richtlinien an einigen Punkten Interpretationsspielraum lassen und diesbezüglich präzisiert oder kommentiert werden sollten. Andererseits wird aus dem Sektorkomitee der DAkkS berichtet, dass in Zukunft noch mehr darauf geachtet werden wird, bei Akkreditierungen festgestellte Abweichungen auf die Norm zurückzuführen und nicht auf eine GTFCh-Richtlinie oder eine Regel der DAkkS. Bei der anstehenden Einarbeitung der neuen EN/ISO 17025 in die GTFCh-Richtlinie muss diesen Punkten Rechnung getragen werden.

Die DAkkS akkreditiert auch externe Probenentnahmestellen. Dabei ist jeder Außenstandort wie ein externes Labor zu betrachten. Der Arbeitskreis wird um eine Stellungnahme gebeten, ob der Gutachter zu allen Entnahmestellen fahren und sich diese ansehen muss. Im Hinblick darauf, dass z. B. begutachtet werden muss, ob dort eine adäquate Sichtprobenentnahme überhaupt durchführbar ist, wird nach Diskussion beschlossen, dass alle Stellen und das autorisierte Personal konkret benannt und begutachtet werden müssen, wenn die externen Probenentnahmestellen auf der Urkunde stehen sollen.

Aus dem ständigen Arbeitskreis „Beurteilungskriterien“ wird bekannt, dass die nächste Auflage des Buches für 2019 geplant ist.

Eine unter 12 Laboren durchgeführte Laborvergleichsuntersuchung für Cyanid mit zwei gespikten Vollbluten erbrachte stark differierende Ergebnisse. Ursache könnte zu altes Referenzmaterial sein. Es soll ein zweiter Versuch gestartet werden.

Der Ringversuchsleiter der GTFCh, Georg Schmitt, überlegt, die Ringversuchsergebnisse differenzierter darzustellen und Parameter, die außerhalb eines z-Scores von 2s und innerhalb von 3s liegen, getrennt aufzuführen. Eine gelbe Markierung dieser Werte findet Zuspruch.

Von ARVECON wird berichtet, dass sich die Bedingungen für eine CE-Kennzeichnung von Kontrollproben, die aus Ringversuchsproben hervorgehen, verschärft haben, was die Kennzeichnung verteuert. Dies führt dazu, dass Kontrollen, die nur in kleiner Charge produziert werden, viel teurer werden oder aus dem Programm genommen werden müssen. Im klinischen Bereich ist die Verwendung von CE-zertifizierten Kontrollen über die Medizinprodukteverordnung geregelt. Wenn eine Zulassungsbeschränkung für den forensischen Bereich ohne CE-Kennzeichnung annehmbar ist, könnten diese Kontrollen weiter vertrieben werden. Der Arbeitskreis vertritt die Auffassung, dass externe Kontrollen auch ohne CE-Kennzeichnung in jedem Fall besser sind als keine externen Kontrollen zu haben.

Im Zusammenhang mit der Verwendung hämolytischer Blutproben für die Blutalkoholbestimmung (BAK) kam die Frage auf, wann bei der Umrechnung der Divisor für Vollblut und wann der Divisor für Serum/Plasma zu verwenden ist, d.h. anhand welcher Merkmale entschieden wird, was vorliegt. Nach Auffassung des Arbeitskreises handelt es sich bei einer Probe zur BAK-Bestimmung um (hämolytisches) Serum/Plasma, solange noch eine Phasengrenze nach Zentrifugation erkennbar ist. Bei Verwendung von hämolytischem Serum/Plasma ist ausschließlich der Serumdivisor zu verwenden. Entsprechend der BAK-Richtlinie ist auf Besonderheiten im Ergebnisbericht hinzuweisen.

In der demnächst zu überarbeitenden allgemeinen Richtlinie soll darauf hingewiesen werden, dass für eine sichere Identifizierung im Bereich hochauflösende Massenspektrometrie Referenzsubstanzen unabdingbar sind. Identifizierungskriterien analog wie für GC/MS im SIM sind aufzustellen.

Der aus dem Arbeitskreis „Klinische Toxikologie“ stammende Entwurf bezüglich Empfehlungen zur Validierung von Multianalyt-Methoden für die Klinische Toxikologie „Recommendations of criteria for development and validation of analytical methods for estimating concentrations of drugs in blood to be used in 24/7 clinical toxicology“ wird in der Sitzung diskutiert und verabschiedet.

Es wird auf die Änderung des §81a Strafprozessordnung bzgl. des Richtervorbehalts hingewiesen. Die Entnahme einer Blutprobe bedarf keiner richterlichen Anordnung mehr, wenn der Verdacht einer Verkehrsstraftat vorliegt. Für Ordnungswidrigkeiten nach §§24a / 24c StVG gilt dies analog.

Fragen zur Validierungsrichtlinie aus dem Forum der GTFCh-Homepage werden in der Sitzung aufgegriffen und diskutiert. Dabei wird herausgestrichen, dass die Richtlinie das Raster vorgibt und man bei Sonderfällen analog verfährt.

1. Warum gelten für Matrixeffekte Akzeptanzkriterien von 75%-125%? Diese Kriterien sind nicht bindend, wenn man gezeigt hat, dass die Methode funktioniert, d. h. die Empfindlichkeit ausreicht und der Effekt reproduzierbar ist. Diese Akzeptanzkriterien sind der Regelfall. Wenn man im Einzelfall einen Analyten mit sehr hohen Konzentrationen hat, für den höhere Verluste keine Rolle spielen, können auch Werte unter 75% toleriert werden. Errechnete Werte, die knapp über 125% liegen, können – sofern sie stabil in diesem Bereich liegen – ebenso angenommen werden.

2. Wie werden Matrixeffekte bei derivatisierten Analyten bestimmt? Man derivatisiert die Reinsubstanz in Lösung (setzt den Wert als 100%) und gibt das zu einer extrahierten Matrix, die man vorher ebenfalls derivatisiert hat.

3. *Wie sollen Wichtungen genutzt werden?* Das ist ein kritischer Punkt: Man darf nur das Modell in der Routine verwenden, das man auch bei der Validierung verwendet hat.

4. *Wie lautet die Definition einer Lösemittelkalibration?* In der allgemeinen Richtlinie heißt es unter Punkt 5.1.2: „Die Kalibratoren werden durch Dotieren der entsprechenden Matrix hergestellt, es sei denn, es wurde während der Validierung (Anhang B) gezeigt, dass eine Lösungsmittelkalibration gleiche Ergebnisse liefert.“ In der Validierungsrichtlinie ist die Verwendung von Reinsubstanzlösungen am Ende von Punkt 2.2.1 unter „Anmerkung“ beschrieben. Dort heißt es: „Sollen in der Routineanwendung Reinsubstanzlösungen als Kalibratoren eingesetzt werden, so ist in der Validierung zu zeigen, dass die Kalibrationsgeraden von Matrixkalibratoren und Reinsubstanzkalibratoren sich nicht signifikant unterscheiden: ...“ An dieser Stelle sind die Kriterien zur Überprüfung angegeben.

5. a) *Wie muss die Stabilität des Extraktes bei Lagerung bestimmt werden?* Dies ist in der Validierungsrichtlinie unter Punkt 2.4.1 beschrieben. Der zu betreibende Aufwand hängt davon ab, was man im Einzelfall für Bedingungen hat. Das kann nicht alles in der Richtlinie aufgeführt werden. Diese beschreibt, was in der Validierung mindestens geprüft werden sollte. Je nach Vorgehen in der Routine kann bzw. muss dies durch weitere Experimente ergänzt werden. b) *Wie ist vorzugehen, wenn die Peakflächen über den Testzeitraum zunehmen?* Dies ist in der Richtlinie derzeit nicht geregelt. Valistat akzeptiert nur bis zu 25% Abnahme, eine Zunahme der Peakflächen über den Testzeitraum ist bei Valistat nicht vorgesehen. Dieses Problem könnte bei einer Überarbeitung von Valistat behoben werden.

6. a) *Muss unbedingt ein „homogener Pool“ hergestellt werden?* Die Herstellung eines homogenen Pools mit bekanntem Sollwert im Rahmen der Validierung ist eine schwierige Aufgabe. Das verwendete Leerserum hat unterschiedliche Qualität und „frisst“ den Analyten manchmal, so dass die ermittelte Sollkonzentration, die im Rahmen eines Homogenitätstest mit einer externen Kontrolle überprüft wird, oft deutlich unterhalb des gespikten Wertes liegt. b) *Darf man den ermittelten Wert einfach als 100% setzen?* Bei Stabilitätsproben und Präzisionskontrollen ist es kein Problem, den ermittelten Wert als „Sollwert“ gleich 100 % zu setzen. Für die Richtigkeit darf allerdings dieser gemessene Wert einer selbst gespikten Probe niemals gleich 100% gesetzt werden. Für die Ermittlung der Richtigkeit sind kommerzielle Kontrollen erforderlich, ansonsten ist die gespikte Konzentration als Sollwert zu benutzen. Achtung: Wenn der Analyt instabil ist, muss man für Präzisionskontrollen tagesaktuell spiken, d. h. man kann keinen Pool verwenden.

7. *Muss man bei der Bestimmung der Genauigkeit arbeitstäglich eine Kalibration laufen lassen (8 x kalibrieren für 8 QC-Messungen)?* Ja, sonst besteht die Gefahr, dass die Kalibration zufällig einmal gut läuft und man später nie wieder diese Werte erreicht, oder dass es zufällig schlecht läuft (schlechter Bias), spätere Messungen aber im geforderten Bereich liegen würden.

Abschließend wird festgehalten, dass sich für eine grundlegende aktuelle Überarbeitung der Validierungsrichtlinie aus den Fragen im Forum kein Bedarf ergibt. Neue Fragen können im Forum eingestellt werden.