

Validierung von Analyseverfahren

1 Arbeitsgrundlagen

- Leitfaden zur primären Validierung von Analyseverfahren
DEV, 59. Lieferung, WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim und
Beuth Verlag, Berlin 2004
- Strategien für die Wasseranalytik: Verfahrensentwicklung, Validierung und Quali-
tätssicherung in der Routine
DEV, 39. Lieferung, WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim und
Beuth Verlag, Berlin 1997
- Rahmenempfehlungen der Bund/Länder-Arbeitsgemeinschaft Wasser (LAWA) für
die Qualitätssicherung bei Wasser-, Abwasser- und Schlammuntersuchungen
Herausgegeben von der Bund/Länder-Arbeitsgemeinschaft Wasser (LAWA)
Erich Schmidt Verlag GmbH & Co, Berlin, 2. Auflage 2006
- AQS-Merkblätter
für die Wasser-, Abwasser- und Schlammuntersuchung
Herausgegeben von der Bund/Länder-Arbeitsgemeinschaft Wasser (LAWA)
Erich Schmidt Verlag GmbH & Co., Berlin 1991

Weitere Literatur siehe Abschnitt 7

2 Einleitung

Wird ein Messverfahren neu in die Praxis einer Untersuchungsstelle eingeführt, muss diese Stelle gewährleisten, dass sie das Verfahren richtig anwenden kann und die Anforderungen an den beabsichtigten Gebrauch erfüllt werden. Über die Erfüllung der Anforderungen muss die Untersuchungsstelle eine Dokumentation führen (Validierung).

Dieser Forderung trägt die DIN EN ISO/IEC 17025 [1] Rechnung. Dort ist festgelegt, dass ein Laboratorium Verfahren validieren muss, wenn:

- diese selbst entwickelt oder
- in nicht normativen Dokumenten beschrieben sind oder
- genormte Verfahren außerhalb des Anwendungsbereiches der Norm zum Einsatz kommen

Genormte Verfahren sind primär validiert, jedoch ist auch hier von der Untersuchungsstelle der Nachweis zu erbringen, dass diese vom Laboratorium beherrscht werden.

Für die Validierung von Analyseverfahren im Bereich der Wasseranalytik bedeutet dies, dass sowohl die Qualitätsanforderungen an die Analyseverfahren festgelegt werden müssen, als auch der Nachweis der Erfüllung erbracht werden muss. Dazu werden drei Schritte vollzogen:

- a) Feststellung der Qualitätsanforderungen aus der Aufgabenstellung
- b) Charakterisierung des Analyseverfahrens anhand von relevanten Leistungsmerkmalen und Randbedingungen und Vergleich mit den Anforderungen
- c) Nachweis der Erfüllung der Qualitätsanforderungen in der Routine – Festlegung der Kontrollmaßnahmen in der Routine

Im Folgenden werden die Validierung und die Schritte zum Nachweis, dass das Verfahren richtig angewendet wird, in einem zusammenhängenden Konzept dargestellt.

3 Anwendungsbereich

Dieses AQS-Merkblatt gilt für folgende Fälle:

- ◆ Anwendung eines genormten Verfahrens
- ◆ Anwendung eines genormten Verfahrens außerhalb seines Anwendungsbereiches bzw. eines modifizierten Normverfahrens
- ◆ Anwendung von Hausverfahren

4 Definitionen

Validierung:

Die Bestätigung durch Untersuchung und Bereitstellung eines Nachweises, dass die besonderen Anforderungen für einen speziellen beabsichtigten Gebrauch erfüllt werden [1].

Primäre Validierung – oder Basisvalidierung:

Prüfung der grundsätzlichen Leistungsfähigkeit des Verfahrens. Erfolgt bei der Erstellung einer Norm, beim Variieren von einzelnen Vorgaben der Norm oder bei der Entwicklung einer Hausmethode.

Sekundäre Validierung:

Prüfung der Eignung des genormten, variierten, bzw. selbst entwickelten Verfahrens für die im Prüfbereich zu untersuchenden speziellen Proben/Matrices.

Tertiäre Validierung (Kontrollmaßnahmen in der Routine):

Prüfung der Zuverlässigkeit des Verfahrens in der Routine mittels analytischer Qualitätskontrollmaßnahmen (Bestimmung interner Verfahrenskenndaten, Führung von Kontrollkarten, Teilnahme an Ringversuchen, Messung von Referenzmaterialien [1, 2, 3]).

Weitere Definitionen sind dem Anhang zu entnehmen.

5 Validierung von Analysenverfahren

5.1 Qualitätsanforderungen

Die Feststellung der Eignung eines Analysenverfahrens erfolgt durch den Vergleich der Qualitätsanforderungen des Auftraggebers mit den Leistungsmerkmalen eines Analysenverfahrens.

Im Kundenauftrag sollte die Qualitätsanforderung klar formuliert sein. Ist dies nicht der Fall, muss das Labor eine Abstimmung mit dem Auftraggeber herbeiführen, bzw. den Auftraggeber über die Leistungsfähigkeit der eingesetzten Analysenmethoden informieren.

Leistungsmerkmale können, sofern sie nicht durch den Auftraggeber oder durch eigene Qualitätsziele vorgegeben sind, auch abgeleitet werden aus:

- Vorgaben aus Regelwerken wie Gesetzen, Verordnungen, Richtlinien, Vorschriften
- Verfahrenskenndaten der genormten Verfahren
- merkmalsbezogenen Merkblättern der LAWA

Folgende Leistungsmerkmale müssen mindestens abgeglichen und dokumentiert werden:

- Anwendungsbereich (Konzentrationsbereich, Matrix)
- Messunsicherheit

5.2 Charakterisierung von Analysenverfahren

Analysenverfahren sind durch verschiedene Leistungsmerkmale charakterisiert, die sowohl die analytische Leistungsfähigkeit der Verfahren, als auch die Randbedingungen und mögliche Störungen beschreiben. Tabelle 1 (siehe Seite 7) enthält die in der Wasseranalytik wesentlichen Merkmale.

Die Auswahl von geeigneten Verfahren für bestimmte Anwendungen muss unter Berücksichtigung dieser Leistungsmerkmale geschehen. Bei der Validierung und in reduziertem Maße beim Nachweis der Richtigkeit der Anwendung sowie bei der Festlegung der Kontrollmaßnahmen und der Dokumentation sind die Leistungsmerkmale ebenfalls einzubeziehen.

5.3 Ableitung der Qualitätssicherungsmaßnahmen für die Routine (tertiäre Validierung)

Die Auswahl der Qualitätssicherungsmaßnahmen ist abhängig vom Verfahren, der Häufigkeit seiner Anwendung und weiteren Faktoren. Der Aufwand dieser Maßnahmen sollte der Art und dem Umfang der durchzuführenden Analysen und den Anforderungen an das Ergebnis angemessen sein.

Übliche Maßnahmen sind (siehe auch Tabelle 1):

- Überprüfung der Gerätefunktionen
- Einsatz von geschultem Personal
- messtägliche Überprüfung der Kalibrierung
- Einsatz eines Qualitätskontrollkartensystems
- Teilnahme an Ringversuchen bzw. Laborvergleichen
- Doppel- bzw. Mehrfachbestimmungen
- Standardadditionsverfahren als Plausibilitätsprüfung
- Wiederholung der Ermittlung von Verfahrenskennwerten

Die Effektivität der festgelegten Qualitätssicherungsmaßnahmen ist von Zeit zu Zeit zu prüfen.

Die Ableitung von Qualitätssicherungsmaßnahmen für die Routine sollte entsprechend der Leistungsmerkmale in Tabelle 1 dokumentiert werden.

6 Vorgehensweise bei der Durchführung der Validierung

6.1 Auswahl der durchzuführenden Validierung (primär, sekundär oder tertiär)

Die Validierung erfolgt nach dem dreistufigen Validierungskonzept (primäre, sekundäre Validierung und Kontrollmaßnahmen in der Routine als tertiäre Validierung), siehe auch Abbildung 1.

Die primäre Validierung ist durchzuführen, wenn:

- ◆ das Laboratorium ein Hausverfahren entwickelt
- ◆ das Laboratorium ein validiertes Verfahren modifiziert

Das Laboratorium kann mit der sekundären Validierung beginnen, wenn es ein primär validiertes Verfahren einführt. Die Durchführung der tertiären Validierung ist obligatorisch

Kontrollmaßnahmen in der Routine (tertiäre Validierung) sind für jedes angewandte Analysenverfahren gemäß dem AQS Konzept der LAWA durchzuführen. Umzusetzen sind folgende Maßnahmen:

- ◆ wenn ein entsprechendes LAWA AQS-Merkblatt in der Gruppe P veröffentlicht ist: interne QS-Maßnahmen gemäß des AQS-Merkblattes auf der Basis der A-Merkblätter durchführen
- ◆ wenn kein entsprechendes LAWA AQS-Merkblatt in der Gruppe P veröffentlicht ist: interne QS-Maßnahmen gemäß AQS-Merkblatt A-2 (Kontrollkarten) [4] und, falls anwendbar, A-7 (Kalibrierung) [5] durchführen
- ◆ bei Anwendung von langwierigen Verfahren oder selten durchgeführten Verfahren: interne QS-Maßnahmen z.B. gemäß DIN EN ISO 13530 (DEV A 60) Abschnitt 12 [3] durchführen
- ◆ Teilnahme an externen QS-Maßnahmen (Ringversuche u.ä.)

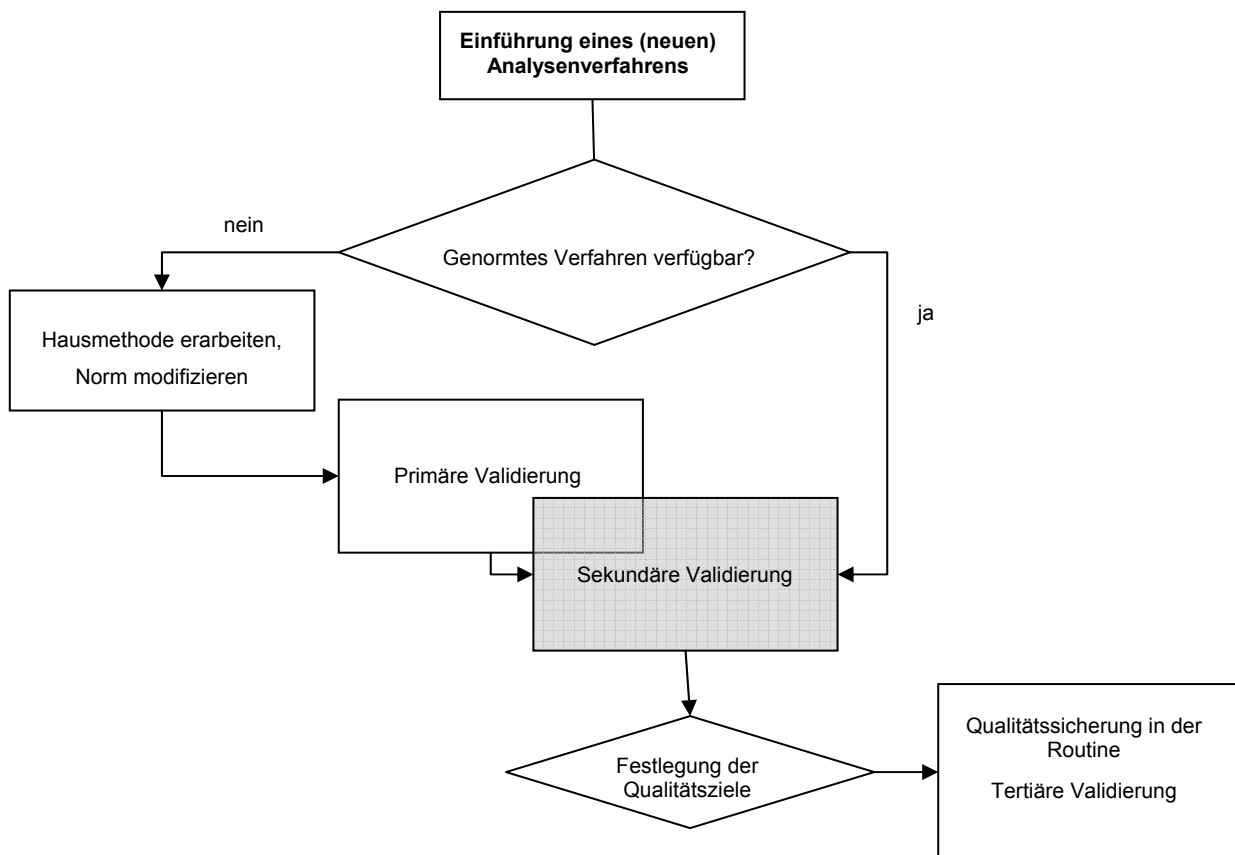


Abbildung 1: Darstellung der Validierungsstufen

6.2 Ermittlung der erforderlichen Kenndaten im Rahmen der Validierung

In Tabelle 1 sind die notwendigen Dokumentationen für die primäre, die sekundäre und die tertiäre Validierung im Zusammenhang aufgeführt.

6.2.1 Primäre Validierung

Die Vorgehensweise bei der Entwicklung einer Hausmethode bzw. eines modifizierten Normverfahrens erfolgt nach DEV A0-2. In Abhängigkeit von der jeweiligen Modifizierung können Teile der bestehenden Validierung übernommen werden (z.B. Anwendungsbereich, Reagenzien, Konzentrationen, Konservierungs- und Lagerbedingungen, Gerätschaften, Kalibrierung usw.). Eine Ringversuchsteilnahme stellt eine gute Möglichkeit zur primären Validierung dar, lässt sich jedoch häufig nicht realisieren. Andere Möglichkeiten der Untersuchung zur Richtigkeit sind dann zu nutzen.

Hat ein Labor die primäre Validierung eines Verfahrens durchgeführt oder war daran beteiligt, wird es über einen Teil der notwendigen Dokumentationen für die sekundäre Validierung (siehe Tab. 1) verfügen.

6.2.2 Sekundäre Validierung

Die Prüfungen beziehen sich im Wesentlichen auf die Ermittlung analytischer Kenndaten und deren Vergleich mit den Qualitätszielwerten, die z.B. aus verfügbaren LAWA AQS-Merkblättern abgeleitet werden. Weiterhin beinhaltet die sekundäre Validierung detaillierte Festlegungen bzw. Dokumentationen zur Verfahrensdurchführung, die üblicherweise in den Standardarbeitsanweisungen niedergelegt sind.

Messwerte und statistische Daten, die in der sekundären Validierung erarbeitet werden, können für die Ableitung der Kontrollmaßnahmen in der Routine verwertet werden (z.B. für die Kontrollkartenführung, Ermittlung der Messunsicherheit).

6.2.3 Kontrollmaßnahmen in der Routine - tertiäre Validierung

Nach dem erfolgreichen Abschluss der primären und/oder sekundären Validierung beginnt üblicherweise die Routineanwendung der Verfahren. Die regelmäßig durchzuführenden Kontrolluntersuchungen werden laufend mit den Qualitätszielen verglichen. Die erforderlichen Dokumentationen sind in Tabelle 1 zusammengefasst. Während der routinemäßigen Anwendung eines Verfahrens soll sich das Labor außerdem regelmäßig an Ringversuchen beteiligen.

6.3 Maßnahmen bei Verfehlung der Qualitätsziele

Wenn Qualitätsziele dauerhaft nicht erreicht werden, kann das Verfahren für den beabsichtigten Zweck nicht eingesetzt werden.

Die Veränderung von Qualitätszielen sollte mit dem Auftraggeber abgestimmt werden.

7 Literatur

- [1] DIN EN ISO/IEC 17025;
Allgemeine Anforderungen an die Kompetenz von Prüf- und Kalibrierlaboratorien (August 2005)
- [2] Deutsche Einheitsverfahren zur Wasser-, Abwasser und Schlammuntersuchung – Allgemeine Angaben – Gruppe A: Strategien für die Durchführung von Wasseranalytik: Verfahrensentwicklung, Validierung und Qualitätssicherung in der Routine,
Loseblattwerk, Wiley-VCH, Weinheim und Beuth Verlag, Berlin, 39. Lieferung 1997
- [3] DIN V ENV ISO 13530;
Wasserbeschaffenheit - Richtlinie zur analytischen Qualitätssicherung in der Wasseranalytik (ISO/TR 13530:1997) (A60) (Oktober 1998)
- [4] AQS-Merkblatt zu den Rahmenempfehlungen der Bund/Länder-Arbeitsgemeinschaft Wasser (LAWA)
A-2, Kontrollkarten (Stand: September 2004)
- [5] AQS-Merkblatt zu den Rahmenempfehlungen der Bund/Länder-Arbeitsgemeinschaft Wasser (LAWA)
A-7, Kalibrierung, Auswertung, Ergebnisangabe (Stand: Januar 2001)
- [6] DIN 38402 Teil 51;
Deutsche Einheitsverfahren zur Wasser-, Abwasser- und Schlammuntersuchung; Allgemeine Angaben (Gruppe A): Kalibrierung von Analyseverfahren, Auswertung von Analyseergebnissen und lineare Kalibrierfunktionen für die Bestimmung von Verfahrenskenngrößen (A51) (Mai 1986)
- [7] DIN ISO 8466-2;
Wasserbeschaffenheit - Kalibrierung und Auswertung analytischer Verfahren und Beurteilung von Verfahrenskennwerten - Teil 2: Kalibrierstrategie für nichtlineare Kalibrierfunktionen zweiten Grades (ISO 8466-2: 1993) (September 2000)
- [8] DIN 32645;
Chemische Analytik; Nachweis-, Erfassungs- und Bestimmungsgrenze; Ermittlung unter Wiederholbedingungen; Begriffe, Verfahren, Auswertung (Mai 1994)

- [9] AQS-Merkblatt zu den Rahmenempfehlungen der Bund/Länder-Arbeitsgemeinschaft Wasser (LAWA)
A-6/1, Qualitätsziele für das Führen von Mittelwertkontrollkarten der anorganischen Parameter und der Summenparameter in Wasser (September 2004)
- [10] Strategien für die Wasseranalytik: Anleitung zur Durchführung von Ringversuchen zur Validierung von Analyseverfahren
DEV, 57. Lieferung, WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim und Beuth Verlag, Berlin 2003
- [11] AQS-Merkblatt zu den Rahmenempfehlungen der Bund/Länder-Arbeitsgemeinschaft Wasser (LAWA)
P-10/3, Bestimmung von ausgewählten Pflanzenbehandlungsmitteln in Wässern mit Hochleistungs-Flüssigkeitschromatographie (HPLC) und UV-Detektion nach Fest-Flüssig-Extraktion (Stand: Mai 2002)
- [12] DIN ISO 22892;
Bodenbeschaffenheit – Anleitung zur Identifizierung von Zielverbindungen durch Gaschromatographie / Massenspektrometrie (DIN ISO 22892: 2006) (September 2006)
- [13] DIN 1333;
Zahlenangaben (Februar 1992)
- [14] S. Kromidas, R. Klinkner, R. Mertens
Methodenvalidierung im analytischen Labor
Nachr. Chem. Tech. Lab. 43, S. 669-676 (1995)
- [15] ISO 5725-1;
Genauigkeit (Richtigkeit und Präzision) von Messverfahren und Messergebnissen
- Teil 1: Allgemeine Grundlagen und Begriffe (ISO 5725-1: 1994) (November 1997)
- [16] DIN 55350 Teil 13;
Begriffe der Qualitätssicherung und Statistik; Begriffe zur Genauigkeit von Ermittlungsverfahren und Ermittlungsergebnissen (Juli 1987)
- [17] ISO
Guide to the Expression of Uncertainty in Measurement (GUM) (1995)
- [18] H. Laska, M. Berger
Validierung von Analysemethoden,
Labor 2000, S. 104-107 (Sonderheft)

Tab. 1 : Charakterisierung von Analysenverfahren und Qualitätsziele

Nr.	Leistungsmerkmale zur Charakterisierung des Analysenverfahrens	Primäre Validierung nach DEV A0-2	Sekundäre Validierung bzw. Nachweis der Richtigkeit der Anwendung	Beispiele für Qualitätsziele	Tertiäre Validierung Beispiele für die Ableitung der Kontrollmaßnahmen
1	Anwendungsbereich				
	Erfasste Parameter	Aufzählung der erfassten Parameter, ggf. Begründung für zusätzliche und nicht erfasste Parameter			
	Arbeitsbereich				
	geprüfte Matrices	Aufzählung, ggf. nähere Beschreibung unter Angabe der Zusammensetzung, (sofern bekannt)			
	geprüfter und kalibrierter Konzentrationsbereich	Angabe der entsprechenden Bereiche; Vergleich mit vorgegebenen Ziel- bzw. Grenzwerten, ggf. Informationen über Nichtlinearität in einem Konzentrationsbereich; Hinweis auf detaillierte Darstellung in Abschnitt 6			
	Erweiterungsmöglichkeiten des Verfahrens	Hinweise für weitere Anwendungsbereiche (z.B. andere Matrices, andere Arbeitsbereiche, zusätzliche Parameter u.a.), Hinweis darauf, dass für diese Anwendungen die primäre Validierung nicht gilt.			
2	Grundlagen des Verfahrens	Beschreibung des bzw. der Reaktionsprinzipien, ggf. Reaktionsgleichungen, Trennprinzipien; bei biologischen Verfahren Beschreibung der physiologischen Prinzipien, auch unter Hinweis auf Sekundärliteratur			
3	Störungen	Darstellung der Störungen, z.B. Matrixeffekte, Querempfindlichkeiten, Hinweise auf falsch positive bzw. falsch negative Befunde, "Memory"-Effekte, Peaküberlappungen bei chromatographischen Verfahren, Störung der Farbstoffentwicklung bei photometrischen Verfahren, Hinweise zur Vermeidung und Behebung von Störungen			
4	Reagenzien, Testorganismen, Geräte				
	Blindwerte	Einfluss der Güte von Reagenzien auf Blindwertschwankungen	Ermittlung der Blindwerte	Festlegungen zum Höchstbetrag der Blindwerte	BW-Kontrollkarte
	Anforderungen an die Reinheit von Reagenzien	ggf. Hinweise auf Aufreinigungsverfahren			

Nr.	Leistungsmerkmale zur Charakterisierung des Analysenverfahrens	Primäre Validierung nach DEV A0-2	Sekundäre Validierung bzw. Nachweis der Richtigkeit der Anwendung	Beispiele für Qualitätsziele	Tertiäre Validierung Beispiele für die Ableitung der Kontrollmaßnahmen
	Verfügbarkeit von Reagenzien, Standard- und Referenzmaterialien sowie ggf. Testorganismen	mit Hersteller- und Bezugsnachweis	mit Hersteller- und Bezugsnachweis		
	Haltbarkeit von Reagenzien	Angaben zu Lagerung und Stabilität		Festlegung zu Verfallsdaten	
	Testorganismen	Anwendungsbeschränkungen für Testorganismen: ggf. Tierschutzbestimmungen, Hälterung, Zucht; Nahrung, Futterqualität, Qualitätskriterien der Testorganismen, Zeitintervalle, in denen ein Einsatz möglich ist u.a.			
	Trennphasen für die Chromatographie	getestete Trennphasen und Eluenten sowie deren Bewertung (auch solche, die sich bei der Validierung als ungeeignet erwiesen haben, sind aufzuführen)	Genutzte Trennphasen und Eluenten (in SAA)	Formulierung kritischer Trennungen	Regelmäßiger Test dieser Trennung
	Geräte	Begründung für bestimmte Anforderungen, z.B. Standort, Gerätematerial, Empfindlichkeit, Robustheit	Genutzte Geräte	Volle Funktionstüchtigkeit	Gerätetests oder Wartung
	Arbeitssicherheit und Umweltschutz	Hinweise zu den verwendeten Reagenzien; ggf. Hinweise zur Entsorgung	Festlegung zur Entsorgung, Schutzmaßnahmen, Betriebsanweisungen		
5	Probenahme und Probenvorbereitung				
	Probenahme	Hinweise auf spezielle Vorgehensweisen, Gefäßmaterial, Fehlerquellen etc., spezielle Anforderung bei biologischen Verfahren	Ggf. genaue Durchführung	Festlegung zum Höchstbetrag des Feldblindwertes	Feldblindwertfassung
	Probenstabilität und Probenkonservierung	z.B. geeignete/ungeeignete Techniken, Einflüsse der Probenlagerung, spezielle Anforderung für biologische Verfahren	Ggf. genaue Durchführung	Festlegung der Temperaturanforderungen bei der Lagerung	Temperatur-Registrierung in der Kühlkette
	Arbeitssicherheit und Umweltschutz	Hinweis auf Gefahren für Mensch und Umwelt, die aus Proben hervorgehen können.	Ggf. genaue Durchführung		
6	Durchführung				
	Probenvorbereitung	Anreicherungsbedingungen (z.B. Extraktionsmittel, Festphasen, ggf. auch Hinweise auf ungeeignete Vorgehensweisen), Filtrationsschritte, Aufreinigung	Genaue Beschreibung der Arbeitsweise mit den im Labor verwendeten Geräten (z.B. in SAA)	Geforderte WFR in matrixfreier Probe	WFR-Kontrolle
	Probenmessung	Messgeräteparameter: getestete Bedingungen, Begründung für gewählte Bedingungen	Genaue Beschreibung der Arbeitsweise mit den im Labor verwendeten Geräten	Festlegung der zulässigen Abweichung in der Serie	Jeweils nach x Proben unabhängigen Standard analysieren, Mittelwertkontrollkarte

Nr.	Leistungsmerkmale zur Charakterisierung des Analysenverfahrens	Primäre Validierung nach DEV A0-2	Sekundäre Validierung bzw. Nachweis der Richtigkeit der Anwendung	Beispiele für Qualitätsziele	Tertiäre Validierung Beispiele für die Ableitung der Kontrollmaßnahmen
7 Ermittlung der Verfahrenskennndaten bei kalibrierbedürftigen Verfahren					
	Varianzenhomogenität		nach AQS-Merkblatt A-7 [5]		
	Linearitätsprüfung		nach AQS-Merkblatt A-7 [5]		
	Art der Kalibrierung	Erläuterungen, warum eine bestimmte Art der Kalibrierung gewählt wurde, z.B. Gesamtverfahren, Standardadditionsverfahren, Verwendung interner / externer Standards	Dokumentation der Kalibrierung	Festlegung der Intervalle zur Wiederholung der Kalibrierung	Regelmäßige Wiederholung der Kalibrierung
	Kalibriersubstanzen	Herkunft und Qualität, ggf. Verweis auf Abschnitt 4 Haltbarkeit.	Herkunft und Qualität		
	Kalibriertdaten und -funktion	Datentabelle(n) der Rohdaten, Auswertung nach DIN 38402 Teil 51 [6] oder ISO 8466-2 [7] o.a.	nach AQS-Merkblatt A-7 [5]	Verfahrensstandardabweichung der Grundkalibrierung $V_{x0} \leq 3,33 \%$	nach AQS-Merkblatt A-7 [5]
	Rekalibrierung	Hinweise zur Kalibrierung in der Routine und zur zeitlichen Stabilität der Kalibrierfunktion	nach AQS-Merkblatt A-7 [5]	Festlegungen zu den Toleranzgrenzen bei der arbeits täglichen Überprüfung der Kalibrierung	nach AQS-Merkblatt A-7 [5]
	Nachweis-, Erfassungsgrenzen – auch für nicht kalibrierbedürftige Verfahren	z.B. nach DIN 32645 [8]	nach AQS-Merkblatt A-7 [5]	zu erreichende Bestimmungsgrenze	Regelmäßige Kontrolle der Bestimmungsgrenze
8 Untersuchungen zur Richtigkeit					
	Referenzmaterial	Untersuchung von Referenzmaterial	Untersuchung von Referenzmaterial	Vergleich mit zertifiziertem Wert ohne signifikanten Unterschied	Festlegung zur Häufigkeit der Untersuchung des Referenzmaterials, Mittelwertkontrollkarten
	Art des Referenzmaterials, Hersteller, Bezugsnachweis, Ergebnis der Prüfung	Alternativ: Aufstockverfahren, Wiederfindungsraten	Beschreibung der eingesetzten Matrices, Ergebnis	F- und t-Test gegenüber matrixfreien Ergebnissen zur Prüfung des Matrixeinflusses – Ziel: kein signifikanter Unterschied	Festlegung zur Häufigkeit der Untersuchung
	Aufstockverfahren	Untersuchung von aufgestockten Matrices			
	Beschreibung der eingesetzten Matrices				

Nr.	Leistungsmerkmale zur Charakterisierung des Analysenverfahrens	Primäre Validierung nach DEV A0-2	Sekundäre Validierung bzw. Nachweis der Richtigkeit der Anwendung	Beispiele für Qualitätsziele	Tertiäre Validierung Beispiele für die Ableitung der Kontrollmaßnahmen
	Wiederfindungsraten	Höhe und Schwankungen der Wiederfindungsrate bei unterschiedlichen Konzentrationen	Ermittlung der Wiederfindungsraten in realen Proben ggf. für verschiedene Matrices	WFR > 80% Konstanz der WFR, ausgedrückt z. B. als Standardabweichung der WFR	Wiederfindungskontrolle
	Vergleich mit Ergebnissen anderer Analysenverfahren	Vergleich mit Ergebnissen anderer Analysenverfahren			
	Teilnahme an RV				Erfolgreiche Teilnahme Angabe von Soll-Wert und Ist-Wert des eigenen Labors oder Z-Scores
9	Untersuchungen zur Präzision				
	Art der verwendeten Proben	z. B. Realproben, Referenzmaterial	Realproben, Referenzmaterial		
	Statistische Auswertung	Wiederholstandardabweichung, Ausreißertest, Test auf Normalverteilung, ggf. robuste Statistik	Wiederholstandardabweichung, ggf. Ausreißertest	Ausschlussgrenzen für die Mittelwertkontrolle aus AQS-Merkblatt A-6/1 [9]	Mittelwertkontrollkarten, Spannweitenkontrollkarten
10	Robustheit	Stabilität (z. B. hinsichtlich Nullpunkt, Temperatur), Erkenntnisse aus der Verfahrensentwicklung, Ergebnisse aus gezielten Untersuchungen mit systematischer Variation bestimmter Einflussgrößen	Ggf. zusätzliche Informationen		
11	Verfahrenskenndaten aus Ringversuchen (Nur für zu normende Verfahren)				
	Rahmendaten zu den Ringversuchen	Zeitraum der Durchführung; Zahl der teilnehmenden Labors			
	Analysierte Parameter	Angabe der Parameter			
	Untersuchte Matrices	Angabe der Matrices			
	Untersuchte Konzentrationsniveaus	Angabe von Soll-Wert und mittlerem Ist-Wert			
	Ausreißerquote		Ggf. nach DEV A0-3 [10]		
	Wiederholvariationskoeffizient	Wiederholvariationskoeffizient			

Nr.	Leistungsmerkmale zur Charakterisierung des Analysenverfahrens	Primäre Validierung nach DEV A0-2	Sekundäre Validierung bzw. Nachweis der Richtigkeit der Anwendung	Beispiele für Qualitätsziele	Tertiäre Validierung Beispiele für die Ableitung der Kontrollmaßnahmen
	Vergleichsvariationskoeffizient	Vergleichsvariationskoeffizient			
	Vergleich der Ergebnisse verschiedener Verfahrensvarianten				
12	Messunsicherheit				
	Art der Ermittlung	Verwendetes Schätzverfahren	Verwendetes Schätzverfahren	Zulässige Messunsicherheit	Ermittlung in Intervallen
	Beispielergebnis	Angabe der Matrix und des Konzentrationsniveaus	Angabe der Matrix und des Konzentrationsniveaus		
13	Auswertung				
	Identifizierungskriterien	Identifizierungskriterien (z.B. bei chromatographischen Verfahren: Retentionszeiten, 2-Säulen-Technik, Absorptions-, Fluoreszenz- und Massenspektren, unterschiedliche Detektoren, Aufstockversuche u.a.) mit Erläuterungen und Angaben zu Abweichungstoleranzen von Sollwerten, insbesondere bei spektroskopischen Daten (siehe hierzu LAWA AQS-Merkblatt P-10/3 [11] und ISO/DIS 22892 [12])	Tatsächlich eingesetzte Identifizierungskriterien z.B. in SAA		
	Berechnung und Angabe des Ergebnisses	Herleitung der Berechnungsformel mit Zahlenbeispiel, Begründung der Zahl der signifikanten Stellen bei der Ergebnisangabe (siehe DIN 1333 [13])	Festlegung (z.B. in SAA) der Berechnungsformel mit Beispiel		
14	Literatur	Angabe der Literaturstellen, die bei der Normung hinzugezogen wurden			

Anhang 1

Weitere Definitionen

- Genauigkeit:** Maß für den Gesamtfehler bei einer Analyse und damit ein Oberbegriff für Richtigkeit und Präzision [2].
Ein Ergebnis ist genau, wenn es frei von zufälligen und systematischen Fehlern ist [14].
(englische Bezeichnung: *accuracy*)
- Richtigkeit:** Maß für die Abweichung des Messwertes (bzw. des Mittelwerts mehrerer Messwerte) vom richtigen (wahren) Wert aufgrund eines systematischen Fehlers [14].
(englische Bezeichnung: *trueness, accuracy of the mean*, auch: *bias* für die Größe des systematischen Fehlers)
- Präzision:** Die Präzision gibt an, wie stark die Analysenwerte aufgrund zufälliger Fehler streuen.
Statistisch wird die Präzision durch die Standardabweichung bzw. den Vertrauensbereich beschrieben [2].
(englische Bezeichnung: *precision*)
- Es wird unterschieden zwischen:
- Wiederholpräzision:** Präzision unter Wiederholbedingungen (=> Wiederholstandardabweichung); Maß für die Wiederholbarkeit (d.h. dasselbe Verfahren am identischen Untersuchungsobjekt im selben Labor durch denselben Bearbeiter mit derselben Geräteausrüstung in kurzen Zeitabständen) [15, 16].
(englische Bezeichnung: *repeatability*)
- Vergleichspräzision:** Präzision unter Vergleichsbedingungen (=> Vergleichsstandardabweichung); Maß für die Vergleichbarkeit bzw. Übertragbarkeit (d.h. dasselbe Verfahren am identischen Untersuchungsobjekt in verschiedenen Labors durch verschiedene Bearbeiter mit verschiedenen Geräteausrüstungen, z.B. im Rahmen eines Ringversuchs) [15, 16].
(englische Bezeichnung: *reproducibility*)
- Linearität:** Konzentrationsbereich, in welchem das Messsignal direkt proportional zur Analytkonzentration ist [14].
(englische Bezeichnung: *linearity*)
- Wiederfindungsrate:** Verhältnis zwischen einem gemessenen Wert und einem Referenzwert.
(englische Bezeichnung: *recovery*).
- Nachweisgrenze:** Kleinste Konzentration (Menge) eines Analyten in einer Probe, die qualitativ noch erfasst werden kann [14].
Die Nachweisgrenze ist eine Entscheidungsgrenze für das Vorhandensein eines Bestandteils [8].
(englische Bezeichnung: *limit of detection*)
- Bestimmungsgrenze:** Kleinste Konzentration (Menge) eines Analyten in einer Probe, die quantitativ bestimmt werden kann [14].
Die Bestimmungsgrenze ist diejenige Konzentration, von der ab die Messung eine vorgegebene Anforderung an die Präzision erfüllt [8].
(englische Bezeichnung: *limit of determination, limit of quantitation*)
- Arbeitsbereich:** Der durch die gewählten Randbedingungen (Kalibrierpunkte, Konzentrationsniveaus usw.) festgelegte und experimentell überprüfte Gültigkeitsbereich einer Methode.
(englische Bezeichnung: *range*)
- Spezifität (bzw. Selektivität)** Fähigkeit eines Analysenverfahrens, nur den gesuchten Analyten zu erfassen, wobei andere anwesende Bestandteile/Merkmale/Matrices in der Probe das Analysenergebnis nicht beeinflussen [2].
Beide Begriffe werden meistens synonym verwendet.
(englische Bezeichnung: *specificity, selectivity*)
- Robustheit:** Störanfälligkeit bzw. relative Unempfindlichkeit eines Analysenverfahrens gegenüber Änderungen der analytischen Rahmenbedingungen (z.B. Umgebungstemperatur) [2].
(englische Bezeichnung: *ruggedness, robustness*).
- Messunsicherheit:** Dem Messergebnis zugeordneter Parameter, der die Streuung derjenigen Werte kennzeichnet, die vernünftigerweise der Messgröße zugeordnet werden können [17].
Die Messunsicherheit oder das Vertrauensintervall gibt an, in welcher Größenordnung das Analysenergebnis schwankt [18].
(englische Bezeichnung: *uncertainty (of measurement)*)