

Het Nederlandse Referentielaboratorium voor Enzymen

P.F.H. FRANCK, A. SPAANS en J. POSTMA

Het Nederlandse Referentielaboratorium voor Enzymen is een onderdeel van het KCHL van het Haga-Ziekenhuis in Den Haag. Het is erkend door de 'International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine' (IFCC) en het 'Joint Research Centre / Institute Reference Method and Materials' (JRC-IRMM) van de Europese Commissie. Het vormt samen met 13 internationale laboratoria een netwerk van referentielaboratoria dat onder auspiciën van de officiële IFCC-enzymcommissie, het 'Comitee on Reference Systems for Enzymes' (C-RSE) functioneert. Deze laboratoria hebben de hoogste metrologische norm van traceerbaarheid (ISO 18515 en IVD98/79/EC) gerealiseerd voor de zeven algemene enzymen gebruikt in de dagelijkse praktijk.

Het Nederlandse Referentielaboratorium kent targetwaarden toe aan gecertificeerde referentiematerialen ('Certified Reference Materials', CRM's) van zowel de internationale IFCC / IRMM als nationale SKML. De interne kwaliteitsbewaking vindt plaats door middel van de IFCC / IRMM-primaire CRM en de SKML-'Truiness Verificator' Enzymen. Externe kwaliteitsbewaking gebeurt via de 'IFCC External Quality Assessment Scheme for Reference Laboratories' (RELA)-rondzending voor referentielaboratoria.

Trefwoorden: IFCC-referentiemethoden voor enzymen; referentiematerialen; CRM, metrologische traceerbaarheid; IVD98/79/EC; netwerk van referentielaboratoria

Het Nederlandse Referentielaboratorium voor Enzymen is een onderdeel van het KCHL van het Haga-Ziekenhuis in Den Haag. Het behoort tot het netwerk van wereldwijde referentielaboratoria dat erkend is door de IFCC en het 'Joint Research Centre / Institute Reference Method and Materials' (JRC-IRMM) van de Europese Commissie. De aanleiding voor de oprichting van dit referentielaboratorium is terug te voeren naar een project waarbij de regio Den Haag, Leiden en Delft, de kalibratie van haar enzymmethoden harmoniseerden. Het betrof de bepalingen voor de enzymen alanine-aminotransferase (ALAT, EC 2.6.1.2), alkalische fosfatase (AF, EC 3.1.3.1), α -amylase (AMY, EC 3.2.1.1), aspartaat-aminotransferase (ASAT, EC 2.6.1.1), creatinekinase (CK, EC 2.7.3.2), gamma-glutamyltransferase

(GGT, EC 2.3.2.2) en lactaatdehydrogenase (LDH, EC 1.1.1.27). De gebruikte methoden waren afgeleid van de toenmalige IFCC-methoden (ASAT, ALAT, GGT, CK) maar gemeten bij 37 °C en meestal omgerekend en gerapporteerd bij een temperatuur van 30 °C. Voor AF, AMY en LDH bestonden nog geen IFCC-methoden. De resultaten van het project waren reproduceerbaar en lieten zien, dat een stabiele harmonisatie voor enzymen mogelijk was. Op 1 april 1996 hebben alle 19 betrokken medische laboratoria hun kalibratie aangepast, waardoor eenzelfde set van referentiewaarden voor patiënten in de regio van toepassing was. De werkwijze en resultaten van dit project werden gepubliceerd (1). Een groot aantal van de NVKC-regio's in Nederland sloot zich aan bij dit initiatief en ging over op dezelfde referentiewaarden als de Zuid-Hollandse regio (2). Het project liet zien, dat een harmonisatie mogelijk is. Het was echter geen standaardisatie.

Referentiesysteem

In dezelfde periode werd gewerkt aan standaardisatie van methoden binnen de klinische chemie volgens een referentiesysteem met metrologische normen geformuleerd in ISO 18515 en de IVD98/79/EC, de Europese wet, die de metrologische traceerbaarheid van in-vitrodiagnostische middelen regelt (3-5). Het initiatief 'Kalibratie 2000' sluit aan bij dit referentiesysteem en heeft er voor gezorgd, dat een groot aantal bepalingen volgens de geldende referentiemethoden, waaronder de enzymen, kan worden gestandaardiseerd (5).

Referentiemethoden

Ten aanzien van de enzymen bestonden in die jaren nog geen eenduidige methoden. Er waren wel IFCC-methoden maar die waren ontwikkeld voor een incubatietemperatuur van 30 °C. Het handhaven van deze temperatuur stuitte op bezwaren. Het belangrijkste bezwaar was, dat deze temperatuur niet overeenkomt met de fysiologische lichaamstemperatuur van 37 °C, waarbij enzymen optimaal functioneren. Daarnaast wilde de in-vitrodiagnostische industrie graag bij een hogere incubatietemperatuur meten. Het katalytische proces is bij een hogere temperatuur versneld. Hierdoor kan men voor eenzelfde stabiele meting met minder substraat toe, waardoor de productie goedkoper werd.

De eenwording van Duitsland, na de val van de muur, speelde ook een rol. In de voormalige DDR vonden de metingen bij 37 °C plaats, terwijl de Bondsrepubliek een temperatuur van 25 °C gebruikte. De keuze viel op 37 °C. Toen deze keuze was gemaakt, wilde men ook een aantal methoden optimaliseren. Deze poging tot standaardisatie door het Deutsche Gesellschaft

Klinisch Chemisch en Hematologisch Laboratorium (KCHL), HagaZiekenhuis, Den Haag

Correspondentie: dr. P.F.H. Franck, HagaZiekenhuis, KCHL, Postbus 40551, 2504 LN Den Haag
E-mail: p.franck@hagaziekenhuis.nl

für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin (DGKL) is echter niet gelukt (6). Tegelijkertijd werd het initiatief door de IFCC opgepakt om de standaardisatie, die aan het begin jaren tachtig was ingezet, te continueren. Referentieprocedures voor enzymen werden geformuleerd en geïmplementeerd volgens de ISO 185153-standaard en de IVD98/79/EC (3-5, 7).

Men besloot eveneens om de temperatuur aan te passen van 30 °C naar 37 °C. De bestaande methoden, ontwikkeld voor 30 °C, werden echter zoveel mogelijk als basis gehandhaafd (7). Voor de methoden voor de meting van ALAT, ASAT, CK en GGT had dit nagevoeg geen consequenties (8, 10-12). Daarentegen betekende het veel voor LDH en AMY (9, 13). De gangbare, door de NVKC aanbevolen, methode voor LDH (15) had pyruvaat als substraat, met omzetting naar lactaat als product. Deze kwam te vervallen. Bij een temperatuur van 30 °C is deze richting van de enzymreactie kinetisch optimaal. Echter bij 37 °C verdient de katalytische reactie van lactaat als substraat naar pyruvaat als product de voorkeur (9). Deze laatste methode werd reeds in de VS als standaard gebruikt. Deze keuze had als gevolg, dat de referentiewaarden verlaagden en wel van 450 U/L (30 °C) naar 248 U/L (37 °C) als bovengrens van normaal. Voor AMY is in het verleden nooit een IFCC-methode ontwikkeld. De diverse substraten gaven geen eenduidig resultaat. Wel was 4,6-ethylidene(G1)-4-nitrofenyl(G7)- α -(1 \rightarrow 4)-D-maltoheptaoside (EPS) favoriet. Echter dit substraat was door Roche ontwikkeld en onder patent gehouden. Roche zag hier echter van af, waardoor het substraat vrijkwam voor gebruik door de andere leveranciers. In 2006 werd de definitieve IFCC-methode gepubliceerd

(13). De referentiewaarden voor patiënten halveerden en ging van 220 U/l (30 °C) naar 107 U/l (37 °C) van de bovengrens van normaal. Voor de meting van AF bestond geen consensus. De discussie rond de bufferende capaciteit van N-Methyl-D-Glucamine (MEG) versus 2-amino-2-methyl-1-propanol (AMP) voor de meting van AF heeft er toe geleid, dat tot op heden nog geen IFCC methode bestaat. Recent zijn de onderzoeken echter afgesloten en positief beoordeeld voor een methode met AMP als buffer. Zij worden ter publicatie (14) aangeboden door de C-RSE van de IFCC.

Referentiematerialen

De voorgestelde werkwijze van standaardisatie en controle, geeft naast een referentiemethode ook een primair referentie materiaal / standaard aan als hoogste metrologische orde (3-5). De IFCC heeft in samenwerking met het onder de Europese Commissie vallende Joint Research Centre / Institute Reference Methods and Materials (JRC-IRMM) een 6 tal / Certified Reference Materials (CRM) ontwikkeld. Tegelijk met de introductie van de IFCC referentiemethoden zijn deze IFCC / IRMM CRM's geëvalueerd en voorzien van gecertificeerde targetwaarden (16, 17). De verschillende CRM's en bijbehorende targetwaarden treft u in tabel 1 aan en zijn rechtstreeks te betrekken van het JRC-IRMM (<http://irmm.jrc.ec.europa.eu>).

Naast het officiële C-RSE bestaat er ook een netwerk van internationale referentie laboratoria voor enzymen. Een van die laboratoria is het Nederlandse Referentielaboratorium voor Enzymen. Deze laboratoria vormen samen met de laboratoria van de leden van de C-RSE een netwerk van 13 referentielaboratoria voor

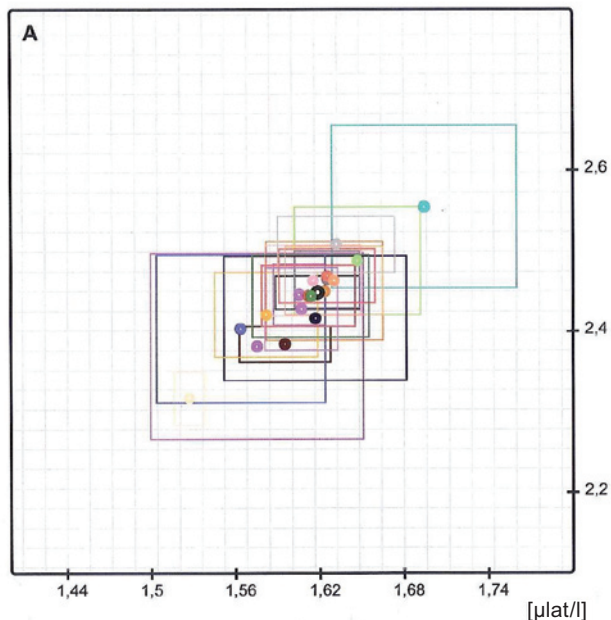
Tabel 1. IFCC-referentiemethoden en 'certified reference materials' voor enzymen. Enzymen gebruikt in de algemene klinische praktijk waarvoor IFCC-primaire referentiemethoden zijn ontwikkeld (kolom 1 en 2) en voor het Kaukasische ras referentiewaarden zijn bepaald (kolom 3). Primaire 'certified reference materials' (CRM's, kolom 4) en SKML-'Truiness Verificator' Enzymen (kolom 5), beiden voorzien van targetwaarden van de IFCC-referentiemethoden.

Naam en EC-nummer	IFCC-Referentiemethode	Referentiewaarden; bovengrens van normaal-Kaukasische populatie	IFCC / IRMM-primaire CRM met IFCC-targetwaarde	SKML-'Truiness Verificator' Enzymen met IFCC-targetwaarde
ALAT EC 2.6.1.2 Alanine-aminotransferase	Clin Chem Lab Med. 2002; 40(7): 718-724	V < 34 U/l M < 45 U/l	ERD AD 454 / IFCC 186,0 U/l	Batch 2007.025 130 U/l
AF EC 3.1.3.1 Alkalische fosfatase	Submitted	In ontwikkeling	In ontwikkeling	Batch 2007.025 115 U/l *
AMY EC 3.2.1.1 Alfa-amylase	Clin Chem Lab Med. 2006; 44(9): 1146-1155	V < 107 U/l M < 107 U/l	ERD AD 456 / IFCC 546 U/l	Batch 2007.025 266 U/l
ASAT EC 2.6.1.1 Aspartaat-aminotransferase	Clin Chem Lab Med. 2002; 40(7): 725-733	V < 31 U/l M < 35 U/l	ERD AD 457 / IFCC 104,6 U/l	Batch 2007.025 127 U/l
CK EC 2.7.3.2 Creatininekinase	Clin Chem Lab Med. 2002; 40(6): 635-642	V < 145 U/l M < 171 U/l	ERD AD 455 / IFCC 101 U/l	Batch 2007.025 396 U/l
GGT EC 2.3.2.2 Gamma-glutamyltransferase	Clin Chem Lab Med. 2002; 40(7): 734-738	V < 38 U/l M < 55 U/l	ERD AD 452 / IFCC 114,1 U/l	Batch 2007.025 112 U/l
LDH EC 1.1.1.27 Lactaatdehydrogenase	Clin Chem Lab Med. 2002; 40(6): 643-648	V < 247 U/l M < 248 U/l	ERD AD 453 / IFCC 502 U/l	Batch 2007.025 650 U/l

* Consensus gebruikers

enzymen. Zij evalueerden de door de C-RSE voorgestelde referentiemethoden (8-14) en voorzagen de CRM's van IFCC-IRMM van targetwaarden (16, 17). De hoogste metrologische orde van de schakels binnen de keten van traceerbaarheid is hiermee gerealiseerd (3-5).

GGT



B

Evaluation for LabCode 38



RELA 2009

10.05.10

LabCode	A	e.u.	B	e.u.	method
●	1,623	0,041	2,449	0,061	Kinetic spectroscopy
●	1,594	0,032	2,384	0,021	Kinetic spectroscopy
●	1,574	0,076	2,381	0,115	Kinetic spectroscopy
●	1,646	0,045	2,488	0,066	Kinetic spectroscopy
38 ●	1,618	0,029	2,448	0,020	Kinetic spectroscopy
●	1,694	0,066	2,555	0,101	ERM-AD-452/IFCC*
●	1,527	0,011	2,317	0,034	Kinetic spectroscopy
●	1,625	0,023	2,465	0,035	Kinetic spectroscopy
●	1,617	0,065	2,417	0,077	Kinetic spectroscopy
●	1,582	0,037	2,421	0,053	Kinetic spectroscopy
●	1,605	0,018	2,446	0,038	Kinetic spectroscopy
●	1,614	0,033	2,462	0,043	Kinetic spectroscopy
●	1,625	0,034	2,469	0,033	Kinetic spectroscopy
●	1,563	0,060	2,403	0,091	Kinetic spectroscopy
●	1,612	0,033	2,444	0,038	Kinetic spectroscopy
●	1,63	0,035	2,463	0,043	Kinetic spectroscopy
●	1,613	0,042	2,444	0,051	Kinetic spectroscopy
●	1,631	0,042	2,508	0,034	Kinetic spectroscopy
●	1,607	0,026	2,428	0,051	Kinetic spectroscopy

* gamma-glutamyltransferase

Figuur 1. Youden-plot van GGT-resultaten ($\mu\text{kat/l}$) van twee preparaten (A en B) van de rondzending voor referentielaboratoria RELA uit 2009 waaraan 19 laboratoria deelnamen. De rechthoeken geven de 'expanded uncertainties' weer met een 95%-betrouwbaarheidsinterval. Het Nederlandse Referentielaboratorium voor Enzymen heeft LabCode 38. De identiteit van de overige laboratoria is zichtbaar op IFCC-DGKL-RELA-website (www.dgkl-rfb.de onder 'IFCC RELA surveys').

Een punt van discussie wordt gevormd door de bijbehorende referentiewaarden voor patiënten. In het algemeen kan men niet spreken van referentiewaarden behorende bij een bepalingmethode. Referentiewaarden zijn ook gekoppeld aan het geslacht, de leeftijd en het ras van een individu. Om die reden kan een internationale organisatie als de IFCC per definitie geen uniforme set van referentiewaarden aanbevelen. In 2002 heeft in Duitsland wel een uitvoerig onderzoek plaats gevonden voor mannen en vrouwen van het Kaukasische ras. Deze resultaten zijn opgenomen in de publicaties van de betreffende enzymen (8-14). U treft ze eveneens in tabel 1. Zij worden door de C-RSE van de IFCC voor het Kaukasische ras aanbevolen en zouden in Nederland breed moeten worden gedragen.

Het standaardisatieprogramma 'Kalibratie 2000' heeft er voor gezorgd, dat een groot aantal bepalingen kunnen worden gestandaardiseerd en wel door gebruik te maken van secundaire CRM's. Voor de enzymen is een preparaat ontwikkeld dat door de SKML op de markt gebracht is onder de naam 'SKML Trueness Vericator' Enzymen (18, 19). De basis van dit preparaat is humaan serum waaraan (recombinant)-enzymen zijn toegevoegd. Dit gevriesdroogde preparaat is voorzien van targetwaarden volgens IFCC-referentiemethoden uitgevoerd door het Nederlandse Referentielaboratorium voor Enzymen in Den Haag. De targetwaarden van de huidige Vericator Batch 2007.025 zijn weergegeven in tabel 1. Aan de hand van de uitslagen kan een individueel laboratorium zijn door de diagnostica leverancier voorgestelde kalibratie controleren (19).

Rondzendingen

Bij de rondzendingen volgens SKML Combi Chemie wordt vanaf 2005 eveneens gebruik gemaakt van preparaten die voorzien zijn van target/referentiewaarden volgens de IFCC-methoden. Jaarlijks worden deze commuteerbare diepgevroren monsters bereid en door het Referentielaboratorium voor Enzymen geanalyseerd en voorzien van targetwaarden. Deze targetwaarden treft u als referentiewaarde in de maandelijkse SKML Combi Algemene Chemie rapportage (20). Het netwerk van referentielaboratoria toetst zelf ook haar kwaliteit door deel te nemen aan een extern rondzendingprogramma voor referentielaboratoria en wel het 'IFCC/RELA External Quality Assessment Scheme for Reference Laboratories'. Het Nederlandse Referentielaboratorium voor Enzymen doet mee aan deze rondzending. Jaarlijks worden twee monsters voor alle IFCC-referentiemethoden voor enzymen geanalyseerd en vergeleken met andere laboratoria die deze referentiemethoden gebruiken. De organisatie van dit IFCC/RELA-programma is in handen van de DGKL. De resultaten hiervan zijn vrij toegankelijk en zijn zichtbaar op de website van de RELA (www.dgkl-rfb.de onder IFCC RELA surveys). Een voorbeeld van deze Youden-plots is weergegeven in figuur 1. De interne kwaliteitsbewaking vindt plaats aan de hand van zowel de IFCC/IRMM-primaire CRM en de 'SKML Trueness Vericator' Enzymen met targetwaarden die in tabel 1 zijn vermeld.

Tenslotte

Met de nabije ingebruikname van de IFCC-referentiemethode voor alkalische fosfatase is voorlopig voorzien in de standaardisatie van de meest gebruikte algemene enzymen binnen de klinische chemie.

De aanbevolen referentiewaarden behorende bij deze referentiemethoden zijn in Nederland voor het Kaukasische ras van toepassing en kunnen breder worden ingevoerd dan nu het geval is.

Andere kandidaten voor standaardisatie zijn de methoden voor de enzymen lipase (EC 3.1.1.3) en serumpseudocholinesterase (EC 3.1.1.8). Zij zijn een onderwerp van studie. De onderzochte kandidaat-referentiemethoden zijn echter niet praktisch of zijn wereldwijd weinig in gebruik.

De activiteiten van het netwerk voor enzymen hebben de afgelopen tien jaar bewezen, dat het mogelijk is om referentiemethoden te ontwikkelen en een standaardisatie van methoden te realiseren. Een goede coördinatie, door de IFCC/C-SRE uitgevoerd, was hierbij essentieel.

Literatuur

1. Franck PFH, Steen G, Lombarts AJPF, Souverijn JHM, Van Wermeskerken RKA. Multicenter harmonization of common enzyme results by fresh patient-pool sera. *Clin Chem* 1998; 44: 614-621.
2. Baadenhuijsen H, de Keijzer R, Ballieux B, Jansen R, Treskes M, Bekers O, Franck P. "Position paper" harmonisatie enzymresultaten. *Ned Tijdschr Klin Chem* 1999; 24: 258-261.
3. Müller MM. Implementation of Reference Systems in Laboratory Medicine. *Clin Chem* 2000; 46: 1907-1909.
4. Richtlijn 98/79/eg van het Europees Parlement en de Raad van 27 oktober 1998 betreffende medische hulpmiddelen voor in-vitrodiagnostiek. <http://eurlex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=CELEX:31998L0079:NL:HTML>.
5. Jansen RTP, Kuypers AWHM, Baadenhuisen H, van den Besselaar AMHP, Cobbaert CM, Gratama JW, Klasen IS, *et al.* Kalibratie 2000 *Ned Tijdschr Klin Chem* 2000; 25: 153-158.
6. Siekman L, Standardmethoden 1994 für Enzymaktivitätsbestimmungen. *Deutsche Gesellschaft für Klinische Chemie Mitteilungen* 1994; 25: 267-272.
7. Siekmann L, Bonora R, Burtis CA, Ceriotti F, Clerc-Renaud P, Férard G, Ferrero CA, *et al.* IFCC Primary Reference Procedures for the Measurement of Catalytic Activity Concentrations of Enzymes at 37°C. Part 1. The Concept of Reference Procedures for the Measurement of Catalytic Activity Concentrations of Enzymes. *Clin Chem Lab Med* 2002; 40 (6): 631-634.
8. Schumann G, Bonora R, Ceriotti F, Clerc-Renaud P, Férard G, Ferrero CA, Franck PFH, *et al.* Part 2. IFCC Reference Procedure for the Measurement of Catalytic Activity Concentrations of Creatine Kinase *Clin Chem Lab Med* 2002; 40 (6): 635-642.
9. Schumann G, Bonora R, Burtis CA, Ceriotti F, Clerc-Renaud P, Férard G, Ferrero CA, *et al.* Part 3. IFCC Reference Procedure for the Measurement of Catalytic Activity Concentrations of Lactate Dehydrogenase. *Clin Chem Lab Med* 2002; 40 (6): 643-648.
10. Schumann G, Bonora B, Burtis C, Ceriotti F, Clerc-Renaud P, Férard G, Ferrero CA, *et al.* Part 4. IFCC Reference Procedure for the Measurement of Catalytic Activity Concentrations of Alanine-Aminotransferase *Clin Chem Lab Med* 2002; 40 (7): 718-724.
11. Schumann G, Bonora R, Burtis CA, Ceriotti F, Clerc-Renaud P, Férard G, Ferrero CA, *et al.* Part 5. IFCC Reference Procedure for the Measurement of Catalytic Activity Concentrations of Aspartate-Aminotransferase. *Clin Chem Lab Med* 2002; 40 (7): 725-733.
12. Schumann G, Bonora R, Burtis CA, Ceriotti F, Clerc-Renaud P, Férard GA, Ferrero CA, *et al.* Part 6. IFCC Reference Procedure for the Measurement of Catalytic Activity Concentrations of γ -Glutamyltransferase. *Clin Chem Lab Med* 2002; 40 (7): 734-738.
13. Schumann G, Aoki R, Ferrero CA, Ehlers G, Férard G, Gella FJ, Jørgen Jørgensen, *et al.* Part 8. IFCC Reference Procedure for the Measurement of Catalytic Activity Concentrations of α -amylase. *Clin Chem Lab Med* 2006; 44 (9): 1146-1155.
14. Schumann G, Bossert-Reuther S, Canalias F, Franck PFH, Gella FJ, Hoelzel W, Jørgen Jørgensen, *et al.* Part 9. IFCC Reference Procedure for the Measurement of Catalytic Activity Concentrations of alkaline phosphatase. Submitted.
15. Van der Heiden C, Bootsma J, Cornelissen PJHC, Hafkenscheid JCM, Oosterom R, Smit EM. Aanpassing van de aanbevelingen (NVKC) voor het meten van katalytische-activiteitsconcentraties van enzymen in serum en plasma. *Ned Tijdschr Klin Chem* 1987; 12: 231-236.
16. Siekmann I, Bonora R, Burtis CA, Ceriotti F, Clerc-Renaud P, Férard G, Ferrero CA, *et al.* Part 7. Certification of Four Reference Materials for the Determination of Enzymatic Activity of γ -Glutamyltransferase, Lactate Dehydrogenase, Alanine Aminotransferase and Creatine Kinase according to IFCC Reference Procedures at 37°C. *Clin Chem Lab Med* 2002; 40 (7): 739-745.
17. Toussaint B, Emons H, Schimmel HG, Bossert-Reuther S, Canalias F, Ceriotti F, Férard G, *et al.* Traceability of values for catalytic activity concentration of enzymes: a Certified Reference Material for aspartate transaminase. *Clin Chem Lab Med*. 2010; 48 (6): 795-803.
18. Scharnhorst V, Apperloo J, Baadenhuijsen H, Vader HL. Multicenter evaluation of the commutability of a potential reference material for harmonization of enzyme activities. *Clin Chem Lab Med*. 2004; 42 (12): 1401-1407.
19. Jansen R, Schumann G, Baadenhuijsen H, Franck P, Franzini C, Kruse R, Kuypers A, *et al.* Trueness verification and traceability assessment of results from commercial systems for measurement of six enzyme activities in serum: an international study in the EC4 framework of the Calibration 2000 project. *Clinica chimica acta*. 2006; 368: 160-167.
20. Baadenhuijsen H, Weykamp C, Kuypers A, Franck P, Jansen R, Cobbaert C. Commuteerbaarheid van het huidige monstermateriaal in de SKML-rondzendingen van de algemene klinische chemie. *Ned Tijdschr Klin Chem Labgeneesk* 2008; 33: 154-157.

Summary

Franck PFH, Spaans A, Postma J. The Dutch enzyme reference laboratory. Ned Tijdschr Klin Chem Labgeneesk 2010; 35: 240-243.

The reference laboratory for enzymes of the Netherlands is part of the clinical laboratory of the Haga Hospital in The Hague. It is recognized by the International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (IFCC) and the Joint Research Centre / Institute Reference Method and Materials (JRC-IRMM) of the European Commission. It forms a network of reference laboratories together with 13 other international laboratories that work under supervision of the Committee on Reference Systems for Enzymes (C-RSE) of the IFCC. These laboratories realized the highest metrological order of traceability (ISO 18513 and IVD98/79/EC) for seven enzymes in use in general clinical practice. The reference laboratory for enzymes targets values to certified reference materials (CRM) of international IFCC/IRMM CRM as well as CRM's of the national proficiency surveys SKML. Internal-quality control is performed by both IFCC/IRMM CRM and the SKML Trueness Verificator Enzymes, a secondary CRM. External-quality assurance is performed by participation in IFCC / RELA External Quality Assessment Scheme for Reference Laboratories.

Keywords: IFCC reference methods for enzymes; reference materials; CRM; metrological traceability; IVD98/79/EC; network of reference laboratories