



Schweizerische Eidgenossenschaft
Confédération suisse
Confederazione Svizzera
Confederaziun svizra

Eidgenössisches Volkswirtschaftsdepartement EVD
Forschungsanstalt Agroscope Liebefeld-Posieux ALP

Criteria Approach

Flexibles System von gesetzlichen Vorgaben für die chemisch-physikalische Analytik

René Badertscher, Thomas Berger

Kolloquium 13.09.07





Ziele

- ***Criteria Approach* ist vorgestellt**
- **zum *Criteria Approach* gehörende Definitionen sind bekannt**
- **Leistungsmerkmale und -kriterien sind erläutert**
- **vorhandene Lücken sind bekannt**



Einleitung



- ***Criteria Approach* des Codex Alimentarius**
- **Gesetzgeber soll die Leistungskriterien von Methoden für gesetzlich geregelte Merkmale in Lebensmitteln definieren**
- **Labor wählt die Methode selber**
- **gilt bis anhin nur für chemisch-physikalischen Methoden**
- **Erfahrungen in der Mikrobiologie fehlen**
- **Erarbeitung von Referenzmethoden unnötig?**



Einleitung

- **traditioneller Ansatz „Lebensmittelbuch – Referenzmethode“**
- **Freiheit der Methodenwahl wird dem Analytiker oft genommen**
- **Gesetzgeber/Expertengruppen legen eine Methode fest und verwenden z.B. einen internationalen Standard**
- **Standards sind international oder national anerkannte und heutzutage meist validierte Methoden**





Einleitung

- **einige Standards erhalten den Status von Referenzmethoden und sind für Analysen im gesetzlich geregelten Rahmen einzusetzen**
- **enorme Zeitaufwand für die Erarbeitung des Standards ist nachteilig**
- **bei der Validierung findet eine Einschränkung auf eine bestimmte Gruppe von Matrices statt**
- **ist im dynamischen Umfeld der Lebensmittelherstellung rasch zu eng**

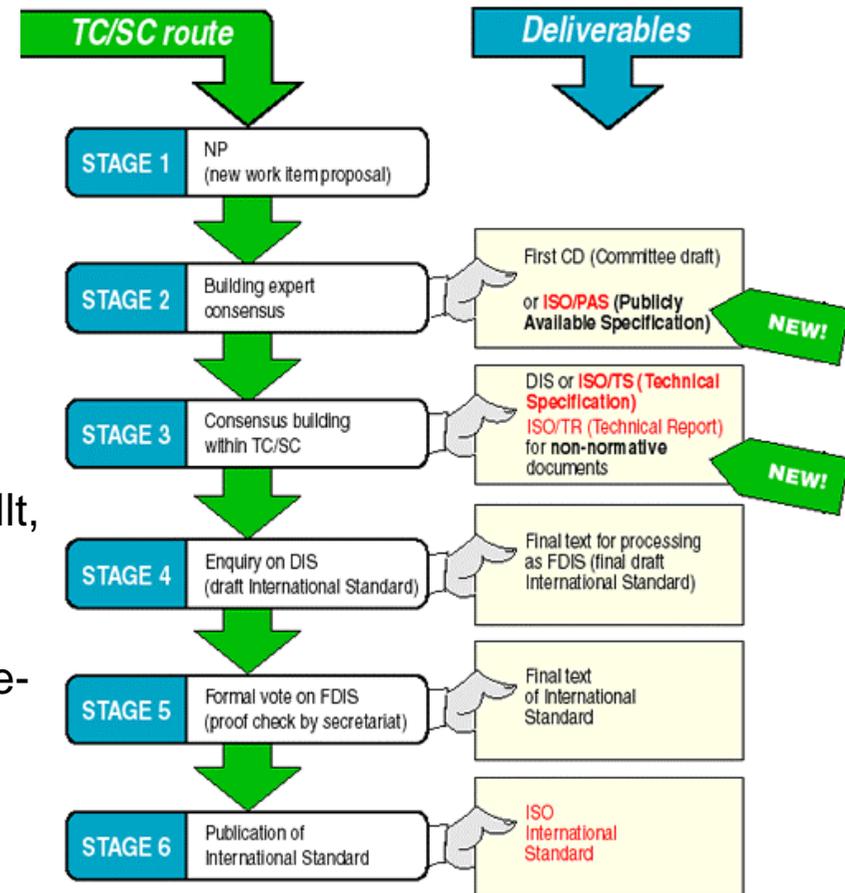


Einleitung

Produktentwicklungszeit vs. Entwicklungszeit für Standards



- Neue Produkte, z.B. durch den Einsatz von Mikrofiltration hergestellt, sind in 1 Jahr marktreif.
- Nicht immer können bestehende Standards zur Prüfung der Produktmerkmale verwendet werden.





Einleitung

- mit Einführung der Akkreditierung von Prüfstellen wurde der Einsatz von validierten Methoden üblich
- Validierung erfolgt an bestimmten Leistungsmerkmalen
- Leistungsmerkmale und -kriterien charakterisieren eine Methode
- anstelle von Methoden können die Leistungsmerkmale und -kriterien festgelegt werden (= *Criteria Approach*)



Definitionen – Leistungsmerkmal und Leistungskriterium

- **Entscheidung EG 2002/657 „Durchführung von Analysemethoden und die Auswertung von Ergebnissen“**
 - **1.19. Ein Leistungsmerkmal bezeichnet eine funktionelle Qualität, die einer Analysemethode zugeschrieben werden kann. Dies kann zum Beispiel die Selektivität, Genauigkeit, Richtigkeit, Präzision, Wiederholpräzision, Reproduzierbarkeit, Wiederfindung, Nachweisvermögen oder Robustheit sein.**
 - **1.20. Leistungskriterien sind Anforderungen an ein Leistungsmerkmal, nach denen beurteilt werden kann, ob die Analysemethode für den Zweck geeignet ist und zuverlässige Ergebnisse liefert.**



Definitionen – Leistungsmerkmal und Leistungskriterium

- Ein Kriterium (gr. *κριτήριο*, „Gerichtshof“, „Rechtssache“, „Richtmass“) ist eine Anforderung, die bei einer Auswahl zwischen Objekten (Gegenständen, Methoden, Themen, usw.) relevant für die Entscheidung ist.
- Beispiele:

Leistungsmerkmal	Leistungskriterium	Kriterienwert
<i>Nachweisgrenze</i>	<i>Blindwert + 3-Rauschen</i> $y_B + 3 \cdot s_B$	<i>0.1 mg/kg</i>
<i>Präzision</i>	<i>Reproduzierbarkeit (RSD_R)</i>	<i>23 %</i>



Paradigmenwechsel

- ***Criteria Approach*** richtet sich primär an den Gesetzgeber
- **Aufgabe des Gesetzgebers für gesetzlich geregelte Merkmale**
- **Sekundär sind die Laboratorien gefordert à Vergleich der Leistungsmerkmale und -kriterien ihrer Methoden mit den Vorgaben**
- **ev. methodische Anpassungen durchzuführen**
- ***Criteria Approach* ist die konsequente Umsetzung des Validierungskonzeptes und des „fit for purpose“**
- **Referenzmethoden müssen z.T. trotzdem festgelegt werden**



Motivation für Labor und Gesetzgeber

- **grössere Flexibilität bei der Methodenwahl**
- **analytische Dynamik in der Bestimmung von Merkmalen**
- **es lassen sich Verfahren wählen, die**
 - **kostengünstiger (schneller, automatisierbar, materialsparend),**
 - **sicherer,**
 - **Ökologischer sind**
- **auch Verfahren, die auf Standards basieren aber Gegebenheiten angepasst wurden**
- **methodische Trends und Entwicklungen finden rascher Zugang in die Routine der Lebensmittelanalytik**



Definitionen - Methoden

Definitionsmethoden (Typ I)

- **Definition:**
Eine Methode, die einen Wert ermittelt, zu dem man nur gelangt, wenn man mit dieser Methode arbeitet. Sie ist die einzige Methode zur Etablierung des akzeptierten Wertes des gemessenen Merkmals einer Probe und damit eine Referenzmethode.
- **Beispiel:**
Fett Röse-Gottlieb, Trockenmasse/-verlust

Quellen: Codex Alimentarius Commission – Procedural Manual; CODEX STAN 234-1999, update 2006



Definitionen - Methoden

Referenzmethoden (Typ II)

- **Definition:**

Eine als Referenzmethode bestimmte Methode in Fällen wo Typ-I-Methoden nicht zur Anwendung kommen. Sie sollte aus Typ-III-Methoden ausgewählt werden und gilt als empfohlene Methode in Streitfällen und für Kalibrierzwecke.

- **Beispiel:**

GFAAS: Blei, Kupfer, Eisen; Lactose HPLC; Gesamtstickstoff Kjeldahl

Quellen: Codex Alimentarius Commission – Procedural Manual; CODEX STAN 234-1999, update 2006



Definitionen - Methoden

Andere validierte Methoden (Typ III)

- **Definition:**

Eine Methode welche die geforderten Leistungsmerkmale (*General Criteria*) und Leistungskriterien des *Codex Committee on Methods of Analysis and Sampling (CCMAS)* für Methoden erfüllt, welche für die Kontrolle, Inspektion und amtliche Zwecke verwendet werden.

- **Beispiel:**

Blei fotometrisch, Gesamtstickstoff n. Dumas

Quellen: Codex Alimentarius Commission – Procedural Manual; CODEX STAN 234-1999, update 2006



Definitionen - Methoden

Provisorische Methoden (Typ IV)

- **Definition:**

Eine Methode welche traditionellerweise eingesetzt wird oder erst kürzlich eingeführt wurde und für welche die Kriterien, die sie zur Anerkennung durch das CCMAS benötigt, noch nicht bestimmt wurden.

- **Beispiel:**

Beurteilung von synthetischen Farben in Lebensmitteln,
Gesamtfett Röse-Gottlieb in Pulvermischungen aus Milch- und pflanzlichen Fetten



Aufgaben des Gesetzgebers

- **Leistungsmerkmale ergänzen**
- **Leistungskriterien festlegen**
- **bei Typ I – Methoden die Standardisierung und Validerung veranlassen**



Aufgaben der Laboratorien

- **Vergleich der Methoden mit den vorgegebenen Leistungsmerkmalen und Leistungskriterien**
- **Wahl der Methode**
- **anpassen oder weiterentwickeln der Methode**



Leistungsmerkmale des Codex Alimentarius

Der Vorzug sollte den Analysemethoden gegeben werden, bei welchen die Zuverlässigkeit unter Beachtung der nachfolgenden Leistungsmerkmale bestätigt wurde:

- (i) Selektivität**
- (ii) Richtigkeit**
- (iii) Präzision; Wiederholpräzision, Vergleichspräzision**
- (iv) Nachweisgrenze**
- (v) Empfindlichkeit (Steigung der Kalibrifunktion)**
- (vi) Durchführbarkeit und Eignung unter normalen Laborbedingungen**
- (vii) weitere Kriterien welche nach Bedarf gewählt werden, z.B. Bestimmungsgrenze**



Abgrenzung der Prüfverfahren

Chemisch-physikalische Prüfprozesse bestehen in der Regel aus folgenden 6 Schritten:

- Probenahme
- Transport/Lagerung
- Probenvorbereitung
(z.B. homogenisieren)

Präanalytischer Teil

- Probenaufbereitung
(z.B. extrahieren)
- Messung
- Auswertung

Analytischer Teil

aus dem Leitfaden zur Validierung chemisch-physikalischer Prüfverfahren...
Metas Dokument Nr. 324.dw, Ausgabe Juli 2004, Rev.00



Leistungsmerkmal Selektivität

Definition

Selektivität ist die Fähigkeit einer Methode, eine Substanz oder eine Substanzklasse ohne Verfälschung durch andere in der Probe vorhandene Komponenten zu erfassen und sie somit eindeutig zu identifizieren.

Ermittlung von Leistungskriterien

Überprüfung der Richtigkeit: Da Selektivität eine Voraussetzung für Richtigkeit ist, ist eine richtige Methode automatisch auch selektiv.

Vergleich von Analysenergebnissen mit und ohne Matrix.

Systematisch potentielle Störsubstanzen (Interferenzen) zusetzen und dann die Abhängigkeit der Resultate von den Interferenzen untersuchen (t-Test).

Mögliche Vorgaben

Keine falsche Identifizierung oder Beeinträchtigung der Quantifizierung.

Beispiele

GC-MS statt GC-FID

Leerwertproben mit Konzentrationen von Substanzen, welche die Identifizierung von Analyten stören könnten



Leistungsmerkmal Richtigkeit

Definition

Die Richtigkeit ist die systematische Abweichung eines eruierten Wertes von einem als richtig angesehenen Wert.

(englisch: trueness, Messabweichung, englisch: bias = lack of trueness)

Ermittlung von Leistungskriterien

Bestimmung mit einem Referenzmaterial → t-Test

Bestimmung mit einer Zweitmethode → t-Test

Bestimmung über Aufdotierung → Wiederfindung

Stern-, Ringversuche oder PT → Z-Score = $\frac{\text{Laborwert} - \text{Referenzwert}}{s_R}$

Mögliche Vorgaben

Wiederfindung 95 bis 105 %, |Z-Score| < 2

Beispiele

Vergleich der butyrometrischen Fettbestimmungen mit den gravimetrischen Referenzmethoden.

Metallbestimmungen in BCR-Milchpulver

Teilnahme an internationale Ringversuchen



Leistungsmerkmal Präzision

Definition

Die Präzision beschreibt die zufällige Abweichung von Werten um einen Mittelwert. Es wird vor allem die Wiederhol- und die Vergleichpräzision unterschieden.

Diese werden in einem festgelegten Verfahren unter Wiederhol- oder Vergleichbedingungen erhalten.

Wiederholpräzision r (repeatability)	Vergleichpräzision R (reproducibility)
gleiche Probe	gleiche Probe
in kurzem zeitlichen Abstand	verschiedene Zeiten
gleiches Labor	anderes Labor
gleiche Person	andere Person
gleiche Apparatur	andere Apparatur
gleiche Reagenzien	andere Reagenzien



Leistungsmerkmal Präzision

Ermittlung von Leistungskriterien

Wiederholpräzision:

Ermittlung der Standardabweichungen (s_r) in typischen Matrices aus Mehrfachbestimmungen ($n=6...10$) oder aus den Differenzen von mindestens 20 Doppelbestimmungen aus verschiedenen Proben.

$$r = s_r \cdot 2\sqrt{2}$$

Vergleichpräzision:

Ermittlung der Standardabweichungen (s_R) in typischen Matrices aus Ringversuchsdaten.

Mit Hilfe der Horwitz-Funktion können folgende dimensionslosen Kennzahlen ermittelt werden:

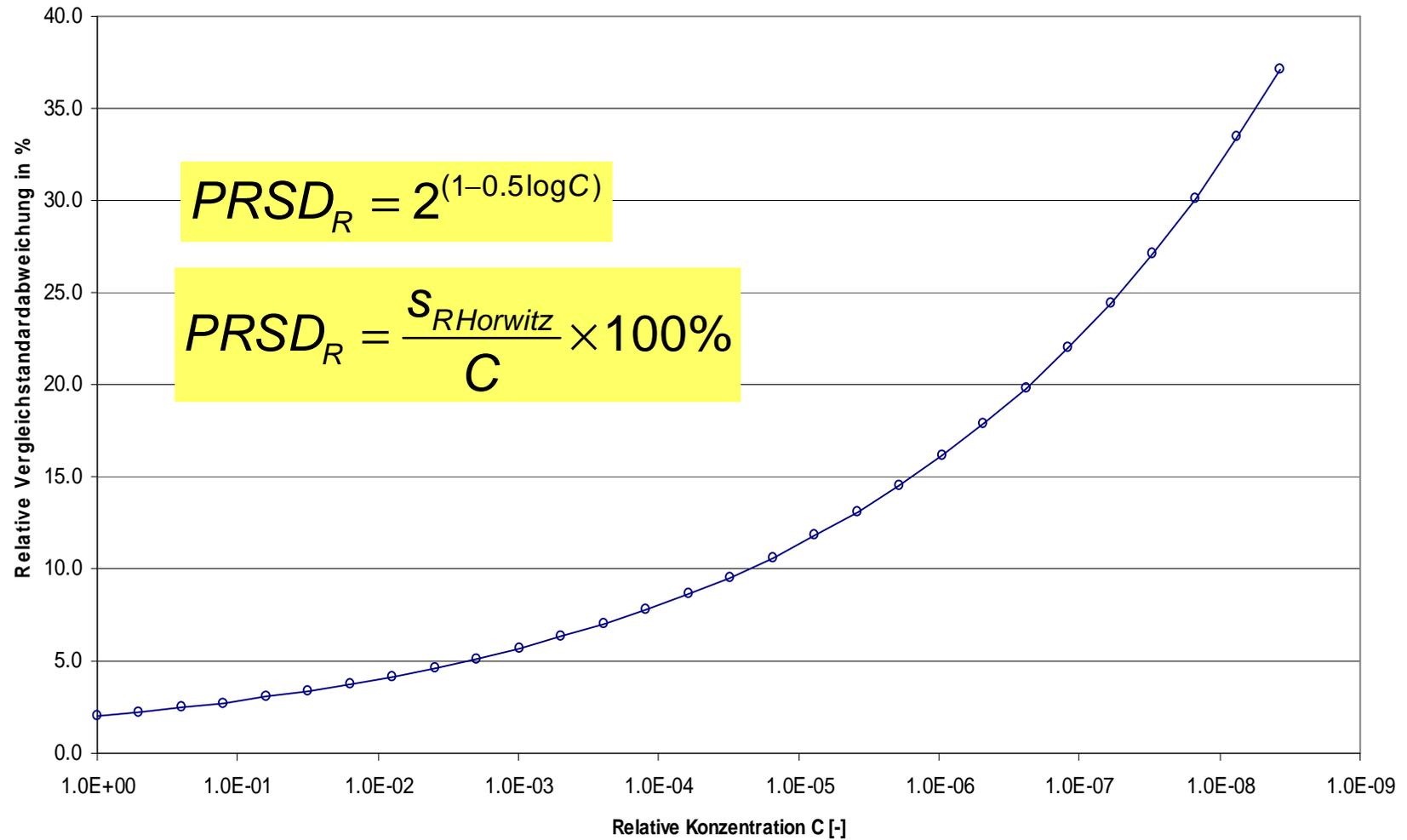
$$HORRAT_r = \frac{RSD_r}{PRSD_R \cdot 0.66} \quad \text{und} \quad HORRAT_R = \frac{RSD_R}{PRSD_R}$$

Mögliche Vorgaben

$HORRAT_r$ und $HORRAT_R > 0.5$ und < 2.0

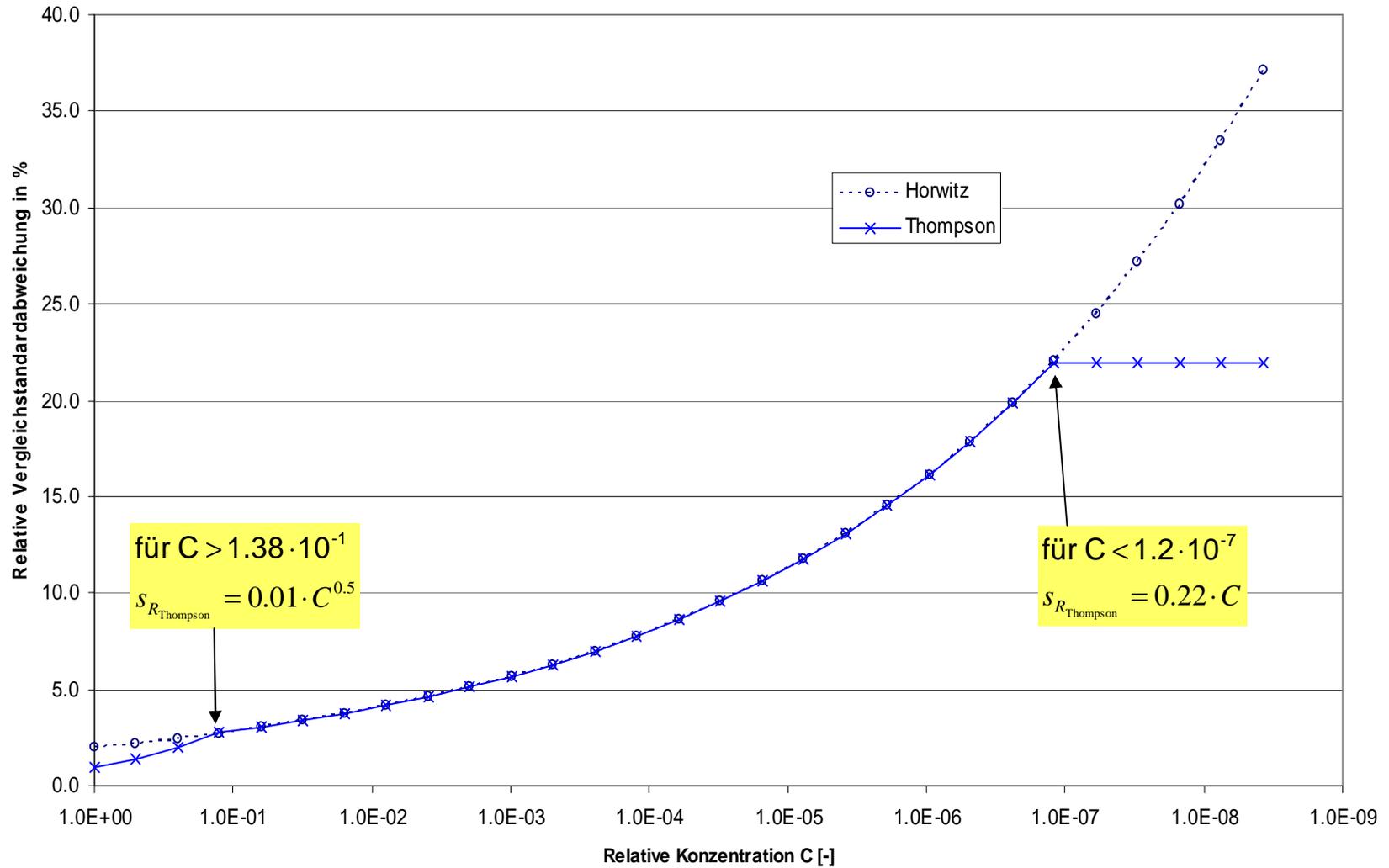


Leistungsmerkmal Präzision: Horwitz-Funktion





Leistungsmerkmal Präzision: Thompson-Korrektur der Horwitz-Funktion





Leistungsmerkmal Präzision

Beispiele

Method	Element	Assessed level, $\mu\text{g/g}$	Predicted Horwitz PRSD _R	HORRAT _r	HORRAT _R	Conclusion
10	Pb	0.03-2.8	27.1 - 13.7	5.4 - 1.1	3.9 - 1.2	Unacceptable
10	Cd	0.014-1.0	30.4 - 16.0	6.3 - 0.8	7.0 - 1.0	Unacceptable
10	Zn	0.06	24.4	13.1 - 0.4	8.9 - 0.3	Unacceptable
10	As	0.017-1.9	29.5 - 14.5	2.8 - 0.9	5.0 - 1.1	Unacceptable
10	Se	0.019-1.6	29.1 - 14.9	6.7 - 1.3	5.3 - 0.9	Unacceptable
11	Cu, Ni	0.07-0.2	23.9 - 20.4	0.5 - 0.2	1.0 - 0.7	Satisfactory
12	Pb	0.02-2.2	28.8 - 14.2	2.2 - 0.4	2.6 - 0.6	Satisfactory
12	Cd	0.003-1	38.4 - 16.0	1.5 - 0.2	1.8 - 0.6	Satisfactory
12	Ni	0.03-1.1	27.1 - 15.8	0.5 - 0.3	1.0 - 0.7	Satisfactory
13	Cr	0.04-3.2	26.0 - 13.4	4.1 - 0.7	2.7 - 0.4	Satisfactory

Quelle: INTERNATIONAL WORKSHOP: IMPLEMENTATION OF ANALYTICAL STRATEGIES THE CRITERIA APPROACH
Roger Wood, Food Standards Agency, c/o Institute of Food Research, Norwich Research Park, Colney. Norwich NR4 7UA



Leistungsmerkmal Präzision

Angabe der erweiterten Messunsicherheit U:

Die erweiterte Messunsicherheit entspricht gerade der Vergleichpräzision R.

Wenn R nicht bekannt ist, kann U auch aus der Wiederholpräzision geschätzt werden.

$$U = R = s_R \cdot 2\sqrt{2}$$

$$R \approx R_{prov} = 2 \cdot r$$

$$U = R \approx R_{prov} = 2 \cdot r = 2 \cdot 2.8 \cdot s_r = 5.6 \cdot s_r$$



Leistungsmerkmal Nachweisgrenze

Definition

Die Nachweisgrenze bezeichnet den kleinsten Wert eines Messverfahrens, bis zu dem die Messgrösse gerade noch statistisch signifikant nachgewiesen werden kann.

Ermittlung von Leistungskriterien

Bestimmung des Untergrundsignals bzw. Blindwertes mit der zugehörigen Standardabweichung

Mögliche Vorgaben

$$\text{NWG} = y_B + 3 * s_B$$

y_B : Mittelwert des Untergrundsignals bzw. Blindwertes

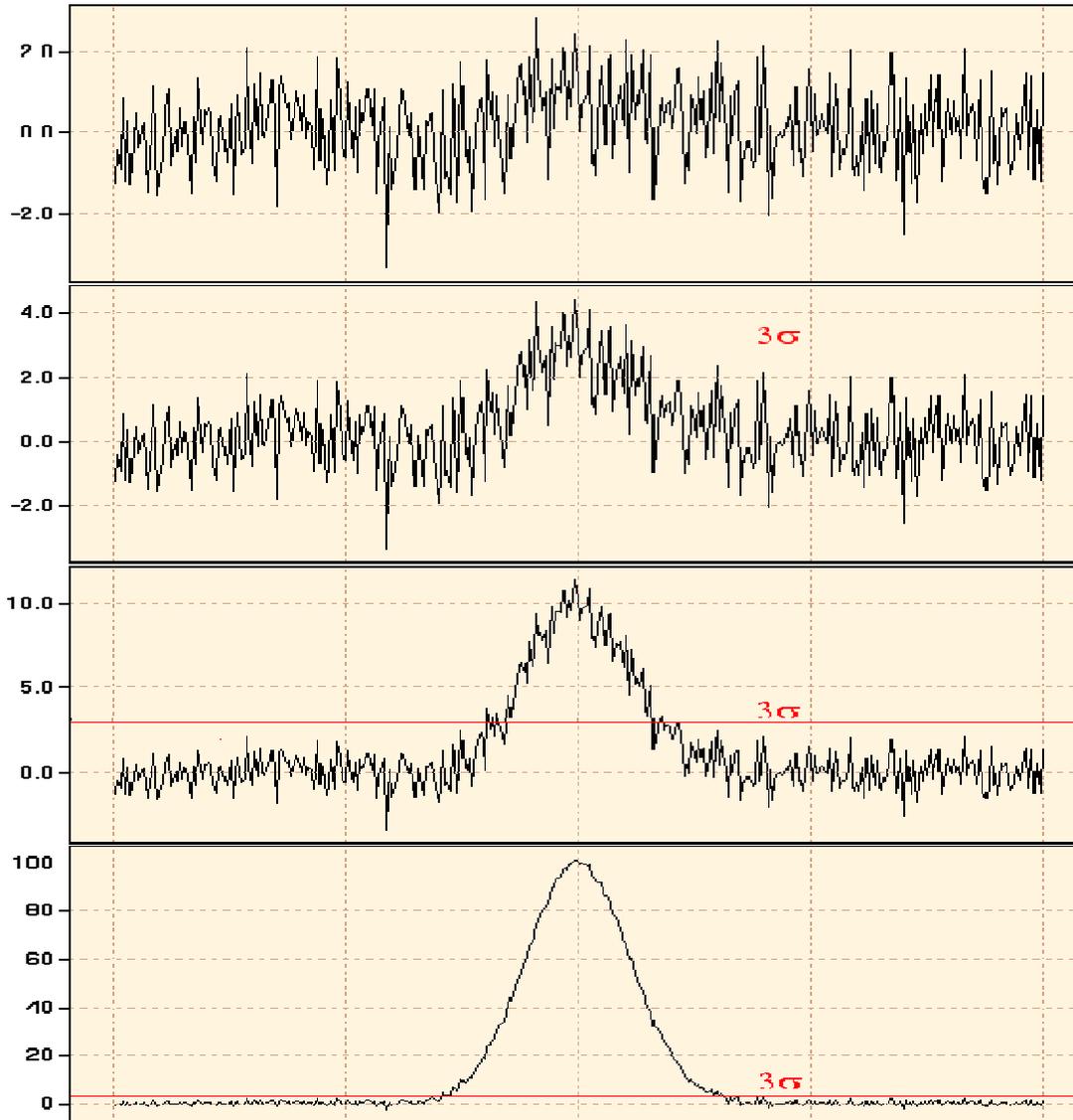
s_B : Standardabweichung des Untergrundsignals bzw. Blindwertes

Beispiel

NH_4^+ in Käse $\text{NWG} \leq 10 \text{ mmol/kg}$



Leistungsmerkmal Nachweisgrenze



Signal \approx Rauschen

NWG = 3σ
Signal \approx NWG

Signal ≈ 3 NWG

Signal ≈ 33 NWG



Leistungsmerkmal Bestimmungsgrenze

Definition

Die Bestimmungsgrenze ist der Gehalt eines Analyten, der mit einer vorgegebenen Richtigkeit und Präzision quantitativ erfasst werden kann.

Ermittlung von Leistungskriterien

Anal. Fragestellung Richtigkeit , Präzision → Bestimmungsgrenze
Mehrfachmessungen (n = 6 bis 10) von dotierten Leerwertproben

Mögliche Vorgaben

Bestimmungsgrenze < $\frac{\text{untere Spezifikationsgrenze}}{10}$

Beispiel

Höchstzulässige Menge (EG) von Pb in Ölen: 0.1 mg/kg
→ Bestimmungsgrenze 1/10 der Spezifikationsgrenze
→ Bestimmungsgrenze ≤ 0.01 mg/kg



Leistungsmerkmal Empfindlichkeit

Definition

Die Empfindlichkeit (engl. *sensitivity*) ist in der Messtechnik definiert als „Änderung des Wertes der Ausgangsgröße eines Messgerätes bezogen auf die sie verursachende Änderung des Wertes der Eingangsgröße“; aus DIN 1319.

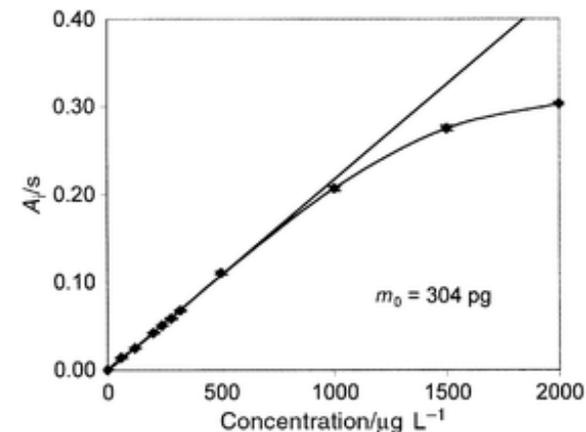
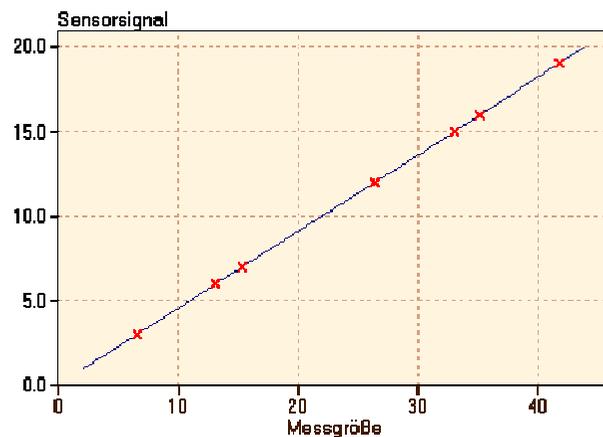
Ermittlung von Leistungskriterien

Aus einer Kalibrationsgerade oder –kurve lässt sich die Steigung durch differenzieren oder graphisch als Tangente ermitteln.

Mögliche Vorgaben

Gleichbleibende Empfindlichkeit über den ganzen Messbereich.

Beispiel





Leistungsmerkmal Machbarkeit

Definition

Machbarkeit bedeutet, dass die Rahmenbedingungen (z.B. vorhandene Kapazitäten, gesetzliche Rahmenbedingungen) dem Vorhaben nicht entgegenstehen.

Ermittlung von Leistungskriterien

- der technischen Machbarkeit
- der sicherheitsrelevanten Aspekte
- der Wirtschaftlichkeit
- der Durchführbarkeit

Mögliche Vorgaben

Die Methode muss unter normalen Laborbedingungen durchführbar sein.

Beispiele

Fettbestimmung nach Röse-Gottlieb mit Diethylether

Trockenmassebestimmung in einer Umgebung mit hoher Luftfeuchtigkeit.



Beispiel

Table 4. Commodities for which maximum limits (ML) are defined for elemental contaminants and methods criteria and characteristics required for their control. Reference is made to CODEX STAN 228-2001, Rev. 1 2004 and CODEX STAN 234-1999

Commodity	Provision	ML mg/kg	Method Criteria and characteristics required ¹	Codex methods of type II [Methods in brackets questionable]	Codex methods of type III [Methods in brackets questionable]
Mineral water	Arsenic	0.05	Conc. range: 0.015 - 0.5 mg/kg. RSD _R : 30(23 eller 22% - 10%, HorRat: ≤1.5 (May not be valid below 0.1 mg/kg). LOD: 0.005 mg/kg	[AOAC 986.15]	
Fats and oils	Arsenic	0.1	Conc. range: 0.03 - 1 mg/kg RSD _R : 23% - 15%, HorRat: ≤1.5 (May not be valid below 0.1 mg/kg) LOD: 0.01 mg/kg	[AOAC 952.13 - surplus] [IUPAC 3.136]	[AOAC 942.17 - surplus] [AOAC 986.15]
Salt	Arsenic	0.5	Conc. range: 0.15 - 5 mg/kg. RSD _R : 23% - 10%, HorRat: ≤1.5 LOD: 0.05 mg/kg.	[ESPA/CN-E/105-1996]	
Mineral water	Cadmium	0.003	Conc. range: 0.002 - 0.1 mg/kg RSD _R : 40% - 15%, HorRat: ≤1.5 (May not be valid below 0.1 mg/kg). LOD: 0.0006 mg/kg	ISO 8288-1986	[AOAC 974.27] [AOAC 986.15]
Vegetables, cereals, leafy vegetables	Cadmium	0.05-0.2	Conc. range: 0.01 - 0.5 mg/kg RSD _R : 30% - 15%, HorRat: ≤1.5 (May not be valid below 0.1 mg/kg). LOD: 1/5 - 1/10 of ML.	NMKL 139 (1991) AOAC 999.11	NMKL 161 (1998) AOAC 999.10 [AOAC 986.15]
Salt	Cadmium	0.5	Conc. range: 0.1 - 2 mg/kg RSD _R : 40% - 15%, HorRat: ≤1.5. LOD: 0.05 mg/kg.	NMKL 139 (1991) AOAC 999.11	NMKL 161 (1998) AOAC 999.10 [ESPA/CN-E/107-1997] AOAC 986.15]
Mineral water	Lead	0.01	Conc. range: 0.006- 0.05 mg/kg RSD _R : 45% - 20%, HorRat: ≤2 (May not be valid below 0.1 mg/kg). LOD: 0.002 mg/kg	ISO 8288-1986	[AOAC 974.27]
Milk	Lead	0.02	Conc. range: 0.012 - 0.2 mg/kg RSD _R : 45% - 20%. HorRat: ≤2 (May not be valid below 0.1 mg/kg). LOD: 0.004 mg/kg	NMKL 139 (1991) AOAC 999.11	NMKL 161 (1998) AOAC 999.10 [AOAC 986.15] [IDF 133A:1992]
Fruit juice	Lead	0.05	Conc. range: 0.03 - 0.5 mg/kg RSD _R : 30% - 15%. HorRat: ≤2 (May not be valid below 0.1 mg/kg). LOD: 0.01 mg/kg	NMKL 139 (1991) AOAC 999.11	NMKL 161 (1998) AOAC 999.10 [AOAC 986.15] [IDF 133A:1992]
Fats and oils	Lead	0.1	Conc. range: 0.03 - 1 mg/kg RSD _R : 30% - 15%. HorRat: ≤2 (May not be valid below 0.1 mg/kg). LOD: 0.01 mg/kg.	AOAC 982.23	IUPAC 63, 1191-1198 AOAC 994.02 IUPAC 2.623 ISO 12193:1994



Beispiel

Table 4. Commodities for which maximum limits (ML) are defined for elemental contaminants and methods criteria and characteristics required for their control. Reference is made to CODEX STAN 228-2001, Rev. 1 2004 and CODEX STAN 234-1999

Commodity	Provision	ML mg/kg	Method Criteria and characteristics required ¹	Codex methods of type II [Methods in brackets questionable]	Codex methods of type III [Methods in brackets questionable]
Mineral water	Arsenic	0.05	Conc. range: 0.015 - 0.5 mg/kg. RSD _R : 30(23 eller 22% - 10%, HorRat: ≤1.5 (May not be valid below 0.1 mg/kg). LOD: 0.005 mg/kg	[AOAC 986.15]	
Fats and oils	Arsenic	0.1	Conc. range: 0.03 - 1 mg/kg RSD _R : 23% - 15%, HorRat: ≤1.5 (May not be valid below 0.1 mg/kg). LOD: 0.01 mg/kg	[AOAC 952.13 - surplus] [IUPAC 3.136]	[AOAC 942.17 - surplus] [AOAC 986.15]

Mineral water	Lead	0.01	Conc. range: 0.006– 0.05 mg/kg RSD _R : 45% - 20%, HorRat: ≤2 (May not be valid below 0.1 mg/kg). LOD: 0.002 mg/kg
Milk	Lead	0.02	Conc. range: 0.012 - 0.2 mg/kg RSD _R : 45% - 20%. HorRat: ≤2 (May not be valid below 0.1 mg/kg). LOD: 0.004 mg/kg
Fruit juice	Lead	0.05	Conc. range: 0.03 – 0.5 mg/kg RSD _R : 30% – 15%. HorRat: ≤2 (May not be valid below 0.1 mg/kg). LOD: 0.01 mg/kg
Fats and oils	Lead	0.1	Conc. range: 0.03 – 1 mg/kg RSD _R : 30% – 15%. HorRat: ≤2 (May not be valid below 0.1 mg/kg). LOD: 0.01 mg/kg.



Was ist noch zu tun?

- Eine einheitliche Begriffsdefinition müsste erarbeitet werden.
- Die vom Codex definierten Leistungsmerkmale müssten auf ihre Gültigkeit für alle Prüfmethoden überprüft werden.
- Insbesondere für mikrobiologische und für qualitative Prüfverfahren müssten wenn möglich universelle Leistungskriterien gesucht werden..



Diskussion