

Analüüsitulemuste tõesuse tagamine.

Riikideüleste ühingute püüdlused ja iga üksiku haiglalabori roll



Elina Aleksejeva
tootearenduse ja
kvaliteedikontrolli
vanemjuht,
HansaBioMed
Life Sciences

Üle-eelmise aasta lõpus toimus Pariisi lähistel Sevrés' Laborimeditiini Mõõtejälgitavuse Ühendkomitee (JCTLM) iga kahe aasta tagant peetava kokkutuleku raames töötuba, mille põhifookuses olid analüüsitulemuste tõesuse tagamisega seotud väljakutsed ja arengud.

Kaks päeva väldanud töötoa jooksul võtsid sõna laborimeditiini, metroloogia ja akrediteerimise ühenduste juhid ning erialaspetsialistid. Toimus ka teaduspostrite sessioon. Osalesin töötoas kliinilise keemia laborispetsialistina ning leidsin, et kuuldu ja õpitu võiks huvi pakkuda ka teistele – eriti kuna paljud sõnavõttud rõhutasid spetsialistide vastutust ja võimalust mõjutada ning parendada laborimeditiinis toimuvat läbi hangete tehnilise spetsifikatsiooni määratlemise ning diagnostikavahendite sõltumatu verifitseerimise kaudu.

Laborimeditiini Mõõtejälgitavuse Ühendkomitee tekkelugu

Laborimeditiini Mõõtejälgitavuse Ühendkomitee (JCTLM) asutati 2002. aastal järgnevat ühingu poolt: rahvusvaheline mõõtude ja kaalude büroo BIMP, rahvusvaheline kliinilise keemia ja laboratoorse meditsiini föderatsioon IFCC ja rahvusvaheline laborite akrediteerimise ühendus ILAC. Vajadus erialaspetsialistide kokku viia oli suur, sest direktiiv meditsiiniliste *in vitro* diag-

nostikavahendite kohta 98/79/EÜ, mille põhjal tootjad saavad loa turustada diagnostikavahendeid, on ebapiisavate nõudmistega, tagamaks, et IVD seadmega saadud analüüsitulemus on rutiinsete kliiniliste otsuste tegemiseks kõlblik. Direktiiv küll kohustab tootjat loetlema analüütilisi näitajaid (näiteks täpsus, avastamiskünnis ja mõõtmispiirkond) ja tagama informatsiooni kättesaadavuse kalibreerimise jälgitavuse kohta, kuid ei määratle arvulisi ega kvalitatiivseid eesmärgi, mida vastav diagnostikavahend peab täitma. Järelikult ainuüksi CE-märgis ei taga, et diagnostikavahendiga saadud tulemus on meditsiiniliselt asjakohane ning selle sobivuse hindamine sõltub palju erialaspetsialisti pädevusest. Selleks, et hõlbustada IVD tootjatel paremate diagnostikavahendite tegemist, loodigi JCTLM. Ühendkomitee esmane eesmärk on olnud koondada infot kvaliteetsetest etalonainetest ja referentsmõõtmisprotseduuridest ning luua andmebaas, mida tootjad saaksid tootearenduses kasutada. Ühtlasi on ühendkomitee teugenud spetsialistide koolitamisega, et tõsta teadlikkust metroloogia printsiipidest ja kaasuvatest probleemidest laborimeditiinis.

Etalonmaterjalide ja -mõõtmisprotseduuride andmebaas

Laborimeditiinis mõõdetakse tuhandeid erinevaid analüüte – osa analüüsides puhul sisaldab jälgitavusahel kõiki komponente, osa puhul mitte. JCTLM on jaotanud analüüdid kahte nimekirja. Esimesse kuuluvad ained, millele on olemas primaarne puhas etalonaine ja referentsmõõtmisprotseduur ning mis on seega jälgitavad kuni SI-ühikuni. Teise nimekirja kuuluvad ained, millele on omistatud väärtused tuginedes rahvusvaheliselt kokkulepitud protokollile ning mis pole jälgitavad SI-ühikuni. Esimesse nimekirja kuulub enamik kliinilise keemia analüütide ja steroidhormoonid ning teise nimekirja kuuluvad näiteks nakkustekitajate uuringud, kasvajamarke-rid, hüübimisuurid.

JCTLM on teinud andmebaasi referentsainetest, mõõtmisprotseduuridest ja referentslaboritest, mis on vastavuses asjakohaste ISO-standardi nõuetega. Uute referentsmaterjalide ja mõõtmisprotseduuride puhul kontrollitakse samaväärsuse määra (ingl *equivalence*) olemasolevate materjalide ja protseduuride suhtes. Teisisõnu kont-

JCTLM-i töötoas ja kokkutulekul osalejad Pariisi lähisel Sevres' BIMP-i peahoone ees. BIMP on SI-süsteemi peakontor. Siin hoiti sada aastat tagasi esimest kilogrammi etaloni ja meetri etaloni.



rollitakse, et uuest materjalist mõõdetud väärtus või uue mõõtmisprotseduuriga saadud väärtus jääks lubatud kõrvalekalde piiridesse olemasolevate referentside suhtes. Samas ei kontrollita mõõtmistulemuste ülekantavust (ingl k *commutability*) – teisisõnu seda, et referentsainest saadakse sama tulemus, mis patsiendi materjalist. Juhul kui referentsaine ja tootja kalibraator ei ole ülekantavad, siis saadakse patsiendimaterjali analüüsides alati nihutatud mõõtmistulemus.

Töötoas toodi välja, et andmebaasi pole viimastel aastatel lisandunud uusi referentsmeetodeid, küll aga on suurenenud referentsmõõtmise teostavate laborite ja märkimisväärselt ka referentsmaterjalide hulk. Referentsmõõtmiste pakujate arv on hüppeliselt tõusnud Hiinas, kuid turuliider on hetkel endiselt Saksamaa. Referentsaineid toodab kõige rohkem USA metroloogiainstituut NIST, talle järgneb Euroopa Liidu JRC ning Inglismaa metroloogiainstituut.

Valdkonnaspetsiifilised väljakutsed standardite ja kalibraatorite tegemisel

Meditsiinilise otsuse tegemisel arvestatakse analüüsitulemusega lähtudes kas otsustuspiirist, referentsvahemikust või patsiendi eelnevast tulemusest. On teada-tuntud tõde, et eri tootjate puhul on need parameetrid meeelhärmi teki-

tavalt sageli erinevad. Põhjuseid sellele on mitmeid.

Esiteks võib esineda probleeme ka nende analüütide puhul, millel on nii primaarne etalonaine ja sekundaarne referentsmaterjal kui ka referentsmõõtmisprotseduur. Kui tootja kasutab kalibraatorile väärtuse omistamiseks referentsmõõtmisprotseduuri, siis probleemide teke on vähetõenäoline, ehkki siiski võimalik, sest võib juhtuda, et tootja reagent on väga ebatäpne ning seega võib mõõtemääramatus olla liiga suur. Kui kalibraatorile väärtuse omistamiseks kasutatakse referentsmaterjali, millel pole tõestatud ülekantavuse omadust, võib juhtuda, et referentsmaterjali suhtes saadud kalibratsioonikõver erineb sellest, mida saadaks patsiendimaterjali kasutades. Näiteks saadi aru, et kaltsiumi reagentid, mille kalibraatorid on jälgitavad kuni kaltsiumi referentsaine NIST SRM 915-ni, annavad madalamaid mõõtmistulemusi võrreldes teiste reagentidega. NIST SRM 915 on kaltsiumkarbonaadi lahus, samas kui paremad referentsained olid seerumi-põhised.

Teiseks analüütide puhul, millel puudub etalonaine ja referentsmõõtmisprotseduur, teeb iga tootja firmasisese kalibraatori, millel puudub iga-sugune seos rahvusvaheliste standarditega ning seetõttu on tõenäoline, et eri tootjate diagnostikavahenditega saa-

dakse eri tulemused. Eriti ilmeka on see immuunmeetodil põhinevate analüüsides puhul, sest võib juhtuda, et eri tootjad kasutavad reagentides antikehi, mis on reaktiivsed eri epitopide suhtes. Sellest tulenevalt ei kaasne patsiendile kahju juhul, kui iga tootja määrab referentsvahemikud ja otsustuspiirid korrektselt.

Ühtlasi peab meeles pidama, et osa molekule on väga kompleksed ja ebastabiilsed, mistõttu nii referentsainete kui ka kalibraatorite valmistamine on raskendatud. Siiski on suudetud leida häid lahendusi. Näiteks glükeeritud hemoglobiini puhul selekteeriti üks stabiilne piirkond (HbA1c), mille kvantiseerimine on esinduslik kogu molekulile. Mikroobide puhul on näiteks välja pakutud limiteeriva PCR-i meetod, et kindlaks määrata DNA-molekulide hulk, mis on võrdeline mikroobide hulgaga. Ensüümide puhul on defineeritud ranged protokollid, mis loetlevad reaktsioonitingimused, mille juures ensüümi tööd hinnatakse.

Välise kvaliteedikontrolli skeemidest

Et saada head ülevaadet analüüsi standardiseeritusest, on laborimeditsiini spetsialistidele suurepäraseks abivahendiks välise kvaliteedikontrolli andmed. Väliskontrolliskeemid jaotatakse neljaks, tuginedes sellele, kuidas on



in vitro diagnostikavahendite kohta 98/79/EÜ asendatakse 2022. aasta maiks *in vitro* diagnostikavahendite regulatsiooniga IVDR, mis tagab teavitatud asutuste ja vastavalt ka erialaspetsialistide suurema panuse diagnostikavahendite kontrollis. Ühtlasi tegeleb ISO tehniline komitee TC212 asjakohaste standardite eeskirjade parendamisega, et kalibreerimisastendiku eri mudelid, harmoniseerimise protokollid kõrgemate referentsainete puudumise korral ja lõppkasutaja (haiglalabor) vajadused oleks täpsemalt kirjeldatud. Need positiivsed arengud poleks toimunud juhul, kui laborimeditiini spetsialistid poleks valdkonna probleemne kirjeldanud, nii et vastutus diagnostikavahendite kvaliteedi hindamises lasub lõppkokkuvõttes ikkagi haiglalaboril.

referentskontsentratsioon määratud: 1) võrreldakse referentsmaterjaliga, 2) võrreldakse referentsmeetodiga saadud mõõtmistulemuse suhtes, 3) võrreldakse “eeskujulike” laborite saadud keskmise mõõtmistulemusega või 4) võrreldakse osavõtivate laborite keskmise mõõtmistulemusega. Tõese hindamiseks on parimad skeemid 1 ja 2. Paraku on kõige levinum skeem number 4, mis küll võimaldab osavõtval laboril oma tulemust meetodi- ja tootjapõhiselt hinnata, kuid ei võimalda üheselt hinnata, kas saadud tulemus on tõene – seda saab väita ainult siis, kui spetsialist on tutvunud vastava analüüdi jälgitavusahela

ning teadaolevate andmetega erialases kirjanduses.

Lõppsõna

Seoses probleemidega jälgitavusahela mittetoimimise osas on mõnevõrra anekdootlikult mõeldud, et ehk peaks muutma JCTLM-i nime nii, et T-täht esindaks mõistet *trueness* ehk tõesus, mitte *traceability* ehk jälgitavus nagu siia maani – seda seepärast, et jälgitavusahela eesmärk on just tagada standardiseeritud tõsed mõõtmistulemused, mitte lihtsalt tagada jälgitavust.

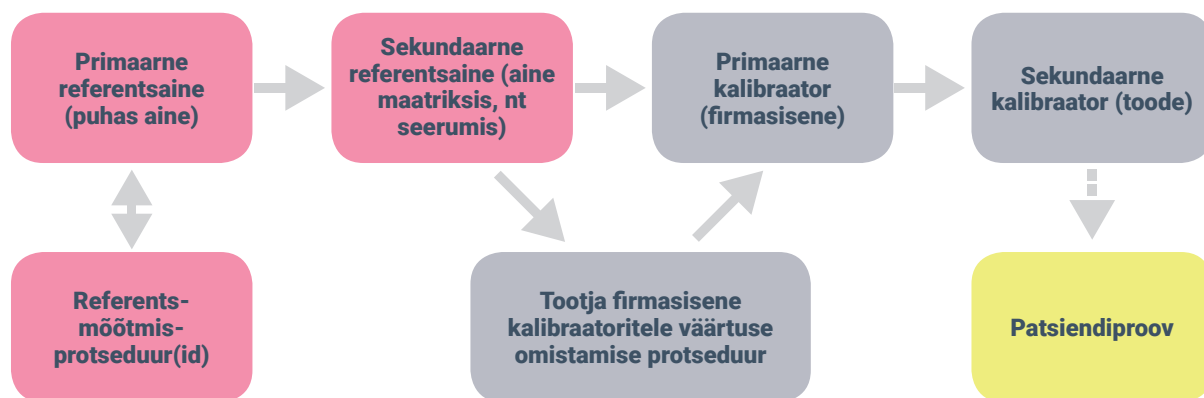
Töotoast möödunud aja jooksul on toimunud positiivsed arengud regulatsioonide osas. Direktiiv meditsiiniliste

Tänu sõnad

Sooviksin tänada Lääne-Tallinna Keskhaiglat, kes võimaldas mul JCTLM-i töotoast osaleda ning Mehisi Bakhoffi, Martin Pisarevi ja Sergei Mihhailovit asjalike arutelude eest laborimeditiini teemadel.

Kasulikud andmebaasid:

- JCTLM Database of higher-order reference materials, measurement methods/procedures and services.
- <https://www.bipm.org/jctlm>
- The International Consortium for Harmonization of Clinical Laboratory Results. <https://www.harmonization.net>



Kalibreerimisastendiku ehk jälgitavusahela skeem. Kõik patsiendiproovist saadud tulemused on jälgitavad kalibreerimisastendiku mingi aineni – mõnel juhul primaarse standardini ja seega SI-ühikuni (nt glükoos), mõnel teisel juhul vaid tootja firmasisese referentsaineni (nt Rubella-vastane IgM). Primaarseid ja sekundaarseid referentsaineid ehk standardeid toodavad metroloogiainstituudid ja rahvusvahelised organisatsioonid. Samuti teostavad nad referentsmõõtmisprotseduure ja referentslaborite seiret. Kalibreerimisastendiku iga astmega suureneb paratamatult mõõtemääramatus.