

Vertailumateriaalien vaihdettavuuden arviointi

20.2.2020

Vaihdettavuus on edellytyksenä vertailumateriaaleille (RM), joita on tarkoitus käyttää samaan mittaussuureeseen kohdistuvien erilaisten mittausten menetelyiden kalibrointiin tai laadunvalvontaan. Tässä asiakirjassa selitetään vaihdettavuuden käsite ja selvennetään ERM-sertifikaattien vaihdettavuustietoja. Tässä asiakirjassa kuvaillaan myös vaihdettavuustutkimuksen tärkeimmät osa-alueet.

Tekijä: Liesbet Deprez

Euroopan komissio – Yhteinen tutkimuskeskus
Retieseweg 111, 2440 Geel, Belgia

Sähköposti: liesbet.deprez@ec.europa.eu

JOHDANTO

Samaan mittaussuureeseen kohdistuvien erilaisten mittausten menetelyiden tulosten epävarmuus on suuri huolenaihe useilla tieteenaloilla (kliininen kemia mukaan lukien). Näiden mittausten menetelyiden standardisoinnissa tai yhdenmukaistamisessa turvaututaan usein RM:ien käyttöön kalibroinnissa tai laadunvalvonnassa. Käytettyjen RM:ien vaihdettavuus on tärkeää, jotta voidaan varmistaa näiden toimien onnistuminen.

International Vocabulary of Metrology (VIM) määrittelee RM:n vaihdettavuuden tämän materiaalin ilmoitetun suureen mittaustulosten, jotka on hankittu kahdella mittausten menetelyllä, välisen suhteen ja rutiininäytteiden mittaustulosten välisen suhteen vastaavuuden läheisyyden ominaisuudeksi [1]. Vaihdettavuuden voidaan siis sanoa olevan RM:n ominaisuus, joka osoittaa, kuinka hyvin RM jäljittelee tyypillisen rutiininäytteen ominaisuuksia ilmoitetun mittaussuureen eri mittausten menetelyissä.

CRM: IEN VAIHDETTAVUUS

ISO 17034 -standardin mukaisesti RM-valmistajan vastuulla on varmistaa, että RM soveltuu sen aiottuun käyttötarkoitukseen. RM:n vaihdettavuus on siis arvioitava tarvittaessa. ERM®-RM:issä vaihdettavuutta koskevat tiedot ovat sertifikaateissa käyttöohjeita ja aiottua käyttötarkoitusta käsittelevässä kohdassa (katso kuva 1) tai sertifiointiraporteissa vaihdettavuusotsikon alla. Samat RM:t saattavat olla vaihdettavia joillekin mittausten menetelyille ja ei-vaihdettavia toisille mittausten menetelyille. Vaihdettavuuslausunto on siis voimassa ainoastaan mainituille mittausten menetelyille. RM-kehitykseen pyritään sisällyttämään mahdollisimman monia erilaisia mittausten menetelyjä, etenkin jos ne perustuvat erilaisiin analyttisiin mittaustekniikoihin. Kaikkien saatavilla olevien mittausten menetelyjen sisällyttäminen ei ehkä kuitenkaan ole

mahdollista. Uusia mittausten menetelyjä saattaa myös tulla saataville RM:n julkaisun jälkeen. Lisäksi on muistettava, että mittausten menetelyn merkittävät muutokset, kuten reagenssikoostumuksen muutos, saattavat mitätöidä tietyn mittausten menetelyn vaihdettavuuslausunnon.

Jos käyttäjä aikoo käyttää RM:ää sellaisen mittausten menetelyn kalibrointiin tai laadunvalvontaan, jota ei ollut sisällytetty RM-valmistajan vaihdettavuusarviointiin, käyttäjän vastuulla on varmistaa RM:n vaihdettavuus käytettävässä mittausten menetelyssä.

INSTRUCTIONS FOR USE AND INTENDED USE

The vials shall be thawed at room temperature. Avoid vortexing or inverting the vial in order to prevent contact between the solution and additional surface of the vial.

The materials are intended for the calibration of methods, quality control and/or the assessment of method performance. As with any reference material, they can be used for establishing control charts or in validation studies. ERM-DA482/IFCC was shown to be commutable for the combination of the following routine measurement procedures:

- EUROIMMUN beta-amyloid (1-42) (EUROIMMUN AG, Lübeck, DE)
- IBL Amyloid-beta (1-42) CSF ELISA (IBL International GmbH, Hamburg, DE)
- INNOTEST® β-AMYLROID(1-42) (Fujirebio Europe, N.V., Gent, BE)
- Lumpulse® (Fujirebio Europe N.V., Gent, BE)
- V-PLEX® Aβ Peptide Panel 1 (6E10) (Meso Scale Discovery, LLC, Rockville, MD, US)
- Roche Elecsys β-amyloid (1-42) (Roche Diagnostics GmbH, Penzberg, DE)

If ERM-DA482/IFCC is used for the calibration of other Aβ₁₋₄₂ routine measurement procedures it should be verified by the user that the material or its dilutions used are commutable.

The minimum sample intake for which within-vial homogeneity was proven is 15 µL. For smaller sample intakes the user needs to verify the within-vial homogeneity.

Kuva 1: Esimerkki sertifikaatin käyttöohjeita ja aiottua käyttötarkoitusta käsittelevästä kohdasta.

VAIHDETTAVUUSTUTKIMUSTEN TÄRKEÄT OSA-ALUEET

Tässä luettelossa on yhteenveto tärkeistä vaihdettavuustutkimuksen luomisen osa-alueista. IFCC:n vaihdettavuustyöryhmä (WG-C) julkaisi vuonna 2018 kliinisen kemian vaihdettavuustutkimusten yleistä koesuunnittelua koskevan ohjeistuksen, jonka perusteella tämä luettelo on luotu [2].

RM:n käsittely

Käyttöohjeita, kuten palautusprotokollaa, tulee noudattaa tarkasti RM:n valmistelun aikana. Jos RM:ää on tarkoitus laimentaa (esim. kalibrointikäyrän muodostusta varten), laimennetut muodot on sisällytettävä vaihdettavuustutkimukseen. Matriisilla on suuri

vaikutus RM:n vaihdettavuuteen, joten laimennusaineen valinta on ratkaisevassa asemassa. Käyttäjää kehoitetaan ottamaan yhteys RM-valmistajaan epäselvissä tilanteissa.

Rutiininäytteitä edustavat näytteet

Vaihdettavuustutkimuksen näytteiden tulee täyttää seuraavat vaatimukset:

- Niiden on vastattava rutiininäytteitä, joita mittausten menetelmällä mitataan tosielämän tilanteissa. Tutkimuksessa on käsiteltävä mahdollisimman kattavasti matriisin koostumuksen eroavaisuudet tai mittaussuureen erilaiset isoformit, joita saattaa olla rutiininäytteissä. Mittausmenettelyn selektiivisyysrajoitukset on kuitenkin myös otettava huomioon. Näytteet, jotka sisältävät tunnettuja häiritseviä aineita tai mittaussuureen isoformeja, joita ei voi mitata asianmukaisesti, on suljettava pois. Käytännön syistä saattaa olla tarpeen käsitellä vaihdettavuustutkimuksessa käytettäviä näytteitä eri tavalla kuin rutiininäytteitä. Mahdollisten muutosten (esim. näytteiden yhdistäminen, osanäytteiden valmistelu, pitkäaikainen varastointi, pakastaminen ja preservatiivien käyttö) vaikutus näytteiden vaihdettavuuteen on arvioitava ennen vaihdettavuustutkimuksen aloittamista.
- Näytteiden mittaussuureen pitoisuuksien on katettava kohtuullinen väli RM:n pitoisuuden ympärillä.
- Vaihdettavuuteen on sisällytettävä riittävästi näytteitä, jotta rutiininäytteiden mittaussarjojen välinen suhde voidaan määrittää luotettavasti. Tästä syystä vaaditaan yleensä vähintään 30 näytettä.

Mittausmenettelyt

Vaihdettavuusarviointi perustuu kahden erilaisen mittausmenettelyn mittaustulosten vertailuun. Kiinnostuksen kohteena olevan mittausmenettelyn lisäksi on valittava vertaileva mittausmenettely. On suositeltavaa, että tämä olisi RM:n määrittelyyn käytetty mittausmenettely (tai yksi mittausmenettelyistä). Muussa tapauksessa voidaan valita toinen mittausmenettely, jolle CRM:n on todettu olevan vaihdettava.

Vaihdettavuustutkimuksen mittausmenettelyissä on oltava samankaltainen mittaussuureen selektiivisyys. Erilaisen selektiivisyyden mittausmenettelyistä on kyse, jos näytekohtaisia vaikutuksia on hyvin paljon. Tässä tapauksessa ei ole

mahdollista määrittää luotettavasti rutiininäytteiden mittaussarjojen välistä suhdetta, jolloin RM:n vaihdettavuutta ei voi arvioida.

Mittaussarja

RM:n ja näytteiden mittaukset on toistettava riittävän monta kertaa. Toistojen suositeltu määrä on vähintään kolme, sillä tällöin voidaan poistaa yksi toistomittaus teknisen virheen sattua ilman tarvetta poistaa kaikkia näytteen tuloksia. Mittausmenettelyjen toistettavuuden mukaan saatetaan tarvita lisää toistomittauksia.

Kaikkien mittausten suorittamista yhdellä kertaa suositellaan, jotta suorituskertakohtainen vaihtelevuus voidaan minimoida. Analyttisen vaeltelun esiintyminen suorituskerrossa voidaan kompensoida suorittamalla RM:n toistomittaukset mittaussarjan eri kohdissa.

Tilastollinen arviointi

Kirjallisuudessa on kuvailtu useita analyyseja vaihdettavuuden tilastollisesta arvioinnista. Tähän luetteloon on valittu vain kolme:

1. Regressioanalyysi, jossa on 95 prosentin ennusteväli

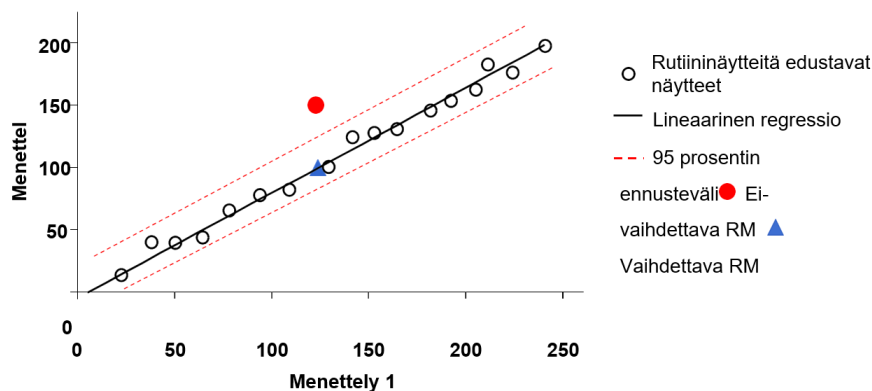
Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) -laitoksen EP30-A-ohjeistus [3] julkaistiin vuonna 2010, ja sitä on käytetty laajalti vaihdettavuusarvioinneissa usean vuoden ajan. Tässä ohjeistuksessa kuvaillaan lähestymistapa, jossa suoritetaan regressioanalyysi kahdella mittausmenettelyllä saatuihin rutiininäytteiden mittaustuloksiin. RM katsotaan vaihdettavaksi, jos sen tietopiste on 95 prosentin sisällä rutiininäytteiden määrittämistä ennustevälistä (katso kuva 2). Tässä lähestymistavassa on kuitenkin useita haittapuolia. Ensinnäkin ennustevälin leveys määrittyy kahden mittausmenettelyn näytetulosten korrelaation perusteella. Jos korrelaatio on huono näytekohtaisten vaikutusten tai mittaussarjan vaihtelevuuden vuoksi, ennusteväli on melko suuri ja on todennäköisempää, että RM katsotaan vaihdettavaksi. Toiseksi tulos on pelkkä kyllä/ei-vastaus, jossa ei oteta huomioon RM:n tietopisteen sijaintia ennustevälissä (keskellä vs. lähellä rajoja).

2. Ero vinoumassa -analyysi

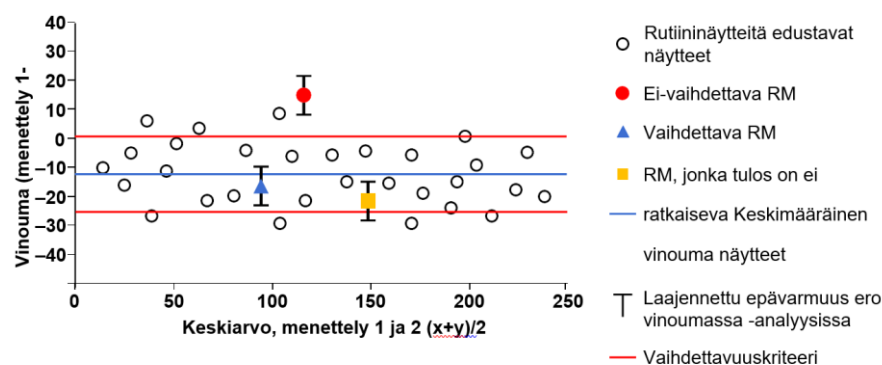
"Ero vinoumassa" -analyysi on yksi kahdesta IFCC WG-C:n suosittelemasta lähestymistavasta [4]. Tässä lähestymistavassa lasketaan testattavan RM:n kahden mittausmenettelyn tulosten systemaattisen eron (eli vinouman) läheisyys rutiininäytteiden keskimääräiseen vinoumaan. Lisäksi arvioidaan vinouman eron epävarmuus. RM katsotaan vaihdettavaksi, jos vinouman ero ja siihen liittyvä epävarmuus on pienempi kuin ennalta määritetty vaihdettavuuskriteeri (katso kuva 3). Kriteerin on pohjaututtava käyttökohteen vaatimukseen. Tämä analyysi antaa ei-ratkaisevan tuloksen, kun analyysin epävarmuus on osittain päällekkäinen vaihdettavuuskriteerin kanssa.

3. RM:n kalibrointitehokkuuden analyysi

Toisessa IFCC WG-C:n suosittelemassa lähestymistavassa arvioidaan RM:n vaihdettavuus sen kalibrointitehokkuuden perusteella [5]. Kaksi mittausmenettelyä kalibroidaan RM:ää käyttämällä, ja RM katsotaan vaihdettavaksi, jos rutiininäytteiden kahden mittausmenettelyn tulosten vinouma on käyttökohteen vaatimusten mukaisen ennalta määritellyn hyväksyttävän ekvivalenssitason sisällä. RM katsotaan ei-vaihdettavaksi, jos mittausmenettelyjen kalibroinnin jälkeen rutiininäytteiden tulokset eivät vastaa. Myös muita syitä epävastaavuudelle on kuitenkin otettava huomioon (kuten kalibrointisopivuuden puute).



Kuva 2: Kaaviossa näkyy vaihdettavuusarvioinnin tulos regressioanalyysissä, jossa on 95 prosentin ennusteväli.



Kuva 3: Kaaviossa näkyy vaihdettavuusarvioinnin tulos "ero vinoumassa" -analyysissä.

[1] International vocabulary of metrology - basic and general concepts and associated terms, 3rd ed. (VIM 3) saatavilla osoitteesta <http://www.bipm.org> tai ISO/IEC -oppaana 99-12:2007

[2] Miller et al. Clinical Chemistry 64 (2018):447-54

[3] Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Characterisation and Quantification of Commutable Reference Materials for Laboratory Medicine; Approved Guideline (laboratoriolääketieteen vaihdettavien vertailumateriaalien määrittely ja kvantifiointi). CLSI-asiakirja EP30-A (ISBN 1-5628-726-X)

[4] Nilsson et al. Clinical Chemistry 64 (2018):455-64

[5] Budd et al. Clinical Chemistry 64 (2018):465-74