

NA Dok. nr. 48a: Klinisk kjemi	Dok.id.: D00082
Norsk akkreditering/Norwegian Accreditation	Veiledning/Guidance

NA Dok. nr. 48a Klinisk kjemi

Dokument kategori: Veiledning
Fagområde: Klinisk-kjemiske laboratorier

Formål

Dette dokumentet gir retningslinjer for klinisk-kjemiske laboratorier ved tolkning og implementering av en del sentrale akkrediteringskrav i NS-EN ISO/IEC 17025 "Generelle krav til prøvings- og kalibreringslaboratoriers kompetanse".

Innhold

1. Innledning
2. Begreper, definisjoner og henvisninger
3. Laboratoriets kunder og oppdrag
4. Etablering av måleresultaters sporbarhet
5. Metodevalidering, metodeoppfølging og metodeendring
6. Kvalitetsovervåking
7. Biologisk referanseområde og andre beslutningskriterier
8. Faglige svarvurderinger

Vedlegg: Begreper og definisjoner

NA Dok. nr. 48a: Klinisk kjemi	Dok.id.: D00082
Norsk akkreditering/Norwegian Accreditation	Veiledning/Guidance

1. Innledning

NA Dok. 48a er en veiledning til akkrediteringskravene slik disse er beskrevet i NS-EN ISO/IEC 17025:2000 "Generelle krav til prøvings- og kalibreringslaboratoriers kompetanse" (ISO 17025). Veiledningen er spesielt rettet mot klinisk-kjemiske laboratorier, og gir grunnlag for enhetlig forståelse av hva akkrediteringsvilkårene innebærer for dette spesifikke fagområdet. NA Dok. 48a bygger på Norsk Akkrediterings sektorkomité P7s rapport "Klinisk kjemi". I P7s arbeid ble også ISO/FDIS 15189 "Quality management in medical laboratory" benyttet.

2. Begreper, definisjoner og henvisninger

I akkrediteringsstandarden er det benyttet en del generelle begreper som kan virke fremmede innenfor klinisk kjemi, men som er nødvendig å ha riktig forståelse av for å tolke hva kravene innebærer i praksis. Standarden kan benyttes både av prøvingslaboratorier og kalibrerings-laboratorier. Klinisk-kjemiske laboratorier er prøvingslaboratorier. Dette dokumentet bruker betegnelsen "analyse" synonymt med "prøving", som er det begrepet ISO 17025 benytter. Tilsvarende benyttes betegnelsen "kvalitetskontroll" synonymt med "kvalitetsstyring".

Alle begreper og definisjoner som benyttes i dette dokumentet vil ved første gangs bruk skrives i kursiv, og finnes da forklart i eget alfabetisk vedlegg.

Henvisninger til ISO 17025 merkes {n}; henvisninger til litteraturreferanser merkes [n]. Litteraturreferanser finnes på slutten av hvert kapittel. Krysreferanser til kapitler og underkapitler gjøres ved bruk av (pkt. n.n).

3. Laboratoriets kunder og oppdrag

ISO 17025 legger stor vekt på god kontakt og ryddige avtaler med oppdragsgiveren. Det går fram bl.a. av paragrafene 4.4 "Gjennomgåelse av forespørsler, tilbud og kontrakter" og 4.7 "Tjeneste til oppdragsgiveren".

I de fleste tilfellene er "oppdragsgiver" synonymt med den man i klinisk-kjemiske laboratorier omtaler som "rekvirent". En rekvirent kan f.eks. være en lege, et legesenter, en poliklinikk eller avdeling på et sykehus eller en annen helseinstitusjon.

Det er ikke hensiktsmessig eller vanlig at man i klinisk-kjemiske laboratorier inngår individuelle kontrakter med rekvirenter. Imidlertid er det viktig at rekvirentene får tilstrekkelig, generell informasjon fra laboratoriet om rekvirering av tjenester. Denne informasjonen kan gjøres kjent gjennom skriv eller håndbøker som laboratoriet sender ut til aktuelle eller potensielle rekvirenter.

Når en rekvirent har fått denne informasjonen og rekvirerer tjenester fra laboratoriet i henhold til den, kan man betrakte rekvireringen som en kontrakt.

NA Dok. nr. 48a: Klinisk kjemi	Dok.id.: D00082
Norsk akkreditering/Norwegian Accreditation	Veiledning/Guidance

Dersom det i spesielle tilfeller er nødvendig å rekvirere tjenester som avviker fra det som er spesifisert i den omtalte, generelle informasjonen, bør laboratoriet ha definerte, spesielle rekvireringsrutiner eller et system for inngåelse av eksplisitte kontrakter. Dette kan f.eks. være aktuelt når laboratoriet deltar i forskning og andre prosjekter.

ISO 17025 krever nært samarbeid mellom laboratoriet og rekvirentene, noe som kan inkludere avklaringer i forbindelse med rekvireringen {4.7}.

Dersom laboratoriet, på faglig grunnlag, velger å gjøre supplerende analyser, må laboratoriet ha et system som regulerer dette. Systemet skal være kjent for rekvirentene.

4. Etablering av måleresultaters sporbarhet

4.1. Innledning

For å sikre at et laboratorium måler riktig, er det nødvendig å etablere sporbarhet for hver enkel *komponent* (analytt). Sporbarhet etableres ved at det utføres en ubrutt kjede med sammenligninger (*kalibreringer*) tilbake til et materiale eller en målemetode på høyest mulig metrologisk nivå. Innen fysiske *målinger* er det ofte mulig å føre sporbarheten tilbake til definisjonen av *målestørrelsen* (SI-enheten). En veiing vil for eksempel kunne spores tilbake til kilogrammet i Paris. I klinisk kjemi vil dette tilsvare sporbarhet tilbake til for eksempel mol (SI-enheten for *størrelsen* stoffmengde), men i praksis er dette ikke alltid mulig. Det vanlige er derfor at laboratoriet etablerer sporbarhet tilbake til et *referansemateriale* eller en *konsensusmetode*.

Metrologi er læren om måling. Den metrologiske terminologien kan variere mye mellom ulike fagmiljøer og mellom laboratorier. Dette gjør at temaet kan virke vanskeligere enn det egentlig er. Får å avhjelpe dette, er det i NA Dok. 48a benyttet begreper slik de er definert i VIM [1] og samtidig i parentes angitt det begrepet som brukes innen klinisk kjemi.

For de materialene som benyttes for å etablere/kontrollere sporbarhet benyttes betegnelsen referansematerialer (materialer med *tillagt verdi*) som kan deles opp i standardmaterialer (etablerer sporbarhet for målestørrelsen) og kontrollmaterialer (kontrollerer sporbarheten i rutinedrift).

4.2. Sporbarhet

4.2.1. Noen begreper og deres sammenheng

Kalibrering er ifølge definisjonen å utføre målinger av et standardmateriale for å finne sammenhengen mellom verdien som målesystemet viser og standardmaterialets tillagte verdi (det er ikke noe krav at signalet som instrumentet viser skal ha samme enhet som den tillagte verdi).

NA Dok. nr. 48a: Klinisk kjemi	Dok.id.: D00082
Norsk akkreditering/Norwegian Accreditation	Veiledning/Guidance

Eksempel:

- Et lodd med kjent masse veies på en vekt. Man har dermed kalibrert vekten (på dette nivået) fordi man vet sammenhengen mellom loddets kjente masse og vektens visning. Det er altså ikke nødvendig å korrigere for en eventuell forskjell mellom de to verdiene for at sporbarhet skal være etablert, men dette gjøres selvsagt når forskjellen er betydelig.

Innen klinisk kjemi brukes "kalibrering" ofte i en utvidet betydning i forbindelse med etablering av en standardkurve for et målesystem (metoden). Denne bruken av ordet er derfor ikke i full overensstemmelse med definisjonen. Når en standardkurve etableres, gjør man først en kalibrering på ulike nivåer i måleområdet ved å benytte standarder (se under). Fra disse målingene etableres en standardkurve (standardfunksjon) for hele måleområdet som best mulig transformerer målesignalet for en vilkårlig prøve til et estimat av den *sanne verdi* for komponenten i prøven.

Fordi kalibrering er et så sentralt begrep innen metrologi, er det lagt vekt på å presisere definisjonen slik at misforståelser ved unøyaktig bruk av begrepet skal unngås.

Et referansemateriale er et materiale med så homogene og veletablerte *egenskaper* at det kan brukes til å kalibrere måleinstrumenter, vurdere målemetoder eller fastlegge verdier på andre materialer. At et referansemateriale er *sertifisert* betyr at materialet er ledsaget av et sertifikat hvor tillagt verdi også er angitt med usikkerhet. Normalt stilles det større krav til kvaliteten når et referansemateriale er sertifisert, bl.a. metoden for framstilling og karakterisering av materialet.

Sporbarhet for målingene innebærer at målingen refererer seg til et standardmateriale eller en målemetode øverst i sporbarhetskjeden for vedkommende komponent – helst en *primærstandard* eller en primær referansemetode (pkt. 4.2.2 og 4.2.3) og at *måleresultatet* oppgis med (ekspandert) *måleusikkerhet*. For å etablere sporbarhet må man utføre en kalibrering og angi usikkerhet.

"Normal" er i andre sammenhenger ofte brukt synonymt med standard, men brukes ikke i dette dokumentet.

En *referansestandard* er ifølge definisjonen et lokalt materiale av høyeste metrologiske kvalitet som alle andre målinger er sporbare til. Når referansestandard er sporbar til et standardmateriale øverst i sporbarhetskjeden, vil alle målingene på laboratoriet også bli sporbare til dette standardmaterialet.

En *bruksstandard* (kalibrator) brukes til å etablere en standardkurve og må kunne tilfredsstillende kravene til et referansemateriale. Bruksstandard må være sporbar til laboratoriets referansestandard. Referansestandard og bruksstandard er ikke synonyme begreper. Likevel er det oftest slik at laboratoriets referansestandard benyttes som bruksstandard.

NA Dok. nr. 48a: Klinisk kjemi	Dok.id.: D00082
Norsk akkreditering/Norwegian Accreditation	Veiledning/Guidance

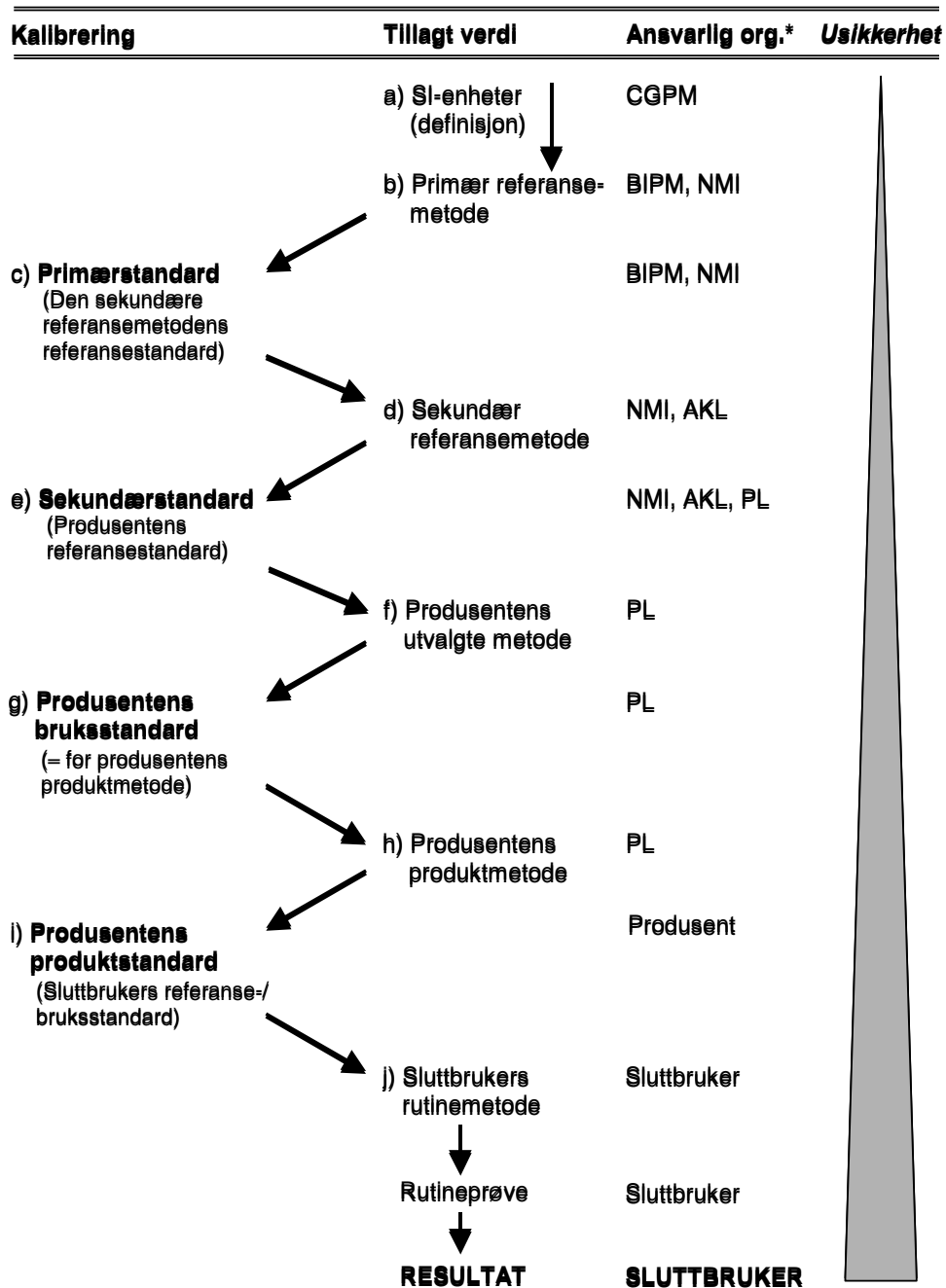
Eksempel:

- Hvis en metode benytter en bruksstandard "Protein Calibrator" som følger med et kit for bestemmelse av IgG, men hvor sporbarheten ikke er angitt tilfredsstillende, kan laboratoriet anskaffe CRM 470 for å etablere tillagte verdier på "Protein Calibrator" sporbare til CRM 470. Laboratoriets referansestandard vil da være CRM 470, mens bruksstandarden er "Protein Calibrator". På samme måte vil det være hvis laboratoriet rekalkulerer resultater fra et analyseinstrument med for eksempel en faktor for at resultatene skal få en annen sporbarhet enn opprinnelig angitt for bruksstandarden. Referansestandard vil i dette tilfellet være en annen enn bruksstandarden.

4.2.2. Sporbarhetskjeden

Formålet med sporbarhet er at resultatene, oppnådd med den validerte rutinemetoden, skal uttrykkes i henhold til verdier oppnådd på høyest mulig nivå i kalibreringshierarkiet (sporbarhetskjeden) [2].

I det følgende vises sporbarhetskjeden med økende usikkerhet.



* Ansvarlige organisasjoner:

AKL: Akkreditert kalibreringslaboratorium.

BIPM: Bureau international des poids et mesures.

CGPM: Conférence générale des poids et mesures.

PL: Produsentens laboratorium.

NMI: Nasjonalt metrologiinstitutt.

NA Dok. nr. 48a: Klinisk kjemi	Dok.id.: D00082
Norsk akkreditering/Norwegian Accreditation	Veiledning/Guidance

4.2.3. Bruk av referansematerialer innen fagområdet klinisk kjemi

Referansematerialer kan ha ulik anvendelse i klinisk-kjemiske laboratorier. De kan brukes som referansestandard, bruksstandard eller som *kontrollmaterialer* (pkt. 6.2.1) hovedsakelig for å *verifisere riktighet*. Ett og samme referansemateriale kan bare benyttes enten som standardmateriale eller som kontrollmateriale i et gitt målesystem.

Sertifiserte referansematerialer vil vanligvis brukes ved validering av metoder for å verifisere riktighet, ved estimering av usikkerhet og ved overvåking av korrigerende tiltak. Hvis flere laboratorier kan fremvise samme resultat på et gitt sertifisert referansemateriale, viser de at deres målinger er sammenlignbare [3] forutsatt at referansematerialet viser *kommutabilitet*.

Det ideelle endepunkt for en sporbarhetskjede er SI-enhetene. Innen klinisk kjemi er det imidlertid en rekke faktorer som gjør at dette ofte er vanskelig å oppnå i praksis. Disse faktorene omfatter blant annet:

- Manglende kjennskap til komponentens kjemiske struktur og konfigurasjon.
- Ulike isoformer eller andre heterogene trekk hos komponenten både i referansematerialer og i humane prøver.
- Målemetoder med ulik *spesifisitet* for komponenten kan gjøre det vanskelig å finne kommutable referansematerialer og dermed oppnå sporbarhet.
- Semikvantitative metoder.
- Metoder basert på subjektive vurderinger.

Hvor høyt man kommer i sporbarhetskjeden, avhenger av tilgjengeligheten av referansemetoder og referansematerialer som kan sikre overføring av SI-enheten nedover i sporbarhetskjeden. For å oppfylle ISO 17025 må laboratoriet ha så god sporbarhet som praktisk mulig.

Måling av ulike komponenter innen klinisk kjemi har nådd ulik grad av standardisering og dermed mulighet til å etablere sporbarhet [2].

- Noen komponenter kan måles ved hjelp av referansemetode og sertifisert referansemateriale brukt som bruksstandard. Dette er mulig for rundt 30 komponenter som hyppig måles i klinisk-kjemiske laboratorier, blant annet noen elektrolytter og metabolitter. I slike tilfeller er det mulig å etablere sporbarhet til SI-systemet.
- En annen gruppe komponenter har ingen akseptert referansemetode, men sertifiserte referansematerialer finnes. Dette vil for eksempel gjelde serumproteiner og noen hormoner.
- En tredje gruppe har ikke sertifiserte referansematerialer, men referansemetode finnes. Som eksempel kan nevnes noen enzymer og hemostasefaktorer.
- Til slutt er det en stor gruppe komponenter som verken har referansemetode eller sertifiserte referansematerialer. Dette gjelder for eksempel tumor- og hjertemarkører.

Sporbarhet kan etableres gjennom bruksstandarder levert av metodeleverandør eller uavhengige produsenter. Laboratoriet bør kreve at leverandøren kan angi usikkerheten for tillagt verdi på bruksstandarden, slik at sporbarhetskjeden blir ubrutt og laboratoriet til slutt kan finne måleresultatets samlede usikkerhet.

NA Dok. nr. 48a: Klinisk kjemi	Dok.id.: D00082
Norsk akkreditering/Norwegian Accreditation	Veiledning/Guidance

I de tilfellene sporbarhet til SI-enheter ikke er mulig å oppnå, vil måleresultatene avhenge av den referansestandard og den måleprosedyre leverandøren eller det enkelte laboratorium har valgt som topp for sin sporbarhetskjede [2].

I de tilfellene referansematerialet har innvirkning på kvaliteten på målingene, skal laboratoriet ha klarlagte regler for vurdering, valg og kjøp av dette. Likeledes skal referansematerialene kontrolleres slik at det skapes visshet om at de tilfredsstillende spesifiserte krav. Dette kan eksempelvis omfatte testing av lot-til-lot-variasjon for bruksstandarder.

Verifisering av de nevnte materialenes tillagte verdier skal være en rutinemessig operasjon som er beskrevet i laboratoriets kvalitetssystem, og ikke utelukkende gjennomføres ved mistanke om avvik.

4.2.4. Sporbarhet for hele målesystemet

For å transformere signalene fra måleinstrumentet (for eksempel absorpsjons) til den ønskede enhet (for eksempel mmol/L), må man:

- Først utføre en kalibrering av målesystemet med bruksstandarder med tillagte verdier sporbare til laboratoriets referansestandard (bruksstandard kan være identisk med referansestandard).
- Finne en funksjon, standardkurven, basert på resultatene av kalibreringen som kan benyttes til å beregne målestørrelsen fra et målesignal.

Måleresultatet vil dermed være sporbart til standarden/metoden øverst i komponentens sporbarhetshierarki når også måleusikkerheten angis sammen med måleresultatet.

I tilfeller der utstyr ikke inngår i det kalibrerte målesystemet, og utstyret kan ha betydelig innvirkning på måleresultatet, skal utstyret kalibreres.

Sporbarhet (inkludert usikkerhet) for målemetoden dokumenteres ved metodevalidering (se pkt. 5) som i rutine fortløpende verifiseres gjennom *intern kvalitetskontroll* og ved sammenlignende laboratorieprøvinger (pkt. 6.3).

4.2.5. Sporbarhet ved å kalibrere deler av målesystemet

Sporbarhet kan også etableres ved at måleprosessen splittes opp i enkeltelementer. Da må sporbarhet etableres for hvert enkelt av elementene ved kalibrering og ved at måleusikkerhet estimeres gjerne ved hjelp av et usikkerhetsbudsjett.

Eksempler:

- Pipetter: Dersom målingen ligger utenfor måleområdet for hele målesystemet, og prøven må fortynnes for at målesignalet skal falle i instrumentets måleområde, er det

NA Dok. nr. 48a: Klinisk kjemi	Dok.id.: D00082
Norsk akkreditering/Norwegian Accreditation	Veiledning/Guidance

nødvendig å kalibrere pipetten, og inkludere pipettens usikkerhet i det endelige måleresultatets totale usikkerhet.

- Fotometerfunksjoner (for eksempel linearitet) må kalibreres der fotometeret benyttes til kalibrering av volum (pipetter).
- Sentrifugehastighet, inkuberingstemperatur osv. ved prøvepreparering må kalibreres der disse har vesentlig innflytelse på måleresultatet.

Kalibrering av utstyr som er en del av et større målesystem vil bare bli krevet i den grad slik kalibrering er nødvendig for å etablere sporbarhet for måleresultatet.

Eksempel:

- Måling av enzymer ved å bruke molar absorbans for reaksjonens sluttprodukt og Lambert Beers lov: I en slik måling benyttes ikke bruksstandard for å etablere en standardkurve. Det vil derfor være nødvendig å kalibrere for eksempel temperatur, volum (pipetter), og måling av absorbans (lysvei, bølglengde, båndbredde) for at målingen skal bli sporbar.

Planen for vedlikehold og kalibrering lages på bakgrunn av en risikoanalyse. Det er derfor viktig at laboratoriet har foretatt en vurdering av de enkelte utstyrsfunksjonenes bidrag til den totale måleusikkerheten. Slike vurderinger skal være dokumentert {5.4.6}.

Krav til kalibrering av vekter og termometer er allerede beskrevet av NA [4, 5].

4.3. Krav

Det generelle kravet er at alt utstyr som brukes ved måling, inkludert utstyr for støttemålinger (f.eks. måling av miljøforhold) og som har betydelig innvirkning på sluttresultatet, skal kalibreres før det første gang tas i bruk. Laboratoriet skal ha et etablert program og prosedyrer for kalibrering av dette utstyret. Dette inkluderer også et system for valg, bruk, kontroll og vedlikehold av utstyr, også referanse- og bruksstandarder (pkt. 4.2.3) {5.6.1}.

ISO 17025 sier at dersom det ikke er mulig/relevant å spore målingen tilbake til SI-enheter, kan laboratoriet etablere sporbarhet på andre måter {5.6.2.2.2}. Dette kan for eksempel oppnås ved å benytte sertifisert referansmateriale, anerkjent metode (konsensus) eller *sammenlignende laboratorieprøving*. Disse teknikkene vil være aktuelle for mange komponenter innen klinisk kjemi (pkt. 4.2.3). Ved å etablere sporbarhet for hele målesystemet, vil det ikke være nødvendig å kalibrere de enkelte delene i et målesystem. Unntak vil være funksjoner som kan være kritiske for målingen. Analysevekt vil normalt være et eksempel på utstyr som må kalibreres separat, fordi dette utstyret blir brukt til en rekke kritiske innveinger.

Dersom et laboratorium velger å etablere sporbarhet ved å kalibrere de enkelte delene av et analyseinstrument, må det først vise hvordan de enkelte delene virker inn på måleresultatet.

NA Dok. nr. 48a: Klinisk kjemi	Dok.id.: D00082
Norsk akkreditering/Norwegian Accreditation	Veiledning/Guidance

I tillegg må det også forsikre seg om at alle vesentlige bidrag er identifisert og usikkerheten er kvantifisert (pkt. 5.5).

4.4. Dokumentasjon

Laboratoriet skal ha prosedyrer for oppbevaring og bruk av referansematerialer for å sikre deres integritet. Måleutstyr som benyttes i kalibrering av utstyr skal ha kalibreringsbevis fra akkreditert kalibreringslaboratorium eller nasjonalt metrologi-institutt. Laboratoriets vurderinger og politikk for sporbarhet skal være beskrevet i kvalitetssystemet.

4.5. Referanser

1. International Vocabulary of Basic and General Terms in Metrology ("VIM"). Genève, International Organization for Standardization 1993.
2. ISO/DIS 17511. In vitro diagnostic medical devices – Measurement of quantities in samples of biological origin – Metrological traceability of values assigned to calibrators and control materials. Genève, International Organization for Standardization 2000.
3. ISO The role of reference materials. Achieving quality in analytical chemistry. ISO 2000-01/1000. Genève, International Organization for Standardization 2000.
4. NA Dok 26a. Krav til kalibrering og kontroll av vekter for akkrediterte laboratorier. Kjeller, Norsk Akkreditering. Gjeldende versjon.
5. NA Dok 26b. Krav til kalibrering og kontroll av termometre for akkrediterte laboratorier. Kjeller, Norsk Akkreditering. Gjeldende versjon.

5. Metodevalidering, metodeoppfølging og metodeendring

5.1. Innledning

ISO 17025 sier: "Validering er bekreftelsen fra en undersøkelse og fremskaffing av objektivt bevis på at de spesielle kravene for en bestemt tiltenkt anvendelse tilfredsstilles" {5.4.5.1}. Til valideringen hører også et anslag over usikkerheten som er knyttet til måleresultatet [1, 2]. Sammenholdt med de kliniske krav som settes til anvendelsen av metoden, kan den estimerte måleusikkerheten være med å danne grunnlag for de analytiske mål som settes til metoden i rutinedrift.

Et viktig element i denne sammenhengen kan være å fremskaffe dokumentasjon – ved egne studier eller fra vitenskapelig litteratur – for at metoden har den nødvendige diagnostiske nøyaktighet (pkt. 8.4).

5.2. Klinisk-kjemiske metoder, krav om validering

Validering av metoder omtales i ISO 17025 som et viktig ledd i å sikre påliteligheten av et analyseresultat {5.4.5}. ISO 17025 omtaler standardmetoder og ikke-standardmetoder.

NA Dok. nr. 48a: Klinisk kjemi	Dok.id.: D00082
Norsk akkreditering/Norwegian Accreditation	Veiledning/Guidance

Standardmetoder utføres etter anerkjente spesifikasjoner, og er ferdig validert. Man skal kun verifisere at metoden fungerer i eget laboratorium.

Innen klinisk kjemi er ingen metoder å betrakte som standardmetoder. Metodene som benyttes er oftest publiserte metoder som er tilpasset av diagnostikaproduenten eller av laboratoriet lokalt, eller de kan være utviklet av laboratoriet selv. Det kan også være metoder som benyttes utenfor deres tiltenkte bruksområde, eller som er utvidet eller modifisert i forhold til den opprinnelige metoden. Alle slike metoder må valideres {5.4.5.2}. Imidlertid kan validering, eller deler av den, være utført av produsenten eller eventuelt av andre laboratorier. I slike tilfeller er det tilstrekkelig å verifisere at metoden fungerer med samme kvalitet i eget laboratorium, eventuelt må laboratoriet supplere med det som ansees nødvendig for å kunne dokumentere at metoden er validert. I alle tilfeller skal dokumentasjon av det som ansees å være full validering av metoden være tilgjengelig i eget laboratorium. I tilfeller der det foreligger nasjonale anbefalinger om forenlighet med internasjonale anerkjente referansemetoder (for eksempel enzymer) eller bestemte reagenser/referansematerialer (for eksempel PT-INR), må slik overensstemmelse være dokumentert.

For øvrig skal utstyr, når det er nytt, kontrolleres for å verifisere at det holder de spesifikasjonene som er oppgitt. Med hensyn til metoder som overføres til nytt utstyr eller endres, må det verifiseres at metodens ytelse fortsatt gjelder.

5.3. Kvalitetsmål for klinisk-kjemiske analysemetoder

Det poengteres flere steder i ISO 17025 at metodevalideringens omfang skal stå i forhold til tiltenkt anvendelse. I et klinisk-kjemisk laboratorium bør valideringsplanen for en metode ta utgangspunkt i målingens hensikt og hvilken nytteverdi den forventes å ha i klinisk bruk {5.4.5.2}. På basis av tiltenkt anvendelse bør kvalitetsmålene for metoden spesifiseres og metodens egenskaper bestemmes, hvorpå det bør kontrolleres om metoden tilfredsstiller målene {5.4.5.3 merknad 2}.

Nedenfor gjengis et sett av modeller for å fastsette kvalitetsspesifikasjoner for analytisk kvalitet [3]. De først nevnte modellene bør foretrekkes fremfor de etterfølgende når det er mulig og når det er hensiktsmessig for den tiltenkte anvendelsen:

1. Evaluering av analysekvalitetens innvirkning på spesifikke kliniske beslutninger, basert på studier av klinisk nytteverdi (clinical outcome).
2. Evaluering av analysekvalitetens innvirkning på kliniske beslutninger generelt:
 - Data basert på biologisk variasjon.
 - Data basert på klinikerens mening.
3. Publiserte profesjonelle anbefalinger:
 - Fra nasjonale eller internasjonale ekspertgrupper.
 - Fra lokale ekspertgrupper eller enkeltpersoner.
4. Kvalitetsmål satt av:
 - Myndigheter.
 - Organisasjoner som arrangerer ekstern kvalitetsvurdering.
5. Kvalitetsmål basert på aktuell "state of the art":

NA Dok. nr. 48a: Klinisk kjemi	Dok.id.: D00082
Norsk akkreditering/Norwegian Accreditation	Veiledning/Guidance

- Data som foreligger fra ekstern kvalitetsvurdering.
- Data hentet fra nylige publikasjoner innen metodologi.

5.4. Valg av valideringsparametre for analytisk kvalitet

Valg av valideringsparametre må vurderes fra metode til metode, dvs. at det ikke kan defineres en fast ramme for alle metoder. Det er nevnt en rekke valideringsparametre i ISO 17025 {5.4.5.3}. Disse kan forstås som forslag hvor man velger ut, eventuelt supplerer og vektlegger etter behov og relevans for anvendelsen. For praktiske detaljer henvises til litteraturreferansene [4, 5, 6].

- Riktighet
Metodens riktighet kan valideres ved å kalibrere (i betydningen sammenligne) med referansemateriale eller utføre sammenligninger med andre metoder eller andre laboratorier {5.4.5.2 merknad 2}. Sammenlignende metode bør være en anerkjent, godt dokumentert metode. Ved slike sammenligninger bør man benytte pasientmateriale som spenner over et relevant måleområde, og bruke statistiske metoder som er egnet til formålet.
- Måleområde/kvantifiseringsgrenser [4, 5]
Nedre og øvre kvantifiseringsgrense kan benyttes for å angi et område der målingene har en usikkerhet som er mindre enn en fastsatt verdi. For en del komponenter er det viktig å bestemme metodens nedre kvantifiseringsgrense. Dette kan være den konsentrasjon der variasjonskoeffisienten ved reproduserbarhetsundersøkelse blir mindre enn 20 %, som gjerne kalles "funksjonell sensitivitet" [7]. Eventuelt kan man bestemme *deteksjonsgrensen*, som er det laveste måleresultat som med en angitt sikkerhet representerer en verdi forskjellig fra 0-prøve.
- Analytisk spesifisitet/selektivitet
Spesifisitet betegner en analysemetodes evne til å skille den komponenten som skal måles fra andre substanser i prøven. Validering av en metodes spesifisitet/selektivitet kan dessuten knytte seg til hvilke molekyllære former av komponenten som metoden er tiltenkt å bestemme. Spesifisitet/selektivitet kan valideres på flere måter. Man kan teste materialer med kjent innhold av forskjellige molekyllære former av komponenten, eventuelt beslektede stoffer, det vil si utføre kryssreaksjonsforsøk, og/eller det kan være aktuelt å teste potensielle *interferenter* ved hjelp av tilsettingsforsøk.
- Robusthet
Ved validering av en metodes robusthet er det viktig å fremkalle aktuelle ytre forhold som kan tenkes å påvirke metoden, som for eksempel fysiske omgivelser, skifte av reagens- eller bruksstandardlot, eventuelt skifte av operatør. Robusthet bør valideres over tid, slik at forhold som kan tenkes å påvirke metoden kan fanges opp.
- Linearitet
Den av produsenten angitte linearitet kan for eksempel verifiseres ved å teste fortynningsrekker fremstilt av prøver med konsentrasjoner ved nedre og øvre kvantifiseringsgrense i ulike blandingsforhold.
- Repeterbarhet og intern reproduserbarhet
Så vel repeterbarhet som reproduserbarhet bør testes ved representative konsentrasjoner innen måleområdet; konsentrasjoner i nærheten av beslutningsgrenser er spesielt viktige. Mens repeterbarhet er greie undersøkelser å utføre innen et kort

NA Dok. nr. 48a: Klinisk kjemi	Dok.id.: D00082
Norsk akkreditering/Norwegian Accreditation	Veiledning/Guidance

tidsrom, kan reproduserbarhetsforsøk, om de skal være representative, måtte pågå over et lengre tidsrom for å få med viktige variasjoner.

- Preanalytiske forhold

Valideringen kan også omfatte preanalytiske forhold som er av betydning for måleresultatet, for eksempel prøvetaking, prøvebehandling, oppbevaring og transport.

5.5. Estimering av måleusikkerhet

Estimering av måleusikkerhet inngår som et viktig element i valideringsprosedyren, og omhandles i et eget avsnitt i ISO 17025 {5.4.6}. Måleusikkerheten er sammensatt av usikkerheten i de forskjellige elementene i måleprosessen, som for eksempel usikkerhet knyttet til opparbeidelsesprosedyrer, tillagt verdi for bruksstandard, etablering av standardkurve, prosessering, samt selve målingen.

Helst bør man beregne den totale måleusikkerheten ut fra usikkerheten i alle enkeltlementene. Innen klinisk kjemi kan det være vanskelig, fordi man ikke nødvendigvis kjenner alle elementene og/eller mangler nøyaktige estimat av usikkerhetene i alle elementene. I slike tilfeller bør laboratoriet som et utgangspunkt empirisk bestemme måleusikkerheten ut fra repeterbarhets- og reproduserbarhetsundersøkelser, og i tillegg så langt det er mulig, gjøre forsøk på å estimere de viktigste bidragene til den totale usikkerheten. Slik vurdering må basere seg på kunnskap om metoden, data fra valideringen og eventuelle tidligere erfaringer.

Data fra valideringen kan være et underestimat av den faktiske usikkerhet, og det kan derfor være hensiktsmessig å revurdere estimatet etter at metoden er satt i rutinedrift og man har fått anledning til å validere metodens robusthet over tid (pkt. 5.4). Temaet er belyst i Norsk Akkrediterings sektorkomiteé P4s rapport "Måleusikkerhet for kjemisk analyse" [8].

I tillegg til den analytiske måleusikkerheten foreligger ofte også betydelig usikkerhet knyttet til preanalytiske forhold, for eksempel prøvetaking, prøvebehandling, prøveoppbevaring og prøveforsendelse. Som et minimum bør skjønnsmessige vurderinger av slike forhold inkluderes. Gjennomgang av slike vurderinger kan for eksempel lede til nye retningslinjer for prøvetaking og forsendelse, som igjen reduserer denne type usikkerhet.

5.6. Metodeoppfølging og metodeendring

Etter innføring av metoden kan det dukke opp nye forhold som nødvendiggjør at man bør gjenta eller supplere den opprinnelige valideringen. Det kan for eksempel være dokumentasjon fra litteratur, resultater fra sammenlignende laboratorieprøvnings, observasjoner gjort ved eget eller andre laboratorier eller informasjon fra diagnostikaproducent, som tilsier dette.

Ved endringer i metoden, som for eksempel utskiftning av utstyr som kan påvirke metoden, og ved mindre omlegginger av metoden, skal man gjennomføre en verifisering av den endrede metoden.

NA Dok. nr. 48a: Klinisk kjemi	Dok.id.: D00082
Norsk akkreditering/Norwegian Accreditation	Veiledning/Guidance

5.7. Referanser

1. EAL/Eurolab, Validation of Test Methods – General principles and concepts, EAL-P11, February 1997.
2. Nordisk Metodikkomité for Næringsmidler (NMKL), Validering av kjemiske analysemetoder, Prosedyre nr. 4, 1996.
3. Petersen PH, Fraser CG, Kallner A, Kenny D. Strategies to set Global Analytical Quality Specifications in Laboratory Medicine. Consensus agreement. Scand J Clin Invest 1999; 59: 585.
4. Rustad P. Validering av analysekvalitet. Klinisk kjemi i Norden 2000; 12: 21-25.
5. Rustad P. Validering av analysekvalitet. Klinisk kjemi i Norden 2001; 13: i trykken.
6. Koch DD, Peters T. Evaluation of methods – with an introduction to statistical techniques. In: Tietz Fundamentals of Clinical Chemistry, 5th ed. CA Burtis, ER Ashwood, Eds. Philadelphia, W.B. Saunders Co., 2001, s. 234-250.
7. Spencer CA, Takeuchi M, Kazarosyan et al. Interlaboratory / intermethod differences in functional sensitivity of immunometric assays of thyrotropin (TSH) and impact on reliability of measurement of subnormal concentrations of TSH. Clin.Chem. 1995, 41, 367-374.
8. NA, Sektorkomité P4. Måleusikkerhet for kjemisk analyse. Kjeller, Norsk Akkreditering. 2000.

6. Kvalitetsovervåking

6.1. Innledning

ISO 17025 krever at laboratoriet skal ha prosedyrer for å overvåke gyldigheten av sine måleresultater {5.9}, og skisserer flere former for kvalitetsovervåking. Den kan dels bestå i å etablere et system for daglige rutiner, intern kvalitetskontroll {5.9 a,c,d,e}, dels i å sammenligne egne måleresultater med resultater fra eksterne laboratorier, ved å delta i sammenlignende laboratorieprøvinger {5.9 b}. Disse to formene må ansees som de mest sentrale i et klinisk-kjemisk laboratorium.

Et system for intern kvalitetskontroll utformes av laboratoriet selv med hensyn til valg av kontrollmateriale, fastsettelse av tillagt verdi, kontrollregler, etc. Ved hjelp av intern kvalitetskontroll overvåkes den daglige rutinen, og resultatene er avgjørende for vurdering av om analyseresultater kan godkjennes. I tillegg benyttes intern kvalitetskontroll til å monitorere og dokumentere stabilitet i målingene over tid. De valgte metodene for intern kvalitetskontroll bør være hensiktsmessige for typen og mengden arbeid som blir utført i den akkrediterte virksomheten {5.9 merknad}.

Sammenlignende laboratorieprøvinger kan skje ved å delta i aktuell *ekstern kvalitetvurdering*, der man periodisk får tilsendt prøvemateriale med ukjent innhold og får anledning til å sammenligne eget måleresultat med en statistisk sammenstilling av andre

NA Dok. nr. 48a: Klinisk kjemi	Dok.id.: D00082
Norsk akkreditering/Norwegian Accreditation	Veiledning/Guidance

laboratoriers måleresultater, eventuelt med tillagte verdier fra referansemeterer. Undertiden kan det også være aktuelt å sammenligne måleresultater fra et sett av pasientprøver med måleresultater fra et annet laboratorium (sammenligning mellom laboratorier).

For at kvalitetsovervåking skal være kostnadseffektivt, er det viktig at arbeidet inngår som en integrert del av analysevirksomheten. Arbeidet bør bekjentgjøres og diskuteres i alle deler av laboratoriet og periodisk evalueres, slik at personalet får et eierforhold til driften av overvåkingen og dermed kvaliteten av analysearbeidet.

6.2. Intern kvalitetskontroll

Laboratoriet skal tildele myndighet og ressurser for å påvise og minimalisere avvik {4.1.5}. Et verktøy til dette er bruk av interne kontrollmaterialer sammen med veldefinerte kontrollregler, for å overvåke gyldigheten av utført analysing {5.9}.

Ansvar og myndighet skal være beskrevet for personell som leder, utfører eller verifiserer arbeid som innvirker på analysekvaliteten, inkludert valg av kontrollmaterialer, etablering av kontrollregler og håndtering av alarmer og avvik ved godkjenning av analysesvar. {4.1.5 f, g samt 4.9.1 a}. Dette gjelder også gjenopptagelse av analysearbeidet etter avvik {4.9.1 e}. For øvrig skal alle rutinene som inngår i intern kvalitetskontroll være beskrevet.

6.2.1. Kontrollmaterialer

Man legger til grunn at kontrollmaterialene oppfører seg som pasientprøver og benytter resultatene for å bedømme kvaliteten på analyse av pasientprøver. Ved en stabil analysemetode antar man at resultatene fra gjentatte målinger av samme prøve (for eksempel et kontrollmateriale) er normalfordelte (Gauss-fordelte) [1]. Det er også nødvendig å forutsette at kontrollmaterialet er kjemisk stabilt og har en tillagt verdi for den komponenten som skal måles. Kontrollmaterialer er her definert som et hvert prøvemateriale som brukes for å verifisere riktighet og/eller *presisjon* i et målesystem.

- Kontrollmaterialer ment til verifisering av riktighet skal ha en tillagt verdi sporbar til referansestandard. Tillagt verdi skal ha en angitt måleusikkerhet [2].
- Kontroll av repeterbarhet og intern reproducerbarhet skal bestemmes gjennom at laboratoriet analyserer materialet i et omfang som tillater en statistisk behandling.
- Det bør benyttes kontrollmaterialer som er produsert uavhengig av bruksstandard (e).
- Kontrollmaterialer skal ha en *matriks* og komponent så lik som mulig til prøvene som skal analyseres i den aktuelle måleprosedyren [2].
- Kontrollmaterialenes målestørrelse (for eksempel konsentrasjon) bør være slik at de representerer de vesentligste delene av måleområdet. Medisinsk og analytisk relevans legges til grunn.
- Holdbarhet og håndtering av kontrollmaterialer skal være beskrevet {5.6.3.4}.

NA Dok. nr. 48a: Klinisk kjemi	Dok.id.: D00082
Norsk akkreditering/Norwegian Accreditation	Veiledning/Guidance

- Til overvåking av analysestabiliteten over tid, kan også robuste lokaliseringsmål for pasientfordelingen, som for eksempel pasientmedian eller trunkert middelvei, brukes som et supplement til intern kvalitetskontroll. For enkelte hematologiske komponenter brukes f.eks. Bulls algoritme [3, 4].

6.2.2. Kontrollregler

Klinisk-kjemiske laboratorier bør ha et kontinuerlig drevet system for intern kvalitetskontroll med dokumentert evne til å avsløre feilmålinger. Analyse kvaliteten bør overvåkes ved hjelp av etablerte kontrollregler med dokumentert styrke (sannsynlighet for å påvise feil og sannsynlighet for falske alarmer). Laboratoriet skal beskrive avviksbehandling og andre gjennomførte tiltak ved alarmer. Systemet for intern kvalitetskontroll skal bygges opp slik at det overvåker *systematiske og tilfældige feil*. Kontrollreglene skal være relevante i forhold til oppdragsgivers behov {5.4.5.3} det vil si medisinske krav til analysekvalitet (pkt. 5.3).

Det finnes kontrollregler som fokuserer på systematiske feil, andre har sin styrke til overvåking av tilfældige feil. Det finnes også mer globale kontrollregler. Det er derfor nødvendig å definere mål for den analytiske kvaliteten. Følgende kriterier kan benyttes [5]:

Største tillatte analytiske feil:

- Systematiske: Avvik $\leq 0,25 \cdot (CV_W^2 + CV_B^2)^{1/2}$ (= B)
- Tilfældige: $CV_A \leq 0,5 \cdot CV_W$ (= I)
- Totale: $TE_A \leq 1,65 \cdot I + B$ ($p < 0,05$)

Tegnforklaring:

- CV_A Analytisk variasjon
- CV_W Innen person biologisk variasjon
- CV_B Mellom personer biologisk variasjon
- TE_A Total tillatt feil (total allowable error)

Den enkelte metodes TE_A blir i dette tilfellet et overordnet mål for all godkjenning av analysesvar i laboratoriet via kontrollregler, som påviser kritiske feil med en tilstrekkelig grad av sannsynlighet. Samtidig bør kontrollreglene være satt slik at falske alarmer holdes nede på et akseptabelt nivå.

6.2.3. Registrering av data

Data fra intern kvalitetskontroll skal registreres på en slik måte at trender kommer til syne. Dette kan for eksempel omfatte grafiske presentasjoner på papir eller dataskjerm.

Laboratoriet skal i en fastsatt periode oppbevare registreringer fra opprinnelige observasjoner {4.12}. Dette gjelder også alle registreringer fra intern kvalitetskontroll.

NA Dok. nr. 48a: Klinisk kjemi	Dok.id.: D00082
Norsk akkreditering/Norwegian Accreditation	Veiledning/Guidance

Laboratoriet bør ha et system for protokollføring og signering av beslutninger i forbindelse med intern kvalitetskontroll.

6.3. Sammenlignende laboratorieprøving

6.3.1. Momenter vedrørende deltagelse

Laboratoriet bør i utgangspunktet delta i sammenlignende laboratorieprøving i et omfang som er dekkende for hele analyserepertoaret. Det kan skje ved å delta i ekstern kvalitetsvurdering for komponentgrupper der det finnes praktisk tilgjengelige og hensiktsmessige tilbud. Eventuelt kan man etablere et system for sammenligning av analyseresultater med et eller flere andre laboratorier (sammenligning mellom laboratorier).

De organisasjoner laboratoriet velger å benytte for ekstern kvalitetsvurdering bør være akkrediterte, og teknisk sett operere i samsvar med ISO Guide 43, "Proficiency testing by interlaboratory comparisons" [6] og ILAC-G13, "Guidelines for the Requirements for the Competence of Providers of Proficiency Testing Schemes" [7]. Organisasjonene bør også være uavhengige [7]. Utstedelse av sertifikat som dokumenterer hvilke program laboratoriet til enhver tid har deltatt i, er en fordel.

Kvalitetssystemet skal gi en nøyaktig beskrivelse av laboratoriets deltagelse i ekstern kvalitetsvurdering. Ansvar og myndighet hos personer som har oppgaver knyttet til dette arbeidet skal beskrives, likeså planlegging, valg av program, organisering av det praktiske arbeidet, håndtering av resultatrapporter, osv.

Det er en fordel om laboratoriet også kommenterer sin eventuelle manglende deltagelse i tilgjengelige eksterne program. For metoder der man isteden velger å benytte seg av sammenligning mellom laboratorier, må også disse foregå etter beskrevne retningslinjer med hensyn til hvilke laboratorier og metoder som er involvert, prøvemateriale, intervall, presentasjon, etc. Verdien i sammenligning mellom laboratorier ligger først og fremst i muligheten for å benytte pasientprøver, som kan representere en stor variasjon av komponent-konsentrasjoner og sykdomsgrupper. Sammenligning mellom laboratorier er oftest aktuelt i forbindelse med validering av en ny metode eller i forbindelse med spørsmål/problemer som knytter seg til eksisterende metode (pkt. 5.4 og 5.6).

6.3.2. Vurdering av resultatrapporter fra ekstern kvalitetsvurdering

Laboratoriet bør beskrive kriteriene for vurdering av egne prestasjoner ut fra sine kvalitetsmål. De fleste arrangører av ekstern kvalitetsvurdering benytter sine akseptgrenser som indikeres i resultatrapporten. Laboratoriet kan velge å godta disse, eller eventuelt

NA Dok. nr. 48a: Klinisk kjemi	Dok.id.: D00082
Norsk akkreditering/Norwegian Accreditation	Veiledning/Guidance

etablere egne grenser. Videre må laboratoriet beskrive sitt system for årsaksanalyse, korrigerende tiltak og dokumentasjon.

Resultater fra ekstern kvalitetsvurdering innen klinisk kjemi krever en nyansert vurdering av rapporterte avvik. Laboratoriet bør gjøre seg opp en mening om informasjonsverdien i avviket og vurdere avviket i forhold til eget kvalitetsmål. Vurderingen bør gjøres av eller i samråd med de (n) som er involvert i det aktuelle analysearbeidet.

Sentrale faktorer i vurderingen er:

- Prøvematerialets beskaffenhet, eksempelvis materialets kommutabilitet i forhold til pasientmateriale, angitt holdbarhet på kontrollmaterialet i forhold til forsendelse, oppbevaring og analysedato.
- Hvis tillagt verdi er en beregnet konsensusverdi, bør det statistiske grunnlaget vurderes (metodegruppens homogenitet, eksklusjonskriterier, antall deltagere, variasjon). Undertiden oppgis en tillagt verdi som er fastsatt med referansem metode, denne gis ofte som en tilleggsinformasjon som kan vurderes sammen med konsensusverdi og eget måleresultat. Til begge typer tillagt verdi knytter det seg usikkerhet (*eksperimentelt standardavvik for middelvei* for konsensusverdi eller angitt usikkerhet for *referanseverdi*) som man bør ta hensyn til i vurderingen.
- Spesielt ved kvalitative undersøkelser vil vurderingen måtte baseres på hvilke beslutningsgrenser ("cut-off") og hvilken analytisk spesifisitet produsenten har oppgitt.
- Kommentarer i resultatrapporten.
- Kontrollmaterialets målenivå for den aktuelle komponenten og metodens analytiske variasjon i dette området, samt biologisk variasjon for komponenten.
- Hvorvidt avviket representerer en trend eller om det knytter seg til et enkeltresultat.
- Overvåkingsdata i samme periode, for eksempel data fra intern kvalitetskontroll, pasientmedian, etc.

6.3.3. Konklusjoner og eventuelle videre tiltak

Laboratoriet bør ha et system for protokollføring og signering av konklusjoner som treffes etter vurdering av resultatrapporter. Dersom det er påvist avvik som man mener det er grunn til å forfølge, må den analysetekniske årsaken avdekkes og etterfølges av korrigerende tiltak. Operatørpersonalet, eventuelt i samråd med faglig leder, bør få anledning til å følge opp håndtering av avvik. Samtidig bør laboratoriets ledelse spille en aktiv rolle i å forvise seg om at uregelmessigheter som avdekkes som følge av kvalitetsovervåking korrigeres og følges opp på en betryggende måte. Dermed kan ledelsen også bidra til å stimulere dette arbeidet.

Generelt uttrykt kan resultater fra ekstern kvalitetsvurdering innen klinisk kjemi best tjene som signaler som reiser videre spørsmål:

- Har laboratoriet et problem?
- Hvordan kan laboratoriet løse problemet?
- Hvordan kan laboratoriet hindre at det oppstår igjen?

NA Dok. nr. 48a: Klinisk kjemi	Dok.id.: D00082
Norsk akkreditering/Norwegian Accreditation	Veiledning/Guidance

6.4. Referanser

1. Westgard JO, Klee GG: Quality Management. In: Tietz Fundamentals of Clinical Chemistry, 5th ed. CA Burtis, ER Ashwood, Eds. Philadelphia, W.B. Saunders Co., 2001, s. 285-297.
2. ISO/DIS 17511. In vitro diagnostic medical devices – Measurement of quantities in samples of biological origin – Metrological traceability of values assigned to calibrators and control materials. Genève, International Organization for Standardization 2000.
3. Bull B.S., Elashoff RM, Heilbron DC et al.: A study of various estimators for the derivation of quality control procedures from patient erythrocyte indices. Am. J. Clin. Pathol., 61:473-481, 1974.
4. Korpman RA, Bull BS: The implementation of a robust estimator of the mean for quality control on a programmable calculator or a laboratory computer. Am. J. Clin. Pathol., 65:252-253, 1976.
5. Ricos C et.al. Current databases on biological variation: pros, cons and progress. Scand J Clin Lab Invest 1999;59:491-500.
6. ISO/IEC Guide 43-1 og 2:1997 (E) Proficiency testing by interlaboratory comparisons- Part 1: Development and operation of proficiency testing.
7. ILAC-G13:2000. Guidelines for the Requirements for the Competence of Providers of Proficiency Testing Schemes.

7. Biologiske referanseområder og andre beslutningskriterier

7.1. Innledning

ISO 17025 krever at "en prøvingsrapport (...) skal omfatte all den informasjonen som (...) er nødvendig for å fortolke resultatene fra prøvingen (...)" {5.10.1}. Slik informasjon inkluderer biologiske *referanseområder* (heretter kalt "referanseområder") og andre beslutningskriterier.

Den krever også: "Når vurderinger og fortolkninger er inkludert, skal laboratoriet dokumentere grunnlaget som vurderingene og fortolkningene bygger på" {5.10.5}. Dette blir belyst nærmere i kapittel 8.

7.2. Informasjon som er nødvendig for å fortolke analyseresultater

Tradisjonelt blir resultater av analyser ved klinisk-kjemiske laboratorier vurdert i relasjon til biologiske referanseområder, som nesten alltid er basert på analyseresultater i en antatt frisk referansepopulasjon, selv om andre referansepopulasjoner kan være mer adekvate [1 (ss. 66-84), 2 (Part 1)]. Konvensjonelt settes *referansegrensene* slik at de mest ekstreme resultatene i referansepopulasjonen utelates fra referanseområdet (som regel er 5 % utelatt).

NA Dok. nr. 48a: Klinisk kjemi	Dok.id.: D00082
Norsk akkreditering/Norwegian Accreditation	Veiledning/Guidance

Som et minimumskrav må laboratoriet, for hvert resultat, oppgi et referanseområde for antatt friske personer. Hvis laboratoriet oppgir referanseområder for andre enn antatt friske personer, må det tydelig framgå hvilken helsetilstand referansepopulasjonen hadde. Hvis referanseområdene avhenger av faktorer som for eksempel kjønn, alder, etnisk opprinnelse, prøvetakingstidspunkt og prøvetakingssituasjon, bør laboratoriet oppgi de referanseområdene som er relevante for den aktuelle person og situasjon. Ofte er det ikke praktisk mulig å framskaffe separate referanseområder avhengig av de faktorene som er nevnt over. I slike situasjoner kan det være nyttig for rekvirenten om svarrapporten eller annet informasjonsmaterieell beskriver effekten av relevante faktorer. Denne beskrivelsen kan være av kvantitativ art, for eksempel "Prøve tatt i sittende stilling gir ca. 8 % høyere resultat sammenlignet med prøve tatt liggende", eller den kan være mer deskriptiv, for eksempel "Konsentrasjonen er noe høyere hos spedbarn".

I tilfeller der flere prøver er tatt i løpet av et visst tidsrom, kan det være informativt for rekvirenten å få oppgitt referanseområder for endringer av analyseresultater. Slik informasjon er ikke lett å skaffe, men de fleste laboratorier kan, på forespørsel, gi opplysninger om forventede forskjeller mellom to analyseresultater [3].

I enkelte situasjoner kan det være mer informativt for rekvirenten at laboratoriet oppgir *beslutningskriterier* [1 (ss. 85-86)]. Dette er grenser som, hvis de overskrides av et analyseresultat, kan endre rekvirentens eller laboratoriets beslutninger om for eksempel diagnose, prognose, behandling eller ytterligere analyser. Et slikt eksempel er kolesterolkonsentrasjonen i blodplasma, der mange laboratorier oppgir grenser for "ideelt", "bra", "litt høyt", "høyt" og "svært høyt" resultat, og der grensene refererer til risiko for arteriosklerotisk hjerte-karsykdom. For noen laboratorier og visse typer av komponenter kan det være nødvendig å definere spesielle grenseverdier for særskilte tiltak, som for eksempel kontrollanalysering, tilleggsrekvirering av andre komponenter, øyeblikkelig melding av resultatet til rekvirenten, eller diagnostiske grenser for analyseresultater etter belastningsforsøk.

I noen ganske få situasjoner kan laboratoriet gi et kvantitativt mål for hvor mye et analyseresultat påvirker sannsynligheten for en klinisk tilstand, dvs. analyseresultatets sannsynlighetsratio [1 (ss. 110-115), 4]. Laboratoriet kan vanligvis ikke avkreves slik informasjon.

Hvis et laboratorium har målt konsentrasjonen av et legemiddel i blodplasma eller annet materiale, må det, som et minimum, oppgi terapiområdet for legemidlet, hvis et slikt er etablert. Et terapiområde beskriver hvilke legemiddelkonsentrasjoner som er forbundet med effekt uten i urimelig grad å medføre bivirkninger [1 (ss. 86-88)]. De fleste terapiområder er definert for pasienter i farmakokinetisk likevekt, og der prøven er tatt medikamentfastende, dvs. rett før neste dose. Laboratoriet må oppgi under hvilke forutsetninger terapiområdet gjelder.

7.3. Hvorledes gjøre kjent informasjon som er nødvendig for å fortolke måleresultater

NA Dok. nr. 48a: Klinisk kjemi	Dok.id.: D00082
Norsk akkreditering/Norwegian Accreditation	Veiledning/Guidance

Som en regel bør relevante referanseområder, beslutningskriterier og terapiområder inkluderes i svarrapporten. Men ifølge ISO 17025 "(...) kan resultatene rapporteres på en forenklet måte" {5.10.1}. Det kan blant annet oppnås ved at referanseområder, beslutningskriterier og terapiområder gjøres kjent for rekvirentene i form av en laboratoriehåndbok, en repertoartabell eller annet informasjonsmateriale. Slik informasjon kan utgis som trykksak eller gjøres tilgjengelig i elektronisk form, for eksempel via nettjenester. Det må tydelig framgå hvilken type informasjon som er gitt (at det for eksempel dreier seg om et referanseområde, et beslutningskriterium eller et terapiområde).

Når det er ønskelig, kan man knytte informative symboler til resultatene i en svarrapport. De kan for eksempel angi et resultats lokalisasjon i relasjon til det tilhørende referanseområdet [2 (Part 6)]. Det er en forutsetning at slike symboler er klart definerte og at den komplette informasjonen om referanseområder, beslutningskriterier og terapiområder er tilgjengelig i svarrapporten eller i annet informasjonsmateriale.

7.4. Dokumentasjon av informasjon som er nødvendig for å fortolke analyseresultater

7.4.1. Generelt

Kvalitetssystemet skal inneholde dokumentasjon for de referanseområder, beslutningskriterier og terapiområder som laboratoriet har valgt å benytte og gjøre kjent. Siden områdene og kriteriene kan være avhengig av metoder og instrumenter, må laboratoriet kunne dokumentere at de områder og kriterier de bruker, er i tråd med egen praksis.

Laboratoriet kan selv velge om denne dokumentasjonen skal finnes i prosedyren for analysemetoden, i en laboratoriehåndbok eller annet sted. Dersom de samme referanseområdene, beslutningskriteriene og terapiområdene er omtalt flere steder i kvalitetssystemet, bør dokumentasjonen stemme overens alle disse stedene.

Referanseområder, beslutningskriterier og terapiområder bør revideres regelmessig og når endringer i metoder og/eller instrumenter gjør det nødvendig.

Dokumentasjon av referanseområder, beslutningskriterier og terapiområder må være gjenstand for dokument- og versjonsstyring på samme måte som kvalitetssystemet for øvrig {4.3.1}. Når områder eller kriterier endres, må tidligere versjoner arkiveres slik at det er mulig å hente fram korrekt sammenligningsgrunnlag for tidligere resultater.

Dokumentasjon av referanseområder skal minst omfatte:

- Grensenes numeriske verdi.
- Hvis det er medisinsk nødvendig og teknisk mulig, skal også grenseverdiens usikkerhet angis (for eksempel ved hjelp av et *konfidensintervall*).
- Hvordan grensene er bestemt (pkt. 7.4.2).

Dokumentasjon av beslutningskriterier skal minst omfatte henvisning til litteratur eller egne undersøkelser som viser hvorledes analyseresultater kan støtte en klinisk eller

NA Dok. nr. 48a: Klinisk kjemi	Dok.id.: D00082
Norsk akkreditering/Norwegian Accreditation	Veiledning/Guidance

laboratoriemessig beslutning. I noen tilfeller må det aksepteres at grensene er satt på grunnlag av erfaring, uten at konsekvensene er systematisk undersøkt, som for eksempel laboratoriets grenser for hvilke analyseresultater som skal øyeblikkelig meldes til rekvirenten.

Dokumentasjon av terapiområder skal minst omfatte henvisning til litteratur eller egne undersøkelser som viser grunnlaget som ble brukt til å fastsette terapiområdets grenser.

7.4.2. Spesielt for referanseområder [5]

Laboratoriet bør benytte den nomenklatur og de metoder som er anbefalt av IFCC [2 (Part 1-6)]. Referanseområdet er som regel definert av to referansegrenser, en nedre og en øvre, som er statistiske estimater på grunnlag av én fordeling av referanseverdier, vanligvis bestemt ut fra *referanseindivider* med definert helsetilstand [2 (Part 1 og 5)].

Det er en vilkårlig, men vanlig, konvensjon å definere referanseområdet som det sentrale persentilintervallet som omfatter 95 % av referanseverdiens fordeling [2 (Part 5)]. Dersom referanseområdet er definert annerledes, må dette beskrives. I noen situasjoner er bare én grense bestemt, slik at referanseområdet omfatter alle analyseresultater på den ene siden av grensen (for eksempel kan referanseområdet for konsentrasjonen av C-reaktivt protein i blodplasma oppgis til < 5 mg/L).

Referanseområder kan være bestemt ved minst en av følgende strategier:

- Bestemt av laboratoriet selv.
- Overført fra referanseområder som eget laboratorium tidligere har bestemt.
- Bestemt ved samarbeid mellom eget laboratorium og andre laboratorier.
- Bestemt av annet laboratorium eller av andre laboratorier i samarbeid.
- Hentet fra vitenskapelig litteratur.
- Hentet fra produsentens metodedokumentasjon.

Den beste strategien er selv å bestemme referanseområdet (strategi 1) med aktuell analysemetode, på en referansegruppe med definert helsetilstand og med tilstrekkelig antall individer (selv etter eventuell oppdeling i kjønns- og aldersgrupper). Erfaringsmessig trenger man ofte minst 120 individer i hver gruppe, for å få rimelig sikre referansegrenser.

Dersom laboratoriet endrer metode og/eller instrument, kan det bli nødt til å overføre et referanseområde som det tidligere har bestemt (strategi 2). Laboratoriet må da beskrive hvordan overføringen er blitt utført og kunne dokumentere at den er gyldig. Tilsvarende gjelder når laboratoriet bestemmer referanseområder sammen med andre laboratorier (strategi 3) eller overfører andre laboratoriers referanseområder (strategi 4). Også her må overføringsmetoden beskrives og gyldigheten kunne dokumenteres, for eksempel gjennom sammenlignende laboratorieprøving. Der hvor matrikseffekter gjør det nødvendig, må sammenligningen utføres med adekvat prøvemateriale. Sammenligning mellom analyseresultater fra to metoder eller to laboratorier bør utføres med statistiske metoder som er egnet til formålet [1 (ss. 53-59)].

NA Dok. nr. 48a: Klinisk kjemi	Dok.id.: D00082
Norsk akkreditering/Norwegian Accreditation	Veiledning/Guidance

Det er vanskelig å validere referanseområder hentet fra vitenskapelig litteratur og informasjon fra produsenter, dvs. strategi 5 og 6. Disse to må derfor bare benyttes når bedre strategier ikke er gjennomførbare. Laboratoriet må da ved forsøk eller på annen måte prøve å vise at referanseområdet kan være gyldig for egen metode og populasjon. Opplysninger om hvilken metode som ble brukt til å framskaffe analyseresultater i referansepopulasjonen må være kjent, og laboratoriet må nøye vurdere de demografiske data som finnes om referansepopulasjonen. Hvis referansepopulasjonens analyseresultater er kjent, kan referanseområdet valideres ved å sammenligne med tilsvarende analyseresultater i et mindre utvalg fra egen populasjon [6].

7.5. Referanser

1. Jones RG, Payne RB. Clinical Investigations and Statistics in Laboratory Medicine. London: ACB Venture Publications, 1997.
2. IFCC (International Federation of Clinical Chemistry, Expert Panel on Theory of Reference Values) Approved recommendation on the theory of reference values. Part 1. The concept of reference values. J Clin Chem Clin Biochem 1987; 25: 337–342. Part 2. Selection of individuals for the production of reference values. J Clin Chem Clin Biochem 1987; 25: 639–644. Part 3. Preparation of individuals and collection of specimens for the production of reference values. J Clin Chem Clin Biochem 1988; 26: 593–598. Part 4. Control of analytical variation in the production, transfer, and application of reference values. Eur J Clin Chem Clin Biochem 1991; 29: 531–535. Part 5. Statistical treatment of collected reference values. Determination of reference limits. J Clin Chem Clin Biochem 1987; 25: 645–656. Part 6. Presentation of observed values related to reference values. J Clin Chem Clin Biochem 1987; 25: 657–662.
3. Fraser CG. Interpretation of Clinical Chemistry Laboratory Data. Oxford: Blackwell Scientific Publications, 1986: 111-135.
4. Albert A. On the use and computation of likelihood ratios in clinical chemistry. Clin Chem 1982; 28: 1113-1119.
5. Solberg HE: Establishment and Use of Reference Values. In: Tietz Fundamentals of Clinical Chemistry, 5th ed. CA Burtis, ER Ashwood, Eds. Philadelphia, W.B. Saunders Co., 2001, s. 251-261.
6. Holmes EW, Kahn SE, Molnar PA, Bermes EW. Verification of reference ranges by using a Monte Carlo sampling technique. Clin Chem 1994; 40: 2216-2222.

8. Faglige svarvurderinger

8.1. Innledning

ISO 17025 åpner for akkreditering av vurderinger og fortolkninger av analyseresultater {5.10.3.1.d og 5.10.5 med merknader}. NA Dok. 25 utdypet dette: "Dersom laboratoriet søker om akkreditering for tolkning og vurdering av analyseresultater, skal beskrivelse av dette vedlegges søknaden sammen med den dokumentasjon (for eksempel forskrift) som

NA Dok. nr. 48a: Klinisk kjemi	Dok.id.: D00082
Norsk akkreditering/Norwegian Accreditation	Veiledning/Guidance

tolkningene og vurderingene skal bygge på.” For enkelhets skyld blir heretter begrepet ”svarvurdering” brukt som fellesbetegnelse for ”vurdering og fortolkning”.

ISO 17025 skiller mellom faktiske opplysninger til resultatene {5.10.3.1.a} og faglige svarvurderinger {5.10.3.1.d}. De første kan gis som kommentarer i svarrapporten. Medisinske utsagn knyttet til resultatene er alltid å anse som faglige svarvurderinger og må merkes spesielt i rapporten {5.10.5}. Dette kapittelet gir veiledning til krav i forbindelse med akkreditering av slike svarvurderinger.

Svarvurderinger av medisinskfaglig art kan blant annet være utsagn om sannsynlighet for en nåværende eller en framtidig klinisk tilstand (diagnose eller prognose), eller sannsynlighet for at en klinisk tilstand har endret seg. Det kan også være anbefalinger om videre utredning, eller anbefaling av behandling, for eksempel dosering av legemiddel.

8.2. Rapportering av svarvurderinger

ISO 17025 omtaler svarvurderingene som et element i svarrapporten {5.10.3.d}. Det betyr at svarvurderingene ikke kan rapporteres løsrevet fra analyseresultatene som de hører til. Videre må svarvurderingene arkiveres på en slik måte at koplingen til de tilhørende resultatene ikke brytes.

De momentene som er omtalt i dette kapittelet må beskrives i laboratoriets kvalitetssystem.

8.3. Kompetanse og bemyndigelse

ISO 17025 setter krav om kompetent personell til alle oppgaver i forbindelse med akkreditert virksomhet, inkludert svarvurdering {5.2.1}. Merknad 2 til samme punkt i ISO 17025 gir veiledning vedrørende nødvendig kvalifikasjon, opplæring, erfaring og kunnskap for å knytte svarvurderinger til resultatene.

Det er laboratoriets ledelse som har ansvaret for å etablere et system som sikrer at svarvurderinger utføres av personell med tilstrekkelig kompetanse. Laboratorieledelsens kompetansevurdering og bemyndigelse må dokumenteres skriftlig. Det kan skje i personellet arbeidsbeskrivelser {5.2.4 med merknad og 5.2.5} og/eller i et eget system som dokumenterer kompetansen til hver enkelt person.

Til medisinskfaglig svarvurdering må det kreves relevant medisinsk kunnskap. Som ordinær regel betyr det at bare leger med adekvat kompetanse kan gi medisinskfaglige svarvurderinger. Imidlertid kan også annet personell autoriseres til å gi spesifiserte typer av medisinskfaglige svarvurderinger, for eksempel personer som har utdanning i farmasi, biokjemi eller molekylærbiologi og som har tilstrekkelig med sidekompetanse innen relevante medisinske emneområder. I slike tilfeller må den legen som har det medisinskfaglige ansvaret for laboratoriet, avgjøre hvilke typer svarvurderinger det gjelder og fastsette kriteriene for den kompetansen som kreves.

NA Dok. nr. 48a: Klinisk kjemi	Dok.id.: D00082
Norsk akkreditering/Norwegian Accreditation	Veiledning/Guidance

Dette må sees i lys av norsk lovgivning. I Lov om helsepersonell m.v. (helsepersonelloven) av 2. juli 1999, paragraf 4, stadfestes blant annet at "Helsepersonell skal utføre sitt arbeid i samsvar med de krav til faglig forsvarlighet (...) som kan forventes ut fra helsepersonellens kvalifikasjoner, arbeidets karakter og situasjonen for øvrig."

Laboratoriets kvalitetssystem må gi en beskrivelse av prosedyrene for å gi faglige svarvurderinger og hvordan laboratoriet dokumenterer den nødvendige kompetansen til det personellet som er involvert i denne aktiviteten.

8.4. Beslutningsgrunnlag

ISO 17025 krever at laboratoriet skal kunne dokumentere grunnlaget som svarvurderingene bygger på {5.10.5}. Kvalitetsutvalget i Norsk forbund for klinisk kjemi har gitt nyttige retningslinjer for slik dokumentasjon [1].

Svarvurdering av medisinskfaglig art kan blant annet være basert på referansegrenser, beslutningskriterier, sannsynlighetsratio, eller terapiområder (se pkt. 7.2). Informasjon om metodenes diagnostiske nøyaktighet er også viktig i denne sammenhengen.

- Utsagn om vanlig eller uvanlig analyseresultat bør dokumenteres i relasjon til referanseområder for antatt friske.
- Utsagn som krever spesiell faglig kompetanse vedrørende analytisk interferens og biologisk interaksjon av medikamenter eller andre pasientforhold som kan påvirke resultatet. De kan dokumenteres med henvisning til publiserte data om det aktuelle anliggende [2].
- Utsagn om at et analyseresultat endrer sannsynligheten for en eller flere kliniske tilstander, bør helst baseres på analyseresultatets sannsynlighetsratio, eller i det minste på et beslutningskriterium.
- Hvis analyseresultatet ikke gir grunnlag for spesifikke utsagn, kan laboratoriet gi rekvisenten en liste over vanlige kliniske tilstander "forenlig med" pasientens funn, gjerne rangert etter sannsynlighet, og dokumentert med henvisning til litteratur eller validerte dataprogrammer.
- Utsagn om legemiddelkonsentrasjon bør dokumenteres i relasjon til terapiområder.

Kravet om at laboratoriet skal kunne dokumentere grunnlaget som svarvurderingene bygger på {5.10.5}, bør ikke fortolkes slik at den faglige dokumentasjonen skal knyttes til den enkelte svarvurderingen på svarrapportene. Derimot må det kunne kreves av laboratoriet at det på forlangende skal kunne gi opplysninger om den faglige bakgrunnen til en vurdering.

Det forlanges ikke at laboratoriets kvalitetssystem skal gi en detaljert, faglig dokumentasjon for alle typer av svarvurderinger som kan bli gitt, men det anbefales at vurderingsgrunnlaget beskrives i generelle termer. Gode litteraturreferanser kan med fordel inkluderes. I noen tilfeller kan det imidlertid være nødvendig å beskrive mer detaljert grunnlaget for spesielle svarvurderinger, eventuelt ved henvisning til relevant litteratur.

NA Dok. nr. 48a: Klinisk kjemi	Dok.id.: D00082
Norsk akkreditering/Norwegian Accreditation	Veiledning/Guidance

8.5. Referanser

1. Åsberg A, Bolann B, Michelsen K, Tjora S. Retningslinjer for vurdering av diagnostisk nøyaktighet og klinisk brukbarhet.
2. Tryding N, Tufvesson C, Sonntag O. Drug Effects in Clinical Chemistry. Stockholm, Apoteksbolaget AB, Pharmasoft AB, Svensk Förening för klinisk kemi 1996.

VEDLEGG: Begreper og definisjoner

beslutningskriterium, beslutningsgrense

Grenseverdi eller karakteristisk mønster av verdier for flere størrelser som benyttes ved medisinsk diagnostikk eller annen tolkning av resultater.

Kommentarer:

- En slik grenseverdi (en beslutningsgrense) skiller mellom to (noen ganger flere) grupper av individer med ulike kliniske, fysiologiske eller biokjemiske tilstander og må derfor ikke forveksles med en referansegrense (se kommentar under definisjonen av referansegrense). Eksempel: For diagnostikk av manifest sukkersyke har WHO definert beslutningsgrensen 6,8 mmol/L for glukosekonsentrasjon i fastende blodprøve mens tilsvarende øvre referansegrense (97,5-persentilen) hos friske individer vanligvis er i underkant av 5 mmol/L.
- Lokaliseringen av beslutningsgrensen i forhold til de gruppene av individer som skal atskilles, bestemmer kriteriets diagnostiske sensitivitet og spesifisitet.

bruksstandard (eng. working standard) [3]

En standard som, vanligvis kalibrert mot en referansestandard, brukes rutinemessig for å kalibrere eller kontrollere målesystemet.

deteksjonsgrense [1]

Laveste måleresultat med en gitt måleprosedyre som kan godtas på et gitt konfidensnivå, som forskjellig fra målemengden som oppnås på en 0-prøve.

egenskap (eng. property) [2]

Karakteristikum ved et fenomen, gjenstand eller stoff som kan atskilles kvalitativt.

Eksempler: Farge, gjennomsiktighet, lengde, stoffmengde.

Kommentar:

- Se også "størrelse".

eksperimentelt standardavvik for middelverdi [3]

Experimental standard deviation of the mean: Standardavvik for middelverdien

Kommentar:

- σ/\sqrt{n} ; σ er standardavvik for verdiene og n er antall verdier middelverdien er beregnet fra.

ekstern kvalitetsvurdering (EKV)

NA Dok. nr. 48a: Klinisk kjemi	Dok.id.: D00082
Norsk akkreditering/Norwegian Accreditation	Veiledning/Guidance

Objektiv sammenligning av måleresultater ved hjelp av en ekstern organisasjon. Innebærer regelmessig utsendelse av kontrollmateriale som skal ligne autentisk pasientmateriale, og for hver komponent som inngår, sammenligning av laboratoriets resultat med en tillagt verdi.

Kommentarer:

- Ekstern Kvalitetsvurdering er den foretrukne betegnelsen innen laboratoriemedisin.
- Denne definisjonen inkluderer ikke "læringsaspektet" og heller ikke metodevurderingsaspektet, som begge er viktige elementer i EKV. I senere tid har derfor EKV-organisasjonene utvidet begrepet i retning av "problem related external assessment, allowing the participants to define the origin of problems for aberrant results and to find the appropriate remedial procedure".

Synonymer:

- Proficiency testing, kvalifiserende prøving.

interferens

Systematisk målefeil som skyldes en komponent i prøven annen enn den som skal måles.

Synonymer:

- Spesifisitet, selektivitet.

intern kvalitetskontroll

Operasjonelle teknikker og aktiviteter på et produksjonssted som man benytter for å forsikre seg om at krav til kvalitet av tjenester tilfredsstilles.

kalibrering [3]

Sett av operasjoner som etablerer, under spesifiserte betingelser, sammenhengen mellom verdier et instrument eller et målesystem viser, eller verdier representert ved måleutstyr, og korresponderende kjente verdier av målestørrelsen.

kommutabilitet for et materiale [4]

I hvilken grad et materiale resulterer i den samme numeriske sammenheng mellom måleresultater i et gitt sett av måleprosedyrer som hevder å måle samme målestørrelse, som mellom forventningene av sammenhengene for de samme prosedyrene anvendt for de materialtyper som prosedyren er beregnet for.

Kommentarer:

- Graden av mellom-metode-endringer av respons for et gitt materiale (for to eller flere måleprosedyrer) sammenlignet med responsendring observert for relevante humane prøver.
- For referansematerialer brukt til å kalibrere målesystemer til bruk for biologiske prøver, inkluderer "andre relevante materialtyper" et adekvat antall relevante prøver.
- For hvert par av måleprosedyrer kan kommutabiliteten for et gitt materiale demonstreres i et X-Y-diagram med ratio av resultatene for de to prosedyrene, brukt på både materialet og relevante prøver mot gjennomsnittsverdien for hvert par av resultater.
- Betyr at materialet på ulike metoder oppfører seg som normale prøver.

Synonymer:

- Forenlighet.

NA Dok. nr. 48a: Klinisk kjemi	Dok.id.: D00082
Norsk akkreditering/Norwegian Accreditation	Veiledning/Guidance

komponent [1]

Definerbar del av et system.

Eksempel: En persons blodplasma, glukose i et uttak av en urinprøve, koagulasjonsprosessen i et uttak av en blodprøve (koagulasjonsprosessen er konvensjonelt betraktet som en komponent i blodet i "The Quantities and Units", IUPAC/IFCC. Dette er akseptert av International Society of Thrombosis and Haemostasis (referanse H.7, Annex H bibliografi).

Synonymer:

- Analytt, parameter.

konfidensintervall

Et intervall der man med en gitt konfidens kan angi at en spesifisert del av mulige resultater av en måling vil komme.

konsensus [5]

Alminnelig enighet, karakterisert ved at ingen betydningsfull berørt part er vedvarende uenig på vesentlige punkter, som er oppnådd gjennom en prosess der det er prøvd å ta hensyn til alle parter det angår, og forlike eventuelle motstridende argumenter.

Kommentar:

- Konsensus innebærer ikke nødvendigvis enstemmighet.

kontrollmateriale [6]

Materiale som benyttes til intern kvalitetskontroll eller ekstern kvalitetsvurdering, og måles i overensstemmelse med samme eller deler av samme måleprosedyre som brukes for ukjente prøver, for å overvåke analytisk yteevne.

Synonym:

- Referansemateriale.

matriks

Alle deler av et materialsystem unntatt det som skal måles.

Synonymer:

- Matrise, objekt.

måleresultat [3]

Verdi, bestemt gjennom måling, som tillegges målestørrelsen.

Eksempler: "Konsentrasjonen av hemoglobin er 14 g/dl", "Konsentrasjonen av Na er 140 mmol/l", "Volumet av pipetten er 2,5 ml ved 20°C".

målestørrelse (eng. measurand) [3]

Spesifisert størrelse som skal måles.

Eksempler: Konsentrasjon av hemoglobin i en blodprøve, konsentrasjon av Na i en blodprøve, volum av en pipette ved 20°C.

måleusikkerhet [3]

Parameter, tilknyttet et måleresultat, som karakteriserer spredningen av verdier som kan tilskrives målestørrelsen.

NA Dok. nr. 48a: Klinisk kjemi	Dok.id.: D00082
Norsk akkreditering/Norwegian Accreditation	Veiledning/Guidance

måling [3]

Sett av operasjoner som har til formål å bestemme verdien for en størrelse.

presisjon [11]

Overensstemmelse mellom uavhengige måleresultater oppnådd med en måleprosedyre under spesifiserte betingelser.

primærstandard [3]

En standard som har den høyeste metrologiske kvalitet i et spesielt felt.

proficiency testing (kvalifiserende prøving) [7]

Bestemmelse av laboratoriets analysekvalitet ved hjelp av sammenlignende laboratorieprøvinger.

Synonym:

- Ekstern kvalitetsvurdering.

referansegrense, referansefordeling, referanseindivid, referanseverdi [8]

En referansegrense er avledet fra referansefordelingen og brukes for deskriptive formål.

Kommentarer:

- IFCC's begrep "reference distribution" henviser til fordelingen av referanseverdier [8], som er de enkeltresultatene man får ved observasjon eller måling av en gitt størrelse [4, 1.18], "kind of quantity" [8] i prøver tatt fra en gruppe referanseindividuer som oppfyller definerte utvalgsriterier, for eksempel med hensyn til helsetilstand.
- IFCC presiserer [8] at referansegrenser ikke må forveksles med beslutningsgrenser: "The reference limit is descriptive of the reference values and should be distinguished from various types of decision limits (discrimination values) used for interpretative purposes." Se også definisjonen av beslutningskriterium.

referansmateriale [12]

Et materiale eller stoff hvor en eller flere egenskaper er tilstrekkelig veletablerte til å kunne brukes til kalibrering av utstyr, vurdering av målemetoder eller til fastleggelse av verdier på materialer.

referanseområde, referanseintervall

Et referanseintervall er et intervall mellom, og inkluderer, to referansegrenser.

Kommentarer:

- IFCC (International Federation of Clinical Chemistry) har publisert en internasjonalt godtatt anbefaling ("approved recommendation") i seks deler om referanseverdier [8]. Man tilrår at medisinske laboratorier, i den grad det er relevant og ønskelig, benytter de begreper og metoder som er beskrevet i IFCC-dokumentene.
- Et referanseområde er oftest et uttrykk for typiske verdier hos friske individer og kalles derfor ofte "biologisk referanseområde" eller "helse-relatert referanseområde". Ifølge IFCC [8] kan man i visse situasjoner også ha behov for andre referanseområder, for eksempel referanseområder som karakteriserer individer i en spesiell fysiologisk eller

NA Dok. nr. 48a: Klinisk kjemi	Dok.id.: D00082
Norsk akkreditering/Norwegian Accreditation	Veiledning/Guidance

biokjemisk tilstand eller individer som har en definert sykdom eller risiko for utvikling av slik sykdom. Slike referanseområder må identifiseres med passende betegnelser.

- Dersom annet ikke uttrykkelig er spesifisert, er det vanlig konvensjon at referanseområdet inkluderer de sentrale 95 % av verdiene i fordelingen av referanseverdier, altså at området er begrenset av referansegrenser som er estimater av 2,5- og 97,5-percentilene [9].

referansestandard [3]

En standard vanligvis av høyeste metrologiske kvalitet tilgjengelig på et gitt sted eller i en gitt organisasjon, fra hvilke målinger utført der er avledet.

repeterbarhet [3]

Overensstemmelse mellom resultatene av påfølgende målinger av samme målestørrelse utført under samme målebetingelser.

Kommentarer:

- Disse betingelsene kalles repeterbarhetsbetingelser.
- Repeterbarhetsbetingelser inkluderer: Samme måleprosedyre, samme operatør, samme måleinstrument under de samme betingelser, samme sted, repetisjon over en kort tidsperiode.
- Repeterbarhet kan uttrykkes kvantitativt i form av spredningskarakteristikker av resultatene.

reproduserbarhet [3]

Overensstemmelse mellom resultatene av påfølgende målinger av samme størrelse utført under endrede målebetingelser.

Kommentarer:

- Et gyldig utsagn om reproduserbarhet krever spesifisering av de endrede målebetingelser.
- De endrede betingelser kan inkludere: Måleprinsipp, målemetode, operatør, måleinstrument, referansestandard, sted, bruksbetingelser, tid.
- Reproduserbarhet kan uttrykkes kvantitativt i form av spredningskarakteristikker av resultatene.
- Resultatene er her vanligvis forstått som korrigerede resultater.
- I dokumentet er det brukt "reproduserbarhet innen laboratoriet" (eng. intermediate precision) for å angi noen målebetingelser.

riktighet ved måling (eng. trueness) [11]

Grad av overensstemmelse mellom gjennomsnittsverdien oppnådd fra en stor serie måleresultater og en sann verdi.

sammenlignende laboratorieprøving, SLP [7]

Organisering, sammenligning og evaluering av analyse på samme eller lignende prøver av to eller flere laboratorier i overensstemmelse med forhåndsbestemte betingelser.

NA Dok. nr. 48a: Klinisk kjemi	Dok.id.: D00082
Norsk akkreditering/Norwegian Accreditation	Veiledning/Guidance

sann verdi [3]

Verdi konsistent med definisjonen av en gitt spesifisert størrelse.

Kommentar: Sann verdi er et idealisert begrep og er aldri eksakt kjent.

sekundærstandard [3]

En standard hvor verdien er bestemt ved sammenligning med en primærstandard.

selektivitet [10]

I hvilken grad komponenten ved måling ikke påvirkes av andre stoffer i prøven.

sertifisert referansemateriale [3]

Referansemateriale, med tilhørende sertifikat, hvor en eller flere verdier for egenskaper er sertifisert med en prosedyre som etablerer sporbarhet ved en nøyaktig realisering av enheten som verdiene for egenskapene er uttrykt med, og for hvilke hver sertifisert verdi er knyttet til en usikkerhet med en angitt grad av tillit.

Synonymer:

- CRM, SRM.

spesifisitet, analytisk

En målemetodes evne til å måle bare den komponenten den er forventet å måle.

sporbarhet [3]

Egenskap ved resultatet av en måling eller verdien for en standard slik at den kan relateres til angitte standarder gjennom en ubrutt kjede av sammenligninger alle med angitte usikkerheter.

størrelse (eng. quantity) [3]

(Målbar) størrelse: Karakteristikum ved et fenomen, gjenstand eller stoff, som kan atskilles kvalitativt og bestemmes kvantitativt.

Kommentarer:

- Begrepet størrelse kan referere seg til størrelse i generell mening (se eksempel 1) eller til en spesiell størrelse (se eksempel 2). Eksempel 1: Størrelser i generell mening: Lengde, tid, masse, temperatur, elektrisk motstand, størrelse av stoffkonsentrasjon. Eksempel 2: Spesifiserte størrelser: Lengde av en angitt stav, elektrisk motstand i en angitt prøve av en tråd, stoffmengdekonsentrasjon av etanol i en angitt vinprøve.
- Størrelser som kan rangeres etter verdi relativt til hverandre, kalles størrelser av samme type.
- Størrelser av samme type kan grupperes sammen i kategorier av størrelser, for eksempel: Arbeid, varme, energi, tykkelse, omkrets, bølgelengde. Symboler for størrelser er angitt i ISO 31.
- Undergruppe av "egenskap" (eng. property), se denne.

systematisk feil [3]

Middelverdi av et stort antall av gjentatte målinger av samme målestørrelse målt under repeterbarhetsbetingelser, minus den sanne verdi av målestørrelsen.

Synonym:

- Bias.

NA Dok. nr. 48a: Klinisk kjemi	Dok.id.: D00082
Norsk akkreditering/Norwegian Accreditation	Veiledning/Guidance

tilfeldige feil [3]

Resultatet av en måling minus middelerdien som ville være resultatet av et uendelig antall målinger av samme målestørrelse utført under repeterbarhetsbetingelser.

Kommentarer:

- Tilfeldige feil er lik feil minus systematiske feil.
- Fordi bare et endelig antall målinger kan utføres, er det bare mulig å bestemme et estimat av tilfeldige feil.
- Definisjonen angir "resultat av en måling", men som et "gjennomsnitt" angis tilfeldige feil vanligvis i form av standard avvik.

tillagt verdi

Beste estimat av målestørrelsen for et referansemateriale.

Synonymer:

- Oppgitt verdi, targetverdi, fasitverdi, estimat.

verifikasjon av overensstemmelse [5]

Bekreftelse ved undersøkelse av bevis, på at et produkt, en metode eller en tjeneste oppfyller spesifiserte krav.

Referanser

1. Draft documents by CEN and BIPM.
2. ENV 1614: Health care informatics. Structure for nomenclature, classification, and coding of properties in clinical laboratory sciences. European Prestandard, prepared by CEN/TC 251 "Medical Informatics", 1994.
3. International Vocabulary of Basic and General Terms in Metrology (VIM), 2. utgave, ISO, 1993.
4. CEN/TC 140/WG 4 (prEN 12287:1999, 3.5).
5. NS-EN 45020 General terms and their definitions concerning standardization and related activities, 2. utg, mars 1994.
6. ISO/REMCO/N271 Final version.
7. ISO/IEC Guide 43-1 og 2:1997 (E) Proficiency testing by interlaboratory comparisons- Part 1: Development and operation of proficiency testing.
8. IFCC (International Federation of Clinical Chemistry, Expert Panel on Theory of Reference Values) Approved recommendation on the theory of reference values. Part 1. The concept of reference values. J Clin Chem Clin Biochem 1987; 25: 337–342. Part 2. Selection of individuals for the production of reference values. J Clin Chem Clin Biochem 1987; 25: 639–644. Part 3. Preparation of individuals and collection of specimens for the production of reference values. J Clin Chem Clin Biochem 1988; 26: 593–598. Part 4. Control of analytical variation in the production, transfer, and application of reference values. Eur J Clin Chem Clin Biochem 1991; 29: 531–535. Part 5. Statistical treatment of collected reference values. Determination of reference limits. J Clin Chem Clin Biochem 1987; 25: 645–656. Part 6. Presentation of observed values related to reference values. J Clin Chem Clin Biochem 1987; 25: 657–662.

NA Dok. nr. 48a: Klinisk kjemi	Dok.id.: D00082
Norsk akkreditering/Norwegian Accreditation	Veiledning/Guidance

9. ISO. Accuracy (trueness and precision) of measurement methods and results. Part 3. Intermediate measures of the precision of a measurement method. ISO/DIS 5725-3.2. Geneva: ISO,1991.
10. Carl Peter Tønseth og Jo DøI (Nycomed Imaging): "Guidelines for validation of analytical methods". Bygger på IUPAC's definisjoner.
11. ISO 3534-1 Statistics – Vocabulary and symbols Part 1: Probability and general statistical terms. 1993.
12. ISO Guide 30: 2. Edition: Terms and definitions used in connection with reference materials. 1992.

Kryssreferanser

Eksterne referanser