

NA Dok. nr. 48b: Medisinsk mikrobiologi	Dok.id.: D00083
Norsk akkreditering/Norwegian Accreditation	Veiledning/Guidance

NA Dok. nr. 48b Medisinsk mikrobiologi

Dokument kategori: Veiledning
Fagområde: Medisinsk mikrobiologi (M16)

Formål

Dette dokumentet gir retningslinjer for medisinske mikrobiologiske laboratorier ved tolkning og implementering av en del sentrale akkrediteringskrav i NS-EN ISO 15189 "Medisinske laboratorier – Særskilte krav til kvalitet og kompetanse". Dokumentet kan også brukes som veiledning for medisinske mikrobiologiske laboratorier som ønsker å bli akkreditert etter NS-EN ISO/IEC 17025 "Generelle krav til prøvings- og kalibreringslaboratoriers kompetanse".

Innholdsfortegnelse

1.	INNLEDNING	1
2.	BEGREPER, DEFINISJONER OG HENVISNINGER.....	2
3.	VEILEDNING TIL ISO 15189 FOR MEDISINSK MIKROBIOLOGISKE LABORATORIER	3
	3.1 Kontrakter med rekvirenter og andre brukere {4.4}.....	3
	3.2 Bruk av henvisningslaboratorier {4.5}.....	4
	3.3 Preanalytiske prosedyrer {5.4}	4
	3.4 Analyseprosedyrer {5.5}	5
	3.5 Kvalitetssikring av analyseprosedyrene {5.6}.....	8
	3.7 Postanalytiske prosedyrer {5.7}.....	19
	3.8 Rapportering av resultater {5.8}.....	20
4.	FLEKSIBEL AKKREDITERING	22
5.	INNDELING AV AKKREDITERINGSOMFANGET I MEDISINSK MIKROBIOLOGI	22
6.	REFERANSER.....	23
	VEDLEGG 1, BEGREPER OG DEFINISJONER	24

1.

NA Dok. nr. 48b: Medisinsk mikrobiologi	Dok.id.: D00083
Norsk akkreditering/Norwegian Accreditation	Veiledning/Guidance

Innledning

NA Dok. 48b er en veiledning til akkrediteringskravene slik de er beskrevet i NS-EN ISO 15189 "Medisinske laboratorier – Særskilte krav til kvalitet og kompetanse". Veiledningen er spesielt rettet mot medisinske mikrobiologiske laboratorier, og gir grunnlag for enhetlig forståelse av hva akkrediteringsvilkårene innebærer for dette spesifikke fagområdet. NA Dok. 48b bygger på og er en videreføring av Norsk Akkrediterings sektorkomiteé P8s rapport "Medisinsk mikrobiologi". Det finnes også en generell veiledning i mikrobiologi som er utarbeidet av European cooperation for Accreditation (EA) i samarbeid med Eurachem, EA-4/10 "Accreditation for Microbiological Laboratories". Sistnevnte er derimot ikke tilpasset særskilte krav gitt i ISO 15189.

Medisinske mikrobiologiske laboratorier analyserer særdeles varierende typer prøvemateriale for tilstedeværelse av bakterier, virus, sopp og parasitter, eller tilstedeværelse av spor etter disse (for eksempel immunoglobuliner, proteiner, DNA/RNA, eller toksiner). Klassiske medisinsk-mikrobiologiske prinsipper bygger på betydelig teoretisk opplæring og lang praktisk erfaring. Tilnærmingen er ofte bred, hvor mistenkelige funn etterfølges av tilleggsanalyser. Det er mikrobiologen som vurderer hvilke tilleggsanalyser eller – tester som er nødvendige. Et mikrobiologisvar kan sees på som et svar på en konsultasjon hvor rekvisenten også kan få en anbefaling vedrørende tilleggsanalyser og videre oppfølging. Å kvalitetssikre den tekniske delen av et medisinsk mikrobiologisk laboratoriums arbeid er sammenlignbart med kvalitetssikring av andre klassiske laboratoriefag. Vurderinger og fortolninger basert på disse kan derimot være en større utfordring å kvalitetssikre. Forhold av betydning for pasienten må vektlegges.

Denne veiledningen er laget med utgangspunkt i kravene i ISO 15189 og vil gjelde for medisinske mikrobiologiske laboratorier. Veterinærmedisinske mikrobiologiske laboratorier kan ikke akkrediteres etter ISO 15189. For disse skal ISO 17025 anvendes.

Veterinærmedisinske mikrobiologiske laboratorier vil likevel kunne bruke denne veiledningen ved å sjekke kryssreferansene mellom ISO 15189 og ISO 17025.

2. Begreper, definisjoner og henvisninger

ISO 15189 deler det analytiske arbeidet i preanalytiske prosedyrer, analyseprosedyrer og postanalytiske prosedyrer (faser). I denne veiledningen er samme inndeling lagt til grunn, og defineres som følger:

Preanalytisk {3.3}: "trinn som i kronologisk orden begynner med klinikerens rekvirering og omfatter rekvisisjon av analysen, klargjøring av pasienten, innhenting av primærprøven og transport til og innenfor laboratoriet, og som slutter når analyseprosedyren begynner".

Analytisk {3.4}: "et sett av operasjoner som har til formål å bestemme verdien av eller kjennetegnene for en egenskap"

Postanalytisk {3.7}: "prosesser som følger etter analysen, blant annet systematisk gjennomgang, formatering og tolkning, tillatelse til frigivelse, rapportering og overføring av resultatene, og lagring av prøver fra analyser".

NA Dok. nr. 48b: Medisinsk mikrobiologi	Dok.id.: D00083
Norsk akkreditering/Norwegian Accreditation	Veiledning/Guidance

Alle andre begreper og definisjoner som benyttes i denne veiledningen vil ved første gangs bruk skrives i kursiv fra og med kapittel 3, og finnes forklart i vedlegg 1.

Henvisninger til ISO 15189 (2007) er merket {n}, henvisninger til litteraturreferanser er merket [n] og henvisninger til ISO 17025 (2005) er merket (ISO 17025 x.x). Kryssreferanser til kapitler og underkapitler i teksten gjøres ved bruk av (pkt. n.n).

3. Veiledning til ISO 15189 for medisinsk mikrobiologiske laboratorier

Denne veiledningen fokuserer på kvalitetssikring av metoder og prosedyrer innen medisinsk mikrobiologi inkludert pre- og postanalytiske forhold. Utfyllende kommentarer er også gitt for enkelte andre elementer i ISO 15189.

3.1 Kontrakter med rekvirenter og andre brukere {4.4}

I de fleste tilfellene er *oppdragsgiver* synonymt med rekvirenten og er en lege ved et legekontor, legesenter, poliklinikk eller avdeling på sykehus eller annen helseinstitusjon. I enkelte tilfeller kan oppdragsgiver være myndigheter (helseundersøkelser), universitet og høyskoler.

Kontrakter i medisinske laboratorier kan være:

- omfattende skriftlige kontrakter
- rekvisisjoner
- rekvisisjoner med tilleggsopplysninger på inter- og/eller intranett (laboratoriehåndbøker)
- muntlige avtaler

Det er viktig at oppdragsgiverne får tilstrekkelig, generell informasjon fra laboratoriet om rekvirering av tjenester, diagnostiske muligheter og rapportering. Laboratoriet må på best mulig måte sikre at alle kontraktsforhold er kjent for rekvirent. Laboratoriet kan gjøre informasjonen kjent på ulike måter, for eksempel gjennom rundskriv, kursvirksomhet, håndbøker, opplysninger på rekvisisjonsblanketten eller elektronisk via internett.

Hensikten med informasjon er å gi oppdragsgiveren kunnskap om hva de ulike analysene innebærer og hvilket bidrag de kan gi, samt å gi tilstrekkelig bakgrunnskunnskap for å kunne forstå svar og bedømme faglige fortolkninger.

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

Laboratoriet må beskrive hvordan tilleggsrekvirering og evt. stryking av rekvirerte analyser foretas. Slike opplysninger kan eksempelvis legges inn som en standard kommentar på rekvisisjonen eller som tilleggsopplysninger på inter- og/eller intranett. Dersom "kontrakten"

NA Dok. nr. 48b: Medisinsk mikrobiologi	Dok.id.: D00083
Norsk akkreditering/Norwegian Accreditation	Veiledning/Guidance

ikke gir opplysninger vedrørende en spesifikk endring plikter laboratoriet å varsle kunden om denne.

Se også beskrivelser under preanalytiske prosedyrer (pkt 3.3).

3.2 Bruk av henvisningslaboratorier {4.5}

Bruk av henvisningslaboratorier er relevant for mikrobiologiske laboratorier. Henvisningslaboratorier benyttes regelmessig i forbindelse med epidemiologisk overvåkning angitt i nasjonale retningslinjer, referanseundersøkelser der hvor entydig identifikasjon ikke fremkommer eller ved behov for verifisering av funn og evt. supplerende undersøkelser. Det må stilles krav til henvisningslaboratoriene vedrørende kvalitetssikringsrutiner, analysekvalitet og diagnostisk kompetanse.

ISO 15189 beskriver ikke bruk av underleverandører. Med underleverandør menes eksterne kjøp av analyser som inngår i eget akkrediteringsomfang. Norsk Akkreditering praktiserer kravene i standardens punkt {4,5} også for underleverandører.

Rekvirenter skal gjøres kjent med laboratoriets rutiner for bruk av henvisningslaboratorier og underleverandører. I tillegg til direkte kontakt i hvert enkelt tilfelle kan informasjonen eksempelvis gis gjennom rundskriv, legges inn som en standard kommentar på rekvisisjonen eller gis som tilleggsopplysninger på inter- og/eller intranett.

3.3 Preanalytiske prosedyrer {5.4}

For mikrobiologiske undersøkelser er det spesielt viktig med kliniske opplysninger. Dersom laboratoriet ikke selv gjennomfører prøvetakingen, må det forsikre seg om at utfylling av rekvisisjon, prøvetaking, og transport av prøven skjer i henhold til instruks fra laboratoriet. Slike forhold skal være beskrevet av laboratoriet, og gjort tilgjengelig for autorisert prøvetakingspersonell. Kontroll med at prosedyrer og prosedyreendringer når ut til eksterne prøvetakere kan eksempelvis gjennomføres ved:

- mottakskontroll
- brukerundersøkelser
- interne revisjoner

Laboratoriet kan på faglig grunnlag velge ikke å utføre en rekvirert analyse eller tilleggsrekvirere analyser. Det skal finnes rutiner som sikrer at rekvirent er kjent med begrunnelse for avvisningen eller tilleggsrekvireringen. Når det er mulig, bør laboratoriet gi råd om hva som kan gjøres annerledes for å gi et brukbart resultat.

Med hensyn til tilleggsrekvirering og evt. stryking av rekvirerte analyser må laboratoriet beskrive ansvarsforhold mellom medisinsk faglig personell og teknisk personell.

NA Dok. nr. 48b: Medisinsk mikrobiologi	Dok.id.: D00083
Norsk akkreditering/Norwegian Accreditation	Veiledning/Guidance

3.4 Analyseprosedyrer {5.5}

3.4.1 Valg av metoder

Laboratoriet skal velge metoder som tilfredsstillende rekvisitene behov, gir best mulig bidrag til pasientbehandlingen og som er akseptable i forhold til nasjonale og internasjonale normer.

Det bør fortrinnsvis bruke analyseprosedyrer som er validerte av offisielle organer eller velrenommerede laboratorier, og gjerne utgitt av et standardiseringsorgan (for eksempel Standard Norge). Analyseprosedyrene kan også være publisert i lærebøker, artikler i tidsskrifter eller i internasjonale, nasjonale eller regionale retningslinjer. Slike analyseprosedyrer trenger ikke laboratoriet å fullvalidere, men de må kunne vise til at de fungerer som tiltenkt i laboratoriet ved bruk av for eksempel kontrollmateriale, *referansemateriale* og/eller deltagelse i *sammenlignende laboratorieprøvinger (SLP)*.

I dag er det mangel på standardmetoder innen medisinsk mikrobiologi. Det finnes derimot metoder og prosedyrer som har vært brukt i mange år uten å være standardmetoder og uten å være validert, men som over tid har vist seg å være hensiktsmessige og tilfredsstillende. Disse betegnes ofte som *konsensusmetoder* og sidestilles med standardiserte metoder eller offisielle, validerte metoder.

Det stilles strenge krav til validering ved bruk av analyseprosedyrer som er utviklet i eget laboratorium. Alle egenskaper og begrensninger ved analyseprosedyren må dokumenteres.

3.4.2 Validering av analyseprosedyrer {5.5.2}

Når en metode skal valideres, er det viktig å foreta en forhåndsvurdering, dvs. skaffe nødvendig dokumentasjon for å se om metoden er egnet til formålet. I medisinsk mikrobiologi er det vanlig praksis at et laboratorium fremskaffer dokumentasjon angående tidligere evalueringer som er utført, enten i Norge eller internasjonalt, før en metode tas i bruk. Samarbeid om validering mellom flere laboratorier er en fordel. Ved de nasjonale strategimøtene blir også anvendelse av metoder diskutert. Viktige og avgjørende spørsmål i forhåndsvurderingen vil være:

- Oppfyller metoden et definert behov?
- Vil den kunne fungere i laboratoriet?
- I hvilken grad foreligger det dokumentasjon fra produsent?
- Foreligger det objektive data som kan inngå i valideringen?

Derneft bør valideringen omfatte fundamentale egenskaper ved målemetoden. Hva som er aktuelt i denne sammenheng er avhengig av metodens art. Følgende parametere er aktuelle:

- *Deteksjonsgrense* og måleområde
- *Sensitivitet* og *spesifisitet*
- *Linearitet*, *riktighet* og *presisjon*
- *Repeterbarhet* og *reproduserbarhet*
- *Interferenser*
- *Sporbarhet*

NA Dok. nr. 48b: Medisinsk mikrobiologi	Dok.id.: D00083
Norsk akkreditering/Norwegian Accreditation	Veiledning/Guidance

Dette kan gjøres ved bruk av egnet kontroll- eller pasientmateriale. Hvis mulig skal valideringen etablere sporbarhet til kjente referansematerialer og/eller referansekulturer (pkt. 3.5).

Laboratorieledelsen skal sørge for et system som sikrer at validering planlegges og utføres av kvalifisert personell som er tilgodesett med tilstrekkelige ressurser. Validering er en balanse mellom kostnader, risiko og tekniske muligheter. Den skal være så omfattende som det er nødvendig for å tilfredsstille behovene for anvendelsen. Dersom forskjellige typer prøvematerialer er aktuelle for metoden, skal det tas hensyn til hvilken *matriks* som benyttes. Valideringen bør foregå under samme betingelser som analyse av vanlige pasientprøver. Avvik i forbindelse med valideringen må noteres. Resultatene bør evalueres med egnede statistiske metoder, og det skal utarbeides en erklæring om at metoden passer for tiltenkt anvendelse. Den diagnostiske/kliniske valideringen, som kommer i tillegg til metodevalideringen, innebærer at et analyseresultat alltid må vurderes i henhold til aktuell klinisk problemstilling før det kan godkjennes. All informasjon om valideringen, inkludert prosedyren, må oppbevares så lenge metoden er i bruk og så lenge det anses nødvendig for sporbarhet av rådata og resultater [1, 4].

Faktorer som kan ha innvirkning på analysekvaliteten skal også vurderes og dokumenteres:

- preanalytiske forhold
- materialets homogenitet
- testmetoden
- utstyr
- menneskelige faktorer
- miljøforhold
- referanse- og kontrollmateriale

Angående preanalytiske forhold bør laboratoriet validere hvordan dette påvirker resultatet, for eksempel prøvetaking, oppbevaring, transporttid og prøvehåndtering. Erfaringsmessig kan dette ha vesentlig effekt på resultatet.

Ved mindre tilpasninger av analyseprosedyren, for eksempel forandring av forbehandling eller tid for inkubering, er det tilstrekkelig at valideringen viser til at den justerte analyseprosedyren gir teknisk tilsvarende eller bedre resultat enn den etablerte analyseprosedyren ved bruk av kontrollmateriale.

Behovet for validering vil være forskjellig fra analyseprosedyre til analyseprosedyre ut fra forutsetninger, tidligere kjennskap og allmenn aksept for analyseprosedyren. Resultater av prosessen dokumenteres og bearbeides med egnet statistisk metode, og en intern erklæring om metodens egnethet utarbeides (valideringsrapport med konklusjon). I tillegg til en teknisk validering må prøvesvar alltid gjennom en klinisk validering, der resultat av teknisk analyse og sammenstilling av resultater veies mot kliniske funn og opplysninger.

IVD-direktivet [13] krever at produsenter av kommersielle tester gir opplysninger og data om sporbarhet, selektivitet, spesifisitet og lignende. Ved bruk av slike tester, der opplysninger og data er tilgjengelig fra produsent, trenger laboratoriet ikke å validere testen fullt ut.

NA Dok. nr. 48b: Medisinsk mikrobiologi	Dok.id.: D00083
Norsk akkreditering/Norwegian Accreditation	Veiledning/Guidance

Laboratoriet må allikevel forsikre seg om at testen gir tilfredsstillende resultater også innenfor rammen av laboratoriets begrensninger.

Vurdering av analyseprosedyrens yteevne stopper ikke etter at den er validert og tatt i bruk. Det skal være en løpende oppfølging av analyseprosedyren for å sikre at den fortsatt er gyldig og holder mål. Dette kan skje ved bruk av kontrollmateriale, sammenlignende laboratorieprøvinger hvis dette er etablert, og ved konsultasjonskasus som sendes eksterne laboratorier.

Informasjon om validering bør oppbevares i minimum tre år etter at analyseprosedyre er tatt ut av bruk, og ut over det så lenge som det ansees som nødvendig for sporbarhet av rådata og resultater.

3.4.3 Aktuelle valideringsparametre i medisinsk mikrobiologi

Metodens pålitelighet, sensitivitet og spesifisitet.

Man kan få et inntrykk av dette ved å sammenligne den aktuelle metoden med en annen veletablert metode, som er godt dokumentert med hensyn til sensitivitet og spesifisitet. Ved slike evalueringer bør det benyttes pasientmateriale som på forhånd er så godt karakterisert som mulig, og som spenner over det relevante måleområdet. Pasientmaterialet bør være stort nok for estimering av sensitivitet og spesifisitet, og for bruk av statistiske metoder egnet for formålet. Kontrollmaterialet skal være mest mulig identisk med pasientmaterialet med hensyn til det som skal måles (parameter) og til matriks.

Måleområde

Dersom relevant skal man angi det område der målingene har en usikkerhet som er mindre enn en fastsatt verdi. Eventuelt kan man bestemme deteksjonsgrensen.

Linearitet

For de metoder det er aktuelt, kan angitt linearitet for eksempel verifiseres ved å teste fortynningsrekker fremstilt av prøver med konsentrasjoner ved nedre og øvre kvantiserings-grense i ulike blandingsforhold.

Repeterbarhet og reproduserbarhet innen laboratoriet

For å undersøke repeterbarhet må det brukes samme testprosedyre, samme analytiker, samme tekniske utstyr (brukt under samme forhold), samme lokalisasjon, samt kort tidsintervall.

Ved undersøkelse av reproduserbarhet skal målingene utføres under endrede forhold. Det kan være med annet måleprinsipp (kun dersom to måleprinsipp benyttes om hverandre for samme type analyse), annen analytiker, annet måleinstrument (dersom to instrumenter benyttes om hverandre for samme metode), annen referansestandard, annen lokalisasjon, andre forhold for utførelse eller annet tidspunkt [8. De aktuelle endrede betingelser må spesifiseres.

NA Dok. nr. 48b: Medisinsk mikrobiologi	Dok.id.: D00083
Norsk akkreditering/Norwegian Accreditation	Veiledning/Guidance

Både repeterbarhet og reproducerbarhet bør testes ved representative konsentrasjoner innen måleområdet. Konsentrasjoner i nærheten av beslutningsgrenser er spesielt viktige. Resultatene fra slike forsøk må være tilfredsstillende. Klare objektive kriterier må fastsettes.

Robusthet

Ved validering av en metodes robusthet vurderes hvordan mindre endringer av ulike trinn i metodeprosedyren påvirker analyseresultatet. Hva blir for eksempel konsekvensen hvis inkuberingstemperaturen eller inkuberingstiden økes, eller konsentrasjonen av et reagens endres litt? Relevante matrikseffekter må også testes ut. Robusthet bør valideres over tid, slik at forhold som kan tenkes å påvirke metoden kan fanges opp.

3.4.4 Andre forhold vedrørende analyseprosedyrer

Alle analyseprosedyrer skal være dokumenterte og tilgjengelige på arbeidsplassen. Beskrivelsene {5.5.3} kan gjerne foreligge i kun elektronisk format. Dette krever at datamaskiner er tilgjengelig for de ansatte som skal utføre analyseprosedyren.

Det anbefales at laboratoriet har en oppdatert liste over analyseprosedyrene og deres ytelse tilgjengelig for rekvirentene i en laboratoriehåndbok, på intranett eller internett {5.5.6}. Hensikten med denne informasjon er å gi oppdragsgiveren kunnskap om hva de ulike analysene innebærer og hvilket bidrag de kan gi, samt å gi tilstrekkelig bakgrunnskunnskap for å kunne forstå svar og bedømme faglige fortolkninger. Når en oppdragsgiver har fått denne informasjonen, og rekvirerer tjenester ved laboratoriet i henhold til den, kan man betrakte rekvireringen som en kontrakt.

3.5 Kvalitetssikring av analyseprosedyrene {5.6}

3.5.1 Sporbarhet {5.6.3}

For å sikre at et laboratorium måler riktig, er det nødvendig å etablere *sporbarhet* for et *måleresultat* ved at det utføres en ubrutt kjede med sammenligninger (*kalibreringer*) tilbake til et materiale eller en målemetode på høyest mulig metrologisk nivå. Derved kan resultatene, oppnådd med den validerte rutinemetoden, uttrykkes i henhold til verdier oppnådd på høyest mulig nivå i sporbarhetskjeden. 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 medisinsk mikrobiologi er det, med unntak for veiing og temperaturmåling, gjennomgående ikke praktisk mulig å etablere sporbarhet til SI-enheten. Det vanlige er derfor at laboratoriet, hvis mulig, etablerer sporbarhet tilbake til et *referansemateriale*, en *referansekultur* og/eller en *referansemetode*.

For alt utstyr som brukes ved måling der målefunksjonen har betydelig innvirkning på sluttresultatet, skal laboratoriet ha et etablert program og prosedyrer for kalibrering av utstyret {5.3}. Dette inkluderer et system for valg, bruk, kontroll og vedlikehold av utstyr. Det samme gjelder for referansekulturer, referansematerialer og eventuelt annet *kontrollmateriale*.

NA Dok. nr. 48b: Medisinsk mikrobiologi	Dok.id.: D00083
Norsk akkreditering/Norwegian Accreditation	Veiledning/Guidance

Dersom det ikke er mulig eller relevant å spore målingen tilbake til SI-enheter, kan laboratoriet etablere sporbarhet på andre måter, som for eksempel ved å benytte *sertifisert referansemateriale*, referansemetoder eller *sammenlignende laboratorieprøving* (SLP). Dette er spesielt relevant for medisinsk mikrobiologi. En referansemetode er en faglig akseptert metode som klart og entydig beskriver de nødvendige betingelser for målinger hvor resultatet har vist en nøyaktighet og presisjon som samsvarer med tilsiktet bruk. Referansemetoder kan benyttes for å bedømme nøyaktigheten for andre tilsvarende målemetoder. Forutsatt tilfredsstillende validering kan faglige anbefalinger gitt i nasjonale strategimøter oppfattes som referansemetoder for medisinske mikrobiologiske laboratorier.

Ved å etablere sporbarhet for hele målesystemet, vil det ikke være nødvendig å kalibrere de enkelte delene i målesystemet. Unntak vil være funksjoner som kan være kritiske for målingen. Analysevekt og termometer vil normalt være eksempler på utstyr som må kalibreres separat, fordi dette utstyret blir brukt til en rekke kritiske trinn i analysene.

Anvendelsesområder for referansekulturer og referansematerialer

Referansekulturer og referansematerialer kan innenfor fagområdet medisinsk mikrobiologi blant annet benyttes for å:

- Sammenligne og *validere* metoder
- *Verifisere* resultatets *riktighet* i det enkelte analyseoppsett og over tid (kvalitetskontr.)
- Estimere *måleusikkerhet*
- Verifisere korrekt gjennomføring av *standardmetoder*
- Validere og kontrollere mikrobiologiske dyrkningsmedier
- Demonstrere analysekompetanse
- Overvåke korrigerende tiltak

Hvis flere laboratorier kan fremvise samme resultat på et gitt referansemateriale, viser de at deres målinger er sammenlignbare.

Referansekulturer

Med begrepet referansekulturer forstås normalt kulturer av stammer med sporbarhet til nasjonale og internasjonale kultursamlinger av mikroorganismer (*referansestammer*) hvor subkulturer (*arbeidskulturer*) benyttes blant annet som positive eller negative kontroller i laboratoriet. I tillegg til de nasjonale og internasjonale kultursamlingene aksepteres også eventuelt andre stammebanker som er godkjent av NA. Referansestammer kan i enkelte sammenhenger også benyttes som referansemateriale. Dette gjelder spesielt ved bestemmelse av antibiotikafølsomhet. Til denne type analyser benyttes mikroorganismer med kjent antibiotikafølsomhet [10].

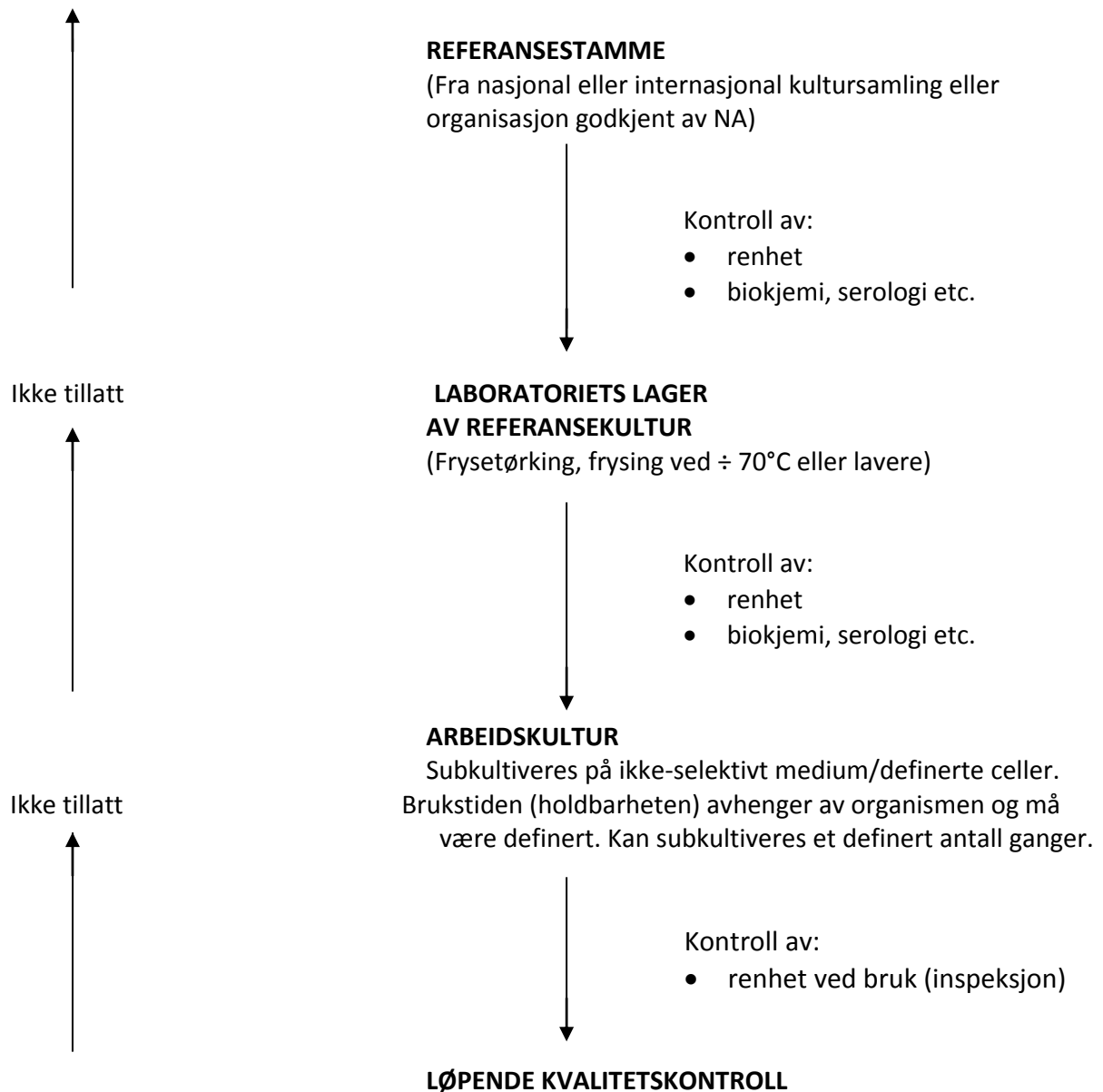
En referansestamme må være veldefinert og egnet til formålet. Normalt benyttes arbeidskulturer i det daglige arbeidet.

I laboratoriet skal det finnes skriftlige prosedyrer for mottak, registrering, oppbevaring, håndtering og kontroll av referansestammer, referansekulturer og arbeidskulturer. Prosedyrene skal ivareta at stammene er levedyktige, og at det ikke forekommer morfologiske, biokjemiske, serologiske eller eventuelt genetiske endringer av organismene

NA Dok. nr. 48b: Medisinsk mikrobiologi	Dok.id.: D00083
Norsk akkreditering/Norwegian Accreditation	Veiledning/Guidance

som påvirker resultatene innen det aktuelle anvendelsesområdet. Laboratoriet skal i tillegg kunne dokumentere alle ledd i prosessen ved hjelp av loggbok eller lignende.

Referansestammene subkultiveres normalt kun én gang for å etablere et lager (referansekulturer) i laboratoriet. Lagringsteknikker som vanligvis benyttes er avhengig av type materiale. Frysetørking eller dypfrysing er de vanligste oppbevaringsmetodene. Akseptabel lagringstemperatur ved dypfrysing er avhengig av materialet som skal oppbevares; generelt anbefales det minst $\div 70^{\circ}\text{C}$. For viruskulturer kan lagringstemperaturen ofte være langt lavere, $\div 196^{\circ}\text{C}$ (flytende nitrogen). Som hovedregel anbefales det å følge instruksjoner gitt av leverandøren av referansestammen med hensyn til oppbevaringstemperatur og oppbevaringstid. Dersom referanse- eller arbeidskulturer unntaksvis oppbevares utover anbefalt tid, må laboratoriet dokumentere at bruksegenskapene for aktuelt anvendelsesområde ikke er endret. Det tillates ikke å etablere et nytt lager fra en allerede lagret kultur. Fra lageret av referansekulturer etableres arbeidskulturer for regulær/daglig kontroll. Arbeidskulturene skal oppbevares på et ikke-selektivt medium. Arbeidskulturene kan subkultiveres et definert antall ganger. Dette må være tydelig angitt i laboratoriets prosedyrer. Det anbefales å følge leverandørens retningslinjer. Håndtering av referansestammer er skjematisk vist i figur 1.

Figur 1: Håndtering av referansestammer

NA Dok. nr. 48b: Medisinsk mikrobiologi	Dok.id.: D00083
Norsk akkreditering/Norwegian Accreditation	Veiledning/Guidance

Referansemateriale

Et begrenset utvalg ulike mikrobiologiske referansematerialer er kommersielt tilgjengelige. Dette gjelder spesielt innenfor virologi, eksempelvis materialer med definerte mengder HBsAg, eller antistoff mot HBsAg. Det finnes også materialer for bruk innen vann- og næringsmiddelmikrobiologi som kan anvendes innen medisinsk mikrobiologi. Disse referansematerialene inneholder en kjent, angitt mengde av en spesiell mikrobe eller en blanding av mikrober (måleusikkerheten på de angitte verdiene er ofte oppgitt i form av 95% *konfidensintervall*). De angitte verdier refererer seg til spesifiserte metoder eller medier. Det finnes referansematerialer både med høyt og lavt innhold av mikroorganismer. For metoder hvor det er viktig å detektere lave mengder av mikroorganismer, anbefales det å benytte referansematerialer med lavt innhold av mikroorganismer. Både sertifiserte og ikke sertifiserte referansematerialer er tilgjengelige.

Laboratoriet kan også benytte naturlig kontaminerte prøver eller lage sitt eget kontrollmateriale som er sporbart mot et referansemateriale, sertifisert om mulig. Laboratoriet må da forsikre seg om at materialet er homogent og stabilt. Dette kan være både kompetanse- og tidkrevende.

I de tilfellene referansematerialet har innvirkning på kvaliteten på målingene, skal referansematerialene kontrolleres slik at det skapes visshet om at de tilfredsstiller spesifiserte krav. Laboratoriet skal ha klarlagte regler for vurdering, valg og kjøp.

Det finnes enkelte kommersielle produkter med et definert innhold av angitte parametere, for eksempel spesifikke antistoff. Disse er foreløpig ikke sertifiserte, og mange er validert kun i enkelte spesifiserte kommersielle tester som ikke har status av å være anerkjente referansemetoder. Det er derfor ikke gitt at produktet er anvendbart i en hvilken som helst metode for påvisning av den aktuelle parameter. Bruk av slike produkter må derfor gjennomgå en verifisering. Verifisering av de nevnte materialenes tillagte verdier skal være en rutinemessig operasjon som er beskrevet i laboratoriets kvalitetssystem.

Det finnes ingen klare regler for når og hvor ofte sertifisert referansemateriale, ikke sertifisert referansemateriale eller egenprodusert kontrollmateriale skal eller kan benyttes. Om mulig skal sertifisert referansemateriale anvendes ved utprøving av kritiske prøvematerialer, ved validering av utstyr og metoder og ved planlagte intervaller for rutineanalyser. Sertifisert referansemateriale, ikke-sertifisert referansemateriale eller egenutviklet kontrollmateriale skal anvendes som driftskontroll hver gang en teknisk eller menneskelig testfaktor endres i laboratoriet og forøvrig i den rutinemessige drift. Slike materialer kan også benyttes til harmonisering av det utøvende personell.

Referansestandarder

En *referansestandard* er ifølge definisjonen et lokalt materiale av høyeste metrologiske kvalitet som alle andre målinger er sporbare til. På et medisinsk-mikrobiologisk laboratorium vil referansestammer og referansematerialer i form av antigen- og antistoffpreparater kunne anses som referansestandarder som sikrer sporbarhet. I tillegg kreves det referansestandarder for fysiske målinger som veiing og temperaturmålinger [5,6].

NA Dok. nr. 48b: Medisinsk mikrobiologi	Dok.id.: D00083
Norsk akkreditering/Norwegian Accreditation	Veiledning/Guidance

Sporbarhet for hele målesystemet

Ved noen kvantitative undersøkelser må signalene fra et måleinstrument transformeres til den ønskede enhet. Da må man:

- Utføre en kalibrering av målesystemet med et kontrollmateriale med tillagte verdier sporbare til laboratoriets referansekultur eller referansemateriale (kontrollmaterialet kan være identisk med arbeidskulturen eller referansematerialet).
- 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 materialet eller metoden øverst i komponentens sporbarhetshierarki når også måleusikkerheten angis sammen med måleresultatet (pkt. 3.5.1).

Sporbarhet (inkludert måleusikkerhet) for metoden dokumenteres ved validering (pkt. 3.4.2) som i rutine fortløpende verifiseres gjennom *intern kvalitetskontroll* (pkt. 3.5.2) og *ekstern kvalitetskontroll* (pkt. 3.5.3).

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 målesignalet er så høyt at prøven må fortynnes for at signalet skal falle i instrumentets måleområde, er det nødvendig å kalibrere pipetten som benyttes til fortynningen. Pipettens usikkerhet må inkluderes i måleresultatets totale usikkerhet.
- Fotometerfunksjoner (for eksempel linearitet) må kalibreres der fotometeret benyttes til kalibrering av volum (pipetter).
- Sentrifugehastighet, inkuberingstemperatur osv. må kalibreres der disse har vesentlig innflytelse på måleresultatet.

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

Ved utarbeidelse av plan for vedlikehold og kalibrering er det viktig at laboratoriet har foretatt en vurdering av de enkelte utstyrenhetens bidrag til den totale måleusikkerheten. Slike vurderinger skal være dokumentert.

Krav til kalibrering og kontroll av vekter og termometre er beskrevet av NA [5,6].

NA Dok. nr. 48b: Medisinsk mikrobiologi	Dok.id.: D00083
Norsk akkreditering/Norwegian Accreditation	Veiledning/Guidance

Dokumentasjon

Laboratoriet skal ha prosedyrer for oppbevaring og bruk av arbeidskulturer, referansekulturer og 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.

3.5.2 Kvalitetsovervåking {5.6.1 og 5.6.4}

Kvalitetsovervåking av analyser og resultater er en vesentlig del av kvalitetssystemet og består av *intern kvalitetskontroll* og *ekstern kvalitetskontroll*. Den skal sikre og dokumentere at resultatene til enhver tid er gyldige i forhold til forutsetningene. Kvalitetsovervåkingen er gjennom dette knyttet til både sporbarhet og validering av metoder (pkt. 3.5.1 og 3.4.2). Laboratoriet skal tildele myndighet og tilstrekkelige ressurser for å påvise og minimalisere avvik {4.1.5 og 5.1}.

Systemet for intern kvalitetskontroll utformes av laboratoriet selv. Avhengig av analysens art vil overvåkingen omfatte flere elementer som kan gripe inn i hverandre. Ansvar og myndighet skal være beskrevet for personell som leder, utfører og verifiserer arbeid som innvirker på analysekvaliteten, inkludert etablering av egnet kontrollprogram, valg av kontrollmateriale, SLP og håndtering av avvik. Laboratoriets ledelse skal 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. De valgte metodene for kvalitetskontroll skal være hensiktsmessige for den type og mengde arbeid som utføres, og alle rutiner som inngår i kvalitetsovervåkingen skal være beskrevet.

For at kvalitetsovervåkingen skal være kostnadseffektiv og gi et mest mulig sannferdig resultat, er det viktig at arbeidet inngår som en integrert del av analysevirksomheten, det vil si en del av daglig rutine. Hensikten med og arbeidet knyttet til kvalitetsovervåkingen skal være godt kjent blant utøvende personale. Dette skal sikre at personalet får et eierforhold til driften av overvåkingen og dermed til kvaliteten av analysearbeidet.

Intern kvalitetskontroll {5.6.1}

Medisinsk mikrobiologiske laboratorier skal utforme og drive et løpende system for kvalitetskontroll som har til hensikt å overvåke laboratoriets rutiner, samt fange opp og dokumentere feil, avvik og mangler i rutinene {5.6}. Det skal foreligge dokumenter som beskriver kriterier for godkjenning av kontrollaktivitetenes resultater, samt rutiner for å identifisere og sette i verk korrigerende tiltak {4.10}. Når program for kvalitetskontroll av analysesvar bygges opp, må det gjøres en rimelighetsvurdering, spesielt med hensyn til kliniske konsekvenser for pasientene, dersom feil eller mangler påvises. Dette er spesielt aktuelt når enkeltresultater i en eller eventuelt flere "analysepakker" (sammenstilling av enkeltanalyser) vurderes under ett som en helhet. Kliniske opplysninger og type matriks er ofte av vesentlig betydning for en slik kontroll.

Laboratoriet skal etablere hensiktsmessige kontrollrutiner som fører til kontinuerlig forbedring av laboratoriets tjenester. Viktige elementer i intern kvalitetskontroll er:

- Valg av kontrollmateriale

NA Dok. nr. 48b: Medisinsk mikrobiologi	Dok.id.: D00083
Norsk akkreditering/Norwegian Accreditation	Veiledning/Guidance

- Sterilkontroll
- Kontroll på krysskontaminering
- Fastsettelse av tillagt verdi og aktuell målesikkerhet
- Kriterier for analyseoppsettets gyldighet
- Regler for handling ved avvik

Kontrollmateriale

Kontrollmateriale brukes for å verifisere ytelse, riktighet (avvik fra *sann verdi*), kvalitet og presisjon i et målesystem. Kontrollmaterialer bør være mest mulig lik de pasientprøver eller kulturer man ønsker å undersøke. Det forutsettes at kontrollmaterialet er stabilt og har en kjent tillagt verdi, egenskap eller identifikasjon som er relevant for det som skal måles, analyseres eller detekteres.

Generelle krav til etablering og bruk av kontrollmateriale:

- Det bør være produsert av eller etablert ved en anerkjent nasjonal eller internasjonal produsent, institusjon eller organisasjon og ha definert sporbarhet
- Det skal ha veldefinerte egenskaper som er relevante for anvendelsen.
- For hver metode skal det foretas en vurdering av hvilke kontroller som det er nødvendig å bruke for å sikre analysekvaliteten, for eksempel positiv kontroll, negativ kontroll, cut off kontroll, kalibratorer, referansestammer. Dokumentasjon fra utført validering av samme type analyse og bruksområde er viktig.
- Kontrollmateriale for verifisering av riktighet skal ha tillagt verdi, om mulig med angitt målesikkerhet, eller område med klarlagt grad av sporbarhet (pkt. 3.5.1).
- Kontrollmaterialet bør være dekkende for hele måleområdet eller representere vesentlige deler av måleområdet. Medisinsk og analytisk relevans legges til grunn.
- Det må etableres prosedyrer for mottak, oppbevaring og bruk [1].

Foreløpig kan det være vanskelig å etterkomme alle disse kravene innen medisinsk mikrobiologi. De største problemene er knyttet til mangel på internasjonale referansestandarder som det kan etableres sporbarhet til. Kontrollenes sporbarhet vil derfor ofte begrenses til informasjon oppnådd gjennom ekstern kvalitetskontroll (pkt. 3.5.2). Det kan også være vanskelig å skaffe egnet materiale for enkelte kontroller.

Dersom laboratoriet selv produserer kontroller, skal både produksjon, oppbevaring og bruk følge beskrevne retningslinjer. Det bør vurderes en ekstern kvalitetskontroll av produktet, for eksempel ved at det har vært en del av program for SLP, har blitt analysert ved flere andre laboratorier eller er blitt analysert ved et referanselaboratorium. Alternativt kan det analyseres opp mot et referansmateriale.

Kontroll av repeterbarhet og reproducerbarhet av egenprodusert og kommersielt tilgjengelig kontrollmateriale skal bestemmes ved at laboratoriet analyserer materialet i et omfang som tillater statistisk behandling. Ved en stabil analysemetode antar man at resultatene fra gjentatte målinger av samme prøve eller kontrollmateriale er normalfordelte (Gaussfordelte) [11, 12].

Vi kan skille mellom følgende typer kontroller:

NA Dok. nr. 48b: Medisinsk mikrobiologi	Dok.id.: D00083
Norsk akkreditering/Norwegian Accreditation	Veiledning/Guidance

- 1) Kontrollmateriale for påvisning og identifisering av
 - a. Mikroorganismer
 - b. Mikrobielle proteiner, antigener m.m.
 - c. Mikrobielle nukleinsyrer
 - d. Antistoffer
- 2) Kontroller for ulike reagenser og medier
- 3) Kontroller for kontaminasjon

Ad 1a: Referansekulturer (arbeidskulturer) skal benyttes som positive og negative kontroller der det er viktig å sikre analysekvaliteten, eksempelvis ved påvisning og identifikasjon av mikroorganismer.

Ad 1c: For påvisning av nukleinsyre bør man ha med både oppsettkontroller og driftskontroller i tillegg til en inhibisjonskontroll (synonym: hemningskontroll, interferens) for hver pasientprøve da det kan være faktorer i prøvematerialet som hemmer nukleinsyre påvisningen. Inhibisjonskontroll kan også tjene som indikator for selve amplifiseringen. Dersom man velger å utelukke noen av de overnevnte kontroller i molekylærgenetiske metoder, må dette begrunnes. Viktige momenter i denne sammenheng vil være: Type metode (egenutviklet eller kommersiell), matriks, dokumentert erfaring, validering, prevalens m.m.

Ad 1d: Kontroller for antistoffanalyser omfatter:

- Testavhengige kontroller (synonym: reagenskontroller, interne kontroller, oppsettkontroller) som er produsert for og er en del av den aktuelle testen. Disse må være med i hvert oppsett for å sikre at oppsettet teknisk sett er akseptabelt og at de enkelte komponentene i testoppsettet fungerer som de skal.
- Testuavhengige kontroller (synonym: kituavhengige kontroller, eksterne kontroller, driftskontroller, "run controls") som er produsert uavhengig av testen. Disse kan være kommersielle eller egenproduserte. De skal sikre at resultatene er stabile og gyldige over tid, og derfor analyseres regelmessig. Resultatene loggføres. Intervallet kan fastsettes av laboratoriet, avhengig av analysens stabilitet. Overvåkingen av resultatene av kontrollene skal omfatte regler for aksjon ved avvik.

Ad 2: Kontrollmaterialets beskaffenhet vil være avhengig av om den enkelte analyse gjelder kontroll av medier, testsystemer, tabletter eller lapper som benyttes diagnostisk eller for resistensbestemmelse [9, 10]. For kontroll av bakteriologiske medier brukes referansekulturer (arbeidskulturer). For enkelte antistoffanalyser må kontroller av reagenser inngå i hvert oppsett, for eksempel kontroll av komplement og hemolysin i komplementbindingsreaksjoner (KBR).

Ad 3: For noen molekylærbiologiske metoder vil det være viktig med et visst antall negative kontroller, for eksempel rent vann applisert mellom prøvene for å kunne avsløre eventuell krysskontaminasjon. Dette kan også være aktuelt for enkelte immunologiske teknikker som immunomagnetisk separasjon. Sterilkontroller gjennomføres ved produksjon av medier og for øvrig der det er relevant.

NA Dok. nr. 48b: Medisinsk mikrobiologi	Dok.id.: D00083
Norsk akkreditering/Norwegian Accreditation	Veiledning/Guidance

Data for intern kvalitetskontroll skal registreres på en slik måte at trender kommer til syne. Dette kan for eksempel omfatte grafiske presentasjoner på papir eller elektronisk. Laboratoriet skal i en fastsatt periode oppbevare registreringer fra opprinnelige observasjoner {4.12}, [6]. Dette gjelder også alle registreringer fra intern kvalitetskontroll. Laboratoriet skal ha et system for protokollføring, signering av beslutninger og tiltak ved avvik i forbindelse med kvalitetskontroll.

Ekstern kvalitetskontroll {5.6.4}

Ekstern kvalitetskontroll av analysene kan skje på følgende måte i prioritert rekkefølge:

- 1) Deltagelse i uavhengige program for SLP innebærer at man regelmessig får tilsendt prøvemateriale med ukjent innhold. Eget analyseresultat sammenlignes med en sammenstilling av andre laboratoriers resultater, eventuelt med opplysninger om kjente eller tillagte verdier, agens, resistensmønster etc. Faglige vurderinger og kommentarer kan også inngå.
- 2) Sammenligning mellom laboratorier hvor flere analyseresultater fra ett laboratorium blir sammenlignet med tilsvarende resultater fra et eller flere andre laboratorier. Dette vil for eksempel være aktuelt på analyseområder der det er behov for egenproduserte driftskontroller, der det ikke finnes noe uavhengig program for SLP og ved validering av egne analysemetoder.
- 3) Utveksling av enkeltprøver mellom laboratorier for å gi støtte til, supplere eller verifisere egne analyseresultater. Bruk av referanselaboratorier i den pasientrettede diagnostikken fungerer etter dette prinsippet. Brukt i slik ad-hoc sammenheng anses dette ikke som et middel til løpende ekstern kvalitetskontroll av analyser.

Kvalitetssystemet skal ha en beskrivelse av laboratoriets deltagelse i ekstern kvalitetskontroll. Det inkluderer ansvar og myndighet hos involvert personell, planlegging og valg av program, organisering av det praktiske arbeidet, håndtering av resultatrapporter, tiltak ved avvik og eventuelle andre endringer som følger av rapporten.

Siden det innenfor medisinsk mikrobiologi mangler standardmetoder og det i begrenset omfang finnes sertifiserte referansematerialer, blir det desto viktigere at kvaliteten sikres gjennom eksterne kvalitetskontrollrutiner.

Der det er mulig og hensiktsmessig skal laboratoriet delta i program for SLP, nasjonalt eller internasjonalt, i et omfang som dekker hele analyserepertoaret [2]. De organisasjonene laboratoriet velger å benytte for ekstern kvalitetskontroll bør teknisk sett operere i samsvar med NS-EN ISO/IEC 17043 "Samsvarsvurdering – Generelle krav til kvalifikasjonsprøving" [3], og helst være akkrediterte som SLP arrangører. Oversikt over SLP arrangører finnes tilgjengelig i databaser som for eksempel EPTIS (www.eptis.bam.de).

Dersom det mangler uavhengige program for SLP (prioritet1), eller dersom slike program gir liten informasjon om laboratoriets ytelse for den aktuelle analyse, må man vurdere neste alternativ (prioritet 2). Hvis det finnes et tilbud (prioritet 1) og man velger ikke å benytte dette, må det begrunnes spesielt. Det bør også vurderes jevnlig om situasjonen kan endre seg slik at deltagelse kan bli aktuelt. Sammenligning mellom laboratorier (prioritet 2) må

NA Dok. nr. 48b: Medisinsk mikrobiologi	Dok.id.: D00083
Norsk akkreditering/Norwegian Accreditation	Veiledning/Guidance

også foregå etter beskrevne retningslinjer med hensyn til hvilke laboratorier og metoder som er involvert, prøvemateriale, intervall, presentasjon etc. Verdien i sammenligning mellom laboratorier forsterkes ved at man har mulighet til å benytte pasientprøver som kan representere en stor variasjon innen parameterens type, konsentrasjon og mengde, type agens og sykdomsgrupper. Sammenligning mellom laboratorier er også aktuelt i forbindelse med validering av en ny metode, spørsmål eller problem knyttet til en eksisterende metode, og ved etablering av egenproduserte kontroller.

For utveksling og sammenligning av enkeltprøver i samarbeid med referanselaboratorier (prioritet 3) er det viktig å presisere at dette ikke uten videre er å anse som en fullverdig ekstern kvalitetskontroll for en analyse. Denne form for kontroll vil gi en antydning om analysekvaliteten og være et supplement til andre kontroller. Den må derfor ikke brukes alene som kvalitetskontroll. Dersom behovet tilsier at det er nødvendig å benytte slik utveksling som en del av kvalitetsovervåkingen, må det skje i planlagte former der resultatene protokollføres.

Gjennomgang av resultater fra ekstern kvalitetskontroll i medisinsk mikrobiologi kan gi signaler om det er problemer med en analyse. Det kan også gi laboratoriets personell en mulighet til å påvise årsaken til problemet slik at det kan rettes opp, og sette inn tiltak for å forhindre at det oppstår på nytt. Derfor er det et krav at laboratoriet beskriver og vurderer sine egne prestasjoner oppnådd ved deltagelse i ekstern kvalitetskontroll. En slik beskrivelse bør ta utgangspunkt i de rapporter arrangøren utgir som oppsummerer de samlede resultater. Enkelte arrangører av ekstern kvalitetskontroll benytter prøver med tillagte verdier, akseptgrenser eller akseptable funn som grunnlag for tolkninger og kommentarer som fremkommer i resultatrapporten. Disse kan laboratoriet velge å godta eller eventuelt basere vurderingene på egne dokumenterte grenser.

Det vil være en annen form for vurdering knyttet til resultater for påvisning av agens enn for mengdebestemmelse av en parameter. I alle tilfeller er det viktig at man aktivt tar stilling til sine resultater og dokumenterer at man har gjort dette.

Når resultatrapporten foreligger, skal gjennomgåelsen av den inkludere alle som er involvert i utførelse og rapportering av de aktuelle analysene. Ved avvik må laboratoriet foreta og beskrive årsaksanalyse med eventuelle korrigerende tiltak og dokumentere dette med en avviks- eller evalueringsrapport. Vurderingen bør gjøres av eller i samråd med de(n) som er involvert i det aktuelle analysearbeidet.

Sentrale faktorer i vurderingen er:

- SLP-materialets sammensetning og beskaffenhet, samt angitt holdbarhet i forhold til forsendelse, oppbevaring og analysedato.
- Ved kvalitative og evt. kvantitative undersøkelser vil vurderingen måtte baseres på hvilke *beslutningsgrenser* og hvilken analytisk sensitivitet og spesifisitet som gjelder for metoden som er brukt.
- Kommentarer og tolkninger i resultatrapporten.
- SLP-materialets målenivå for den aktuelle komponenten og metodens analytiske variasjon i dette området. Det er viktig å vurdere om for eksempel SLP-resultatet

NA Dok. nr. 48b: Medisinsk mikrobiologi	Dok.id.: D00083
Norsk akkreditering/Norwegian Accreditation	Veiledning/Guidance

representerer et rent teknisk analytisk problem (grenseverdi og "cut-off" problematikk) og om dette i så fall har betydning for vurderingen av den kliniske utsagnskraft resultatet har. Det kan også være aktuelt med en vurdering av kliniske aspekter ved at de ulike enkeltanalyser inngår i en samlet vurdering av alle analyseresultater.

- Hvorvidt avvik representerer en trend eller om det knytter seg til et enkeltresultat.
- Overvåkingsdata i samme periode, for eksempel data fra intern kvalitetskontroll.
- Løpende vurdering om problemstillinger fra arrangør er aktuelle og dekkende for laboratoriet.

3.5.3 Måleusikkerhet {5.6.2}

Måleusikkerheten er den naturlige variasjonen i resultatene når en følger de kvalitetsrutiner som er etablert. Kilder til måleusikkerhet i daglig drift kan være:

- subjektiv vurdering og tolkning av funn
- personalets kompetanse
- prøvematerialets beskaffenhet og representativitet
- ufullstendig klinisk informasjon
- kvalitet på kjemikalier og lignende

Analyseprosedyrer innen medisinsk mikrobiologi dekker både kvalitative, semi-kvantitative og kvantitative analyser. Det vil ikke være relevant å kreve tallfesting av *måleusikkerheten* for kvalitative og enkelte av de semi-kvantitative analysene. For slike analyser skal usikkerhetskomponenter identifiseres, og hvert bidrags betydning for den totale måleusikkerheten (vekting) må vurderes slik at laboratoriet danner seg et bilde av hva som er svakheten i hver enkelt analyseprosedyre. For kvantitative analyseprosedyrer vil det være relevant å estimere måleusikkerheten knyttet til analyseresultatet.

Total måleusikkerhet utgjør summen av usikkerhetene for hvert av elementene i måleprosessen, som for eksempel usikkerhet knyttet til forbehandling av prøven, selve arbeidsprosedyren, den *tillagte verdi* for kontroller og til eventuell etablering av standardkurve. Ofte anbefales beregning av måleusikkerheten ut fra usikkerheten i alle enkeltelementene (usikkerhetsbudsjetter). Dette kan være vanskelig i medisinsk mikrobiologi fordi man ikke nødvendigvis kjenner alle elementene og/eller mangler nøyaktig estimat av usikkerheten for hvert element. Ved bruk av usikkerhetsbudsjetter i medisinsk mikrobiologi er det en fare for at laboratoriet underestimerer sin egen måleusikkerhet. Innen medisinsk mikrobiologi bør måleusikkerheten derfor bestemmes ut fra repeterbarhets- og reproducerbarhets-undersøkelser. I tillegg til analytisk måleusikkerhet foreligger det ofte i medisinsk mikrobiologi betydelig usikkerhet knyttet til preanalytiske forhold som prøvetaking, prøvebehandling, oppbevaring og transport. Som et minimum skal 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, [7].

3.7 Postanalytiske prosedyrer {5.7}

NA Dok. nr. 48b: Medisinsk mikrobiologi	Dok.id.: D00083
Norsk akkreditering/Norwegian Accreditation	Veiledning/Guidance

Laboratoriet må beskrive ansvarsforhold mellom medisinsk faglig personell og teknisk personell når det gjelder frigivelse av analysesvar. Dette inkluderer vurdering og fortolkning av resultatene. Se (pkt 3.8) for nærmere informasjon.

En kombinasjon av klinisk bilde og funn av mikroorganismer utgjør oftest grunnlaget for infeksjonsdiagnostikken. Når laboratoriet skal vurdere klinisk signifikans av et funn, er det viktig at rekvisisjonen inneholder opplysninger om den kliniske problemstillingen, om prøvetakingssted og eventuell antibiotikabehandling. Fortolkning av serologiske analyser krever på samme måte kliniske opplysninger om symptomer og tegn, varighet av sykdommen og om eventuell vaksinasjon. Om nødvendig skal laboratoriet innhente tilleggsopplysninger eller diskutere klinisk tilstand og analyseresultater direkte med oppdragsgiver. Det er viktig å sikre best mulig kvalitet på det analysearbeid som utføres og de fortolkninger som knyttes til resultatet.

For lagring av prøvemateriale henvises det til lover og forskrifter, blant annet biobankloven og offentlighetsloven.

3.8 Rapportering av resultater {5.8}

3.8.1 Kompetanse og bemyndigelse

Alle typer prøvesvar skal godkjennes av autorisert personell før svarene sendes til rekvirenten. Autorisert personell er i denne sammenheng leger med spesialisitet i medisinsk mikrobiologi og annet personell som er godkjent etter interne faglige kriterier. Dette gjelder for eksempel assistentleger under spesialisering og bioingeniører. I slike tilfeller må den legen som har det medisinskfaglige ansvaret for laboratoriet avgjøre hvilke typer medisinske utsagn dette gjelder og fastsette kriteriene for den kompetansen som kreves.

Dette må sees i lys av norsk lovgivning. I Lov om helsepersonell m.v. (helsepersonelloven) av 2. juli 1999, § 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."

3.8.2 Analyserapporten

Analyserapporten skal omfatte all den informasjon som rekvirenten har bedt om, og som er nødvendig for å fortolke resultatene fra analysene. Det er viktig at rapporten er i et format som er lettfattelig for brukerne. Hva som skal formidles og hvordan dette skal gjøres må utformes i nært samarbeid med brukerne.

Medisinske vurderinger

Medisinske utsagn kan blant annet være kommentarer som i en eller annen form uttrykker en grad av sannsynlighet for at resultatet eller funnet taler for en klinisk tilstand eller støtter en diagnose. Det kan også være anbefalinger om videre utredning eller anbefaling av behandling på grunnlag av resultatene.

NA Dok. nr. 48b: Medisinsk mikrobiologi	Dok.id.: D00083
Norsk akkreditering/Norwegian Accreditation	Veiledning/Guidance

I medisinsk mikrobiologi bygger medisinske utsagn ofte på dokumentasjon og retningslinjer gitt i internasjonale manualer og lærebøker, og i nasjonale strategidokumenter. Utsagnet kan gjelde vanlige eller uvanlige funn i relasjon til mulig infeksjonssykdom, funn som endrer sannsynligheten for en klinisk tilstand, eller liste over vanlige kliniske tilstander "forenlig med" pasientens funn. I mange tilfeller vil det kunne benyttes standardkommentarer knyttet til vanlige funn. Det oppfordres til å utnytte denne mulighet for standardisering av svarkommentarer. Gode litteraturreferanser kan med fordel inkluderes, og i noen tilfeller kan det være nødvendig å beskrive mer detaljert grunnlaget for spesielle vurderinger, som for eksempel dersom laboratoriet benytter formuleringen "normalflora".

Prøver fra områder normalt uten mikroorganismer

Om prøven er tatt fra et område eller fra kroppsvæsker der det normalt ikke forekommer mikroorganismer, må alle funn vurderes som signifikante for infeksjonsdiagnostikken, men det må også vurderes om funnet kan utgjøre en kontaminasjon fra prøvetaking, transport eller under selve analysen. Oppdragsgiveren må ha denne informasjonen i tillegg til hva slags mikroorganisme(r) som er påvist, og den medisinske betydningen av funnet.

Prøver fra områder med normalflora

Når prøven er tatt fra et område på eller i kroppen der det normalt forekommer mikroorganismer, må resultatet av analysen bedømmes ut fra denne såkalte normalfloraen. Begrepet normalflora er vidt, ikke veldefinert og er knyttet til lokalisasjonen på kroppen. Et vurdert avvik fra normalflora behøver ikke bety infeksjon. For eksempel kan mikroorganismer som i liten mengde betraktes som en del av normalfloraen, være årsak til sykdom eller symptom når de finnes i relativt større mengder og forholdet mellom mikroorganismene er forandret eller man finner en renkultur. Når laboratoriet angir svaret som "vekst av normalflora" skal det finnes beskrevet hva laboratoriet mener med de ulike normalflora-begrepene.

En annen type undersøkelse fra områder der det normalt forekommer mikroorganismer, kan være "åpen", det vil si at man leter etter om en ukjent mikroorganisme er årsak til pasientens symptom eller infeksjonssykdom. Funn av mikroorganismer som sjelden forekommer som kontaminasjon eller som er strikt patogene og derfor ikke forekommer i normalfloraen, må skilles fra funn der signifikansen er usikker.

For alle prøver må rekvirent ha tilgang til informasjon om hvordan laboratoriet fortolker og rapporterer normalflora, blandingskulturer og funn av klart patogene mikrober.

3.8.3 Forenklet rapportering

ISO 15189 omtaler ikke forenklet rapportering. I Norge har enkelte det medisinske miljøet uttrykt bekymring over at analysesvar inneholder mye informasjon som ikke lite relevant for fastsettelse av diagnose eller behandling av pasient. Dette kan oppfattes som støy og medføre at viktig informasjon blir vanskelig tilgjengelig for klinisk personell.

Norsk Akkreditering aksepterer at medisinske laboratorier benytter forenklet rapportering. Dette betyr at medisinske laboratorier kan presentere enkelte kravelementer i ISO 15189 andre steder enn i svarbrevet. Laboratoriet kan gjøre informasjonen kjent for klinisk

NA Dok. nr. 48b: Medisinsk mikrobiologi	Dok.id.: D00083
Norsk akkreditering/Norwegian Accreditation	Veiledning/Guidance

personell på ulike måter, for eksempel gjennom rundskriv, håndbøker, eller elektronisk via intra- og internett. Dersom forenklet rapportering benyttes skal laboratoriet forsikre seg om at brukerne vet hvor utelatte tileggsopplysninger er beskrevet. Dette kan for eksempel gjennomføres ved å vise til relevant web-adresse i analysesvaret.

Når forenklet rapportering benyttes skal dette tydelig fremgå av kvalitetssystemet.

4. Fleksibel akkreditering

På grunn av behovet hyppige metode endringer i medisinske laboratorier ser Norsk Akkreditering det som naturlig at disse har fleksible akkrediteringer. Fleksibel akkreditering betyr at laboratoriet gis mulighet til å gjøre endringer i akkrediteringsomfanget innenfor akkrediteringsbetingelsene uten at NA involveres før endringen gjennomføres. Endringen kan være permanent eller gjelde for et enkelt oppdrag. En slik fleksibilitet forutsetter en tett og god kommunikasjon mellom laboratoriet og NA, og at prøvingslaboratoriet tilfredsstillere kravene i NA Dok 50 "Fleksibelt akkrediteringsomfang for prøvingslaboratorier" [8].

Fleksibiliteten kan innvilges for objekt, parameter og referansestandard.

Det kan søkes om fleksibel akkreditering fra og med første oppfølgingsbesøk.

5. Inndeling av akkrediteringsomfanget i medisinsk mikrobiologi

Norsk Akkreditering har definert Medisinsk mikrobiologi som akkrediteringsområde M16.

Området deles inn i følgende fagfelt:

- M1610 Bakteriologi
- M1620 Mykologi
- M1630 Mykobakteriologi
- M1640 Virologi
- M1650 Parasittologi
- M1660 Infeksjonsserologi

NA Dok. nr. 48b: Medisinsk mikrobiologi	Dok.id.: D00083
Norsk akkreditering/Norwegian Accreditation	Veiledning/Guidance

6. Referanser

1. EA-4/10:2002 (tidligere EAL-G18, 1996). Accreditation for Microbiological Laboratories. European cooperation for Accreditation (EA).
2. ILAC-G13:2000. Guidelines for the Requirements for the Competence of Providers of Proficiency Testing Schemes.
3. NS-EN ISO/IEC 17043:2010. Samsvarsvurdering - Generelle krav til kvalifikasjonsprøving (ISO/CASCO 17043:2010). Standard Norge, Oslo.
4. NA Dok 9. Veiledning til akkrediteringsvilkår for laboratorier (ved bruk av NS-EN ISO/IEC 17025). Norsk Akkreditering, Kjeller. Gjeldende versjon.
5. NA Dok 26a. Krav til kalibrering og kontroll av vekter for akkrediterte laboratorier. Norsk Akkreditering, Kjeller. Gjeldende versjon.
6. NA Dok 26b. Krav til kalibrering og kontroll av termometre for akkrediterte laboratorier. Norsk Akkreditering, Kjeller. Gjeldende versjon.
7. NA Dok 48a. Klinisk kjemi. Norsk Akkreditering. Gjeldende versjoner.
8. NA Dok 50. Fleksibelt akkrediteringsomfang for prøvingslaboratorier. Norsk Akkreditering. Gjeldende versjon.
9. Sewell DL. Quality Control. In.: Clinical Microbiology Procedures Handbook, vol. 2. HD, Isenberg, 1992, 13.2.1-25.
10. Sundfjord A, Høiby EA, Digranes A, Harthug S, Bjark P, Svarva PL, Steinbakk M, Kvalitetskontroll (KK) av resistensbestemmelse for aerobe hurtigvoksende bakterier med agardiffusjon. Arbeidsgruppe for antibiotikaspørsmål (AFA), 2001.
11. Taylor RN. Quality Control in Immunserology. In: Manual of Clinical Immunology, 3th. NR Rose, H Friedman, JH Fahey, 1986, 951-6.
12. Thoresen TS. Mål for Sentraltendens og Spredning, Gaussfordeling. In: Statistikk for laboratoriet, 5th ed. T Steiro Thoresen, Høgskolen i Tromsø, 2000, 18-34.
13. FOR 2005-12-15 nr 1690: Forskrift om medisinsk utstyr / Direktiv 98/79/EF om medisinsk utstyr til in vitro-diagnostikk (IVD-direktivet)

NA Dok. nr. 48b: Medisinsk mikrobiologi	Dok.id.: D00083
Norsk akkreditering/Norwegian Accreditation	Veiledning/Guidance

VEDLEGG 1, Begreper og definisjoner

Definisjoner er angitt i kursiv. Oversettelse av definisjonene, kommentarene og synonymene er komitéens ansvar. Referanser knyttet til begreper og definisjoner finnes på slutten av vedlegget.

arbeidskultur (eng. working culture, working stock)

Subkultur av mikroorganismer avledet fra en referansekultur [2].

Kommentar: Synonymt med kontrollstamme.

beslutningskriterium, beslutningsgrense

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

Kommentar: Lokalisering av beslutningsgrensen i forhold til de gruppene av resultater som skal atskilles, bestemmer kriteriets diagnostiske sensitivitet og spesifisitet.

deteksjonsgrense

Laveste måleresultat med en gitt måleprosedyre som kan godtas på et gitt konfidensnivå som forskjellig fra målemengden som oppnås på en 0-prøve (eng. limit of determination) [2].

Kommentar: Der det ikke er mulig å definere et slikt konfidensnivå kan deteksjonsgrensen defineres som laveste måleresultat med en gitt måleprosedyre som kan godtas som forskjellig fra målemengden som oppnås på en 0-prøve (eng. limit of detection) [2].

ekstern kvalitetskontroll

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

Kommentar: SLP er en form for ekstern kvalitetskontroll.

interferens (eng. interference)

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

Eksempel: Ulike substanser som hemmer polymerasekjedereaksjonen (PCR).

intern kvalitetskontroll (eng. internal quality control)

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

Kommentar: Begrepet intern kvalitetskontroll omfatter et program for kvalitetskontroll innen laboratoriet. Intern kvalitetskontroll er synonymt med kvalitetsstyring.

kalibrering (eng. calibration)

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 [3].

konfidensintervall (eng. confidence interval)

NA Dok. nr. 48b: Medisinsk mikrobiologi	Dok.id.: D00083
Norsk akkreditering/Norwegian Accreditation	Veiledning/Guidance

Intervall der man med en gitt sannsynlighet kan angi at resultater av en måling vil komme.

konsensus (eng. consensus)

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 [9].

Kommentar: Konsensus innebærer ikke nødvendigvis enstemmighet.

kontrollmateriale

Materiale som benyttes til intern eller ekstern kvalitetskontroll, og måles i overensstemmelse med samme eller deler av samme måleprosedyre som brukes for ukjente prøver, for å overvåke analytisk yteevne [4].

linearitet (eng. linearity)

Den del av en metodes måleområde der det er en lineær sammenheng mellom måleresultater (x) og standard (y), slik at sammenhengen kan angis på formen $y = ax + b$ der a og b er konstanter.

Kommentar: For en metode vil (tilnærmet) linearitet oftest foreligge bare for en del av måleområdet.

matriks (eng. matrix)

Alle deler av et prøvemateriale unntatt det som skal måles [8].

måleresultat (eng. result of a measurement)

Verdi, bestemt gjennom måling, som tillegges målestørrelsen [3].

målestørrelse (eng. measurand)

Spesifisert størrelse som skal måles [3].

Kommentar: Vil innen medisinsk mikrobiologi oppfattes som synonymt med måleenhet.

Eksempler: Antall bakterier/ml urin, antistofftiter.

måleusikkerhet (eng. uncertainty of measurement)

Et estimat som karakteriserer spredningen av verdier som inneholder den sanne verdi av målestørrelsen [3].

oppdragsgiver (eng. client)

Bruker av laboratoriets tjenester.

Kommentar: Innen medisinsk mikrobiologi er oppdragsgiver vanligvis det samme som rekvirent.

NA Dok. nr. 48b: Medisinsk mikrobiologi	Dok.id.: D00083
Norsk akkreditering/Norwegian Accreditation	Veiledning/Guidance

presisjon (eng. precision)

Overensstemmelse mellom uavhengige måleresultater oppnådd med en måleprosedyre under spesifiserte betingelser [5].

Kommentar: Presisjonen måles i form av variasjonskoeffisienten.

prøving (eng. testing)

Analyse, test.

Eksempler: Påvisning av bakterier i en blodkultur. Påvisning av antistoff mot HIV.

referansekultur (eng. reference culture)

Kultur av mikroorganismer fra en anerkjent stammebank [2].

Kommentar: Ved 1. gangs utsæd av en referansestamme oppnås en referansekultur. Ved videre subkultivering av referansekulturen oppnås en arbeidskultur.

referansemateriale (eng. reference material)

Et materiale 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 [6].

referansemetode

En faglig akseptert metode som klart og entydig beskriver de nødvendige betingelser for målinger hvor resultatet har vist en nøyaktighet og presisjon som samsvarer med tilsiktet bruk.

referansestamme (eng. reference strain)

Mikroorganisme fra en anerkjent stammebank.

Kommentar: Det som kjøpes inn fra en stammebank er en referansestamme. Ved 1. gangs utsæd av stammen oppnås en referansekultur.

referansestandard (eng. reference standard)

En standard, vanligvis av høyeste metrologiske kvalitet tilgjengelig på et gitt sted eller i en gitt organisasjon, fra hvilke målinger utført der er avledet [3].

repeterbarhet (eng. repeatability)

Overensstemmelse mellom resultatene av påfølgende målinger av samme målestørrelse utført under samme målebetingelser [3].

reproduserbarhet (eng. reproducibility)

Overensstemmelse mellom resultatene av påfølgende målinger av samme målestørrelse utført under endrete målebetingelser [3].

riktighet (eng. trueness)

Grad av overensstemmelse mellom gjennomsnittsverdi oppnådd fra en stor serie måleresultater og en sann verdi [7].

Kommentar: Aktuelt ved kvantitative målinger. Riktighet er ikke det samme som nøyaktighet (en enkeltmålings avstand fra sann verdi).

NA Dok. nr. 48b: Medisinsk mikrobiologi	Dok.id.: D00083
Norsk akkreditering/Norwegian Accreditation	Veiledning/Guidance

robusthet (eng. robustness eller ruggedness)

En metodes evne til å motstå påvirkning fra ytre forhold.

Kommentar: En metodes robusthet kan vurderes ved bevisst å innføre små endringer i og rundt metoden for å se hva slags konsekvenser det gir.

sammenlignende laboratorieprøving (SLP) (eng. proficiency testing)

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

Kommentar: Se også "ekstern kvalitetskontroll".

sann verdi (eng. true value)

Verdi konsistent med definisjonen av en gitt spesifisert størrelse [3].

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

sensitivitet, analytisk

Den andel av sanne positive prøver som identifiseres som positive av en test [1].

sensitivitet, diagnostisk

Den andel av pasienter med en bestemt tilstand, som gir positivt resultat.

sertifisert referansemateriale (eng. certified reference material)

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 på et angitt konfidensnivå [3].

SLP

Kommentar: Se "sammenlignende laboratorieprøving".

spesifisitet, analytisk

Den andel av sanne negative prøver som identifiseres som negative av en test [1].

spesifisitet, diagnostisk

Den andel av pasienter uten en bestemt tilstand, som gir negativt resultat.

sporbarhet (eng. traceability)

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 [3].

NA Dok. nr. 48b: Medisinsk mikrobiologi	Dok.id.: D00083
Norsk akkreditering/Norwegian Accreditation	Veiledning/Guidance

standardavvik (SD)

Standardavviket er et mål for spredningen rundt middelveien (gjennomsnittet) i en samling av flere resultater.

Kommentar: Matematisk uttrykt er standardavviket kvadratroten av variansen.

$$SD = \sqrt{\frac{1}{n-1} \sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2}$$

SD = standardavvik, x_i = enkeltresultatens verdi, \bar{x} = resultatens middelvei, n = antall målinger.

standardmetode

Offisiell metode utgitt av et anerkjent organ og som normalt er tilfredsstillende validert.

systematisk feil

Middelvei av et stort antall av gjentatte målinger av samme målestørrelse målt under repeterbarhetsbetingelser, minus den sanne verdi av målestørrelsen [3].

Kommentar: Eksempler på systematiske feil er mangler ved metoden, manglende analyseerfaring, instrumentfeil og feil ved kjemikaler eller standardløsninger.

tilfeldig feil

Resultatet av en måling minus middelveien som ville være resultatet av et uendelig antall målinger av samme målestørrelse utført under repeterbarhetsbetingelser [3].

Kommentar: Tilfeldig feil er ofte reflektert i uforutsigbare svingninger som forekommer ved bruk av en metode.

tillagt verdi

Beste estimat av målestørrelsen for et referansemateriale [7].

Kommentar: Synonyme betegnelser er oppgitt verdi, målverdi eller fasitverdi.

validering (eng. validation)

Bekreftelse fra en undersøkelse og fremskaffing av objektive bevis på at de spesielle kravene for en bestemt tiltenkt anvendelse tilfredsstilles [8].

variasjonskoeffisient (CV)

Et mål for spredningen av måleresultatene ved å beregne hvor stor prosent av middelveien standardavviket utgjør.

Kommentar: Synonymt med relativt standard avvik.

$$CV = \frac{SD}{\bar{x}} \times 100$$

SD = standardavvik, \bar{x} = resultatens middelvei

verifikasjon av overensstemmelse

NA Dok. nr. 48b: Medisinsk mikrobiologi	Dok.id.: D00083
Norsk akkreditering/Norwegian Accreditation	Veiledning/Guidance

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

Referanser til begreper og definisjoner

1. Altman DG. Practical Statistics for Medical Research. Chapman and Hall. 1991.
2. EA-4/10:2002 (tidligere EAL-G18, 1996). Accreditation for Microbiological Laboratories. European cooperation for Accreditation (EA).
3. International Vocabulary of Basic and General Terms in Metrology (VIM), 2. edition. ISO, 1993.
4. ISO/REMCO/N271. Final version.
5. ISO 3534-1 Statistics – Vocabulary and symbols. Part 1: Probability and general statistical terms. 1993.
6. ISO Guide 30, 2. edition. Terms and definitions used in connection with reference materials. 1992.
7. NA Dok 48a. Klinisk kjemi. Norsk Akkreditering, Kjeller 2001.
8. NS-EN ISO/IEC 17025:2005 Generelle krav til prøvings- og kalibreringslaboratoriers kompetanse. Norsk Standard, Oslo.
9. NS-EN 45020. General terms and their definitions concerning standardization and related activities, 2. utg., 1994.

Kryssreferanser

NA Dok. nr. 48b: Medisinsk mikrobiologi	Dok.id.: D00083
Norsk akkreditering/Norwegian Accreditation	Veiledning/Guidance

Eksterne referanser