

PROJEKTRAPPORT

Fortsatt kvalitetssäkring av provanalys inom FBD

ABSTRACT

Forum for Biopreparedness Diagnostics (FBD) is a collaborative effort between four Swedish governmental institutes, National Food Agency, National Veterinary Institute, Swedish Institute for Communicable Disease Control and the Swedish Defence Research Agency. One of the main goals of this collaboration is harmonisation of methods and equipment between the participating authorities to increase the level of biopreparedness in Sweden.

This project started in 2011 and aimed to implement a manual for quality assurance (QA) including a number of appendices. At an initial review it was found that these documents described a QA-system that was too extensive to be suitable for the activities in FBD and therefore it was decided to further revise them before implementation. Focus was the chain of analysis and harmonisation of the already existing QA-routines at the different authorities. The result was a revised QA-manual and eight QA-documents that will contribute to the overall aim of reliable and comparable results irrespective of which authority that performs the analysis. To assure that all participants in FBD can access the valid version of the documents, a QA-page for publishing of these has been created at the internal homepage.

A proficiency test was also arranged and performed within this project. The results were overall compatible, and can be used as comparison at future PT's after implementation of the QA-documents.

Titel:	Fortsatt kvalitetssäkring av provanalys inom FBD Publ.nr. MSB575 ISBN: 978-91-7383-355-4
Projektid:	Januari 2011- december 2012
Projektgrupp:	Caroline Kaipe SLV, Talar Boskani SMI, Jonas Lundström SMI (från april 2012), Malin Granberg FOI (2012), Marie Karlsson SVA (från augusti 2012), Markus Klint SVA (januari-maj 2012), Maria Widfeldt SMI (2011-mars 2012), Leigh Dini (2011), Per Wikström FOI (2011), Sara Ehrs SVA (till september 2011)
Projektledare:	Caroline Kaipe SLV (från april 2012), Maria Widfeldt SMI (2011-mars 2012)
Kontaktperson i FBDs styrgrupp:	Andreas Bråve (2011-aug 2012), Viveca Bäverud och Ida Andersson (från september 2012)
Styrgrupp:	Andreas Bråve ordf. till aug. (SMI), Caroline Schönning (SMI), Ida Andersson, ordf. från sept. (SMI), Mats Forsman (FOI), Mona Byström (FOI), Hans Lindmark (Livsmedelsverket), Mats Johansson (Livsmedelsverket), Annelie Lundin Zumpe (Livsmedelsverket), Rickard Knutsson (SVA), Viveca Bäverud (SVA)
Finansiering:	Projektet har finansierats genom tilldelning av MSB anslag 2:4 Krisberedskap
Layout:	Tecknarn i Roslagen
Tryck:	Davidsons Tryckeri

INNEHÅLL

1. Bakgrund	5
2. Syfte och mål	5
3. Genomförda aktiviteter	5
3.1 2011	5
3.2 Kvalitetsdokument	5
3.2.1 Kvalitetsmanual	5
3.2.2 Valideringsprotokoll kvalitativ realtids-PCR	6
3.2.3 Övriga kvalitetsdokument	6
3.2.4 Kvalitetssida på wikin	7
3.3 Ringtest	7
3.4 Kvalitetskurs	7
4. Resultat och diskussion	8
4.1. 2011	8
4.2. Kvalitetsdokument	8
4.2.1 Kvalitetsmanual	9
4.2.2 Valideringsprotokoll kvalitativ realtids-PCR	9
4.2.3 Övriga kvalitetsdokument	9
4.2.4 Uppdatering och versionshantering	9
4.3. Ringtest	9
5. Slutsatser	10
6. Förslag på fortsatt verksamhet	10
6.1. Validering	10
6.2 Ringtest	11
6.2 Utvärdering	11
7. Referenser	11
8. Bilagor	11
Bilaga 1: Årsrapport 2011	12
Bilaga 2: Kvalitetsmanual FBD 001-1	17
Bilaga 3: Resultat ringtest	26



SAMMANFATTNING

Forum för beredskapsdiagnostik (FBD) är ett samarbete mellan fyra svenska myndigheter, Livsmedelsverket, Statens veterinärmedicinska anstalt (SVA), Smittskyddsinstitutet (SMI) och Totalförsvarets forskningsinstitut (FOI). Ett av forumets huvudmål är harmonisering av metoder och utrustning mellan de deltagande myndigheterna för att öka beredskapen i Sverige inför en eventuell B-händelse. Vid en avsiktlig eller naturlig spridning av riskklass 3 bakterier och relevanta virus är en fungerande krisberedskap, med avseende på medicinska motåtgärder och dekontaminationsförfaranden, beroende av snabba preliminära laboratorieresultat. Till skillnad från odlingsdiagnostik, som ofta ses som en gyllene standard, erbjuder molekylär diagnostik metoder som snabbare kan analysera en större mängd prover med frågeställning om riskklass 3 bakterier eller virus.

Projektet påbörjades 2011 med uppdraget att implementera en kvalitetsmanual med tillhörande bilagor som tagits fram i ett kvalitetsprojekt inom FBD under 2010. Efter inledande granskning av materialet togs, i samförstånd med styrgruppen, beslutet att revidera dessa dokument innan implementering då de beskrev ett alltför omfattande system som inte var tillämpligt för FBD:s verksamhet. Med fokus på kvalitetssäkring av analyskedjan och harmonisering av myndigheternas befintliga kvalitetsarbete reviderades dokumenten. Resultatet blev en kvalitetsmanual med beskrivning av FBD:s arbetssätt och organisation samt önskad nivå för kvalitetsrutiner kopplade till analyskedjan. Utöver manualen färdigställdes också åtta stycken kvalitetsdokument som huvudsakligen utgörs av instruktioner/SOP:ar. Dessa beskriver arbetet för moment i analyskedjan där det krävts gemensamma rutiner för att minimera risken för ej jämförbara resultat. Genom att skapa en kvalitetssida på wikin så finns också en plattform för versionshantering av kvalitetsdokumenten och här kommer alla FBD-deltagare att kunna nå gällande version.

Ett ringtest utfördes också inom ramen för projektet, med överlag överensstämmande resultat. Detta resultat kan användas som jämförelse vid kommande ringtest efter implementering av kvalitetsdokumenten.

1. BAKGRUND

För att öka förmågan att hantera en allvarlig B-händelse krävs tillförlitliga och jämförbara analysmetoder inom FBD så att säkerhetslaboratorierna kan stödja varandra. Detta uppnås genom att standardisera och harmonisera metoder, arbetssätt och utrustning. Här ingår kvalitetssäkring av analyskedjan som en viktig del för att minimera risken för variation och därmed ej tillförlitliga resultat. Under 2010 genomfördes därför projektet ”Kvalitetssäkring av provanalys i FBD” som syftade till att öka kvalitetssäkringen av FBD:s verksamhet. En omfattande kvalitetsmanual utarbetades som beskriver arbetssättet inom FBD (styrgrupp, projektgenomförande, ekonomi, hemsida etc.) samt även ambitioner kring kvalitetssäkring av organisationen i enlighet med ISO 9001. Till manualen presenterades också flera bilagor i form av dokument som syftade till att kvalitetssäkra analyskedjan från provutskick till provsvar mellan myndigheterna inom FBD. Arbetet genomfördes till största del internt inom projektgruppen och behovet av en vidare förankring och implementering inom hela FBD resulterade i detta projekt som påbörjades i januari 2011.

2. SYFTE OCH MÅL

Kvalitetssäkra och harmonisera analyskedjan i de tre säkerhetslaboratorierna inom FBD så att rapporterade analysresultat kan anses vara tillförlitliga och jämförbara vilket gör det möjligt för laboratorierna att bistå varandra vid kapacitetsbrist (i samband med en eventuell B-händelse). För PCR avses kvalitativ detektion.

3. GENOMFÖRDA AKTIVITETER

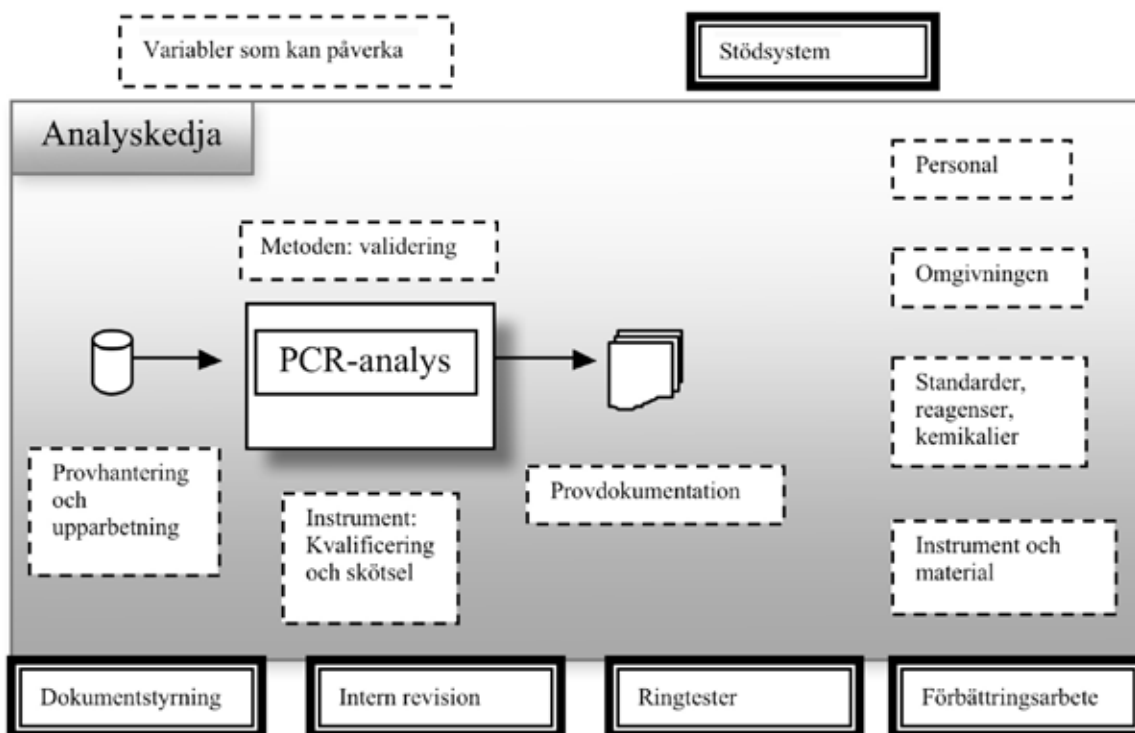
3.1 2011

I januari 2011 påbörjades detta projekt, då med titeln ”Implementering av gemensamt kvalitetssystem för diagnostik inom FBD” och uppdraget bestod i att implementera kvalitetssystemet som tagits fram 2010. Eftersom de flesta i gruppen var nya i FBD (inklusive projektledaren) så startade arbetet med att sätta sig in i det material som tagits fram året innan. Efter granskning av kvalitetsmanualen och dess bilagor, delvis med hjälp av en extern konsult, togs i samråd med styrgruppen beslutet att ändra fokus för FBD:s kvalitetsarbete och revidera manual och bilagor därefter. Nytt mål för arbetet blev kvalitetssäkring av analyskedjan med fokus på att harmonisera befintliga kvalitetssystem samt identifiera kritiska moment där gemensamma rutiner bör upprättas snarare än att implementera ett separat kvalitetssystem för FBD-arbetet på respektive myndighet. För mer detaljer kring arbetet 2011 se årsrapport (bilaga 1).

3.2 KVALITETSDOKUMENT

3.2.1 Kvalitetsmanual

Under 2011 utarbetades en ny form för manualen i samarbete med en extern konsult. Utgångspunkten var nedanstående figur (fig. 1) där de variabla delarna av analyskedjan omges av streckad ram medan heldragen ram visar aktiviteter och stödsystem som kan användas för att minimera dess variation.



Figur 1. Schematisk figur över analyskedjan som beskriver vilka variabler som kan påverka resultatet av analysen samt vilka aktiviteter och stödsystem som kan användas för att minimera risken för variation.

I september 2012 fanns ett första utkast av kvalitetsmanualen (FBD 001) i dess nya form och denna granskades av styrgruppen. Utifrån deras kommentarer genomfördes en del förtydliganden och ändringar innan de på nytt fick granska. Slutliga mindre revideringar genomfördes sedan i samarbete med SG-kontakter för att säkerställa förankring. Första version av manualen fastställdes i februari 2013.

3.2.2 Valideringsprotokoll kvalitativ realtids-PCR

Revidering av valideringsprotokollet (FBD 005) som togs fram 2010 påbörjades 2011 med utgångspunkt i de kommentarer och förbättringsförslag som kom fram vid granskning av extern konsult (TATAA Biocenter). Revideringsarbetet blev relativt omfattande och utfördes delvis i samarbete med internt projekt på SMI som också inkluderade framtagande av instruktion för validering av PCR-metoder. Utöver granskningen inom projektgruppen genomfördes en mer omfattande remissrunda av ett första utkast i september 2012. Protokollet gick då ut till styrgruppen samt deltagare inom RUB (resurslaboratorium för beredskapsdiagnostik). Samma utkast skickades också åter till samma externa konsult som anlitas året innan. Återkopplingen var positiv och mindre justeringar och ändringar genomfördes innan en första preliminär version fastställdes i december.

3.2.3 Övriga kvalitetsdokument

Under 2011 genomfördes revideringar för flera av de övriga kvalitetsdokument som initialt togs fram 2010. Dock återstod en del arbete även 2012. Förutom rent innehållsmässiga justeringar så handlade detta arbete framför allt om att skapa ett enhetligt utseende och liknande flöde i dessa dokument. Det genomfördes också ytterligare rensning bland dokumenten då en del inte var nödvändiga att behålla utifrån det ändrade fokuset för kvalitetsarbetet i FBD.

3.2.4 Kvalitetssida på wikin

Under 2012 skapades en kvalitetssida på wikin i syfte att skapa ett utrymme där alla kvalitetsdokument kan finnas tillgängliga. Vid projektets slut publicerades första version av de framtagna kvalitetsdokumenten, inklusive kvalitetsmanualen och valideringsprotokollet, på den nya kvalitetssidan.

3.3 RINGTEST

Inom ramen för kvalitetsprojektet genomfördes också ett ringtest under 2012. Bakgrunden till ringtestet var SMI:s deltagande i ringtest från QUANDHIP (Quality assurance exercises and networking on the detection of highly infectious pathogens) i mars-april 2012. Efter analys på SMI frystes proverna ned och användes sedan till ett ringtest inom FBD. Panelen som tagits fram på Robert Koch institutet i Tyskland bestod av tio stycken avkodade prover; fyra stycken i livsmedelsmatris (mjölk) och sex stycken i klinisk matris (fetalt kalvserum). Proven innehöll inaktiverade bakterier från riskklass 2 och 3 samt negativ kontroll. Inom FBD begränsades frågeställningen till riskklass 3 bakterier (se bilaga 3).

SMI fungerade som organisatör av testet och skickade ut proverna till de andra myndigheterna i juni. Proverna analyserades och svar rapporterades, en sammanställning av resultatet skickades sedan till deltagarna i augusti. Det samlades också in information om några av de parametrar som kan skilja i tillvägagångssätt mellan myndigheterna. Utifrån den insamlade informationen resonerades lite kring eventuella skillnader i resultat kontra tillvägagångssätt/protokoll. Resultatet och en kort diskussion kring skillnader redovisades muntligt vid slutpresentationen på FBD:s heldagsmöte i november 2012.

3.4 KVALITETSKURS

I syfte att höja kompetensen inom området kvalitetssäkring deltog en representant från varje myndighet i en utbildning med titeln "Ny som kvalitetschef -ansvarig, -samordnare" som anordnades av STF ingenjörsutbildning i Stockholm i november 2012.

4. RESULTAT OCH DISKUSSION

4.1 2011

Under 2011 förändrades målen med projektet vilket bl.a. illustreras av titeländringen. En ny form för kvalitetsmanual samt en grund för ett valideringsprotokoll togs fram, delvis med hjälp av externa experter på respektive område. För detaljer kring resultaten 2011 hänvisas till årsrapporten (bilaga 1).

4.2 KVALITETSDOKUMENT

Arbetet med revidering av kvalitetsmanual och bilagor från 2010 har resulterat i 9 stycken kvalitetsdokument som ska bidra till ökad kvalitetssäkring av analyser inom FBD (tabell 1). För att underlätta hantering har varje dokument försetts med identitetsnummer, versions-nummer samt datum som anger från när versionen är gällande. Denna nummerserie kan lätt byggas på om eller när fler kvalitetsdokument tas fram inom FBD.

Tabell 1: FBD:s kvalitetsdokument.

Identitet	Dokument-titel
FBD 001	<i>Kvalitetsmanual</i>
FBD 002	<i>Provremiss – analys av prov inom FBD</i>
FBD 003	<i>Sälherpesvirioner – protokoll för handhavande och validering av nya batcher</i>
FBD 004	<i>Bioinformatisk spårbarhet primers och prober</i>
FBD 005	<i>Valideringsprotokoll för Realtids PCR-analys för detektion av bakterier</i>
FBD 006	<i>Valideringsprotokoll för kontrollmaterial matris</i>
FBD 007	<i>Valideringsprotokoll för referens/kontrollmaterial DNA</i>
FBD 008	<i>Kvalitetskrav vid datatolkning av Realtids-PCR</i>
FBD 009	<i>Provsvarsmall</i>

Något som varit centralt i arbetet med att ta fram rutiner för FBD har varit att hitta en nivå där man inte överarbetar men heller inte missar något viktigt för att säkerställa analyser med hög kvalitet. Dessa dokument ska vara användbara och lätta att tillämpa vilket innebär att det inte får upplevas som att de ligger dubbelt med de rutiner som redan finns på respektive myndighet.

4.2.1 Kvalitetsmanual

Manualen består av två delar där den första kort beskriver FBD:s organisation och arbetssätt medan den andra delen i punktform anger önskad nivå på kvalitetsarbetet inom de olika områdena i analyskedjan (se bilaga 2). Eftersom kvalitetsmanualen ger en översiktlig beskrivning av FBD och kvalitetsarbetet, är det lämpligt att den ingår vid introduktion av nya deltagare i FBD.

4.2.2 Valideringsprotokoll kvalitativ realtids-PCR

Inför 2013 finns ett preliminärt valideringsprotokoll att testas vid validering av kvalitativa realtids-PCR metoder. Att påbörja och avsluta revideringen med granskning av extern konsult med mycket kunskap inom PCR och validering gav en bra utgångspunkt för arbetet respektive värdefull konfirmering av att vi uppnått önskad förbättring. Precis som för övriga kvalitetsdokument kommer uppdateringar att krävas då det innan tillämpning är svårt att avgöra lämplig nivå samt vad som är praktiskt genomförbart. Att väga nytta mot arbetsinsats kommer vara viktigt för att hitta en bra och hållbar nivå på valideringen av analyser inom FBD. Den första preliminära versionen av valideringsprotokollet används för internt bruk inom FBD.

4.2.3 Övriga kvalitetsdokument

Kvalitetsmanualen och valideringsprotokollet kan anses vara de mest omfattande dokumenten som tagits fram inom ramen för det här projektet. Utöver dessa finns ytterligare sju stycken dokument som framför allt utgörs av instruktioner. Dessa berör både dokumentation och andra praktiska bitar som projektgruppen identifierat som moment i analyskedjan där det är viktigt att vi arbetar enligt samma rutin på de olika myndigheterna.

4.2.4 Uppdatering och versionshantering

Alla de framtagna kvalitetsdokumenten är "levande dokument" vilket innebär att de vid behov ska uppdateras. Detta ställer krav på viss dokumentstyrning och eftersom FBD saknar ett gemensamt system för dokumentstyrning så skapades en kvalitetsflik på vår interna wiki-sida. Detta ska vara en plats där man alltid kan finna gällande version av kvalitetsdokumenten och länk till äldre versioner vilket möjliggör en säker versionshantering samt bra spårbarhet. En förutsättning för detta är dock att hanteringen av revidering/publicering sker samlat och för att lösa detta har det bestämts att ansvaret för versionshantering och publicering ingår i ordförandeskapet. För att ytterligare stärka dokumentstyrningen kan det vara idé att någon på ordförandemyndigheten utses till ansvarig för att koordinera revideringar och sköta publiceringar under året. Eftersom dessa dokument inte har någon ägare måste lämplig medarbetare som genomför revideringen utses från gång till gång.

Vidare är det också grundläggande att det är förankrat bland samtliga FBD-deltagare att det är på wiki-sidan aktuell version hittas. Detta framgår i kvalitetsmanualen som bör ingå vid introduktion av nya deltagare. Deltagare som varit med under 2012 har informerats vid bl.a. slutredovisningen av projektet.

4.3 RINGTEST

Skickning av proven fungerade bra och panelen kom fram till både SVA/Livsmedelsverket och FOI i god tid och utan fraktskador. Proverna analyserades för identifiering av riskklass 3 bakterier på species- och subspeciesnivå med hjälp av realtids-PCR metoder. Varje laboratorium har analyserat proven utifrån sina rutiner och metoder vilket bl.a. innebär att man delvis har använt olika målsekvenser (se bilaga 3, tabell 1).

Alla tre laboratorierna kunde identifiera rätt agens på riskklass 3 nivå i alla prov förutom där ett laboratorium rapporterade prov B. Clin-02 som *Burkholderia pseudomallei* istället för *Burkholderia mallei* och B. Food- 01 som *Brucella melitensis* istället för *Brucella suis*. (se bilaga 3, tabell 2).

Efter ringtestets slutrapportering samlades det in information om några av de parametrar som delvis skiljde i tillvägagångssätt mellan myndigheterna (inte inkluderat i den här rapporten). Hur eller i vilken utsträckning dessa skillnader i tillvägagångssätt påverkade analysernas resultat är såklart omöjligt att säga baserat på det här testet. Överlag var resultaten överensstämmande med endast ett undantag (nämnt ovan). Det finns skillnader om man tittar närmare på ct (cycle threshold)-värden, men även här är de i många fall väl överensstämmande och eftersom alla dessa metoder är kvalitativa är det av ringa betydelse då slutresultatet ändå blir detsamma. Slutresultatet samt uppgifterna om skillnader i tillvägagångssätt och ct-värden kan vara intressant som jämförelse vid framtida ringtest som utförs när FBD:s arbete med harmonisering av metoder och kvalitetsarbete utvecklats ytterligare.

5. SLUTSATSER

Projektgruppen bestod av deltagare från fyra olika myndigheter med verksamhet som skiljer sig åt, men det har ändå visat sig i diskussioner att vi ofta har samma syn på kvalitetssäkring och vilken nivå som bör upprätthållas för att säkerställa tillförlitliga analysresultat. Det som däremot ofta skiljer sig åt är vilka benämningar vi använder och hur vi definierar vissa uttryck. Detta är något vi tagit fasta på i arbetet med kvalitetsdokumenten då det lagts fokus på definitioner av uttryck som används i dokumenten.

Några projektdeltagare i gruppen har även deltagit i ett internt projekt på SMI som arbetat med delvis liknande uppdrag. Detta har inneburit ett bra utbyte av kunskap och återkoppling, framför allt gällande valideringsprotokollet.

Vid arbete med framtagande av dokument i en verksamhet som FBD är det svårt att få fram ett material som är fullt ut förankrat bland deltagarna. Därför är det viktigt att alla är införstådda med att dokumenten är "levande" och att återkoppling från användare är mycket värdefull. En förutsättning för att detta ska fungera i praktiken är dock att ett enkelt system för framförande av kommentarer och förbättringsförslag upprätthålls så att revideringar kan genomföras vid behov.

6. FÖRSLAG PÅ FORTSATT VERKSAMHET

6.1 VALIDERING

Nästa steg är att utföra validering enligt FBD:s preliminära protokoll på en av myndigheterna och sedan överföra till de andra myndigheterna. Vid överföring av validerad metod ska metoden verifieras på mottagande myndighet och tillvägagångssätt för detta beskrivs också i valideringsprotokollet. Lämpligt att olika PCR-metoder valideras parallellt på olika myndigheter och sedan överförs. I steget därefter kommer utvärdering och revidering ske av valideringsprotokollet. Målsättningen är att dokumentet ska vara "levande" och uppdateras fortlöpande, vara enkelt att följa och vara praktiskt tillämpbart så att det kan implementeras på respektive myndighet och vara till god hjälp.

Valideringsprotokollet som tagits fram täcker endast validering av kvalitativ PCR på rent DNA vilket innebär att det kommer behöva kompletteras med instruktioner om hur man validerar en hel

analysmetod inklusive matris, provupparbetning osv. Eftersom FBD numer också har projekt som rör detektion av virus så kommer det längre fram också att behövas kompletteringar för RNA.

6.2 RINGTEST

För att följa upp hur väl överensstämmande resultat från de olika myndigheterna är, bör ringtest inom FBD utföras med lämpligt intervall, förslagsvis varje till vartannat år. Detta kan också ingå i större övningar som även innefattar transport och övrig kommunikation.

6.3 UTVÄRDERING

Utöver kontinuerlig återkoppling på dokumenten kan det också vara aktuellt att, förslagsvis i slutet av 2013, utvärdera detta system och fundera på om det ska utvecklas i någon riktning. Till exempel kanske det kan vara aktuellt att införa någon typ av internrevision eller årlig kvalitetsgenomgång i FBD:s regi. Ett enkelt sätt kan i sådana fall vara att genomföra vertikalkorrigeringar av inkomna prov och se om de i alla steg av analyskedjan uppfyller den nivå på kvalitetsrutiner som anges i FBD:s kvalitetsmanual. Avslutningsvis är det överlag viktigt att reflektera över om de framtagna kvalitetsdokumenten används, om inte bör man fundera över om de ska tas bort eller om användarvänligheten ska förbättras, samt att kontinuerligt vara uppmärksam på eventuella moment där nya kvalitetsdokument bör utformas.

7. REFERENSER

Se respektive kvalitetsdokument för referenser.

8. BILAGOR

BILAGA 1

Årsrapport 2011

BILAGA 2

Kvalitetsmanual version 1, FBD 001-1

BILAGA 3

Resultat ringtest

BILAGA 1

ÅRSRAPPORT 2011

Projekt 9 – Kvalitetssäkring av provanalys inom FBD

Projektledare: Maria Widfeldt (SMI)

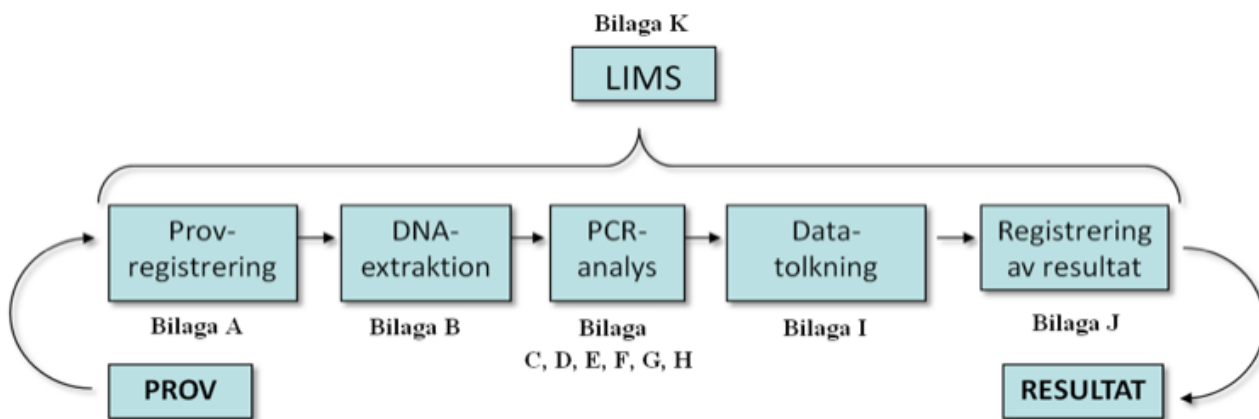
Projektdeltagare: Per Wikström (FOI, stf PL), Caroline Kaipe (Livsmedelsverket), Talar Boskani (SMI), Leigh Dini (SMI), Sara Ehls (SVA tom augusti)

Bakgrund

Detta projekt är en fortsättning på projekt 5 ”Kvalitetssäkring av provanalys i FBD” från 2010. I det projektet togs en kvalitetsmanual fram som beskriver arbetssättet inom FBD (styrgrupp, projektgenomförande, ekonomi, hemsida etc.) samt även ambitioner kring kvalitetssäkring av organisationen i enlighet med ISO 9001.

Projektet tog även fram dokument för att kvalitetssäkra analyskedjan från provutskick till provsvar mellan myndigheterna inom FBD med utgångspunkt från en workcell (figur 1). Dessa presenterades som bilagor till projektrapporten för projekt 5-2010.

Under 2010 skedde arbetet till största del internt inom projektgruppen och behovet av en vidare förankring och implementering inom hela FBD ledde fram till årets projekt 9.



Figur 1. En workcell utgör alla nödvändiga komponenter för analys av ett prov, och har en i förväg fastslagen kapacitet (d.v.s. antal prover/tidsenhet). Vid hög belastning kan en workcell "klonas" genom att annan befintlig utrustning, antingen på den egna myndigheten eller på annan myndighet, används för att etablera en andra eller tredje workcell. Över workcellen löper LIMS som en ryggrad för att säkerställa kvalitét kring logistik, från provregistrering till analys svar.

Följande dokument har legat till grund för arbetet i årets projekt. Inom parantes visas bilagenamnet till projektrapporten 2010 som även varit dokumentens arbetsnamn under projektet 2011. Dokumentkoden FBD xxx har tagits fram inom projektet 2011 och kommer tas i bruk from 2012.

- FBD 001 Kvalitetsmanual (del i projektrapport projekt 5 2010)
- FBD 002 Provremiss – Analys av prov inom FBD (A)
- FBD 003 Sälherpesvirioner – protokoll för handhavande och validering av nya batcher (B)
- FBD 004 Protokoll för dokumentationsriktlinjer för bioinformatisk spårbarhet vid framtagande av realtids-PCR primers och prober (C)
- FBD 005 Valideringsprotokoll för realtids PCR-analys för detektion av bakterier (D)
- FBD 006 Valideringsprotokoll för referens/kontrollmaterial (prov) (E)
- FBD 007 Valideringsprotokoll för referens/kontrollmaterial (DNA) (F)
- FBD 008 Kvalificeringsprotokoll - för kvalificering av utrustning (G)
- FBD 009 Certifieringskort – för certifiering av personal (H)
- FBD 010 Kvalitetskrav vid datatolkning av realtids-PCR (I)
- FBD 011 Provsvarsmall – för analys av prover inom FBD (J)
- FBD 012 Excelbaserad provhanteringssystem
– för hantering av större provkvantiteter analyserade inom FBD (K)

Syfte

Ett effektivt utnyttjande av landets säkerhetslaboratorier i syfte att höja den nationella laboratorieberedskapen för att hantera en allvarlig biologisk händelse. Projektet bidrar till ökad samverkan och harmonisering av arbetsätt och rutiner mellan myndigheterna.

Mål vid projektstart

Övergripande mål: Implementera kvalitetsmanualen i FBDs verksamhet. Detta projekt bidrar i högsta grad till att nå FBDs övergripande mål.

Effektmål: förbättrat kvalitetsarbete inom FBD.

Delmål 1: Implementera de metodrelaterade delarna av kvalitetsmanualen på respektive myndighet.

Delmål 2: Implementera de övergripande delarna av kvalitetssystemet inom FBD som helhet.

Förändrade mål 2011-09-14

Kvalitetsmanualen skall inte implementeras i sitt nuvarande format. Projektet har i samråd med styrgruppen kommit fram till att avsnitten som berör kvalitetssäkring av organisationen är lagda på en för ambitiös nivå i förhållande till formen på forumet. Fokus bör vara på kvalitetssäkring av analyskedjan och manualen bör tydligt beskriva och stödja detta på ett enkelt och konkret sätt. Manualen beskrev ett kvalitetssystem som skulle gälla en organisation certifierad enligt ISO 9001 och bilagorna har präglas av den typ av höga dokumentationskrav som ställs på läkemedelstillverkning men där arbetsinsatsen inte står i proportion till den kvalitetsförbättringen det skulle ge på provanalyserna. Därför skall manualen revideras innan innehållet börjar implementeras. Detta stämde av med styrgruppen 2011-09-14 och målen för projektet reviderades.

Se även under rubriken "Fortsättning av projektet" där projektmålen för 2012 presenteras.

Genomförda aktiviteter

Flera av projektdeltagarna var nya i projektet i år och även inom FBD, däribland projektledaren. Därför har det krävts extra tid för gruppen att sätta sig in i uppdraget och förstå vad styrgruppen önskade för resultat. Vid genomgång av de dokument som enligt uppdraget skulle implementeras av projektgruppen (se bakgrund) framkom att ytterligare arbete krävdes innan en implementering skulle vara möjlig.

Fortsatt arbete med kvalitetsdokumenten

Projektgruppen har lagt ner mycket tid på att granska och omarbeta de sopar och protokoll som togs fram av projekt 5-2010. Dessa har även cirkulerats till berörda personer på respektive myndighet för att förankra innehållet. Genomgången visade på behov av extern granskning av dokumenten som berörde valideringsrekommendationer. Kommentarer från de tillfrågade personerna visade också på behov av att hitta en standardiserad vokabulär som fungerar för samtliga myndigheterna trots att verksamheterna skiljer sig åt. Detta har tagits i beaktande vid arbetet med varje enskilt dokument.

Allmänna och återkommande benämningar kommer förklaras i kvalitetsmanualen, övriga definitioner beskrivs i de dokument de berör.

Dokumentet K (excelbaserat LIMS) har vi inte berört då detta inte önskades från styrgruppen i början av projektåret.

Fokus på valideringsrekommendationer

1. **Ledande expert på området** (Mikael Kubista på TATAA biocenter) har *granskat* och kommenterat valideringsrekommendationerna (bilaga D) och Kvalitetssäkring och datatolkning av Realtids-PCR (bilaga I).

Granskningen visade på ett behov av utbildning i de statistiska parametrar som skall bestämmas vid en validering av en metod. Därför beslutades att genomföra en workshop med företaget.

2. **Workshop** i kvalitetssäkring av q-PCR med experter från Tataabiocenter.

För att underlätta för implementeringen på respektive myndighet så inbjöds fler personer än projektdeltagarna att delta i workshopen. Totalt deltog 6 personer från SMI, 2 från FOI och 2 från Livsmedelsverket. SVA saknade tyvärr deltagare då personen som skulle deltagit blev sjuk.

Workshopen innehöll bland annat genomgång av statistiska principer, rekommendationer för standardkurva, genomgång av mjukvaran GenEx, hur test av precision, LOD, LOQ kan göras, design av experiment och rekommendationer vid överföring av metod mellan labb. I avtalet ingick även svar på frågor som uppkommer vid omarbetning av valideringsrekommendationerna samt stöd vid överföring av metod mellan myndigheterna. Detta kommer att utnyttjas under våren.

3. **Omfattande bearbetning av valideringsrekommendationerna** pågår på SMI i samarbete med SMI projektet "Vidareutveckling, effektivisering och kvalitetssäkring av molekylära metoder". Samtliga projektdeltagare från SMI är även med i detta lokala avdelningsövergripande SMI-projekt vilket har gett en positiv synergieffekt för båda parter. Valideringsrekommendationerna ska sedan gå ut på remiss till berörda personer på varje myndighet inom FBD.

Omvärdering av uppdraget

1. Kunskaperna från kvalitetskursen projektledaren deltog i (se utbildning) ställde den kvalitetsmanual som projektet hade i uppdrag att implementera i annat ljus. Se förändrade mål ovan.

Kvalitetsmanual

1. Arbete påbörjades under hösten med anpassning av kvalitetsmanualen till rådande behov inom FBD med hjälp av en extern kvalitetskonsult Anna Lundén från företaget Key 2 Compliance.
2. Ett första förslag på en ram för en ny kvalitetsmanual har levererats. Denna manual börjar med en övergripande illustration över provkedjan och de faktorer som kan påverka resultaten. Sedan följer en lista som hänvisar till de dokument vi har som beskriver de rutiner och anvisningar vi ska följa för att säkerställa önskad kvalitet.

För de rutiner som inte är unika för arbetet inom FBD föreslår projektet att vi hänvisar till lokal dokumentation på de enskilda myndigheterna. I de fall dessa saknas kan protokoll och SOP överföras mellan myndigheterna. För att underlätta för en bred implementering på varje myndighet underlättar det om kvalitetsdokumenten kan läggas in i de lokala kvalitetssystemen och så mycket som möjligt av de existerande lokala rutinerna kan följas.

Utbildning

1. Utbildning i UP-modellen (Maria och Leigh i SMIs regi) 14-17 mars.
2. Utbildning i kvalitetsledning PL (Ny som kvalitetschef,-ansvarig, -samordnare (STF ingenjörsutbildning)).

Praktiskt genomförande av en validering av en metod har inte kunnat genomföras under året, utan kommer ske under nästa år.

Resultat

Projektet har bidragit till en starkare samverkan mellan de ingående myndigheterna.

Vi har skapat en samsyn kring kvalitetsfrågorna och det konkreta behovet av harmonisering och samordningar har utkristalliserat sig allt tydligare under året.

SOP och protokoll

Anpassning till ett enhetligt format på kvalitetsdokumenten kvarstår. Det planeras att göras när version 2 av samtliga dokument är fastställda.

En standardiserad namngivning av kvalitetsdokument i FBD har tagits fram och kommer att implementeras under nästa år. Kvalitetsdokumentdokumenten som tidigare angivits bilaga A, B osv (utifrån namngivningen i projektrapporten för projekt 5 2010) kommer i nästa version benämnas FBD 001-2, FBD 002-2 osv. där sista siffran står för versionsnummer. FBD 001 blir kvalitetsmanualen.

För följande dokument har en andra version slutförts:

Dokumenterna är upplagda på projektets sida på wikin.

- FBD 004-2 Protokoll för dokumentationsriktlinjer för bioinformatisk spårbarhet vid framtagande av realtids-PCR primers och prober (C) (checklista+protokoll)
- FBD 006-2 Valideringsprotokoll för referens/kontrollmaterial (prov) (E) (Definitioner +protokoll)
- FBD 007-2 Valideringsprotokoll för referens/kontrollmaterial (DNA) (F) (Definitioner +protokoll)
- FBD 008-2 Kvalificeringsprotokoll - för kvalificering av utrustning (G)
- FBD 009-2 Certifieringskort – för certifiering av personal (H)
- FBD 010-2 Kvalitetskrav vid datatolkning av realtids-PCR (I)

Dokumentation

Kvalitetsdokumenten ligger under kvalitetsprojektet 2011 på wikin. En särskild kvalitetsdel kommer att läggas upp på wikin.

FORTSÄTTNING AV PROJEKTET

Projektet har förlängts fram till november 2012. Se projektuppdrag projekt 9 2012.

- Delmål 1:** Fortsatt revision av kvalitetsmanualen med fokus att harmonisera denna med myndigheternas existerande kvalitetssystem.
- Delmål 2:** Revidera existerande kvalitetsdokument inom FBD och vid behov upprätta nya för att nå det övergripande målet för projektet.
- Delmål 3:** Genomföra validering av en qPCR metod på en myndighet samt överföra denna metod till övriga myndigheter.
- Delmål 4:** Genomföra ringtest i syfte att pröva rutinerna och utvärdera de reviderade kvalitetsdokumentens som styr de olika delarna i analyskedjan.

Dessutom planeras fler personer att utbildas i kvalitetsledning och för att uppnå ett tätare samarbete mellan projektgruppen och styrgruppen kommer projektledaren att adjungeras regelbundet till styrgruppsmöten.

Ett ytterligare uppdrag från styrgruppen 2011-11-30 är att inventera och presentera en sammanställning av de metoder som i nuläget används på respektive myndighet för detektion av *Brucella species*.

BILAGA 2

KVALITETSMANUAL FBD 001-1

Innehåll

Introduktion	17
1.1 Syfte	18
1.2 Manualens struktur	18
Organisation och Arbetssätt	19
2.1 Syfte	19
2.1.1 Styrgrupp	19
2.1.2 Kontaktperson	19
2.1.3 Projektledare och projektdeltagare	19
2.1.4 Rapportering	19
2.1.5 Kunskapsöverföring	19
2.2 Ekonomi	20
2.2.1 Finansiering	20
2.2.2 Ersättning	20
2.3 Säkerhet och sekretess	20
2.3.1 Säkerhetsprövning	20
2.3.2 Sekretess provhantering	20
2.4 Extern och intern hemsida	21
2.4.1 Kvalitetsdokument	21
2.5 Utvärdering	21
Generella riktlinjer för kvalitetssäkring av analyskedjan	22
Exempel utvärderingsfrågor	25

INTRODUKTION

En nyckelförmåga vid allvarlig B-händelse är god mikrobiologisk analysförmåga och i detta begrepp ingår analyskapacitet och tillförlitliga analysvar. Analyskapaciteten vid ett säkerhetslaboratorium (BSL-3) är pga säkerhetsaspekterna betydligt lägre än vid ett vanligt mikrobiologiskt laboratorium och därför särskilt viktigt att beakta. Analysers tillförlitlighet är alltid grundläggande men blir ännu mer kritiskt vid ett säkerhetslaboratorium då konsekvenserna kopplade till analysvar oftast är betydligt större jämfört med analys av mindre patogena mikroorganismer.

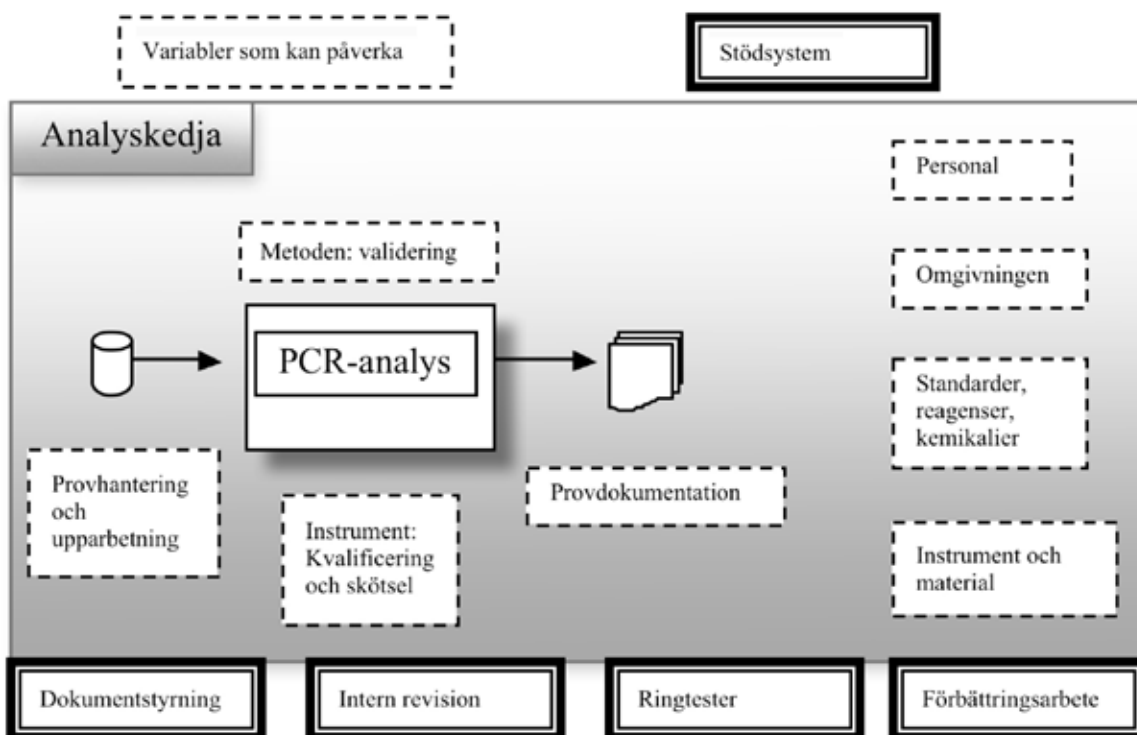
FBD arbetar för att öka den nationella analyskapaciteten och analysernas tillförlitlighet vid de tre nationella BSL-3 laboratorier genom att standardisera och harmonisera metoder, arbetssätt och utrustning. Vidare utvecklar FBD verksamheten vid säkerhetslaboratorier genom utbildningar och övningar.

1.1 SYFTE

Denna kvalitetsmanual syftar till att beskriva det övergripande arbetet inom FBD och vilka rutiner i analyskedjan - från provhantering till utsvarande av resultat - som bör finnas vid varje säkerhetslaboratorium. Detta bidrar till att analysresultat som rapporteras ut från respektive laboratorium är tillförlitliga och jämförbara vilket innebär att de ingående myndigheterna har möjlighet att bistå varandra vid kapacitetsbrist.

1.2 MANUALENS STRUKTUR

Första delen beskriver FBD:s organisation och arbetssätt. Andra delen beskriver i punktform generella riktlinjer för de olika områden som ingår i analyskedjan på ett laboratorium. Här anges vad som bör ingå i kvalitetssäkringen av respektive område och här finns också hänvisningar till specifika FBD-dokument som styr den praktiska hanteringen. Där det inte finns hänvisningar till FBD-dokument ska respektive myndighets egna rutiner och SOPar/instruktioner tillämpas, dessa bör dock uppfylla de riktlinjer som anges i den här kvalitetsmanualen. Nedanstående figur över analyskedjan har använts som utgångspunkt vid arbetet att formulera rutiner.



Figur 1: Schematisk bild över analyskedjan. Inom streckad ram anges variabler som kan utgöra felkällor vid analys och inom heldragen ram finns aktiviteter och stödsystem som kan användas för att minimera risken för detta.

ORGANISATION OCH ARBETSSÄTT

2.1 PROJEKTMODELL

Inom FBD samverkar myndigheterna genom att varje år genomföra ett antal gemensamma projekt. Projektuppdragen utarbetas gemensamt mellan myndigheterna och projektgrupperna utgörs av deltagare från varje myndighet. Projekten utförs enligt UPAB-modellen (Utvecklingsprojekt AB) som är förankrad på de ingående myndigheterna, modellen beskrivs i korthet nedan.

2.1.1 Styrgrupp

Styrgruppen (SG) består av två representanter från varje myndighet. Ordförandeskapet roterar årsvis mellan de fyra myndigheterna. SG har ca fyra heldagsmöten och sex telefonmöten per år. Projektgenomförandet börjar med att SG utformar ett projektuppdrag som innehåller bakgrund, mål, direktiv, budget, förväntade leveranser samt förslag på lämplig projektledare. SG godkänner projektbeskrivningen innan projektet startar och ska även kontinuerligt följa upp projekten (via kontaktperson). SG ska också vara mottagare av feedback och idéer samt vara tillgänglig för deltagarna vid behov av råd och problemlösning.

2.1.2 Kontaktperson

För varje projekt utses en kontaktperson i styrgruppen. Kontaktpersonen ska vara väl insatt i projektet och ge projektledaren stöd samt kontinuerligt rapportera till övriga i SG. Kontaktperson för respektive projekt ansvarar för att förmedla projektuppdraget till projektledaren som i sin tur förmedlar det vidare till projektgruppen före projektstart.

2.1.3 Projektledare och projektdeltagare

Projektledarens uppgift är att tillsammans med övriga projektdeltagare formulera om projektuppdraget till en projektbeskrivning (etableringsfas) genom att göra en uppdragsanalys och besvara frågorna: varför? (bakgrundsanalys), vad? (målanalys), hur? (direktivanalys) och vilka? (intressentanalys). Då projektbeskrivningen godkännts av SG gör projektledaren en projektplan enligt UPAB-modellen. Under projektets gång ska projektledaren också motivera, etablera, strukturera och leda projektet samt fördela resurserna. Projektdeltagarna ska aktivt delta i projektarbetet under den avsatta tidsplanen.

2.1.4 Rapportering

Projektledaren följer upp de milstolpar som är uppsatta i projektplanen och rapporterar kontinuerligt till SG via kontaktpersonen. Vid projektens slut rapporteras resultatet genom muntlig redovisning samt skriftlig rapport som läggs upp på FBD:s interna hemsida och trycks i FBDs rapportserie. En digital kopia skickas till MSB och rapporterna får också ett ISBN-nummer i MSBs rapportserie. Projektet avslutas formellt av SG.

2.1.5 Kunskapsöverföring

Deltagarna inom FBD har olika erfarenheter, utbildningar, specialområden, intresseområden och nätverk. Deltagare som har deltagit i konferenser, finansierade av FBD, ska dela med sig av sina nya kunskaper genom en skriftlig reserapport tillgänglig för samtliga FBD-deltagare.

2.2 EKONOMI

2.2.1 Finansiering

Projektet finansieras av anslaget 2:4 Krisberedskap som beslutas årligen av Myndigheten för samhällsskydd och beredskap (MSB). Efter ett pilotprojekt 2007 har anslaget tilldelats i treårsperioder; 2008-2010 samt 2011-2013.

Den myndighet som är ordförande äskar medel från MSB och använder ca 10 % av dessa för att organisera FBD. I detta uppdrag ingår följande:

- Utse en ordförande från den egna myndigheten för det året
- Arbeta fram ett budgetförslag
- Sammankalla, leda och sammanställa möten
- Agera som kontaktmyndighet och rapportera till MSB
- Publicera nyhetsbrev två gånger per år
- Extern och intern hemsida, se nedan
- Följa upp budget löpande

2.2.2 Ersättning

Deltagarna ska till projektledaren ange de antal timmar som hon eller han, i överenskommelse med sin arbetsgivare (närmaste chef), kan bidra med till arbetet inom FBD. Det är varje deltagares ansvar att dokumentera de timmar som läggs på FBD. Tidrapporten skickas sedan vidare till koordinatören hos den egna myndigheten, som i sin tur rekviderar från den myndighet som organiserar och förvaltar medlen för innevarande år.

2.3 SÄKERHET OCH SEKRETESS

2.3.1 Säkerhetsprövning

Säkerhetsprövning är något som ska utföras för personer som deltar i verksamhet som har betydelse för rikets säkerhet. Alla deltagare i FBD ska vara säkerhetsprövade och det är respektive myndighet som ansvarar för att så sker. Undantag kan medges i särskilda fall och kräver beslut av SG.

Myndighetens prövning grundar sig på personlig kännedom om den aktuella personen, uppgifter från t.ex. betyg, intyg och referenser samt eventuellt uppgifter från registerkontroll och särskild personutredning. De två sistnämnda utförs av Säkerhetspolisen efter samtycke från personen som ska kontrolleras. Personutredning utförs endast för vissa vars arbetsuppgifter är placerade i säkerhetsklass 1 eller 2.

2.3.2 Sekretess provhantering

I de fall prover analyseras på en annan myndighet än dit proverna först skickades måste proverna vara helt avidentifierade innan transport sker. Annan lämplig märkning används istället, t.ex. löpnummer/ datum.

För humanprov är det, förutom avidentifieringen, dessutom ett krav att det finns en medicinskt ansvarig läkare på den ursprungliga myndigheten för att provet ska kunna skickas vidare för analys.

2.4 EXTERN OCH INTERN HEMSIDA

FBD har en extern och en intern hemsida. På den externa kan man bl.a. hitta introduktion och syfte med forumet samt läsa FBDs nyhetsbrev som publiceras två gånger per år. Här finns också möjlighet att kontakta forumets ordförande.

Den interna hemsidan som används inom FBD är en Wikipedia-baserad hemsida, lokaliserad på en säker server. Syftet med sidan är att ge deltagarna tillgång till kontaktuppgifter, mötesschemat, information om avslutade, pågående och framtida projekt. Wiki-sidan ska även fungera som kunskapsbank för FBD, där deltagare kan hämta och lämna information och därmed bidra till kunskapsöverföringen. Även här publiceras FBD:s nyhetsbrev.

För att förhindra att obehöriga personer får tillgång till information på den interna hemsidan får användaruppgifter (som är personliga) inte utlämnas till personer utanför FBD. Styrgruppen ansvarar för att, i samband med det årliga uppstartsmötet, uppdatera vilka som har användaruppgifter så att endast aktuella FBD-deltagare har tillgång till wiki-sidan.

2.4.1 Kvalitetsdokument

På den interna wiki-sidan finns också en kvalitetsflik där aktuell version av FBD:s kvalitetsdokument finns tillgängliga. Dessa dokument är levande vilket innebär att de kontinuerligt granskas samt uppdateras och ändras vid behov. Ändringar som görs i ett dokument ska godkännas av styrgruppen innan publicering av ny version på wiki-sidan. Ansvar för versionshantering och publicering ingår i ordförandeskapet.

2.5 UTVÄRDERING

Utvärdering sker vid slutmötet varje år och syftet är att lyfta fram deltagarnas åsikter, lämna feedback till styrgruppen och på så sätt bedöma om verksamhetens mål har uppnåtts (för exempel på utvärderingsfrågor, se bilaga 1). Resultatet följs upp och sammanställs av styrgruppen. I samband med detta ska även en utvärdering inom styrgruppen utföras där syftet är att få fram åsikter om projekten som har genomförts och avgöra om de uppsatta målen har nåtts. En utvärdering inom styrgruppen är även viktig för det ständiga förbättringsarbetet inom FBD. Utöver detta utvärderas också FBD:s verksamhet årligen av MSB.

GENERELLA RIKTLINJER – FÖR KVALITETSSÄKRING AV ANALYSKEDJAN

Nedan beskrivs i punktform vad som bör finnas på respektive myndighet för att säkerställa en kvalitetssäker analyskedja med tillförlitliga och jämförbara resultat. I kolumnen "FBD-dokument" anges när de kvalitetsdokument som tagits fram inom FBD ska användas. Om inget dokument anges används respektive myndighets lokala SOP'ar och instruktioner.

	OMRÅDE	POLICY/RUTIN	FBD-DOKUMENT
1	Dokumentsstyrning specificerande dokument	<p>Kvalitetsdokument inom FBD (samt ändringar av dessa) utarbetas av lämplig medarbetare samt granskas och godkänns av styrgruppen.</p> <p>Lokala instruktioner utarbetas och godkänns enligt respektive myndighets rutiner och bör följa de generella riktlinjerna i denna manual.</p> <p>Varje FBD-dokument tilldelas ett löpnummer och ett versionsuffix (FBD xxx-v) samt ett datum från då dokumentet är giltigt.</p> <p>Alla FBD-dokument (inklusive denna manual) underhålls i elektronisk form och finns publicerad under kvalitetsfliken på FBD:s wiki-sida. Ansvar för versionshantering och publicering av dessa dokument ingår i ordförandeskapet.</p> <p>Lokala instruktioner anges med respektive myndighets numrerings- eller namngivningssystem.</p> <p>Vid användning av utskrift av FBD-dokument ansvarar var och en själv för att man har gällande version.</p>	
	Dokumentsstyrning redovisande dokument	<p>Varje redovisande dokument som ska sparas enligt denna manual ska dokumenteras i den typ av register eller protokoll som de lokala instruktionerna anger. Detta kan vara loggböcker, rapportblad, analysjournaler, kalibrerings- eller underhållsrapporter.</p> <p>Dokumenterna kan bevaras som papperskopior eller i elektroniska register.</p>	
2	Personal	Varje myndighet ska ha fastställt vilka kompetenskrav som gäller för personal i laboratoriet.	
		Det ska finnas rutiner för upplärning av nyanställda och efter längre frånvaro. Det ska vara definierat vilken frånvaro som innebär förnyad upplärning.	
		Upplärning ska göras av personer som getts behörighet till detta.	
		All upplärning ska dokumenteras.	
3	Omgivningshygien, skötsel och renhållning	Lokaler och utrymmen ska vid behov ha styrd temperatur, luftfuktighet, partikel- och hygiennivå samt säkerhetsklassning.	
		Loggning av dessa parametrar (i förekommande fall) ska dokumenteras och granskas enligt plan.	
		Det ska finnas skriftliga rutiner för städning och skötsel av lokaler och utrymmen där ansvar, frekvens och metod finns angivet.	

	OMRÅDE	POLICY/RUTIN	FBD-DOKUMENT
4a	PCR-utrustning	PCR-utrustning ska i möjligaste mån vara standardiserad mellan de tre laboratorierna.	
		Instruktioner för hantering, daglig skötsel samt regelbunden kalibrering och underhåll ska finnas.	
		Varje instrument ska ha en instrumentpärm där dokumentation rörande instrumentet ska samlas.	
		För att möjliggöra spårbarhet ska all användning dokumenteras i loggbok.	
		Rengöring, kalibrering, underhåll samt händelser utöver normal drift ska dokumenteras, t.ex. i loggbok eller instrumentpärm.	
4b	Övrig utrustning/ instrument	Individuella eller grupperade instruktioner för skötsel, underhåll och kalibrering ska finnas..	
		Kalibrering och underhåll ska dokumenteras.	
5	Metodutveckling och validering	Metodutveckling ska dokumenteras. För spårbarhet av primers och prober används FBD 004.	FBD 003 FBD 004
		PCR-metoder för detektion av bakterier ska valideras och verifieras enligt FBD 005.	FBD 005 FBD 006
		För definitioner och validering/hantering av referens- eller kontrollmaterial tillämpas FBD 006 och FBD 007.	FBD 007
		Sälherpesvirioner (intern amplifieringskontroll) valideras och hanteras enligt FBD 003.	
6a	Standarder, reagenser och kemikalier	Det ska finnas definierade krav på vilken typ av reagens som ska användas för PCR-analyserna. Anges i respektive metodbeskrivning.	
		Förvaring ska ske i definierade och märkta utrymmen, och alltid enligt anvisningar kring förvaringsförhållanden. (Temperatur, luftfuktighet, säkerhet etc).	
		Standarder, reagenser, kemikalier och brukslösningar ska vara märkta med identitet, halt/reinheit/koncentration samt datum.	
		Det ska finnas instruktion för regelbunden kontroll och rengöring av förvaringsutrymmen och utgången material ska avlägsnas för destruktion eller, om det är lämpligt, förlängning av utgångsdatum.	
6b	Utensilier	För de utensilier och förbrukningsmaterial som kan påverka analyskvaliteten ska det finnas dokumenterade krav på typ/kvalitet.	
		Användning, skötsel och hantering av dessa utensilier ska finnas beskrivna i instruktioner eller i metoder.	

	OMRÅDE	POLICY/RUTIN	FBD-DOKUMENT
7	Provhantering	Vid skickande av prov inom FBD kan provremiss FBD 002 användas.	FBD 002
		Prover ska vara helt avidentifierade innan de sänds till annan myndighet.	FBD 009
		Inkommande prover ska registreras (papper eller elektronisk) och ges en identitet för spårbarhet.	
		Instruktion ska finnas som beskriver hur prov ska förvaras, hanteras, bevakas och arkiveras/rensas ut.	
		Provsvarsmall FBD 009 kan användas för analysrapportering inom FBD.	
		Provremiss samt analysrapport ska arkiveras på angiven plats på respektive myndighet.	
8	Kalibrering och underhåll	Ansvar för kalibrering och underhåll av instrument (enligt pkt 4) ska vara definierat. Frekvens samt krav på noggrannhet och precision ska också vara fastställt.	
		All kalibrering ska göras mot nationellt erkända normaler.	
		Kalibreringsrapporter ska alltid innehålla värden från jämförelsen mot normalen före samt efter eventuell justering.	
		Kalibreringsrapporter ska granskas av utnämnd person inom respektive myndighet.	
9	Intern revision	Intern revision ska genomföras enligt lokala rutiner på respektive myndighet och dokumenteras i en revisionsrapport.	
10	Ringtester	Samtliga laboratorier ska delta i ringtester enligt plan och resultatet ska dokumenteras.	
11	Avvikelse, ändringar och förbättringar	Analysavvikelse under PCR-analys ska hanteras enligt FBD 008.	FBD 008
		Kvalitetsavvikelse, kalibreringsavvikelse etc. ska dokumenteras enligt lokala rutiner på respektive myndighet. Bedömning ska göras av utnämnd personal.	
		Eventuell utredning ska dokumenteras och definiera omedelbar åtgärd samt förebyggande åtgärd för att avvikelsen inte ska inträffa igen.	
		Ändrings- och förbättringsförslag ska dokumenteras. Vid beslut om genomförande av ändringar/förbättringar som berör FBD ska styrgruppen informeras.	
		Beslut om genomförande av förändring ska innehålla beskrivning om hur ändringens önskade effekt ska verifieras. Denna verifiering ska sedan dokumenteras.	

EXEMPEL PÅ UTVÄRDERINGSFRÅGOR

Styr- gruppens arbete:	Har du fått information om vad styrgruppen arbetar med?
	Vad skulle du vilja lämna för positiv feedback till styrgruppen?
	Vad kan styrgruppen bli bättre på?
Projektet:	Vad tycker du om det projekt som du ingick i senast?
	Vad vill lämna för positiv feedback om projektet?
	Hur skulle projektarbetet ha kunnat bli bättre?
	Uppnåddes projektets uppsatta mål?
	Hur kan resultatet från detta projekt implementeras i FBD:s fortsatta arbete?
FBD som helhet:	Vad tycker du om FBD?
	Vad vill du lämna för positiv feedback till FBD?
	Vad kan FBD bli bättre på?
Intern och extern hemsida:	I vilket sammanhang använder du hemsidan?
	Tycker du att hemsidan är tillräckligt tydlig/användarvänlig?
	Hur kan hemsidan bli bättre?
Kvalitet:	I vilket sammanhang använder du hemsidan?
	Tycker du att hemsidan är tillräckligt tydlig/användarvänlig?
	Hur kan hemsidan bli bättre?

Exempel på frågor som kan besvaras inom styrgruppen:

- Vad är vi bra på inom styrgruppen?
- Vad kan vi inom styrgruppen bli bättre på?
- Har de genomförda projekten kommit till nytta inom FBD?
- Uppnår vi de önskade mål och resultat?
- Om inte, hur skulle vi kunna komma närmare vårt önskade läge?
- Råder en rättvis ansvarsfördelning inom styrgruppen?
- Hur fungerar kvalitetsarbetet inom styrgruppen?
- Hur fungerar kvalitetsarbetet hos de övriga FBD-deltagare?
- Övriga åsikter

BILAGA 3.

RESULTAT RINGTEST

Agens inkluderade i frågeställningen:	<i>Bacillus anthracis</i>
	<i>Yersinia pestis</i>
	<i>Francisella tularensis</i> ssp. <i>holarctica</i>
	<i>Francisella tularensis</i> ssp. <i>tularensis</i>
	<i>Burkholderia pseudomallei</i>
	<i>Burkholderia mallei</i>
	<i>Brucella abortus</i>
	<i>Brucella melitensis</i>

Tabell 1: Assay-targetet och ct-värden. Nd=not detected, dvs target är analyserat men har ej detekterats. Streck innebär att target inte analyserats. Tabellen inkluderar ej negativa kontroller eller prov som endast innehöll agens som inte ingick i frågeställningen.

Prov ID		Assay- target	SVA/SLU (RUB)	FOI	SMI
			ct-värde	ct-värde	ct-värde
B.Food- 01	<i>Brucella suis</i>	IS711 genus Brucella	19	24	25,7
		Omp2	-	26,7	-
B.Food- 03	<i>B. anthracis</i>	rpoB genus Bacillus	29,9	-	29,5
		BA-5345	28	36,2	29,2
		pX01-pagA	26,5	30,9	26,5
		pX02 - capD	27,8	31,9	30,2
B. Clin- 01	<i>Y. pestis</i>	Inv genus Yersinia	25,9	34,3	19,5
		YPO1091	23,1	-	24,8
		pla gene	17,7	19,2	18,9
		caf1 gene	21,3	22,4	22,1
B. Clin- 02	<i>Burkholderia mallei</i>	FliC genus Burk	21,9	-	17,9
		FliP	20,4	22	18,2
		mrpA	nd	-	nd
		Flagellin	-	19,9	-

Forts. av tabell 1.

			SVA/SLU (RUB)	FOI	SMI
Prov ID		Assay- target	ct-värde	ct-värde	ct-värde
B. Clin- 03	<i>F. tularensis holarctica</i>	ISFtu2 genus Francisella	23,3	-	24,7
		tul4 sp.tularensis	27,3	-	30,5
		FTT_0524	-	-	25,8
		Junction ISFtu2-3 ssp. holarctica	27,4	-	29,9
		17 kD	-	31,2	-
		FTT 1103	31,12	30,8	-
		FTT182c ssp. tularensis	nd	-	-
		pdpD ssp. tularensis	nd	-	-
		16S Francisella	30,7	-	-

Tabell 2: Sammanställning resultat ringtest. Inom parentes anges agens som inte ingick i frågeställningen.

Prov ID	SVA/SLV (RUB)	FOI	SMI	Rätt svar- RKI	Matris
B. Food- 01	<i>Brucella sp.</i>	<i>Brucella melitensis</i>	<i>Brucella sp.</i>	<i>Brucella suis</i>	Mjök
B. Food- 02	Negativ	Negativ	Negativ	Negativ (<i>E. coli</i>)	Mjök
B. Food- 03	<i>Bacillus anthracis</i>	<i>Bacillus anthracis</i>	<i>Bacillus anthracis</i>	<i>Bacillus anthracis</i>	Mjök
B. Food- 04	Negativ	Negativ	Negativ	Negativ kontroll	Mjök
B. Clin- 01	<i>Yersinia pestis</i>	<i>Yersinia pestis</i>	<i>Yersinia pestis</i>	<i>Yersinia pestis</i>	Serum
B. Clin- 02	<i>Burkholderia mallei</i>	<i>Burkholderia pseudomallei</i>	<i>Burkholderia mallei</i>	<i>Burkholderia mallei</i>	Serum
B. Clin- 03	<i>F. tularensis holarctica</i>	<i>F. tularensis holarctica</i>	<i>F. tularensis holarctica</i>	Negativ (<i>F. tularensis holarctica</i>)	Serum
B. Clin- 04	Negativ	Negativ	Negativ	Negativ (<i>F. philomiragia</i>)	Serum
B. Clin- 05	Negativ	Negativ	Negativ	Negativ (<i>Y. enterocolitica</i>)	Serum
B. Clin- 06	Negativ	Negativ	Negativ	Negativ kontroll	Serum

