

Klinisk Biokemi i Norden





IgM

IgA

IgG

Standardized autoimmunity testing – on a robust automated platform

With autoantibody tests for more than 20 clinical indications in a fully automated system, EliA™ assays allow you to measure autoantibodies as an aid in the diagnosis of autoimmune diseases and reduce the workload of your lab personnel.

EliA™ Autoimmunity tests



Connective tissue diseases

CTD Screen, Symphony®, dsDNA, ssDNA, U1RNP, RNP70, Ro, Ro52, Ro60, La, CENP, Scl-70®, Jo-1, SmD[®]-S, Rib-P, PCNA, RNA Pol III, Fibrillarin, PM-Scl, Mi-2, DFS70



Inflammatory bowel diseases

Calprotectin 2, ASCA IgG, ASCA IgA



Rheumatoid arthritis

CCP IgG, CCP IgA, RF IgM, RF IgA, RF IgG



Pernicious anemia

Intrinsic Factor, Parietal Cell



Vasculitis and goodpasture syndrome

PR3[®], MPO[®], GBM



Thyroid diseases

Anti-TG, anti-TPO, anti-TSH-R



Antiphospholipid syndrome

Cardiolipin IgG, IgM, IgA, β2-Glycoprotein I IgG, IgM, IgA
Lupus Anticoagulant IgG, IgM, IgA



Liver diseases

Primary biliary cholangitis Mithochondria M2,
Autoimmune Hepatitis LKM-1



Celiac disease

Celikey IgA, Celikey IgG (tissue transglutaminase), Gliadin[®]
IgA, Gliadin[®] IgG, Gliadin IgA, Gliadin IgG



Immunodeficiency

Anti-IgA

Find out more at thermofisher.com/phadia

ThermoFisher
SCIENTIFIC

INDHOLD

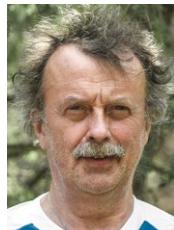
Leder: Tålamod, tålamod	4
<i>Henrik Alftan</i>	
Formandens spalte: Forskning i covid-19 tiden	6
<i>Henrik L. Jørgensen</i>	
Vinnere av Kristoffer Hellsingprisen i 2020	8
<i>Helle B. Hager</i>	
Nordic Congress in Clinical Biochemistry 2022	9
Spektrofotometrisk analyse af cerebrospinalvæske for diagnosticering af subaraknoidalblødning	10
<i>Anders Berg Wulff</i>	
Geografisk variasjon i rekvirering av laboratorieanalyser i Norge	16
<i>Erik K. Amundsen</i>	
PREGCO - en undersøgelse af SARS-CoV-2 og graviditet	24
<i>Henriette Svarre Nielsen, Nina la Cour Freiesleben</i>	
Anskaffelse og implementering av laboratorieautomasjon ved Sykehuset i Vestfold	26
<i>Marianne Vindal Ness</i>	
Laboratorieundersökningar och diagnostiska fel	34
<i>Anders Larsson</i>	
Summary of evaluation of LumiraDx SARS-CoV-2 Ag Test	38
<i>Anne Christin Breivik</i>	
Bogameldelse av ”Peter Ludvig Panum. Det moderne gennembrud i dansk medicin”	40
<i>Jens F. Rehfeld</i>	

Forsiden: ”Der er ingen grund til at tage i Legoland når man har det nye fuldautomatiske 24/7 laboratorie på Aarhus Universitetshospital.” Fotograf: Ole Halfdan Larsen.

I dette nummeret (side 26) kan dere lese om hvordan Sentrallaboratoriet ved Sykehuset i Vestfold i Norge gjennomførte en automatisering på laboratoriet.

Leder: Tålamod, tålamod.....

Henrik Alfthan
henrik.alfthan@hus.fi



Så nu lever vi då i stort sett på årsdagen av covid-19 pandemin och alla dess begränsningar. Den första och förhoppningsvis sista årsdagen (i alla fall med denna virusvariant). För en djupare och bredare mikrobiologisk analys rekommenderas varmt det senaste numret av National Geographic, vars huvudtema heter "Mysteries of a virus".

Själv vaknade jag ett år sedan till pandemin under cykelturen till arbetsplatsen. Under den dryga 3 kilometer långa färden stötte jag inte på en enda levande själ på gatan - ingen stod och väntade på buss hållplatserna, ingen promenerade på trottoarerna och i bussarna och spårvagnarna var de enda resenärerna chaufförerna. Endast några enstaka personbilar susade förbi. Surrealistiskt att se huvudstråket Mannerheimvägen helt öde mitt under den i vanliga fall värsta morgonrusningstid.

Snart började restriktionerna hagla tätt från folkhälsomyndigheternas och regeringens håll. Till en början beordrades restaurangerna att hålla stängt men efter några veckor kunde man ändå köpa "take away". Matbutikerna höll öppet som vanligt men ändå berördes båttrafiken på Östersjön och flygtrafiken dramatiskt.

Föga anade man i början av pandemin hur genomgripande den skulle påverka vår närframtid och alla våra sysslor. På vårvintern avvaktade ännu organisationskommittén för den Nordiska kongressen i Trondheim situationen. Närmare juni måste man konstatera att loppet var kört och kongressen måste inhiberas. Bland andra gällde detsamma IFCC världskongressen i klinisk kemi i Seoul, EuroMedlab i München samt tumörmarkörkongressen ISOBM i Bled. Fritidsplanerna gick inte heller helt på räls. Den planerade konserten med Clannad i Helsingfors i april uppsköts med ett helt år och på samma sätt gick det för Eivør Pálsdóttirs konsert i Lübeck i september. Och som det nu i skrivande stund ser ut så lär inte heller dessa nya datum uppfyllas.

Pandemins först våg i Finland nådde sin kulmen i medlet av mars. På sommaren såg läget relativt bra ut med det lägsta incidentalet sedan början av pandemin. Många faktorer spelade säkert in då smitsoffrarna började på nytt öka efter sommaren. Sedan dess har antalet smitfall kört berg-och-dalbana men verkar nu ha stabilisering.

Tillvaron för den enskilda lilla människan har varit full av nya upplevelser. Reserestriktioner och -förbud, stängda landskaps- och landsgränser, reglerade sammankomster, spel för tomma läktare, distansundervisning och -jobb. Kanske en av de största förändringarna i vardagslivet har varit den personliga omskolningen till att hålla ett minst tvåmeters avstånd till din närmaste granne samt att ständigt bära ansiktsmask. Både i matbutiken och i laboratoriet. Från att endast några enstaka turister bar andningsskydd i fjol så har praxis ändrat sig markant ju längre pandemin har lidit. En snabb gallup i närmiljön uppvisade att 40/42 bar ansiktsmasker i järnhandeln, 23/26 i plantskolan samt 100% på arbetsplatsen. Onekligen känner man sig smärt förlämpad när arbetskamraten snabb ryggar sig några steg bakåt då man själv i tankarna har kommit för nära!

Resan fortsätter ännu med nya utmaningar. Ingening är vunnet men de flera lovande vaccinen inger hopp om en återgång till det (nya) normala. Under vår färd mot en gyllene gryning gäller det att ha tålamod, tålamod



Snibe Biossays™ E6 Electrolyte Analyzer

— Fast, Accurate, Innovative Technology

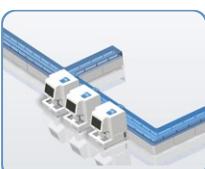


Biossays™ E6

- Thoughtput: **100 S/H**
- Cap-piercing pipettor, gives you walk-away analyzing
- Connectable to total laboratory automation system (TLA/LAS)▲
- Independent running and configurations of two modules
- 5 electrodes at request in any combination



K⁺/Na⁺/Cl⁻/iCa²⁺/pH/nCa²⁺
(Corrected iCa²⁺ with pH at 7.4)



Using cap-piercing pipettor to break through the rubber, avoiding loss of CO₂ during sample handling lowering the calcium ion concentration in vitro from what it was in vivo.

▲Available in the near future

Biossays™ is trademark of Snibe. All other product names and trademarks are the property of their respective owners.



Formandens spalte:

Forskning i covid-19 tiden

Henrik L. Jørgensen

Formand i NFKK



Covid-19 sygdommen har på mange måder vendt op og ned på det vi alle, indtil for ikke så lang tid siden, tog helt for givet. Rejse-restriktioner, forsamlingsforbud, hjemmearbejde osv. kender vi alle til, men hvilke konsekvenser har pandemien haft for den biomedicinske forskning i almindelighed og for forskningen indenfor vores eget speciale?

Behandling af andre sygdomme, særligt sygdomme af elektiv karakter, er blevet nedprioriteret under pandemien med deraf følgende lavere aktivitet i mange ambulatorier, operationsstuer mm., hvor en stor del af den patientnære forskning foregår. Ifølge en artikel i The Guardian fra august 2020 er mere end 1.500 kliniske afprøvninger af ny medicin til behand-



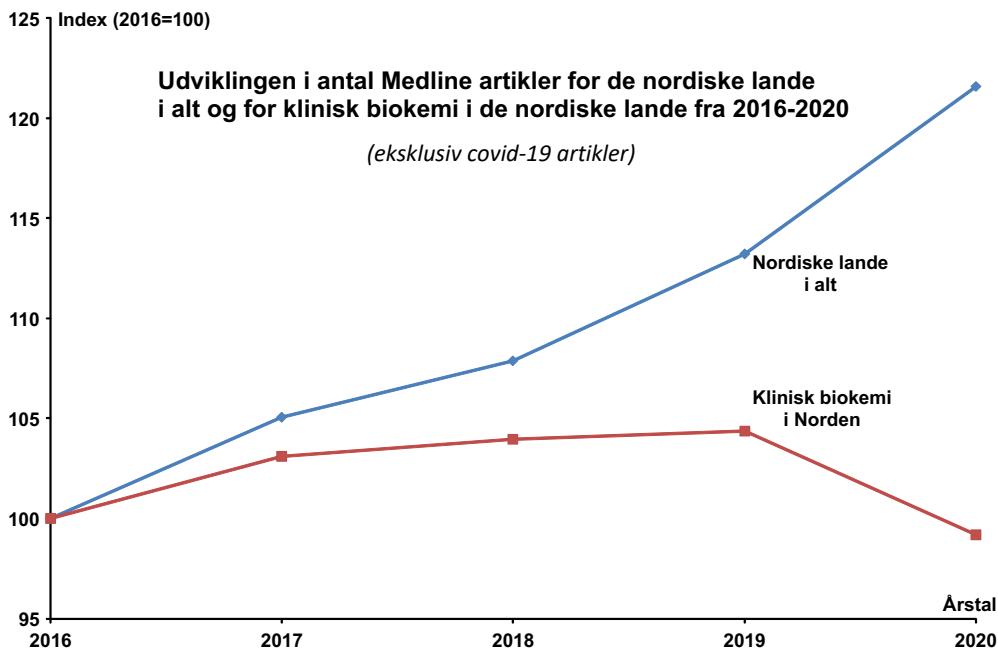
ling af cancer, hjertesygdomme og andre alvorlige lidelser blevet permanent lukket ned som følge af pandemien alene i Storbritannien. Yderligere 9.000 er sat på pause, og vil få brug for tilførsel af yderligere finansiering, hvis de skal kunne genoptages (1).

Chefredaktøren på The Lancet, Richard Horton, skrev i en leder i maj 2020, at tidsskriftet havde planlagt i 2020 at rette fokus mod store almene folkesundhedsområder som migration og sundhed, synergier mellem kost, sygdom og økosystemer samt børne- og ungdomssundhed (2). Alle disse mål blev opgivet til fordel for covid-19 forskning, selvom de andre store folkesundhedsmæssige udfordringer absolut ikke er blevet mindre presserende under pandemien (2).

På tilsvarende vis har mange ikke covid-19 relaterede forskningslaboratorier været lukket ned med utilsigtede forlængelser af ph. d. forløb mm. til følge. Mange forskningsbevillinger gives til bestemte tidsperioder, som ikke uden videre kan forlænges. Alt imens der bliver brugt ufatteligt store beløb på covid-19 forskning, bliver forskningsmidlerne til andre områder mindre. I en senatshøring i USA fra maj 2020, estimerede Francis Collins, direktør for National Institutes of Health (NIH), at NIH finansierer forskning ville miste mere end 10 milliarder dollars på grund af pandemien. Han estimerede endvidere medicinalindustriens tab som følge af forsinkede kliniske afprøvninger til 8 millioner dollars om dagen!

Denne udvikling afspejler sig også i antallet af publicerede artikler om Covid-19 i Medline, som i 2020 var 89.949 ud af en samlet mængde artikler på 1.620.017 svarende til 5,6 %. I 2021 er indtil nu (per 7. februar 2021) 226.677 artikler registreret i Medline, hvoraf 15.746 omhandlede Covid-19, svarende til 6,9 %.

Sverige, Norge, Finland, Island og Danmark publicerede i alt 73.015 Medline artikler i 2020 (4,5 % af verdens samlede produktion), hvormed det samlede antal artikler om covid-19 i verden i 2020 oversteg den kombinerede forskningsmæssige produktion fra alle de Nordiske lande med 23,2 %!



Figur 1.

I 2020 udgjorde det samlede antal artikler om Covid-19 fra de nordiske lande 2.230 svarende til 3,1 %, altså en noget mindre andel end i resten af verden. For det samlede antal artikler (eksklusiv covid-19 artikler) fra de nordiske lande ses da heller ikke (endnu) et afbræk i stigningstaksten over de seneste 5 år (figur 1). Desværre har udviklingen ikke været helt så gunstig for vores eget speciale, som det fremgår af figuren. Faldet i 2020 skyldes desværre ikke, at vi i stedet for har skrevet flere artikler om Covid-19, da andelen af disse er væsentligt mindre for klinisk biokemi end for Norden som helhed og faldet kunne derfor godt skyldes nogle af de ovennævnte negative indvirkninger på andre forskningsområder af den store fokus på Covid-19.

Figur 1 viser tillige, at stigningen i forskningsproduktionen før covid-19 pandemien (2016-2019) var væsentlig mindre for klinisk biokemi end for Norden som helhed. Selvom klinisk biokemi fortsat ligger meget højt mht. forskningsoutput blandt de medicinske specialer, så vi i Danmark allerede tilbage i 2008 tegn på, at de øvrige specialer haler ind på os (3).

Klinisk biokemi er i søgningerne her identificeret som ("clinical biochemistry" [AD] OR "clinical

chemistry" [AD]), mens landene og tidsafgrænsningen er fundet som beskrevet i en tidligere artikel (4).

Covid-19 er naturligvis en meget alvorlig sygdom, som det er vigtigt at forske i, men det er uheldigt, hvis det skal ske på bekostning af anden væsentlig sundhedsvidenskabelig forskning i andre alvorlige sygdomme. Tiden vil vise, om der er tale om forbipående forskydninger eller om en længere varende tendens.

Referencer

1. Robin McKie. The Guardian. Sat 22 Aug 2020.
2. Horton R. Lancet 2020; 395: 1534
3. Jørgensen HL, Larsen B, Ingwersen P, et al. Forskningsaktiviteten for speciallæger i klinisk biokemi. Ugeskr Læger 2008;170:2798-2802.
4. Jørgensen HL, Praetorius L, Ingwersen P. Udviklingen i medicinske artikler - en undersøgelse af Danmark i forhold til de øvrige medlemmer af den Europæiske Union. Ugeskr Læger 1999;161:6339-43.

Hellsingprisen for 2020 tildeles artikkelen ”Tolkning av laboratorieanalyser ved COVID-19”

Helle B. Hager

Hvert år velger redaksjonen den beste artikkelen som ble publisert i bladet det forutgående år. Både innhold og litterære kvaliteter gransktes. Det skal være en artikkel som oppleves som god lesning innen vårt fag. Prisen ble opprettet for å hedre minnet om KBNs grunnlegger, Kristoffer Hellsing.

Prisen for 2020 går til Julie Brogaard Larsen, Tina Parker og Holger Jon Møller fra avdeling Blodprøver og Biokemi ved Aarhus Universitetshospital. Artikkelen ble publisert i KBN nr. 2 2020 under den første koronabølgen. Akkurat da vi alle hunget som mest etter kunnskap og fakta om det nye koronaviruset og Covid-19, ga disse tre forfatterne oss et nyttig (användbar på svensk) verktøy med en flott oversikt over biokjemiske analysers betydning for triagering, monitorering og vurdering av prognose ved Covid-19. Redaksjonen gratulerer Julie Brogaard Larsen, Tina Parker og Holger Jon Møller med en utmerket artikkel til Klinisk Biokemi i Norden. Prisen består som vanlig

av et kunstverk. Når det er mer enn to forfattere, går premien til førsteforfatteren. Kunstverket som Julie har valgt, er et maleri av den danske billedkunstneren Marie Louise Eriksen.

Det var svært mange gode artikler i KBN i 2020. På andre plass valgte redaksjonen artikkelen ”Forhøjet plasma B12 – supersund eller syg?” av Johan Frederik Håkonsen Arendt og Ebba Nexø fra blad nr. 4, og på tredje plass artikkelen ”Sjokoladens farmakologi” av Aina Westerheim Ravna og Erik Sveberg Dietrichs fra blad nr. 1. Tusen takk til alle som skriver i KBN og som dermed bidrar til et levende medlemsblad for Nordisk Forening for Klinisk Kjemi (NFKK) og økt samarbeid innen klinisk kjemi i Norden.



De glade prisvinnere på laboratoriet i Aarhus. Fra venstre: Tina Parker, Holger Jon Møller og Julie Brogaard Larsen.



XXXVIII Nordic Congress in Clinical Biochemistry

10-13th May 2022, Reykjavik, Iceland



Spektrofotometrisk analyse af cerebrospinalvæske for diagnosticering af subaraknoidalblødning

Anders Berg Wulff, Klinisk Biokemisk Afdeling, Herlev og Gentofte Hospital og Klinisk Biokemisk Afdeling, Rigshospitalet.

anders.berg.wulff.01@regionh.dk

I Danmark er anvendelsen af spektrofotometrisk analyse af cerebrospinalvæske ved mistanke om spontan atraumatisk subaraknoidalblødning efter negativ CT-scanning vidt udbredt. Men hvilken klinisk værdi er der i analysen, og er det på tide at ændre denne diagnostiske fremgangsmåde?



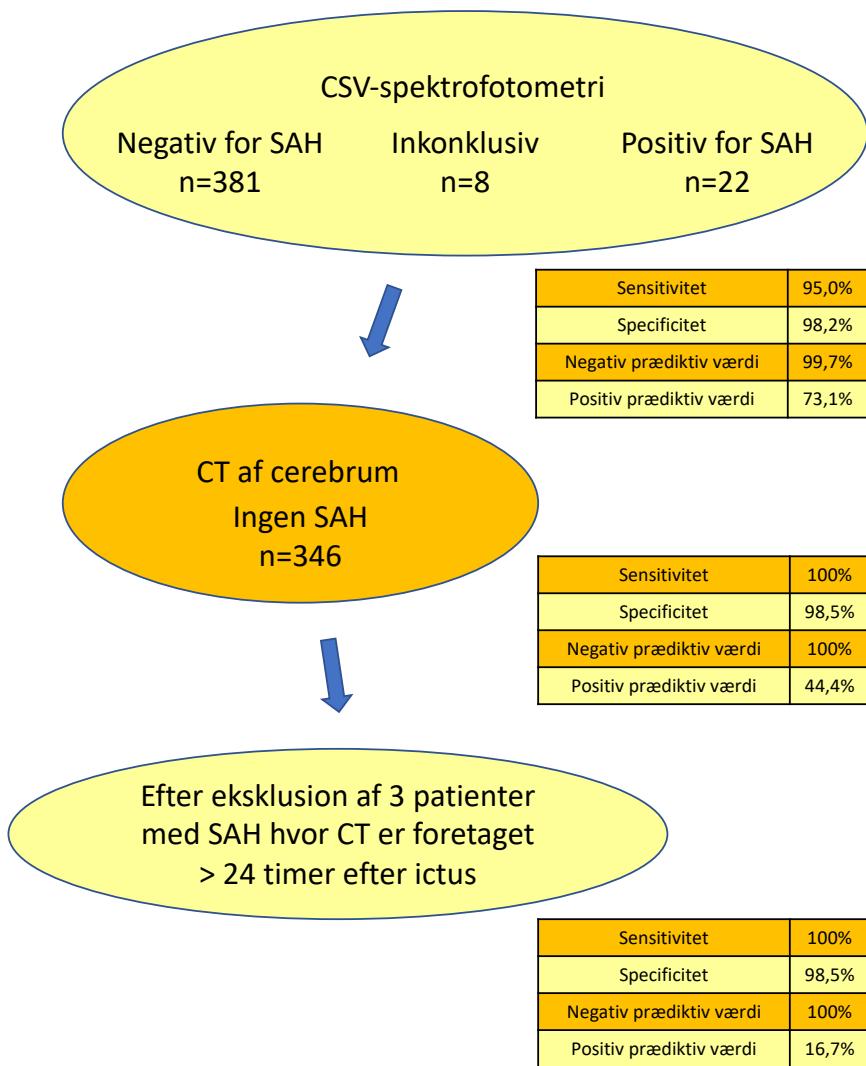
Introduktion

Spontan atraumatisk subaraknoidalblødning (SAH) er en sjælden, men potentielt livstruende blødning, der oftest skyldes et bristet cerebralt aneurisme. Incidensen i Danmark er 500 tilfælde årligt¹. Det primære symptom er hovedpine, der ofte kan beskrives som en akut indsættende voldsom hovedpine. Der kan også ses bevidstheds svækkelse, fokale neurologiske udfald, kvalme, lysfølsomhed og nakkestivhed (1,2). Da hovedpine kun sjældent skyldes SAH, og da øvrige symptomer kan variere mellem patienter, er diagnostikken baseret på, at der ved mindste kliniske mistanke udføres akut CT af cerebrum (CTC) uden kontrast. Hvis CTC ikke finder blødning, udføres der derefter CT-angiografi for at identificere blødningskilden. Hvis CTC ikke kan identificere en blødning, foretages der lumbalpunktur med udhentning af cerebrospinalvæske. Cerebrospinalvæsken undersøges derefter for tegn på blødning. På mange klinisk biokemiske afdelinger i Danmark anvender man til dette formål spektrofotometrisk analyse af cerebrospinalvæsken. Anvendelsen af denne analyse er beskrevet i UK guidelines (3) og baserer sig på bestemmelse af oxyhæmoglobin og bilirubin (4). Ved blødning ind i subaraknoidalrummet vil hæmoglobin over tid nedbrydes til bilirubin af makrofager i plexus choroideus og araknoidal-

membranen, hvorfor lumbalpunktur med henblik på påvisning af bilirubin ikke skal foretages før 12 timer efter ictus (3). Tilstedeværelsen af bilirubin giver cerebrospinalvæsken en gullig farve, hvilket også omtales som xantokromi (fra græsk: gulfarvning). I et nyligt publiceret studie i Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation (SJCLI) (5) vurderes metodens sensitivitet og specifitet samt værdien ved den kliniske applikation. Denne artikel er en kort sammenfatning af ovennævnte artikel (5) samt

- A Csv-Bilirubin og Csv-Oxyhæmoglobin er ikke forhøjet. Understøtter ikke SAH.
- B Csv-Bilirubin er ikke forhøjet. Kun spor af Csv-Oxyhæmoglobin påvist. Understøtter ikke SAH.
- C Csv-Oxyhæmoglobin er tilstede i så høj koncentration, at det forringes muligheden for at påvise Csv-Bilirubin. SAH kan ikke udelukkes.
- D Forhøjet Csv-Bilirubin. Csv-Oxyhæmoglobin ikke påvist. Foreneligt med SAH. (Dette er et usædvanligt fund inden for den første uge efter hændelsen).
- E Forhøjet Csv-Bilirubin, men sandsynligvis forårsaget af at P-Bilirubin >20 µmol/l. Understøtter ikke SAH.
- F Forhøjet Csv-Bilirubin. Dette fund er foreneligt med: 1) SAH; 2) Forhøjet P-bilirubin ledsgaget af forhøjet Csv-Protein; 3) Anden kilde til blod i CSV. Tolk resultatet med varsomhed i forbindelse med SAH, specielt inden for første uge af hændelsen.
- G Csv-Bilirubin og Csv-Oxyhæmoglobin er begge forhøjet. Foreneligt med SAH.

Figur 1. Standardiserede svar A, B og E er negative svar. Svar C og F er inkonklusive. Svar D og G er positive svar.



Figur 2. Sensitivitet, specificitet samt positiv og prædiktiv værdi for 3 inddelinger af de undersøgte cerebrospinalvæsker i studiet af Wulff et al.⁵

et oplæg til diskussion af fremtidig klinisk biokemisk diagnostik af atraumatisk SAH.

Metode

I studiet i SJCLI (5) blev der lavet en retrospektiv journalistgennemgang af 411 patienter med udgangspunkt i spektrofotometriske undersøgelser af cerebrospinalvæsker udført på Klinisk Biokemisk Afdeling, Rigshospitalet, fra 2009-2014. Alle undersøgelser var udført i overensstemmelse med de engelske retningslinjer beskrevet af Cruickshank et al. (3), og lumbalpunkturer blev udført mellem 12 timer og 14 dage efter symptomdebut. Svar blev inddelt i tre kate-

gorier, positive svar, negative svar og inkonklusive svar, ud fra de i klinikken anvendte standardiserede svar (Figur 1).

Resultater

Ud af de 411 patienter fik 20 (5%) en klinisk SAH-diagnose og 7 (2%) en anden diagnose relateret til central-nervesystemet (CNS) (Figur 2). Af disse 7 med andre CNS-diagnoser havde 3 et negativt spektrofotometri-svar og 4 et positivt, disse sidste 4 patienter blev ekskluderet fra analysen af sensitivitet og specificitet da det kan være svært at udelukke, at disse andre CNS-diagnoser kunne give positive spek-

trofotometri-svar. For at bedømme sensitiviteten af spektrofotometrianalysen blev de inkonklusive svar kategoriseret som enten positive eller negative. Studiet fandt at CSV-spektrofotometris sensitivitet for diagnosticering af SAH var 95,0% og specificiteten 98,2%, når de inkonklusive blev kategoriseret som positive. Dette gav en negativ prædiktiv værdi på 99,7% og en positiv prædiktiv værdi på 73,1%. Tilsvarende, når inkonklusive svar blev kategoriseret som negative, var sensitiviteten 90,0% og specificiteten 100%. Dette gav en negativ prædiktiv værdi på 99,5% og en positiv prædiktiv værdi på 100%.

Den normale diagnostiske proces er, at der kun udføres CSV-spektrofotometri på CTC-negative patienter. I studiet i SJCLI⁵ var der 346 patienter, hvor der var udført CSV-spektrofotometri efter en CTC negativ for SAH. I 4 af disse patienter blev der identificeret en SAH efter CSV-spektrofotometri. Blandt disse 346 patienter så resultaterne således ud: Når inkonklusive svar blev kategoriseret som positive var sensitiviteten 100% og specificiteten 98,5%, hvilket gav en negativ prædiktiv værdi på 100% og en positiv prædiktiv værdi på 44,4%. Når inkonklusive svar blev kategoriseret som negative var sensitiviteten 100%, specificiteten 100%, den negative prædiktive værdi 100% og den positive prædiktive værdi 100%.

Af de 4 patienter, hvor den initiale CTC ikke identificerede SAH, var 3 af CTC'erne udført mere end 24 timer efter ictus. Da det er kendt at CTCs sensitivitet for SAH falder med tiden efter ictus (6), blev disse 3 patienter ekskluderet fra endnu en analyse for at belyse CSV-spektrofotometris diagnostiske egenskaber i et scenarie, hvor CTC-scanning var foretaget indenfor 6 timer efter ictus. Når inkonklusive svar blev kategoriseret som positive i dette scenarie, var sensitiviteten 100%, specificiteten 98,5%, den negative prædiktive værdi var 100% og den positive prædiktive værdi 16,7%. Når inkonklusive blev kategoriseret som negative var både sensitivitet, specificitet samt negativ og positiv prædiktiv værdi 100%.

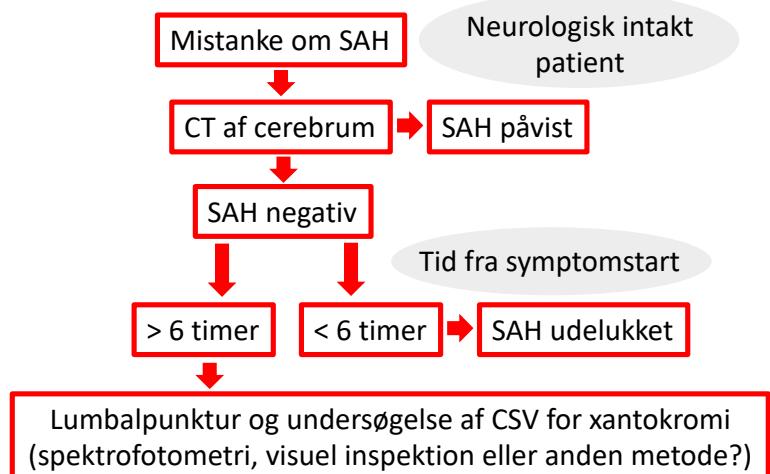
Diskussion

Det omtalte studie (5) viser, at spektrofotometri af cerebrospinalvæske for diagnostik af SAH er en yderst sensitiv og specifik analyse. Derudover viser studiet, at den kliniske anvendelighed af metoden er meget afhængig af den kliniske og billeddiagnostiske kontekst, som den udføres i. Da SAH er en sjælden

sygdom med uspecifikke symptomer er før-test sandsynligheden for at en patient har SAH meget lav. Eftersom sensitiviteten af CTC for diagnosticering af SAH er 99-100% i løbet af de første 6 timer efter ictus, er før-test sandsynligheden efter en negativ CTC ekstremt lav. I studiet fra Rigshospitalet (5) viser det sig som en positiv prædiktiv værdi på 16,7%, når inkonklusive svar kategoriseres som positive. Altså at kun 1 ud af 6 patienter, hvor CSV-spektrofotometri ikke kan udelukke SAH-diagnosen, ender med at blive diagnosticeret med SAH. Eftersom CSV-spektrofotometri anvendes som en udelukkelse af SAH efter negativ CTC, er det nærliggende at en kliniker vil kunne tage beslutning om at udføre CT-angiografi ved et inkonklusivt svar fra CSV-spektrofotometri. Den lave positive prædiktive værdi er tidligere beskrevet af Ahmed et al (7). I studiet i SJCLI (5) var kun 1 ud af 343 patienter med CTC udført mindre end 24 timer efter ictus ikke korrekt diagnosticeret som havende SAH ved den initiale CTC. I artiklen beskrives det at denne patient dagen efter fik foretaget endnu en CTC (efter positivt svar fra CSV-spektrofotometri), der viste en 4 cm stor blødning centralt i de basale ganglia, der havde blødt ind i subaraknoidalrummet. Efterfølgende CT-angiografi kunne ikke påvise aneurismer eller andre vaskulære malformationer. Det er altså muligt, at der ikke var blod i cerebrospinalvæsken på tidspunktet for den initiale CTC.

Tidligere studier har vist, at CTC har en meget høj sensitivitet for diagnosticering af SAH. Denne har tidligere været beskrevet til omkring 90-95% i flere studier (8), men nyere studier tyder på, at sensitiviteten ved CTC udført mindre end 6 timer efter ictus snarere er 99%, hvis ikke 100%, for disse tidlige scanninger (6, 8-10). En mulighed er derfor at ændre klinisk praksis til at benytte en negativ CTC foretaget mindre end 6 timer efter ictus til at udelukke SAH, som foreslægt af Perry et al. i 2011 (8). Dette vil sænke antallet af lumbalpunkturer på mistanke om SAH ganske betydeligt (11). Denne brug af CTC til at udelukke SAH er begyndt at blive indført i guidelines (12), men implementeringen kræver opmærksomhed omkring flere regler for denne brug (13): 1) Negativ CTC skal være udført mindre end 6 timer efter ictus. 2) Patienten skal være neurologisk intakt: Ingen kramper, bevidsthedspåvirkning, nakke ryg-stivhed eller fokale neurologiske udfald. 3) Scanningen skal være foretaget på en 3' de generations moderne CT-scanner eller nyere og fortolket af en radiolog kvalificeret.

Figur 3. Muligt fremtidigt dansk udredningsforløb ved mistanke om SAH.



ceret i tolkning af CTC-scanninger. 4) Desuden er det foreslæbt, at patienten ikke må være anæmisk, da et lavt hæmoglobinindhold kan sænke kontrasten mellem blod og hjerneparenkym (12-14). Hvis en sådan 6-timers regel indføres i Danmark, mangler vi stadig svar på, hvordan vi skal diagnosticere patienter med en negativ CTC udført mere end 6 timer efter ictus (Figur 3). Dette kan den omtalte artikel i SJCLI ikke bidrage til svaret på. Analysering med spektrofotometri er formentlig mere sensitiv end visuel inspektion (15-16), men grundet den lave før-test sandsynlighed for SAH kan denne relative større sensitivitet vise

sig at være klinisk ubetydelig i en absolut målestok (16). En diskussion af valg af diagnostisk metode ved negativ CT udført mere end 6 timer efter ictus ligger udenfor dette indlægs format, men vil dog kunne blive aktuel på klinisk biokemiske afdelinger i en ikke så fjern fremtid.

De nationale danske retningslinjer for SAH er fra 2007 og anbefaler spektrofotometrisk undersøgelse af cerebrospinalvæske udført mindst 12 timer efter ictus ved negativ CTC for SAH (17). Denne retningslinje er dog aktuelt under revision og det bliver spændende at se det færdige resultat.



Foto: Henrik Alfthan

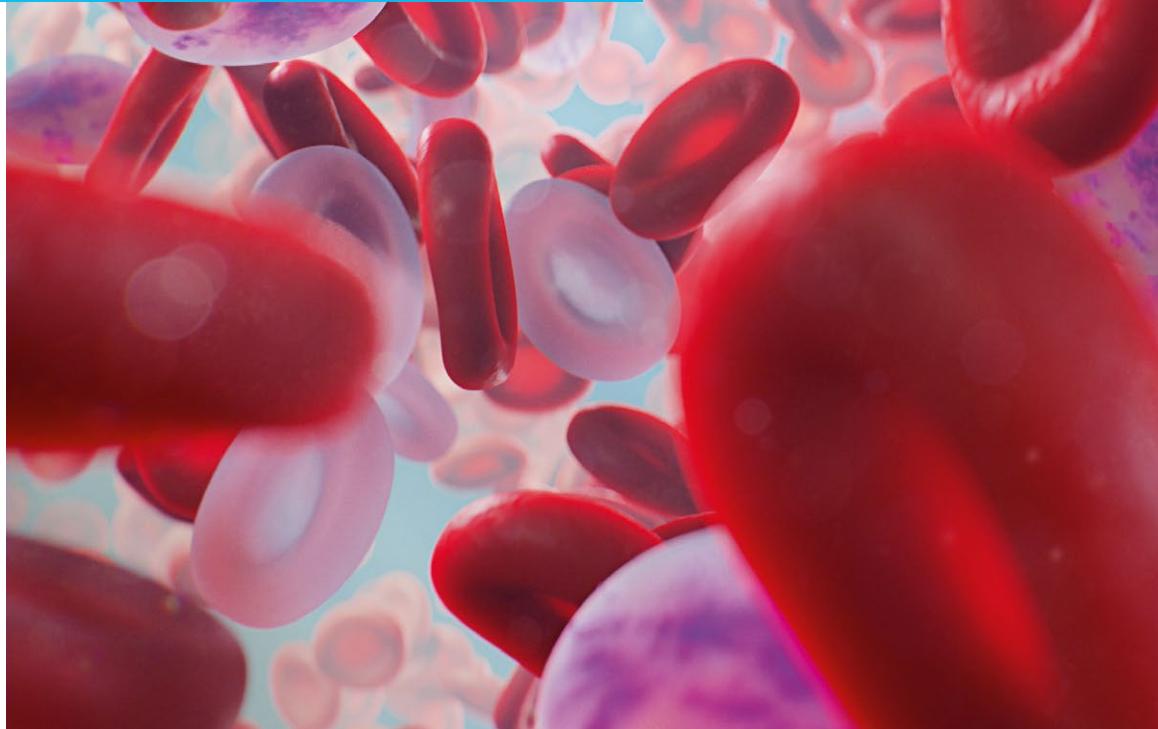
Referencer

1. Olsen MH, Lilja-Cyron A, Bache S, et al. [Aneurysmal subarachnoid haemorrhage]. Ugeskr Laeger 2019;181:V01190019
2. Macdonald RL and Schweizer TA. Spontaneous subarachnoid haemorrhage. Lancet 2017;389:655-66.
3. Cruickshank A, Auld P, Beetham R, et al. Revised national guidelines for analysis of cerebrospinal fluid for bilirubin in suspected subarachnoid haemorrhage. Ann Clin Biochem 2008;45:238-44.
4. Chalmers AH and Kiley M. Detection of xanthochromia in cerebrospinal fluid. Clin Chem 1998; 44: 1740-42.
5. Wulff AB, Højgaard JLS and Hilsted L. Spectrophotometry of cerebrospinal fluid for xanthochromia is a sensitive and specific test for subarachnoid bleeding but adds little to computed tomography. Scand J Clin Lab Invest 2020;80:681-6.
6. Backes D, Rinkel GJE, Kemperman H, et al. Time-dependent test characteristics of head computed tomography in patients suspected of nontraumatic subarachnoid hemorrhage. Stroke 2012;43:2115-9.
7. Ahmed F, Gibbons S and El-Kadiki A. CSF xanthochromia: Correlation with brain imaging and its usefulness as an out-of-hours test. J Clin Pathol 2014;67:736-8.
8. Perry JJ, Stiell IG, Sivilotti MLA, et al. Sensitivity of computed tomography performed within six hours of onset of headache for diagnosis of subarachnoid haemorrhage: Prospective cohort study. BMJ 2011;343:1-10.
9. Dubosh NM, Bellolio MF, Rabinstein AA, et al. Sensitivity of Early Brain Computed Tomography to Exclude Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: A Systematic Review and Meta-Analysis. Stroke 2016;47:750-5.
10. Sayer D, Bloom B, Fernando K, et al. An Observational Study of 2,248 Patients Presenting With Headache, Suggestive of Subarachnoid Hemorrhage, Who Received Lumbar Punctures Following Normal Computed Tomography of the Head. Acad Emerg Med 2015;22:1267-73.
11. Perry JJ, Sivilotti MLA, Émond M, et al. Prospective Implementation of the Ottawa Subarachnoid Hemorrhage Rule and 6-Hour Computed Tomography Rule. Stroke 2020;51:424-30.
12. Godwin SA, Cherkas DS, Panagos PD, et al. Clinical Policy: Critical Issues in the Evaluation and Management of Adult Patients Presenting to the Emergency Department With Acute Headache. Ann Emerg Med 2019;74:e41-e74.
13. Edlow JA. Rules About Rules - The 6-h CT Rule For Subarachnoid Hemorrhage. J Stroke Cerebrovasc Dis 2020;29:105311.
14. Dubosh NM and Edlow JA. Diagnosis and Initial Emergency Department Management of Subarachnoid Hemorrhage. Emerg Med Clin North Am 2021;39:87-99.
15. Chu K, Hann A, Greenslade J, et al. Spectrophotometry or visual inspection to most reliably detect xanthochromia in subarachnoid hemorrhage: systematic review. Ann Emerg Med 2014;64:256-64.
16. Chu KH, Bishop RO and Brown AF. Spectrophotometry, not visual inspection for the detection of xanthochromia in suspected subarachnoid haemorrhage: A debate. Emerg Med Australas 2015;27:267-72.
17. Dansk Neurologisk Selskab. Nationale tværfaglige kliniske retningslinjer for patienter med subarachnoidal blødning (SAH) på aneurismebasis. <https://neuro.dk/wordpress/wp-content/uploads/2012/09/SAH-retningslinier-2007.pdf> (Tilgået januar 2021).



Anaemia management

The clinical use of advanced
RBC parameters



Find out about the clinical use of advanced RBC
parameters in our latest haematology white paper under
www.sysmex-nordic.com

Geografisk variasjon i rekvirering av laboratorieanalyser i Norge

Erik K. Amundsen

Avdeling for medisinsk biokjemi, Oslo universitetssykehus

uxamue@ous-hf.no

Offentlige refusjoner utbetalt for laboratorieanalyser kan brukes til å studere rekvirering av analyser. Jeg presenter her et sammendrag av min masteroppgave der jeg analyserte rekviringsmønsteret for laboratorieanalyser i Norge.



Introduksjon

Variasjon i bruk av helsetjenester er kjent fra en rekke sammenhenger. Man skiller gjerne mellom ønsket og uønsket variasjon. Uønsket variasjon indikerer at det foreligger et underforbruk, et overbruk eller både underforbruk og overbruk av helsetjenester. Analyse av variasjon kan således i en del tilfeller bidra til å belyse områder der



Foto: Anders M. Hager

man kan forbedre helsetjenesten. I flere land er det publisert såkalte helseatlas som viser innbyggerens bruk av ulike helsetjenester fordelt på geografiske områder. I Norge er det (per 15.09.20) publisert helseatlas for 10 fagområder (www.helseatlas.no), men laboratorietjenester inngår ikke i dette. I England ble det publisert et diagnostisk atlas i 2013 som inkluderer en hel del vanlige analytter innenfor medisinsk biokjemi (1). Det er tidligere publisert arbeider om variasjon i bestilling av laboratorieanalyser i Norge og Sverige (2-5); jeg håper leserne vil unnskylde om jeg har oversett tilsvarende publikasjoner fra andre nordiske land. Tidligere arbeider fra Norge har vært vanskelig å gjennomføre ettersom det inntil nylig ikke har foreliggende et felles nasjonalt laboratoriekodeverk eller takstsysten. I 2017 ble det imidlertid obligatorisk å benytte Norsk laboratoriekodeverk (NLK) som er basert på NPU-terminologien og fra 1. januar 2018 har NLK blitt benyttet til offentlig refusjon av laboratorieanalyser. Denne artikkelen er et sammendrag av en masteroppgave skrevet for helseadministrasjonstudiet ved Universitet i Oslo i 2019 (6). Alle tabeller og figurer med unntak av tabell 3 er kopiert fra masteroppgaven som kan lastes ned fra <https://www.duo.uio.no/handle/10852/73847>. Mållsettingen med oppgaven var å lage en oversikt over analyser bestilt i primærhelsetjenesten og poliklinisk i spesialisthelsetjenesten, samt undersøke geografiske forskjeller i bruk av laboratoriene på samlet nivå for alle analysene og for et utvalg av analyser som det brukes mest ressurser på.

Finansiering av laboratorievirksomhet i Norge

Offentlige og private laboratorier i Norge får refusjon

for analyser utført for polikliniske pasienter i spesialisthelsetjenesten og for pasienter i primærhelsetjenesten. For offentlige laboratorier skal refusjonen dekke 40 % av de totale kostnadene, resten er rammefinansiert. Det gjøres imidlertid et unntak for en spesifisert liste med analytter som betraktes som rammefinansiert når de utføres for polikliniske pasienter i spesialisthelsetjenesten (kjent som analyser med "stjernetakster"). Refusjonen til private laboratorier er omtrent tilsvarende som for offentlige laboratorier, men rammefinansieringen avgjøres gjennom anbudskonkurranser. Det kan synes underlig at laboratoriene ikke får 100 % refusjon for analysene. Man må imidlertid ta i betraktning at totalkostnadene inkluderer lønn, innkjøp av utstyr osv. slik at de marginale kostnadene ved å utføre en ekstra analyse i mange tilfeller vil ligge lavere enn refusjonsbeløpet. Regninger for refusjon sendes til det offentlige organet Helfo (oppriinnelig Helseøkonomiforvaltningen) og er spesifisert per pasient og helt ned på enkeltanalyseinav med NLK koder. Det sendes ikke regning til Helfo for laboratorieaktivitet for inneliggende pasienter (rammefinansiert), bedriftshelsetjeneste og analyser betalt av pasienten selv.

Pasientnær laboratorievirksomhet i primærhelsetjenesten og hos spesialister med offentlig avtale refunderes gjennom et annet takstsysten som ikke er basert på NLK. Systemet er imidlertid stort sett entydig nok til at man kan sette sammen data fra ulike behandlere.

Metode

Refusjoner til offentlige og private laboratorier for hele Norge for 2018 ble utlevert fra Helsedirektoratet i excelfiler. Det ble angitt antall utførte analyser og utbetalt refusjon spesifisert for utførende labo-

ratorium, og pasientens bostedsfylke og kommune. Det var dermed mulig å sammenligne antall utførte analyser for pasienter med bosted i ulike kommuner, bydeler og fylker i Norge. Det var derimot ikke mulig å beregne antall unike pasienter som fikk utført en bestemt analyse per område eller totalt i Norge.

Helsedirektoratet utleverte i tillegg oversikt over refusjon for laboratorieanalyser utført i allmennpraksis og hos privatpraktiserende spesialister med tilsvarende struktur som angitt over.

Det ble innhentet informasjon om diverse demografiske variabler og helsevariabler fra norske fylker, kommuner og bydeler fra ulike nettbaserte registre (statistisk sentralbyrå, reseptregisteret, kommunehelsedatabanken, nasjonalt pasientregister og kommunalt pasientregister).

Resultater

Overordnet beskrivelse

Per 1.1.2018 var det 5 295 619 personer i folkeregisteret. Total utbetalt refusjon til offentlige og private laboratorier er vist i tabell 1. Dersom vi gjør en forenkling og tar som utgangspunkt at totalsummen for medisinsk biokjemi utgjør 40 % av total kostnad tilsier det at det ble brukt ca. 2,5 mrd. NOK for analyser utført på laboratorier for prøver tatt i primærhelsetjenesten eller poliklinisk i spesialisthelsetjenesten. I tillegg refunderte Helfo 855 millioner NOK for prøvetaking og analyser utført i primærhelsetjenesten og hos avtalespesialister. Den total kostnaden for laboratorievirksomhet innenfor medisinsk biokjemi for pasienter i primærhelsetjenesten eller på poliklinikk i spesialisthelsetjenesten var derfor omtrent 3,36 mrd. NOK, eller 634 NOK per innbygger. Dette utgjør omtrent 1 % av de totale helseutgiftene i Norge.

Fagområde	Offentlige laboratorier	Private laboratorier	Totalsum
Immunologi og transfusjonsmedisin	176 110 546	51 944 564	228 055 110
Klinisk farmakologi	187 131 644	25 258 574	212 390 218
Medisinsk biokjemi	698 432 589	302 397 566	1 000 830 155
Medisinsk genetikk	207 236 928		207 236 928
Medisinsk mikrobiologi	537 895 251	265 610 868	803 506 119
Totalsum	1 806 806 958	645 211 572	2 452 018 530

Tabell 1: Oversikt over utbetalt refusjon innenfor ulike laboratoriefagområder for offentlige og private laboratorier i 2018 i norske kroner (NOK).

Analyse	Total refusjon (kroner)	Antall analyser	Refusjons- kategori	Stjerne- merket
P-TSH	52 183 325	2 734 318	MB6	Nei
P-Vit B12, total (Kobalamin)	46 404 126	2 180 523	MB6	Nei
P-T4, fritt	38 084 221	2 437 285	MB6	Nei
P-Vit. B9 (Folsyre)	35 083 135	1 644 685	MB6	Nei
P-NT-proBNP	34 939 972	283 114	MB10	Nei
B-Differensialtelling, maskinell	34 170 256	1 065 752	MB7	Nei
P-Vit D total (25-(OH)-kolekalsiferol) + 25-(OH)-ergokalsiferol)	30 600 612	1 444 116	MB6	Nei
B-HbA1c	30 575 825	1 432 936	MB6	Nei
P-Ferritin	30 490 667	2 632 906	MB5	Nei
P-Kreatinin	26 994 842	3 239 926	MB1	Ja
B-Hemoglobin	25 793 193	2 950 272	MB3	Ja
P-Vit D3 (25-(OH)-kolekalsiferol)	24 748 600	1 173 656	MB6	Nei
B-Differensialtelling	23 148 609	529 927	MB7/M10	Nei
P-MMA (Metylmalonsyre)	22 824 702	302 236	MB8	Nei
P-Vit D2 (25-(OH)-ergokalsiferol)	22 733 661	1 080 759	MB6	Nei
B-Leukocytter	21 430 687	2 448 435	MB3	Ja
P-Homocystein	17 285 862	326 314	MB8	Nei
B-Trombocytter	16 091 518	1 834 022	MB3	Ja
P-CRP	15 805 853	1 788 614	MB3	Nei
P-Proteinelektroforese	15 675 287	127 532	MB10	Nei
Sum	565 064 952			

Tabell 2: Utbetalte refusjoner til offentlige og private laboratorier for de 20 analysekodene med høyest total refusjon. For analyser med stjernemerking ytes det ikke refusjon når pasienten er på poliklinikk i spesialisthelsetjeneste, antall analyser for disse er derfor betydelig underestimert i forhold til det som er utført.

De 20 analyttene med høyest refusjon for offentlige og private laboratorier er vist i tabell 2.

De 5 analyttene med høyest refusjon utgjorde totalt 20 % av total refusjon, og de 20 analyttene med høyest refusjon utgjorde 56 % av total refusjon. I masteroppgaven kan man for øvrig finne tabell med de 300 høyest refunderte analysene.

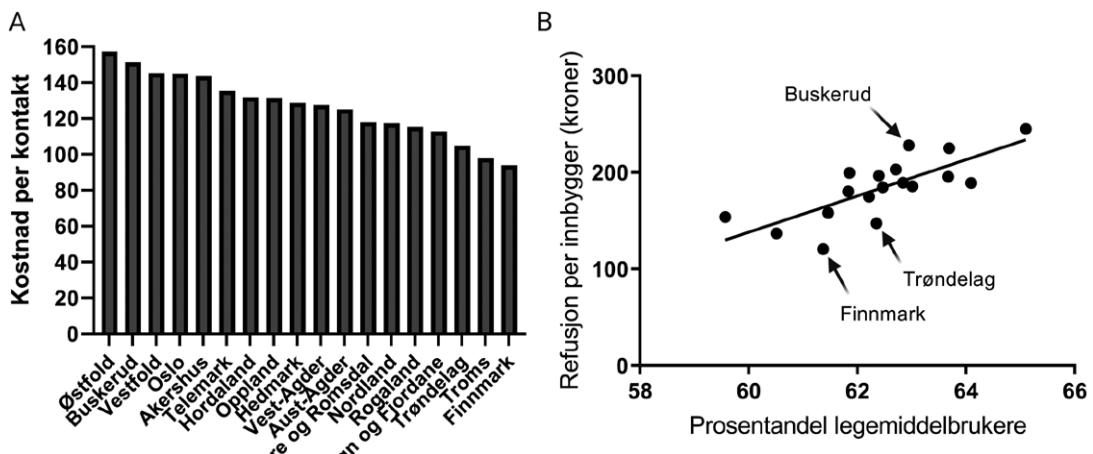
Geografisk variasjon

Det ble utført analyse av geografisk variasjon i rekviseringsmønster både på samlet nivå for alle analysene og for et utvalg av analysene med høyest refusjon. Jeg vil her gi noen eksempler.

Variasjon på samlet nivå for alle analyser

Variasjon mellom fylker

Fylkene i Norge har befolkning med forskjellig alderssammensetning og sykelighet. Dette gjenspeiles også i ulik kontakthypighet med helsevesenet. Figur 1A viser estimert laboratoriekostnad per poliklinisk kontakt i spesialisthelsetjenesten og primærhelsetjenesten (samlet). Denne summen varierte med en faktor på 1,7 fra fylket med lavest kostnad til fylket med høyest kostnad. Det ble utført multippel lineær regresjon for å undersøke sammenheng mellom ulike demografiske variabler og helsevariabler som uavhengige variabler, og forbruk av laboratorietjenester som avhengig variabel. Det sterkeste sammenhengen ble funnet for



Figur 1: Estimert total laboratoriekostnad per poliklinisk kontakt i spesialisthelsetjenesten og primærhelsetjenesten (NOK) for fylkene (A). Refusjon til offentlige og private laboratorier per innbygger sammenlignet med prosentandel legemiddelbrukere i hvert fylke (B).

prosentandel som bruker minst ett legemiddel (Pearson $r^2=0,57$, 95 % konfidensintervall for r 0,44 til 0,90), figur 1B. Det ble også funnet sammenhenger med laboratoriebruk for flere andre variabler, men ingen multippell regresjonsmodeller ga høyere korrelasjonskoeffisient enn prosentandel legemiddelbrukere alene.

Variasjon mellom bydeler i Oslo

Oslo er en by som i norsk sammenheng er kjent for store forskjeller mellom befolkningen i de ulike bydelene. Det beskrives gjerne et øst-vest skille med lavere forventet levealder og lavere gjennomsnittsinntekt i bydelene i øst i forhold til i vest (7). Variasjonen i refusjon per innbygger mellom de 15 bydelene var omrent på nivå med variasjonen mellom fylkene. Man fant imidlertid en forbløffende sterkt sammenheng mellom prosentandel av innbyggere med hjerte-karsydom i bydelene og refusjon per innbygger til laboratoriene (Pearson $r^2=0,91$ (95 % konfidensintervall for r 0,87 til 0,99)). Funnet tilsier altså at det er lite uønsket variasjon i forbruk av laboratorietjenester mellom bydelene i Oslo.

Det er viktig å bemerke at de observerte sammenhengene ikke bør oppfattes som en årsakssammenheng, men man kan antageligvis forstå andel legemiddelbrukere og andel med hjerte-kar sykdom som markører for den generelle sykligheten i befolkningen.

Variasjon i rekvirering av enkelte analytter

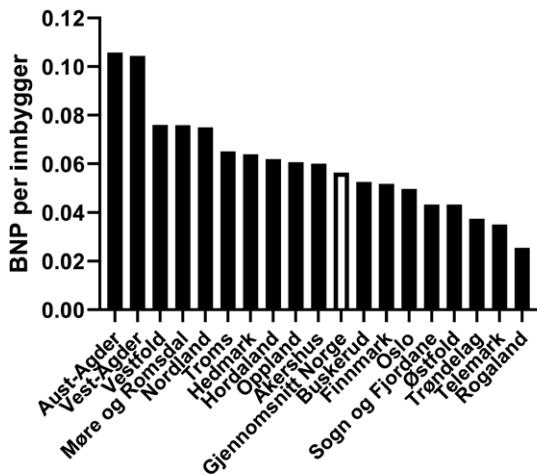
Variasjon i rekvirering av enkelte analytter ble

undersøkt på fylkesnivå. Tabell 3 viser variasjon angitt som faktor fra fylket med lavest til høyest rekvirering per innbygger.

Analytt	Faktor
CRP	1,5
HbA1c	1,7
TSH	1,8
Vitamin B12	2,1
NT-proBNP/BNP	4,2
Homocystein	12,7
MMA	21,8

Tabell 3: Variasjon i rekvirering av utvalgte analytter i fylkene. Faktoren angir forholdet mellom rekvirering per innbygger i fylket med lavest antall til fylket med høyest antall rekvirerte per innbygger. Det ble altså bestilt 1,5 ganger så mange CRP analyser per innbygger i fylket med mest rekvirering som i fylket med minst rekvirering.

Som et eksempel kan vi se nærmere på NT-proBNP/BNP. I 2018 tilbød de fleste laboratoriene NT-proBNP og et fåtall BNP. Ingen laboratorier ble refundert for begge analysene. Variasjon ble derfor undersøkt samlet for NT-proBNP og BNP. Figur 2 viser antall rekvirerte NT-proBNP/BNP per innbygger i fylkene og vi ser at det er stor variasjon.



Figur 2: Antall bestilte BNP og NT-proBNP analyser (i sum) per innbygger per fylke i 2018.

Retningslinjene for å bestille NT-proBNP/BNP antas å være like i hele landet. Det er etablert et nasjonalt hjertesviktregister som i 2018 hadde en dekningsgrad på 71 % av pasientene med diagnosen. I registeret innår det prosedyrer for når NT-proBNP skal utføres ved polikliniske kontroller. Antall rekvirerte NT-proBNP/BNP i fylkene ble sammenlignet med andel pasienter med diagnosene K77 hjertesvikt (primærhelsetjenesten) og I.50/50.0/50.9 (spesialisthelsetjenesten) i fylkene i 2018, figur 3. Som vi ser er det ingen sammenheng mellom andel med hjertesviktdiagnose og rekvirering av NT-proBNP/BNP i fylkene.

Det er ikke mulig å fastslå årsaken til den høye variasjonen i rekvirering av NT-proBNP/BNP, men med tanke på den standardiserte oppfølgingen av

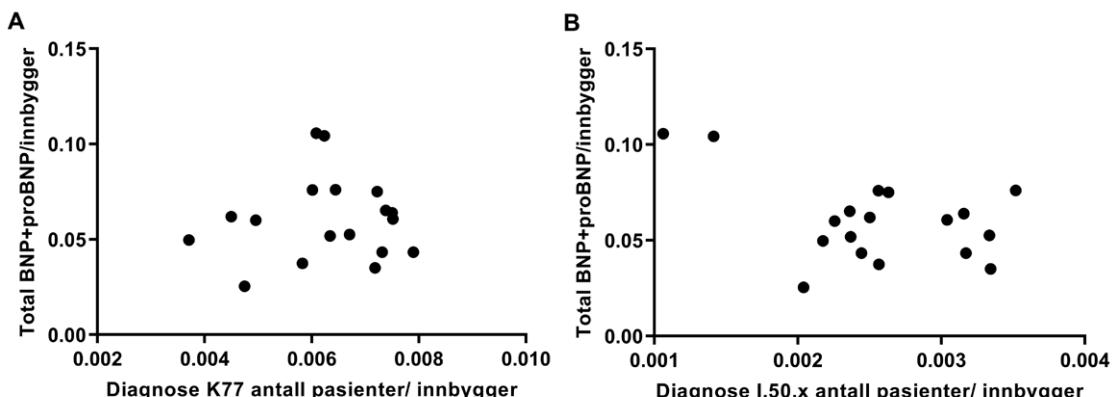
pasientene som er inkludert i hjertesviktregisteret er det rimelig å tenke at forskjellene skyldes ulik praksis for bestilling av NT-proBNP/BNP for pasienter uten etablert hjertesvikt diagnose.

Historisk utvikling i rekvirering

Ettersom det ble innført nytt takstsystemet for offentlige og private laboratorier i 2018 var det ikke mulig å se på historisk utvikling for rekvirering for enkelte analytter utført på laboratorier. Takstsystemet for primærhelsetjenesten og avtalespesialister har imidlertid ikke gjennomgått store endringer på mange år og jeg vil her vise rekvirering av INR etter innføring av direkte orale antikoagulantia (DOAKs). Som kjent kontrolleres warfarin ved hjelp av INR, mens monitøring av antikoagulasjonseffekt ikke er anbefalt for DOAKs. Dabigatran ble registrert i Norge i 2010 og deretter har særlig faktor Xa hemmerne apixaban og rivaroksaban fått mange brukere (figur 4A). Helt parallelt med kurven for warfarinbrukere ser vi at antall utførte INR analyser pasientnært har falt betydelig siden toppåret 2012 (figur 4B).

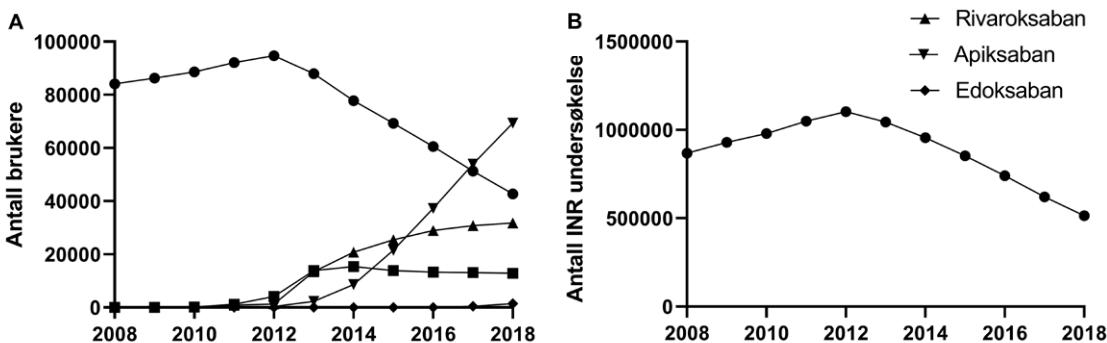
Diskusjon

Masteroppgaven gir en oversikt over rekvirering av analyser innenfor medisinsk biokemi for pasienter i primærhelsetjenesten og polikliniske pasienter i spesialisthelsetjenesten i Norge. Man finner noe variasjon i rekvirering mellom geografiske områder når man ser på samlet rekvirering for alle analysene. En stor del av denne variasjonen kan imidlertid antageligvis forklares ved at det foreligger ulike befolkningssammensetning i forhold til alder og sykelighet. Man finner



Figur 3: Sammenhengen mellom totalantallet bestilte NT-proBNP/BNP per innbygger i fylkene på y-aksene og henholdsvis antall pasienter med diagnosene K77 (A) og I.50.x per innbygger i fylkene på x-aksene (B).

Figur 4: Antall brukere av ulike orale antikoagulantia i Norge, kilde reseptregisteret (A) og årlig antall refunderte takster til allmennpraksis og avtalepesialister for pasientnær analyse av INR (B).



for mange enkeltanalyser større variasjon i rekvirering som antageligvis ikke alene kan antas å skyldes underliggende forskjeller i sykelighet i befolkningen.

Oppgaven er i hovedsak rent deskriptiv. Det er i de fleste tilfellene vanskelig å si noe om hva som er det riktige eller ønskede nivået av rekvirering, men i noen tilfeller er det mulig å sammenligne med størrelsen på relevant pasientgrupper eller befolkningsgrupper i relevant alder. Interesserte leserer vil f.eks. finne slike betraktninger rundt rekvirering av tyroidea-analyser og HbA1c i masteroppgaven.

Datagrunnlaget fra refusjonene har en del mangler. Spesielt vil jeg nevne at det ikke er mulig å skille mellom ulike rekvrityper (f.eks. primærhelsetjeneste og spesialisthelsetjeneste), og analysene med stjernetakst hvor det mangler data fra spesialisthelsetjenesten. Analyser utført for inneliggende pasienter, bedriftshelsetjeneste og pasientbetalte analyser er ikke inkludert. Man må dessuten ta i betraktning at 2018 var det første året med det nye takstsystemet og at NLK også er forholdsvis nytt slik at laboratoriene ikke benytter kodeverket på helt samme måte. Refusjonstakstene som benyttes for offentlige og private laboratorier er basert på kostnadskartegging utført av laboratoriene og satt sammen av helsedirektoratet. På overordnet nivå skal refusjonen tilsvare 40 % av totale kostnader, men man må forvente at det på enkeltanalysenivå vil forekomme både over- og underestimering av kostnad.

Til tross for disse svakhetene mener jeg oppgaven viser at man kan lære mye av å studere refusjonsdata. Dersom tilsvarende data er tilgjengelige i andre nordiske land kunne det vært interessant med et samarbeidsprosjekt for å sammenligne rekvirering i våre

ganske like, men også noe ulike land. Ta gjerne kontakt for diskusjon!

Referanser

1. Public Health England. The NHS Atlas of Variation in Diagnostic Services. www.right-care.nhs.uk. 2013.
2. Mindemark M. The Use of Laboratory Analyses in Sweden: Quality and Cost-Effectiveness in Test Utilization. Thesis. 2010.
3. Mindemark M, Wernroth L, Larsson A. Costly regional variations in primary health care test utilization in Sweden. Scandinavian journal of clinical and laboratory investigation. 2010;70(3):164-70.
4. Gjelsvik R, Kaarbøe O, Sandberg S, et al. Riktigere bruk av aboratorietjenester. Notatserie i helseøkonomi. 2005;13/05.
5. Hagen TP, Iversen T, Kittelsen S. Kartlegging av produksjon og kostnader til offentlige og private leverandører av laboratorie og røntgentjenester. Universitetet i Oslo, HELSEØKONOMISK FORSKNINGSPROGRAM. 2005;Skriftserie 2005: 14.
6. Amundsen EK. Medisinsk biokjemi: Oversikt og variasjon i bestilling av analyser i primærhelsetjenesten og på poliklinikker i spesialisthelsetjenesten i Norge i 2018. Masteroppgave, erfaringsbasert master i helseadministrasjon. 2019(28.11.19).
7. Strand BH. Sosiale helseforskjeller i Norge Folkehelserapporten, FGI. 2018(14.05.18).

cobas® pro integrated solutions

Simplicity meets Excellence



 **Automated maintenance**

 **Predictive loading list**

 **cobas®
SonicWash**

Roche Diagnostics A/S
Industriholmen 59
DK - 2650 Hvidovre
Tlf. 36 39 98 98

www.roche.dk/diagnostics

MC-DK-00084



**Loading
on the fly**

**cobas[®]
AutoCal**

**cobas[®]
mobile solution**

cobas[®]

PREGCO - en undersøgelse af SARS-CoV-2 og graviditet



Henriette Svarre Nielsen, Nina la Cour Freiesleben

Gynækologisk-obstetrisk Afdeling og Fertilitetsklinikken, Hvidovre Hospital, Danmark

henriette.svarre.nielsen@regionh.dk



For et år siden stillede alle os der beskæftiger os med fertilitetsbehandling, gynækologi og obstetrik spørgsmålet: Hvilken betydning har den nye corona-virus for gravide og deres fostre? Da statsminister Mette Frederiksen 11. marts 2020 lukkede landet ned, lovede hun at afsætte penge til forskning i betydningen af den nye virus.

Med en meget intens og tværfaglig (gynækologi/obstetrik, klinisk biokemi og klinisk mikrobiologi) indsats på Hvidovre Hospital nåede vi at ansøge og fik bevilget 5 mio. DKK, vi fik godkendt projektet i videnskabstisk komite og fik indkøbt en iFlash 1800 fra Shenzhen YHLO Biotech, Kina, til bestemmelse af IgG og IgM rettet mod nucleocapsid protein (N-protein) og spike protein (S-protein) via et kemiluminescens-immunoassay (figur 1). Den 3. april begyndte vi 3 tværnsundersøgelser af gravide og fødende på Hvidovre Hospital, hvor 12% af alle børn i Danmark fødes. Fordi vi kom i gang så hurtigt, kunne vi med antistofmålingerne undersøge betydningen af infektionen i både første, andet og tredje trimester. Den første undersøgelse tog udgangspunkt i restmate-

rial fra blodprøven til doubletesten. Restmaterialet er gemt til kvalitetskontrol af PAPP-A og BetahCG, som er målinger der indgår i første trimester risikovurderingen for trisomi 13, 18 og 21. Anden undersøgelse inkluderede prospektivt kvinder der kom til genemskanning i andet trimester. Tredje undersøgelse inkluderede prospektivt fødende, deres partner og navlesnorsblod. Indsamlingen sluttede i 3. juli.

Vi fandt ingen sammenhæng mellem SARS-CoV-2 infektion i 1. trimester og fortykket nakkefold eller graviditetstab.

Vi ønskede at undersøge om infektion i første trimester førte til et infektiøst ødem hos fosteret som det har været set og diskuteret for Parvo-B 19 virus (1-3). Vi ønskede også at se om infektion med SARS-CoV-2 resulterede i flere graviditetstab ligesom det er rapporteret fra SARS og MERS (4). I alt 1019 kvinder fik undersøgt deres double-blodprøve for antistoffer mod SARS-CoV-2. Blodprøven var taget mellem 17. februar og 23. april 2020. Af disse havde 18 (1.8%) kvinder antistoffer mod SARS-CoV-2, som tegn på tidlige infektion. Studiet fandt ingen forskel i tykkelsen på fosterets nakkefold mellem kvinder med og uden SARS-CoV-2 antistoffer og der sås ingen øget forekomst af graviditetstab hos kvinder med tidlige infektion. Signifikant flere (53% versus 26%) af kvinderne med antistoffer rapporterede inden antistofsavaret at have haft symptomer på COVID-19. Studiet undersøgte også 36 kvinder med graviditetstab og ingen af disse havde SARS-CoV-2 antistoffer. Samlet set fandt vi således ingen sammenhæng mellem SARS-CoV-2 infektion i 1. trimester og fortykket nakkefold eller graviditetstab (5).

Vi fandt ingen sammenhæng mellem tidlige SARS-CoV-2 infektion og obstetriske- eller neonatale komplikationer, men dokumenterer overførelse af antistoffer fra moderen til fosteret.



Figur 1.

I studiet, hvor prøverne blev taget ved fødslen indgik i alt 1313 fødende kvinder, 1188 partnere og 1206 nyfødte (navlesnorsblod). Af disse havde 28 fødende kvinder og 32 partnere antistoffer mod SARS-CoV-2, som tegn på tidligere infektion svarende til justerede prævalenser på henholdsvis 2.6% og 3.5%. I alt havde 17 af de nyfødte SARS-CoV-2 IgG antistoffer; ingen af de disse havde IgM antistoffer. Ingen af de positive i studiet havde haft så svær COVID-19 infektion at det havde krævet indlæggelse. Studiet fandt ingen sammenhæng mellem SARS-CoV-2 antistoffer og obstetriske- eller neonatale komplikationer. Resultaterne tyder på overførsel af antistoffer gennem moderkagen og dermed beskyttelse af barnet (6).

Resultater fra steder i verden med betydelig mere smitte og dårligere helbredstilstand og sundhedstilbud til de gravide har vist en øget forekomst af fødsels og neonatale problemer blandt andet øget forekomst af kejsersnit, præterm fødsel og lav fødselsvægt. Det er vigtigt at holde for øje at der kan være tale om iatrogen øgning for at sikre de bedste muligheder for syge inficerede gravide kvinder (7,8).

Lige nu venter vi på at hele verden er vaccineret, men hvad med de gravide? De har været ekskluderede fra de første vaccinestudier og derfor er de heller ikke en del af den gruppe der tilbydes vacciner. Men fordi gruppen er gravide, ikke er en helt lille gruppe – vi taler knapt 100.000 gravide om året i dk og flere millioner i hele verden og da en stor del af vores frontlinjepersonale er kvinder i reproduktiv alder mener vi det er vigtigt at prioritere sådanne undersøgelser. Det er indiskutabelt at vores førsteprioritet er at passe rigtig godt på mor og det ufødte barn, men hvis vi ikke undersøger vaccinens effekt hos gravide, risikerer vi at stille de gravide dårligere. Det er en universel udfordring en catch 22 med medicin til gravide. Vi skal passe på de gravide og de ufødte børn, men vi skal også kunne behandle gravide der er syge eller forbygge at gravide eller nyfødte bliver svært syge. Vi vil derfor foreslå at der prioriteres forskningsmidler til dels at samle op på de der er blevet vaccineret, hvor de har været gravide uden at vide det og dem som bliver gravide kort efter vaccination. Dels at kigge på effekten af infektion hos de der fik COVID-19 i mild grad. Her er vores undersøgelser rigtig gode da ingen af vores smittede var hospitaliseret på grund af deres infektion. Det er på den baggrund vi skal planlægge vaccinestudier til gravide.

Referencer

1. Smulian JC, Egan JFX, Rodis JF. Fetal hydrops in the first trimester associated with maternal parvovirus infection. *J Clin Ultrasound* 1998;26:314–6.
2. Markenson G, Correia LA, Cohn G et al. Parvoviral infection associated with increased nuchal translucency: a case report. *J Perinatol* 2000;20:129–31.
3. Grubman O, Hussain FN, Nelson Z et al. Maternal parvovirus B19 infection causing first-trimester increased nuchal translucency and fetal hydrops. *Case Rep Obstet Gynecol* 2019;2019:3259760.
4. Schwartz DA, Graham AL. Potential maternal and infant outcomes from coronavirus 2019-NCOV (SARS-CoV-2) infecting pregnant women: Lessons from SARS, MERS, and other human coronavirus infections. *Viruses* 2020;12:194.
5. la Cour Freiesleben N, Egerup P, Hviid K V R et al. SARS-CoV-2 in first trimester pregnancy: a cohort study. *Hum Reprod* 2021;36:40–47.
6. Egerup P, Fich Olsen L, Christiansen AH et al. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Antibodies at Delivery in Women, Partners, and Newborns. *Obstet Gynecol*. 2021;137:49–55
7. Di Guardo F, Di Grazia FM, Di Gregorio LM et al. Poor maternal-neonatal outcomes in pregnant patients with confirmed SARS-CoV-2 infection: analysis of 145 cases. *Arch Gynecol Obstet*. 2021 Jan 3:1–6. doi: 10.1007/s00404-020-05909-4. Online ahead of print.
8. Jafari M, Pormohammad A, Sheikh Neshin SA et al. Clinical characteristics and outcomes of pregnant women with COVID-19 and comparison with control patients: A systematic review and meta-analysis. *Rev Med Virol*. 2021 Jan 2:e2208. doi: 10.1002/rmv.2208. Online ahead of print.

Anskaffelse og implementering av laboratorieautomasjon ved Sykehuset i Vestfold

Marianne Vindal Ness

Avdelingssjef Sentrallaboratoriet, Sykehuset i Vestfold, Norge

marianne.ness@siv.no



Innføring av automasjon på medisinsk biokjemi i Vestfold ble en omfattende prosess som krevde store ombygginger. Krevede anbud, ny organisering, nye instrumenter og ny prøveflyt skulle på plass samtidig som driften skulle gå som normalt. I dag har avdelingen et moderne system der prøveflyten er hel-automatisert, fra prøvetaking til kjølearkiv.

Sykehuset i Vestfold

Betjener en befolkning på ca. 220 000 innbyggere, og har hovedlokasjon i Tønsberg. Sykehuset har 544 senger, og har årlig 370 000 polikliniske konsultasjoner. Sykehuset har tre laboratorieavdelinger; Patologiavdeling, Mikrobiologisk avdeling og Sentrallaboratoriet. Sentrallaboratoriet omfatter fagområdene medisinsk biokjemi og blodbank, og har til sammen 95 årsverk fordelt på 116 ansatte. Sentrallaboratoriet utfører ca. 4,7 million analyser årlig, hvorav ca. 2,1 million er analyser for primærhelsetjenesten.

Bakgrunn for anskaffelsen

Sentrallaboratoriet hadde i 2014 behov for at en vesentlig del av analyseinstrumentene måtte fornyes på grunn av alder. Instrumentparken inneholdt da:

- 3 Vitros klinisk kjemi (Ortho)
- 3 Architect immunkjemi (Abbott)
- 3 Sysmex hematologi
- 2 Stago koagulasjon (Bergman)
- 2 Automate prøvefordelere (Olympus)

Vi ønsket samtidig å redusere manuelt arbeid, kvalitetssikre større deler av analyseprosessen, effektivi-

sere og utnytte mulighetene som ligger i automasjon. Alle disse argumentene, kombinert med en visjonær klinikksjef, medførte at prosessen om innføring av laboratorieautomasjon (LA) ble satt i gang.

Det ble etablert en prosjektgruppe bestående av en prosjektleader og prosjektdeltagere med kompetanse innenfor kvalitet, klinisk kjemi, immunkjemi, mikrobiologi, medisinsk teknisk, innkjøp og byggeteknisk. Vår prosjektleder er bioingeniør og ansatt i avdelingen som IKT- og kvalitetsrådgiver, og dekket dermed noe av IKT-kompetansen. I tillegg hadde prosjektet tilgang på fagpersoner knyttet til de ulike fagområdene, samt eksterne ressurser, i form av jurist og IKT-kompetanse.

Visjonen før oppstart var at vi skulle ha få begrensninger, vi skulle analysere mest mulig på automasjonen og vi skulle være fremtidsrettet.

I 2014 hadde ikke vi så mye kunnskap om laboratorieautomasjon, om hva det innebar eller hvilke styrker og svakheter det ville medføre. Vi hadde dermed et stort informasjonsbehov, og valgte å gjennomføre flere referansebesøk. Høsten 2014 reiste hele prosjektgruppen på fire ulike referansebesøk hos de fire største leverandørene i Norge. Det var nyttig å se ulike laboratorier i drift, og de forskjellige referanselaboratoriene delte sine erfaringer med oss.

Umiddebart etter referansebesøkene justerte vi visjonen vår om mest mulig analyser på automasjonslinjen. Vi ville unngå en unødvendig omfattende og kompleks automasjon.

Andre erfaringer som vi tok med oss fra de ulike besøkene:

- Vi ønsket rørpost direkte koblet til LA.
- Storvolumanalyser og hasteanalyser skulle inkluderes innenfor fagområdene hematologi, koagulasjon, klinisk kjemi og immunkjemi.
- Vi ønsket ikke å inkludere infeksjonsserologi fra starten av. Vi har per i dag to ulike fagsystem (Unilab og Miclis), som ville komplisere dette.
- LA skulle ha tilstrekkelig kapasitet for 3-5% årlig økning de 10 neste årene.

Anbudet: Konkurransepreget dialog

Referansebesøkene ga oss svar på mange spørsmål, men vi erfarte også at alle laboratorier har ulike forutsetninger, og at vi ikke direkte kunne overføre erfaringer fra andre til vårt eget laboratorium. Det var vanskelig å vite hvordan våre behov best kunne fylles. Anskaffelse av laboratorieautomasjon er kompleks, den ville inkludere design og innovative løsninger og vi mente vi var avhengig av innspill fra markedet for å få til en god løsning for Sykehuset i Vestfold. Derfor valgte vi anbudsformen "Konkurransepreget dialog", som innebærer at oppdragsgiver og tilbyder konkretiserer behov og krav gjennom dialog, før endelig konkurransegrunnlag og kravspesifikasjon sendes ut.

Det er ikke noen tvil om at dette er en meget krevende form for anbud, ikke minst tidkrevende for både oppdragsgiver og tilbyder. Hele anbudsprosessen varte ett og et halvt år fra oppstart til valg av løsning. Vi endte opp med åtte leverandører i prosessen, og det ble avholdt tre dialogmøter med hver av dem. Det var krevende forberedelser og etterarbeid i forbindelse med disse møtene, og vi utarbeidet grundige referater etter hvert dialogmøte som ble signert av begge parter. Selv om referatene var ressurskrevende å skrive, har vi fått igjen for dette i ettertid ved å kunne henvise til referatene ved uenigheter med leverandørene. Å arrangere 24 dialogmøter var også krevende med tanke på å finne møtelokaler og møtetidspunkt for mange deltagere i en hektisk hverdag.

Det er fare for å trå feil i regelverket i en slik prosess, så vi valgte å investere i juridisk bistand som hadde erfaring med konkurransepreget dialog. Tildelingskriterier og andre viktige forutsetninger må fremgå ved innbydelse til dialog med leverandørene. Det skal være åpenhet og likebehandling, det vil si samme informasjon til alle. Konfidensialitet i forhold til leverandørene er viktig, og det skal være reell konkurranse til slutt.

Vi valgte å dele anbuddet inn i seks delområder, med vektning i forhold til totalløsning:

- D1: Automasjon 20%
- D2: Mellomvare 20%
- D3: Klinisk kjemi/immunkjemi 20%
- D4: Hematologi 15%
- D5: Koagulasjon 15%
- D6: Rørpost 10%

For hvert delområde skulle totalkostnad telle 30 %, funksjonsmessige egenskaper 50 % og "Generelt" (som bygg, miljø, HMS, opplæring, IKT) 20 %.

En viktig forutsetning var at alle delområdene måtte passe sammen, og at D2 måtte leveres sammen med D1 eller D3. Erfaringen var at oppdelingen av D1 og D2 kompliserte utarbeidelse og evaluering av kravspesifikasjonen, så det hadde vi nok ikke gjort om igjen. Etter evaluering av alle krav i kravspesifikasjonen, ble kombinasjonen med høyest totalscore valgt.

Med så mange delområder og mange leverandører, var det et stort stykke arbeid som ble nedlagt i utarbeidelse og evaluering av kravspesifikasjonene. Likevel er vi sikre på at dette ga det beste resultatet for oss.

Valgte leverandører

Vi endte opp med følgende leverandører:

Roche	Linje, pre- og postanalyse, klinisk kjemi- og immunkjemiinstrumenter
Sysmex	Hematologi, automatisk utstrykssjenhet og DI-60
Bergman	Koagulasjon
Swisslog	Rørpost



Fra valideringsrommet har man full oversikt inn i analysehallen.

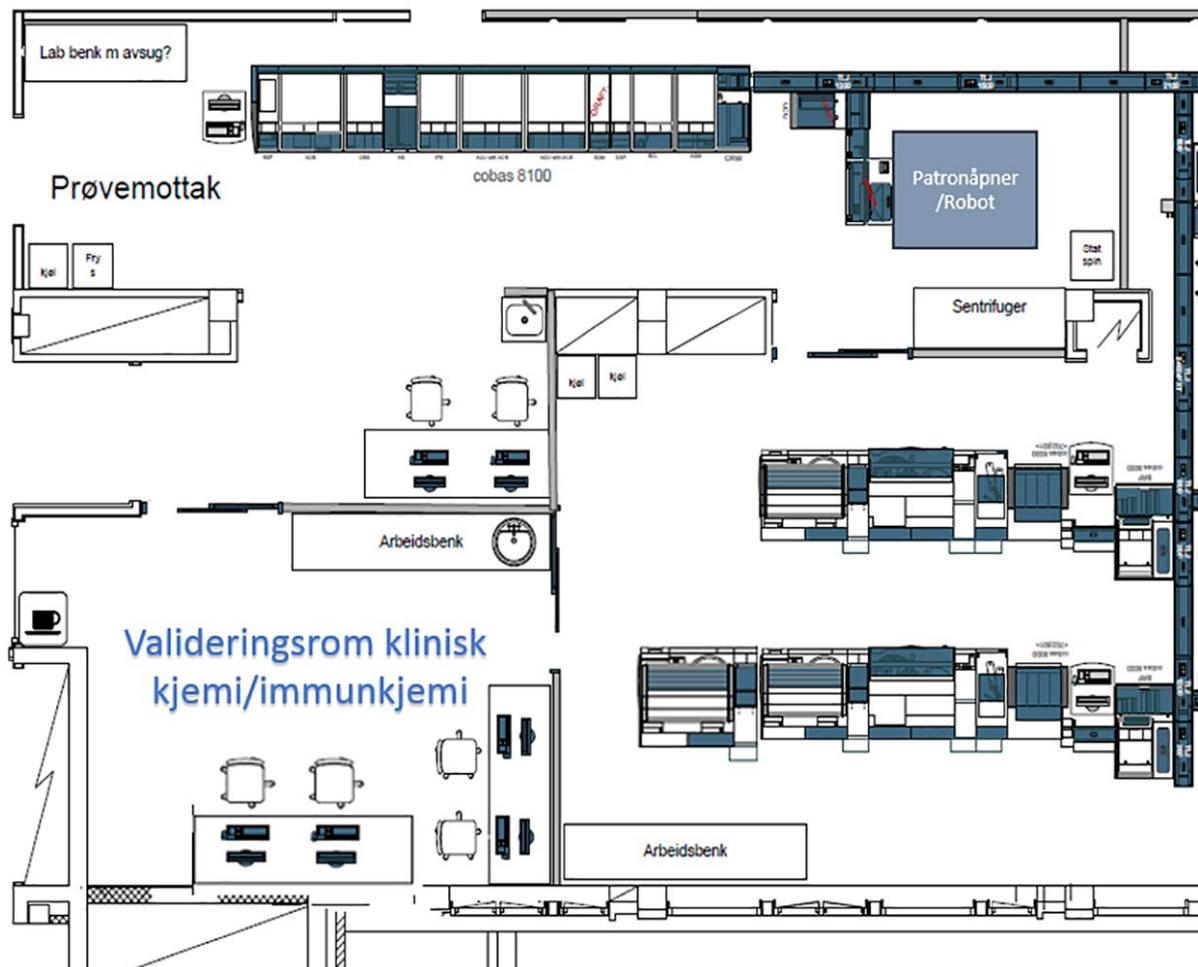
Vi erfarte at vi kunne levd godt med løsninger fra alle leverandørene, og at de har mye lik funksjonalitet å tilby.

Sykehuset hadde allerede et rørpostsystem levert av Swisslog. Vi oppgraderte dette, slik at kapasiteten ble betydelig økt, samt at vi fikk til sporing av patroner ved hjelp av RFID-merking. Nye patroner med stasjonær innsats til frakt av blodprøver ble også anskaffet, i tillegg til en patronåpner som ble installert på laboratoriet. Swisslog har en underleverandør, Graniten, som tok ansvar for å utvikle en robot som kunne ta imot blodprøver fra patronåpneren, og sette dem direkte i puck på båndløsningen. På denne måten fikk vi ivaretatt ”first in-first out”-prinsippet. ProsesSEN krevde nyut-

vikling fra flere leverandører, og slike prosesser tar tid. Først to år etter at LA gikk live, ble roboten satt i drift. Patronåpneren og roboten har nå gjort at prøveflyten er helautomatisert fra prøvetaking til lagring i kjølemodul. Vi opplevde prosessen med nyutvikling som svært spennende, da vi fikk være med på utviklingen og påvirke hva slags funksjonalitet vi hadde behov for.

Valgt løsning og fokusområder

Gjennom hele anskaffelsen hadde vi stort fokus på ansattes arbeidsmiljø. Støy var en faktor som vi erfarte at mange laboratorier hadde utfordringer med. Vi har gjort flere støyreduserende tiltak, som å benytte akustikker i prosjektet og installere støyabsorberende



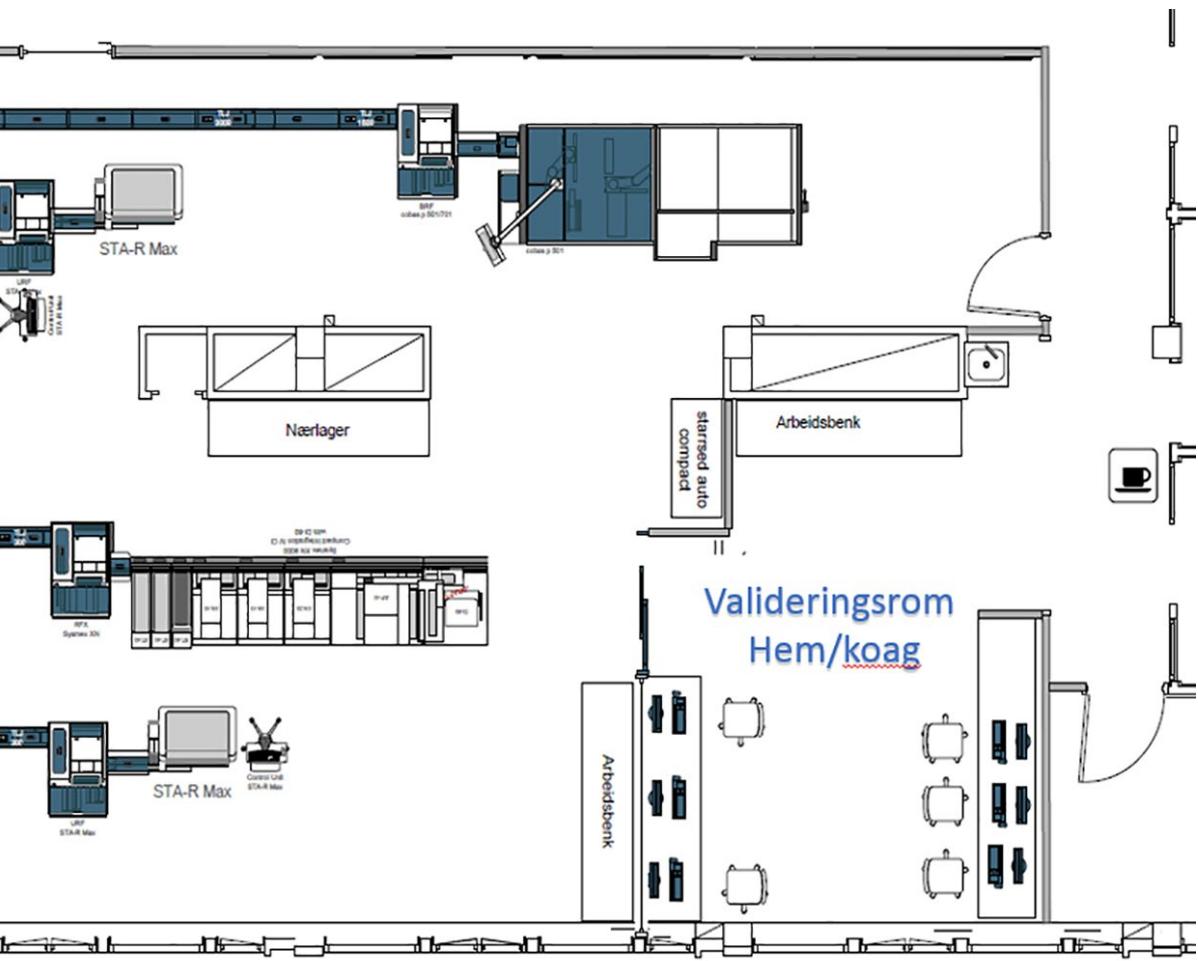
Figur 1: Utforming av analysehallen med tilhørende valideringsrom ble nøye planlagt gjennom prosessen.

plater i tak, veggger og bak instrumenter. Vi ønsket å begrense oppholdstiden i analysehallen, og valgte derfor å etablere stille og store valideringsrom, der det er tilrettelagt for at aktiviteter kan utføres i rolige omgivelser. Inne i analysehallen er det svært begrenset med stoler og benker, slik at oppholdstiden der skal være kortest mulig. Instrumentskjermene til klinisk kjemi/immunkjemi er speilet inn på valideringsrommet, slik at man kan overvåke, utføre bestillinger osv. fra valideringsrommet.

Vi brukte mye tid på utforming av selve automasjonsløsningen, både innad i prosjektgruppen og sammen med leverandørene, se figur 1. For oss var det viktig å oppnå et praktisk bevegelsesmønster uten

for mange skritt, vi ønsket å beholde lys fra vinduer, skjerming av preanalyse og en praktisk plassering av de ulike fagområdene. En smart løsning ble utstrakt bruk av glassvegger og skyvedører i glass for godt gjennomsyn.

I valideringsrommet til klinisk kjemi/immunkjemi har vi en stor skjerm som viser live-data fra automasjonen. Den viser i sanntid hvor mange prøver som er i gang på de ulike instrumentene, og vi får varsel hvis en hasteprøve har vært på systemet uforholdsmessig lenge uten at resultatet foreligger. Live-view benyttes særlig til å styre mengden av prøver som kan settes til preanalyse, slik at vi ikke fyller på for mye og for raskt.



Kostnader

Automasjonsløsningen skulle installeres i eksistente bygg, som er fra 1993. Dette krever ombygging, i form av å rive ned veggene, bygge opp nye veggene med ustrakt bruk av glass og skyvedører, legge nytt antistatisk gulvbelegg, nytt ventilasjonssystem, nytt støydempende tak, utvidelse av vannrenseanlegget og ny strømforsyning. Den totale kostnadsrammen i prosjektet var på ca. 50 millioner kroner, og ca. halvparten gikk til ombyggingskostnader.

Forventede gevinst og effekter

En så omfattende investering gir forventinger om gevinst, og dette ble vi utfordret på gjennom hele prosessen. Vi på laboratoriet var tydelig fra dag én om at dette gjorde vi ikke for å kutte stillinger og antall hoder i avdelingen. Vi var avhengige av å automatisere og effektivisere flere prosesser for å klare å holde tritt med den økende mengde prøver og analyser som vi kontinuerlig er utsatt for. Implementering av nye instrumenter, analysemetoder og mellomvarer er ressurskrevende å sette seg inn i, og vi ser at slike prosesser krever økte ressurser andre steder, for eksempel innenfor IKT. Etter tre års drift av LA har

vi ikke redusert bemanningen i avdelingen som følge av automatiseringen, men vi har heller ikke økt, tross økt analysevolum.

Tidligere hadde vi kun tilbud om immunkjemianalyser hverdager fra kl. 8-15. Ved installering av LA kunne vi nå tilby slike analyser 24/7. Vi mente også at automatiserte prosesser ville bety kortere og mer forutsigbare svartider, noe vi mener vi har innfridd. Spesielt rutineprøver på morgenrunden har fått betydelig kortere svartider, men vi har fortsatt ikke sett de helt store effektene på hasteprøver.

Et annet mål var at nye instrumenter og nye avtaler med leverandører skulle gi reduserte driftskostnader. Dette målet er definitivt innfridd. Vi inngikk avtaler med alle leverandørene om pris per utgitt prøvesvar, det vil si en fastpris per analyse, og vi får månedlige fakturaer etter antall analysesvar som er rapportert ut.

Når en rekvisit etterbestiller analyser i sitt system, vil prøven automatisk hentes ut av kjøleskapet og gå til analyse på aktuelt analyseinstrument før prøven går tilbake til kjøleskap igjen. Vi bruker mye mindre tid på å effektuere etterbestillinger og mangellister.

LA gir store muligheter for bruk av reflekstesting.



De to instrumentlinjene med valideringsrom i bakgrunnen. De grå veggene bak instrumentene er støyskjermer, og er et av flere støyreduserende tiltak.

Vi har blant annet innført analysen "TSH-refleks", som kan benyttes av primærhelsetjenesten ved screening av tyroideeasykdom. Når analysen rekvisiteres fører det til at TSH analyseres i serum, og dersom svaret er utenfor referanseintervalllet vil andre tyroideaprøver automatisk tilleggsbestilles etter et oppsatt flytskjema. Vi håper med dette å redusere antall unødvendige undersøkelser i tråd med legeforeningens "gjør kloke valg"-kampanje.

Vi har fått installert og etablert lagerstyrings-system, slik at lagerstyring av reagenser, kontroller og kalibratorer er mindre ressurskrevende og mer oversiktlig. Ikke minst sitter vi igjen med moderne analyseinstrumenter med større kapasitet og mindre nedetid, et oppgradert rørpostsystem med patronåpner/robot og et nyoppusset bygg som sikrer et godt arbeidsmiljø for de ansatte.

Implementeringsprosessen

Siden vi skulle bygge om og installere automasjon i eksisterende areal, måtte vi nøye planlegge hvordan vi skulle driftet avdelingen 24/7 mens bygningsarbeidene pågikk. To av prosjektdeltagerne i anbudsgruppen fikk roller som prosjektleder for bygg og prosjektleder for implementering lab, parallelt med anbudsarbeidet. Planleggingen av hvordan analysehallen skulle utformes og planlegging av hvordan avdelingen skulle driftes midlertidig, ble planlagt ett år i forveien.

Vi valgte å rydde hele automasjonsområdet, ca. 400 kvm av avdelingens totale 1000 kvm, slik at bygningsarbeiderne kunne arbeide fritt i hele arealet. Alle analyseinstrumenter måtte derfor flyttes til midlertidige plasser. Møterom, kontorer og korridorer ble tatt i bruk. Allergiinstrumenter ble flyttet ned en etasje til møterommet på blodbanken, mens neflometeret ble plassert i korridoren i etasjen over på mikrobiologisk avdeling. Vi prioriterte at alle instrumenter som var i bruk gjennom hele døgnet måtte plasseres i samme etasje, slik at kvelds- og nattevakter hadde akuttinstrumenter i umiddelbar nærhet.

Alle flyttingene var nøye forberedt med tanke på strøm, datapunkter, vann, ventilasjon og avløp. I tillegg til flytting av eksisterende instrumenter, måtte

vi også finne plass til de nyanskaffede instrumentene som skulle kjøres inn.

Etablering av midlertidig drift ble gjennomført i løpet av to måneder, og deretter brukte prosjekt "Bygg" fire måneder på selve byggingen av den nye automasjonshallen. Mens bygging pågikk, hadde vi superbrukeroplæring og metodevalidering på nye instrumenter.

Vi hadde et mål om at våre rekvisenter ikke skulle merke at avdelingen sto fullstendig på hodet, vi skulle opprettholde like god service og kvalitet som alltid. Dette mener vi selv at vi har klart, og alle ansatte var med på denne store dugnaden.

Sommeren 2017 var byggearbeidet ferdig, og vi installerte hele automasjonsløsningen med tilhørende instrumenter.

16. oktober 2017 gikk vi live med nye klinisk kjemi- og immunkjeminiinstrumenter, og allerede før lunsjtid hadde vi trillet de gamle instrumentene ut av avdelingen. Vi kjørte instrumentene i fem uker som "stand-alone", før hele automasjonen gikk live 20. november 2017. Denne datoen hadde vi satt ett år i forveien, og vi er stolte over at vi faktisk trykket på live-knappen akkurat den dagen. Se tidslinjen i figur 2.

Involvering av ansatte

Underveis i prosjektet har vi hatt stort fokus på å informere og involvere alle de ansatte. Etter at prosjektgruppen hadde vært på referansebesøk høsten 2014 hadde vi flere runder med presentasjoner av erfaringer for de ansatte, slik at de fikk innblikk i hva LA var og hva de kunne forvente seg. Januar 2015, 2016 og 2017 arrangerte vi samtaler med ansatte i grupper på 20 hvor tema var LA ut i fra hvor i prosessen vi var. De første samtalene i 2015 bar preg av usikkerhet og skepsis til denne store omveltingen, og alle var opptatt av hva dette ville bety for deres arbeidshverdag. Alle ansatte fikk komme med sine bekymringer, innspill og ideer. Året etter, i 2016, hadde de fleste ansatte innstilt seg på at vi skulle innføre automasjon. Nå var fokuset og bekymringene mer knyttet til hvordan vi skulle overleve på lab mens byggingen pågikk og avdelingen skulle ha midlertidig drift. Samtalene i 2017 pågikk mens vi



Figur 2: Forenklet tidslinje av hele prosjektet, som hadde en total varighet på tre år fra anbudsstart til "live".

driftet midlertidig, og nå var de ansatte mest opptatt av at opplæringen måtte planlegges og organiseres nøy. Det var nå optimisme og spenning knyttet til dette nye, fremfor frykt. Det at hele prosessen tok så lang tid, var nok positivt for de ansatte. De fikk tid til å forberede seg på alt det nye som skulle komme.

De ansatte var veldig opptatt av at alle bioingeniører som går i vakt skal kunne alt som gjøres på vakt. De ønsket ikke å splitte de ansatte i fagteam. Dette har vi gjennomført, og i dag er det 42 bioingeniører som går i vakt, og alle kan alle instrumenter og moduler knyttet til LA. Ansatte har følt at deres meninger og innspill har blitt lyttet til av ledelsen.

Innføring av LA innebærer store endringer i rutiner. Det krever avlæring av gamle rutiner, samtidig som man skal finne nye, effektive måter å jobbe på. I vårt laboratorium innebar dette også et behov for en ny organisering. Det ble nedlagt mye arbeid i å finne en egnert organisering, før 17 nøkkelstillinger ble utlyst internt i avdelingen. Fire fagansvarlige bioingeniører gikk av med pensjon i prosessen, dermed ble det muligheter for yngre og ivrige bioingeniører som ønsket seg ansvar for et fagområde.

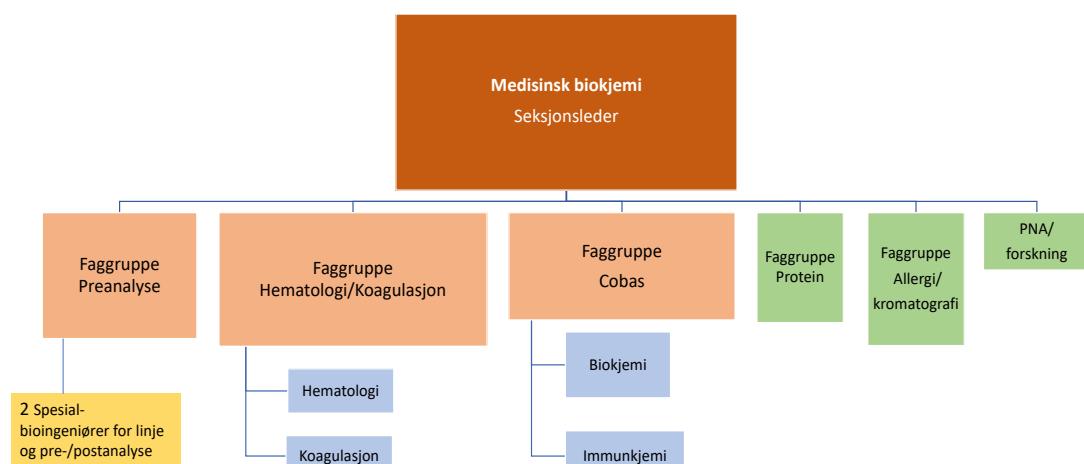
I seksjon for Medisinsk biokjemi har vi seks faggrupper, som hver ledes av en fagansvarlig bioingeniør. Hver fagansvarlig bioingeniør har en - to fagbioingeniører i temaet sitt. Fagbioingeniørene jobber turnus, men er hovedsakelig på ”sin” faggruppe på dagvakter (se figur 3).

Vi opprettet to nye stillinger som ”Spesialbioinge-

nører LA”. Disse har ansvar for pre- og postanalyse, samt linjen og rørpostroboten. De er blitt gode på prøveflyt, har god kommunikasjon med de fagansvarlige og IKT - og de er ansvarlige for å skrive prosedyrer og drive opplæring. Hos oss er det våre lokale bioingeniører med IKT-kompetanse som gjør mesteparten av endringene i mellomvaren, selvfolgeelig med god bistand fra leverandør ved mer krevende konfigureringer.

Andre aktiviteter som ble gjennomført i prosjektet for å involvere ansatte:

- Kveldseminar for alle ansatte hvor leverandør sto for det faglige innholdet.
- Informasjonsskriv om alt nytt utstyr, slik at de ansatte skulle bli kjent med nye ord og uttrykk. Vi endte opp med å skifte metoder innenfor både klinisk kjemi og immunkjemi. Overgang fra tørrkjemi til våtkjemi krevede oppfriskning av teori, særlig innenfor kalibrering.
- Informasjonstavle ble etablert i avdelingen og LA var tema på personalmøter hver 14. dag.
- Hver fredag ettermiddag i over ett år, ble det sendt ut ”Automasjonsnytt” på mail til alle ansatte om hva som hadde skjedd siste uken og hva som skulle skje neste uke.
- God planlegging av opplæring var viktig, og vi forsøkte å få det til så tett opp til oppstart som mulig.
- Miljøgruppe som fikk en sentral rolle i det å holde motivasjon og humøret hos de ansatte oppe. De



arrangerte markeringer av milepæler, navnekonkurranser, veggmaling, stafetter, ryddedag, kahoot, månedens blomst, facebook-gruppe osv.

Absolutt ALLE har deltatt i flytting, rydding, bæring, skruing og på å finne gode løsninger! Hele prosessen inkluderte alle, og samholdet i avdelingen ble sterke. Vi hadde mye fokus på humor underveis, og det var stor entusiasme og positivitet hos de ansatte.

Status tre år etter

Etter oppstart av LA høsten 2017, har vi nå fått en del erfaring, og vi har blitt gode på systemet. Vi har blitt felles mottak for alle blodprøver på sykehuset, slik at vi også tar imot alle blodprøver til mikrobiologisk avdeling på vår automasjon. Per i dag foregår ingen analyse av infeksjonsserologi på linja, men mikrobiologisk avdeling har også anskaffet immunkjeminstrumenter fra samme leverandør. Instrumentene på linja er validert for de serologiske analysene, og fungerer i dag som back-up.

Patronåpner og robot til rørposten er nå i rutinedrift, men siden dette var en nyutvikling, har det vært en krevende prosess. Det er fortsatt noen småjusteringer her som skal til før vi kan si at vi er helt i mål.



Fra ombyggingsperioden.

Ellers ser vi at hverdagen på laboratoriet stadig er i endring, og at tilpasninger og optimaliseringer er en kontinuerlig prosess.

Suksessfaktorer i vår prosess:

- ▷ Lang planleggingsfase
- ▷ God informasjon og involvering underveis
- ▷ God planlegging før/under/etter implementering
- ▷ Ny organisering før oppstart
- ▷ Tett og god dialog og oppfølging fra leverandører
- ▷ Vaktpersonell kan hele linja
- ▷ Gevinster blir synliggjort
- ▷ Opprettholdte entusiasme og positivitet hos ansatte

Her kan du se en liten filmsnutt fra avdelingen vår:
<https://vimeo.com/434313034>

Artikkelen er tidligere publisert i tidskiftet Bioingenøren (8 2020) og gjengitt med Bioingeniørens og forfatterens tillatelse.



Fra en av mange konkurranser under ombygningen.

Laboratorieundersökningar och diagnostiska fel

Anders Larsson

anders.larsson@akademiska.se



Den mänskliga faktorn är ett begrepp som innebär misstag orsakade av en människa och som resulterar i en olycka. Oftast syftar den mänskliga faktorn på sådant som man anser att man inte kan skydda sig mot, men ofta kan det finnas bakomliggande orsaker till olyckorna som tidspress, överbelastning, dålig kommunikation eller bristande varningssystem. Man räknar med att ca 90% av alla trafikolyckor orsakas av den mänskliga faktorn.

Det finns ingen anledning att tro att sjukvården är förskonat från fel. Det finns inga Nordiska siffror på medicinska fel (viket kanske är skönt), men det finns en del uppskattningar från USA. Vi pratar mycket om skjutningar i USA och enligt Center for Disease Control (CDC) i USA så dog 34000 amerikaner pga vapenrelaterade skador under 2013 (1). Samtidigt så uppskattar man att medicinska fel bidrog till 251000 dödsfall under samma år, så medicinska fel är en betydligt större orsak till dödsfall i USA än skjutvapen eller trafikolyckor. Av de dödsfall som orsakades av medicinska fel så stod laboratorierelaterade fel för ungefär hälften av dödsfallen (2). Man har uppskattat att det sker diagnostiska fel vid ca 5% av primärvårdsbesöken och att hälften av dessa innebär en hälsorisk (3,4).

Sådana här siffror låter inte bra med tanke på allt kvalitetsarbete som laboratorierna lagt ner för att minimera diagnostiska fel. Delar vi upp felet i de olika stegen i den diagnostiska kedjan så står preanalytiska fel för ca 14% (fel i beställningar, provtagning, patientidentitet, transport, centrifugering m.m.), fel i själva analyssteget <0,1% och postanalytiska fel stod för 7,5% (rapportering, tolkning och åtgärder).

Ett litet exempel på vad som kan hända presenterades på AACM mötet för ett par år sedan: En 67-årig man med 3 veckors anamnes på feber, hosta och ett smärtande sår på tungan sökte på akutmottagningen. Han hade ökat antal vita, Hb 115 g/L, stegrat urea och mikroskopisk hematuri. Röntgen visade infiltrat på

lungorna och akutmottagningen bedömde det som en pneumoni och han fick intravenös antibiotika och lades på intensivvårdsavdelningen. Trots antibiotika så försämrades han för varje dag som gick och kreatininvärdena ökade. Dag 3 föreslog njurkonsulten att man skulle ta ANCA på misstanke om Wegener's granulomatosis, och provet skickades som akutprov till lab. Dag 6 börjar patienten hosta stora mängder blod och dör. Efter att patienten dött kom ANCA svaret som var mycket kraftigt positivt, och obduktionen bekräftade dödsorsaken som nekrotiseraende vaskulit.

När man började titta närmare på förloppet så fann man följande: ANCA var ett skickeprov och då krävdes en speciell remiss. Provet skickades inte från det lokala laboratoriet till special-laboratoriet förrän remissen var fullständigt ifylld. Intensivvårdsavdelningen (IVA) var inte medvetna om detta. Laboratoriet hade skickat mail till IVA läkaren om att remissen behövde fyllas i, men IVA läkaren läste inte sina mail. Allt detta ledde till en försening av analyserna trots att laboratoriet låg ca 10 meter från IVA.

Sjukhusets utredning kom fram till följande: För laboratoriet: Det var fel att anta att alla beställare känner till laboratoriets rutiner. Det är fel att räkna med att e-mail är en effektiv kommunikationsväg. Det var en alltför omständig hantering för att beställa en analys med akutbehov. För IVA: Det var fel att inte läsa sina mail. Det var fel att inte känna till laboratorierutinerna. Det var ofta olika personer som är beställare och svars-mottagare vilket försvårar uppföljningen.

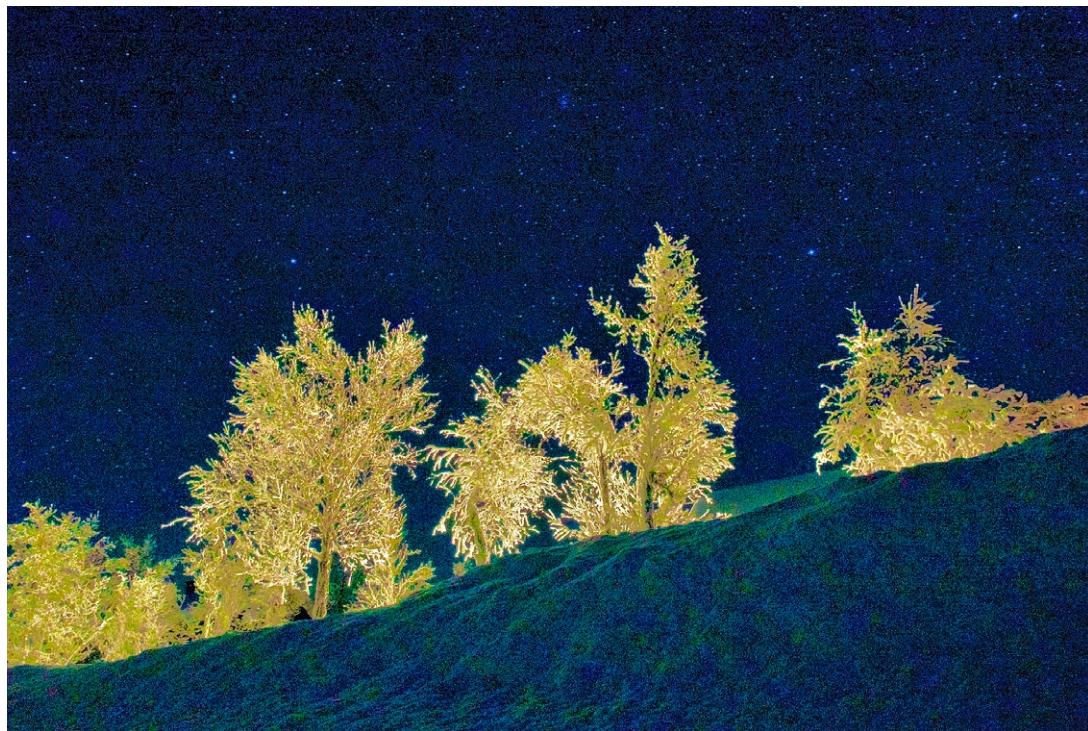
Vi har väl alla skickeprover där mottagande laboratoriet vill ha särskild information och särskild remiss, dvs det här skulle nog även kunna hända i Skandinavien. Om vi tittar på de olika stegen i analyskedjan så är ett problem att doktorn på avdelningen har svårt att känna till alla analyser som laboratoriet tillhandahåller/kan tillhandahålla. På 1950-talet var det mycket färre analyser och en diagnostiskt kunnig doktor behärskade stora delar av laboratorieområdet och även den mindre diagnostiskt kunnige doktorn hade relativt goda kunskaper. Man skall då tänka på att vi då körde totalt ca 7 kalium om dagen och hade

ett smalt analyssortiment. Det var en hanterbar situation på 1950-talet, men numera utför vi betydligt fler analyser och analyssortimentet har breddats betydligt. Det finns ingen anledning att inte tro att det kommer ytterligare ett stort antal nya analyser under de närmaste årtiondena vilket kommer göra det ännu svårare för avdelningsläkaren att hitta rätt analyser. Att skicka ut mail eller information på papper har sina klara brister, som fallet med den 67-åriga mannen klart visade. Inte heller våra nätbaserade provtagningsanvisningar kommer avhjälpa problemet med att avdelningsläkaren inte vet vad han/hon skall beställa. Vi på laboratorierna kan ta den enkla vägen och säga att det inte är vårt problem att husläkaren inte vet vad den skall beställa, men i praktiken innebär det att det kommer drabba patienten. Vi behöver istället hitta nya kommunikationsvägar för att få ut informationen.

Troligtvis är röntgen och patologi mer drabbade av medicinska fel än klinisk kemi, åtminstone om man ser på de fall som leder till stämningar i USA. Man gick igenom 5 år av Mayoklinikens patologbedömningar genom att granska preparaten igen. 457 fall (0,6%) visade på ”betydande skillnader” (5). I Korea

gick man igenom finnålsbiopsierna från tyroidea på ett liknande sätt och hittade 394 avvikeler (26%) (6). Finnålsbiopsier ger ofta lite material vilket gör att det sannolikt är svårare att göra en korrekt bedömning, men samtidigt så har resultatet en mycket stor betydelse för patientbehandlingen. Ett rimligt antagande är att morfologiska förändringar är mer komplexa och beroende av den som granskas preparatet. Det medför att det är svårare att standardisera sådana analyser och risken för skillnader mellan upprepade bedömningar ökar.

Postanalys var det steg i analyskedjan där det var näst vanligast med fel. I en studie från USA tittade man på vad som hände när laboratoriet skickade ut larm-meddelanden på grund av avvikande analysresultat (7). Man hade larmgränser för $\text{HbA1c} > 15\%$, Hepatitis C positivt, $\text{PSA} > 15 \text{ ng/mL}$ och $\text{TSH} > 15 \text{ mIU/L}$. Av 78158 analyser utfärdade var 1163 så avvikande att laboratoriet skickade ett larmmeddelande. 10% av larmmeddelandena bekräftades aldrig och i 7% av fallen fanns det inga tecken till åtgärd inom 30 dagar enligt journalanteckningarna. Ett HbA1c värde på $> 15\%$ innebär en väldigt dåligt inställd dia-



Vinternatt på fjället. Foto: Anders M. Hager

betespatient som behöver tas om hand snarast. Om det inte finns några tecken till åtgärd inom 30 dagar så innebär det väl att doktorn antingen inte tittat på svaret eller också inte begriper svaret. Oavsett alternativ så har vi här ett problem. I en annan studie av 1426 patienter med höga nivåer av glukos/HbA1c så fann man att 18% av patientjournalerna saknade information om att patienten hade diabetes (8). När vi i Uppsala plockar ut patienter för att använda för undervisning på läkarprogrammet så hittar vi av och till plasma-glukos på 12 mmol/L på inneliggande patienter utan att man upprepats provtagningen.

Om det finns sådana här brister hos avdelningsläkarna vad gäller laboratorieanalyser, så frågar man sig vilken förmåga de har att kommunicera laboratorieresultaten till patienten. Alla de nordiska länderna har generella riktlinjer om att man skall göra patienten delaktig i behandlingen. Samtidigt blir läkarbesöken/vårdtiderna kortare, vilket gör att doktorn har mindre tid för att ge bra förklaringar om sjukdomen och behandlingen. Har man tillräcklig kunskap för att ge en bra förklaring om laboratorieresultatet? Hur många av doktorerna kan tex förklara vad Faktor V Leiden är och ännu mindre vad det innebär för patienten att ha Faktor V Leiden?

När man tittar på hur mycket undervisning som läkarstudenterna i USA får under sin grundutbildning, så fann man att studenterna fick ca 200-300 timmar i anatomi/patologi medan undervisningen inom laboratoriemedicin var 8 tim (9). Då skall man också tänka på att man oftast har en patologrond där man får en muntlig information om svaret, medan doktorn själv skall tolka ett svar från ett kliniskt kemiskt laboratorium utan något stöd. Det är ett upplägg som befärmjar diagnostiska fel inom laboratoriemedicinen.

Vad är då sannolikheten att vi kommer att drabbas av diagnostiska fel som patient?

Medeltalet läkarbesök i olika åldrar

0-5 år	3/år = 15
5-65 år	2/år = 120
65-90 år	3/år = 100

Om 50% av besöken omfattar laboratorieprover så innebär det 160 test tillfällen. Om 1/10 är fel så innebär det 16 misstag för var och en av oss. Sett ur det

perspektivet så behöver vi hjälpas åt för att minska antalet fel. Det gör att vi på laboratorierna behöver vara mer aktiva för att minska pre- och post-analytiska fel. Samtidigt så har vi begränsat med personal, så vi behöver tänka igenom hur vi får ut informationen utan alltför stora arbetsinsatser. En del kan vara att samarbeta kring informationen på nationell nivå. Att gå ut med information som säger att "läs för tusan de laboratoriesvar som vi skickar ut" är ju något som inte är specifikt för laboratoriet, utan något som man skulle kunna ha på nationell nivå. Sedan kanske man bör presentera det på ett annat sätt för att det skall nä fram.

Referenser

1. http://www.cdc.gov/nchs/data/nvsr/nvsr64/nvsr64_02.pdf
2. Schiff GD, Hasan O, Kim S, et al. Diagnostic error in medicine: analysis of 583 physician-reported errors. Arch Intern Med 2009;169:1881-7.
3. Leape LL, Berwick DM, Bates DW. What practices will most improve safety? Evidencebased medicine meets patient safety. JAMA 2002;288:501-7.
4. Singh H, Giardina TD, Forjuoh SN, et al. Electronic health record-based surveillance of diagnostic errors in primary care. BMJ Qual Saf 2012;21:93-100.
5. Swapp RE, Aubry MC, Salomão DR, et al. Outside case review of surgical pathology for referred patients. Arch Pathol Lab Med 2013;137:233-40.
6. Park JH, Kim HK, Kang SW, et al. Second opinion in thyroid fine needle aspiration biopsy by the Bethesda System. Endocr J 2012; 59: 205-12.
7. Singh H, Thomas EJ, Sittig DF, et al. Notification of abnormal lab test results in an electronic medical record: do any safety concerns remain? Am J Med 2010;123:238-44.
8. Edelman D. Outpatient diagnostic errors: unrecognized hyperglycemia. Eff Clin Pract 2002;5:11-6.
9. Smith BR, Kamoun M, Hickner J. Laboratory Medicine Education at U.S. Medical Schools: A 2014 Status Report. Acad Med 2016;91:107-12.

Rekommendationer för att minimera laboratotierelaterade fel

Beställare

- Ökad kunskap om laboratorieanalyser
- Se till att ha en säker process för att beställa och granska provresultat
- Se till att det alltid finns en ersättare som tittar på analysresultaten
- Ha en kontaktperson på laboratoriet
- Använd online funktioner för att välja rätt analyser och tolka dem korrekt

Laboratoriet

- Fokusera på att minska pre- och post-analystiska fel
- Identifiera kontaktpersoner
- Förenkla analysbeställningar
- Antvänd analysgrupper
- Utnyttja reflextestning
- Använd externa kvalitetskontroll
- Använd second opinion
- Förbättra testrapportering t.ex. via grafisk presentation



Foto: Henrik Alfthan

Summary of an evaluation organised by SKUP

Anne Christin Breivik, on behalf of Scandinavian evaluation of laboratory equipment for point of care testing (SKUP)
anne.breivik@noklus.no



LumiraDx SARS-CoV-2 Ag Test

Background

The LumiraDx system (Figure 1) is a portable rapid microfluidic immunofluorescence instrument for detection of, among others, the nucleocapsid protein antigen (Ag) to Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) in nasal and nasopharyngeal swab specimens. The system is intended for professional use and gives results in 12 minutes. LumiraDx is manufactured by LumiraDx UK Ltd. and the Ag test was launched into the Scandinavian market November 2020. The SKUP evaluation was carried out from October to December 2020 at the request of LumiraDx AS in Norway.

The aim of the evaluation

The aim of the evaluation was to assess the diagnostic performance and user-friendliness of LumiraDx SARS-CoV-2 Ag test when used under real life conditions by intended users in a dedicated Covid-19 testing centre.

Materials and methods

At Bergen Accident and Emergency Clinic, one nasal and two nasopharyngeal swab samples were taken from a total of 450 subjects that had been exposed



Figure 1. LumiraDx SARS-CoV-2 Ag Test

to individuals who had previously tested positive for SARS-CoV-2. The nasal swab and one of the nasopharyngeal swabs were measured directly on the LumiraDx SARS-CoV-2 Ag Test, while the other nasopharyngeal swab was sent to the clinical microbiology laboratory at Haukeland University Hospital for measurement on an in-house RT-PCR comparison method. The diagnostic sensitivity and specificity of LumiraDx SARS-CoV-2 Ag Test were calculated by comparing the test results from LumiraDx SARS-CoV-2 Ag Test with the RT-PCR results and stratified on clinical sub-groups and relevant cycle threshold (ct) values. The diagnostic performance of the test was compared with the World Health Organization (WHO) recommendations [1]. User-friendliness was assessed using a questionnaire with three ratings: satisfactory, intermediate and unsatisfactory, and with the quality goal of a total rating of "satisfactory".

Results

The prevalence of SARS-CoV-2 among the participants in this evaluation was 18,5 %. The overall diagnostic sensitivity of LumiraDx SARS-CoV-2 Ag Test was 87 % for the nasal samples and 90 % for the nasopharyngeal samples (tables 1 and 2). Of the 11 false negative nasal results and the eight false negative nasopharyngeal results, five and four participants, respectively, had ct values ≥ 33 . For subjects symptomatic for five days or less, the sensitivity was 93 % for both specimens. The diagnostic specificity was 99,5 % for the nasal samples and 97,8 % for the nasopharyngeal samples (table 3). The user-friendliness was rated as satisfactory, although there were potential areas for improvement.

Conclusion

The WHO suggested minimum performance requirements of ≥ 80 % sensitivity and ≥ 97 % specificity compared to a reference assay were met by LumiraDx

Table 1. Diagnostic sensitivity of LumiraDx SARS-CoV-2 Ag Test measured in nasal specimen.

	Number of positive PCR results	Number of true positive results	Number of false negative results	Diagnostic sensitivity, % (90 % CI)
Total	83	72	11	87 (79-92)
Symptomatic				
No	11	8	3	73 (48-89)
Yes	72	64	8	89 (81-94)
≤ 5 days*	56	52	4	93 (85-97)
> 5 days*	5	4	1	**
Ct values				
<33	77	71	6	92 (85-96)
<30	73	69	4	95 (86-98)
<25	59	59	0	100 (97-100)

*Days since symptom onset was unknown for 11 of the participants with a positive RT-PCR result.

**n <8; not reported due to high degree of uncertainty in the estimated sensitivity.

Table 2. Diagnostic sensitivity of LumiraDx SARS-CoV-2 Ag Test measured in nasopharyngeal specimen.

	Number of positive PCR results	Number of true positive results	Number of false negative results	Diagnostic sensitivity, % (90 % CI)
Total	82	74	8	90 (83-95)
Symptomatic				
No	10	8	2	80 (49-96)
Yes	72	66	6	92 (84-96)
≤ 5 days*	56	52	4	93 (85-97)
> 5 days*	5	4	1	**
Ct values				
<33	76	72	4	95 (89-98)
<30	72	69	3	96 (88-99)
<25	58	57	1	98 (92-100)

*Days since symptom onset was unknown for 11 of the participants with a positive RT-PCR result.

**n <8; not reported due to high degree of uncertainty in the estimated sensitivity.

Table 3. Overall diagnostic specificity of LumiraDx SARS-CoV-2 Ag Test measured in nasal and nasopharyngeal specimen.

Sample material	Number of negative PCR results	Number of true negative results	Number of false positive results	Diagnostic specificity, % (90 % CI)
Nasal	364	362	2	99,5 (98,3-99,9)
Nasopharyngeal	359	351	8	97,8 (96,0-98,8)

SARS-CoV-2 Ag test both for the nasal and nasopharyngeal samples when used under real-life conditions by the intended users. The quality goal for user-friendliness was fulfilled.

The complete evaluation report (SKUP/2021/124) is available at www.skup.org.

- WHO. Antigen-detection in the diagnosis of SARS-CoV-2 infection using rapid immunoassays, Interim guidance, 11 September 2020, <https://www.who.int/publications/item/antigen-detection-in-the-diagnosis-of-sars-cov-2infection-using-rapid-immunoassays> (accessed 2020-09-21).

Boganmeldelse av

”Peter Ludvig Panum. Det moderne gennembrud i dansk medicin”

af René Flamsholt Christensen. FADL's Forlag,
Roskilde 2020 (350 sider)

Jens F. Rehfeld

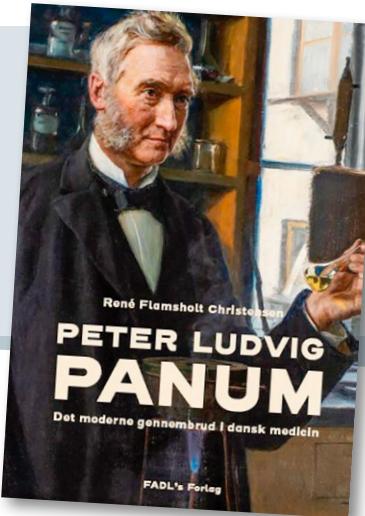
Klinisk Biokemisk Afd., Rigshospitalet, Danmark
jens.f.rehfeld@regionh.dk



Mange universiteter i den vestlige verden er opkaldt efter mere eller mindre kendte mæcenere (fx Christian Albrechts Universität i Kiel, Harvard University i Boston og Rockefeller University i New York). Endnu flere universiteter opkaller institutter efter, hvad de måtte have fostret af særligt navnkundige forskere; jf. Niels Bohr og August Krogh institutterne i København og Jens Chr. Skou bygningen i Aarhus. De nævnte er alle kendte forskere og Nobelpristagere.

Lidt anderledes forholder det sig med et af de største institutter ved Københavns Universitet, der bl.a. rummer de basale lægevidenskabelige fag. Det hedder Panum Instituttet, i daglig tale blot kaldt Panum. De fleste Københavnere ved, hvor Panum ligger. Men ikke mange i Danmark, andre nordiske lande eller den øvrige verden aner, hvem Panum var, og hvad han stod for. Det har lægen René Flamsholt Christensen nu rådet bod på med en omfattende biografi. Den viser bl.a. at Panum også beskæftigede sig med i klinisk biokemiske emner som koagulation og serumproteiner. Og da Panum desuden arbejdede utrætteligt for nordisk samarbejde, kunne bogen måske være af interesse også for kliniske biokemikere i Norden. Albert Gjedde skrev i 1970 en guldmedaljeopgave ved Københavns Universitet om Panums forskning. Men udbredelsen af den afhandling har været begrænset.

Peter Ludvig Panum (1820–1885) (Fig. 1) blev født i Rønne på Bornholm. Da hans far var militærlege og fik tjeneste i Eckernförde i Sydslesvig (dengang dansk) måtte Peter Panum i slesvigsk skole. Han blev student i Flensborg, begyndte det medicinske studie i Kiel, men



Peter Ludvig Panum. Professor i medicinsk kemi, fysiolog og patologi ved Christian Albrecht Universitetet i Kiel (1853-64) og professor i fysiologi og fysiologisk kemi ved Københavns Universitet (1864-85).

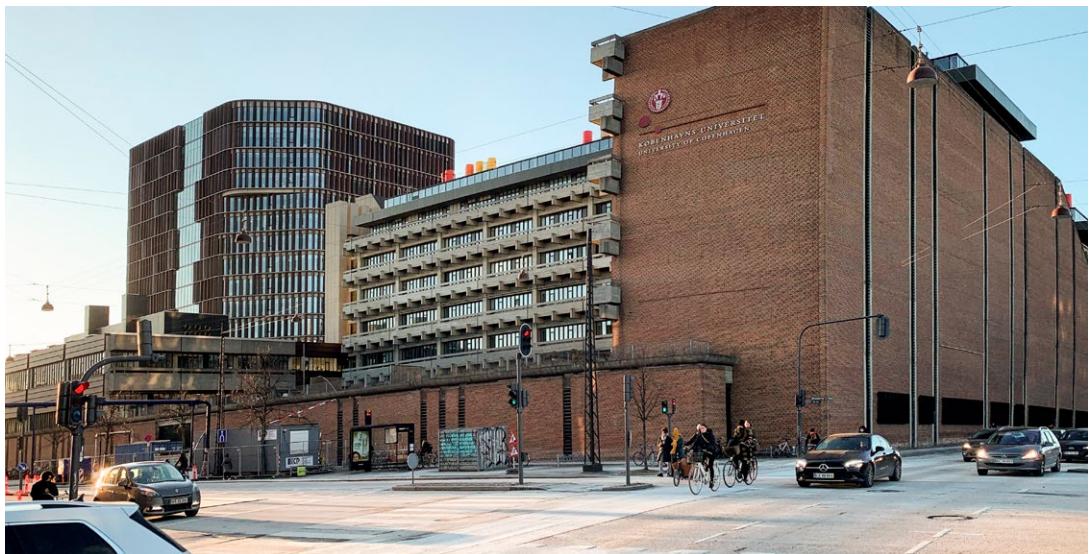
flyttede kort efter til København, hvor han blev læge i 1845. Allerede i studietiden blev Panum klar over, at megen lægevidenskab dengang var havnet i blindgyder ("miasmateorier og humoraltpatologi" m.v.). Han erkendte også, at vejen ud af blindgyderne krævede naturvidenskabelig tilgang. Det klargjorde han i sin første publikation: "Metodisk ledetraad til brug ved undervisningen i Naturlærens Begyndelsesgrunde" fra 1844, hvor han stadig var student. Den skulle vise sig at blive en programerklæring for hans senere indsatser. Ganske imponerende og visionært af en 23-årig student.

Efter embedseksamen blev Panum ansat på Almindeligt Hospital i København, hvor han bl.a. skrev om så forskellige emner som "Fnatmider" og "Nervesystemets Forhold til Sjælen". Men i 1846 blev han sendt som epidemilæge til Færøerne, hvor en voldsom mæslingeepidemi var brudt ud. Her demonstrerede Panum en helt usædvanlig systematik, omhu og rationalitet, der udmøntede sig først på dansk og siden tysk i "Beobachtungen über das Masernkontagium" (Virchow 1847;1:492-512). Det blev et banebrydende pionerarbejde i epidemiologien og et af Panums vigtigste og bedst citerede artikler. Det bragte også Panum i kontakt med Rudolph Virchow og andre fremstående tyske forskere. Panum vendte tilbage til udforskning af serumproteiner i København og forsvarede i 1851 sin disputats "Om Fibrinen i Almindelighed og om dens

Koagulation i Særdeleshed". De næste par år tilbragte han på studieophold i Tyskland og Frankrig hos bl.a. Virchow i Würzburg og Claude Bernard i Paris. I 1853 blev Panum derefter professor i medicinsk kemi, fysiologi og patologi ved Kiels Universitet. Kiel i 1850'erne var et politisk uroligt sted, specielt for en dansker, men de 11 år i Kiel blev alligevel frødige år for Panum og hans forskning. Umiddelbart før krigen i 1864 brød ud i Sønderjylland mellem Preussen og Danmark blev Panum kaldet som professor i fysiologi til København, hvor det lykkedes ham at få bygget et nyt og for samtidens stort og moderne fysiologisk laboratorium. Her arbejdede Panum intensivt til sin død, gjorde fysiologi og fysiologisk kemi (dvs. biokemi) eksperimentel, og samtidig klinisk relevant. Han skrev også den første lærebog om fysiologi på dansk. Desuden formåede han at engagere sig udenfor laboratoriet i en lang række aktiviteter, som universitetets drift (rektor 1876-77), Det Kgl. Videnskabernes Selskab, Carlsbergfondet, nordisk samarbejde, oprettelse af Københavns mælkeklinik m.m.m.

Flamsholt Christensens biografi kommer stort set hele vejen rundt om Panums liv, indsats og samtid. Den diskuterer også det centrale spørgsmål, som denne anmeldelse indleder med: Hvordan forklare, at Panum i sin samtid var en meget anerkendt, klarsynet og progressiv forsker, der med rette kan tilskrives en stor del af æren for et paradigmeskift, der ændrede dansk lægevidenskabelig forskning i naturvidenskabelig retning i

1800-tallet, men derefter i 1900-tallet gik totalt i glemmebogen (undtagen hos den lille gruppe fysiologer i København, der omkring 1970 navngav Universitetets nye, store bygningskompleks). Forklaringen kræver flere svar: For det *første* har biomedicinsk forskning udviklet sig hurtigt – de sidste 70 år med eksponentiel hast. Møget af 1800-tallets forskning virker derfor i dag håbløst forældet, og for mange som spild af tid at beskæftige sig med. Derfor huskes kun få forskere fra den tid. For det *andet* var Panums forskning særdeles spredt fægtning, måske begrænset af den tids teknologi, der ikke tillod dybdeboring af specifikke emner. Han opdagede ikke nye fysiologiske love, biokemiske processer, nye proteiner eller vitaminer, endslige nye sygdomsbilleder. For det *tredje* publicerede Panum hovedparten af sine resultater på dansk; kun en mindre del på tysk. Panum beherskede angiveligt både fransk, tysk og engelsk. Men han levede også i en tid med stærk nationalism, og hvor mange – efter krigen i 1864 – så publicering på tysk næsten som en fraternisering med fjenden. Trods begrænsningerne har Panum imidlertid med det store institut på Blegdamsvej i København fået et monument (Fig. 2), der vil holde hans navn i live i mange år endnu. Og René Flamsholt Christensen har med sin grundige, veldokumenterede og læseværdige biografi fortalt os, hvem Panum var, og givet et billede af hans samtid, og hvilke betingelser biomedicinsk forskning havde i 1800-tallet. Det var ikke helt nemt dengang. Men det er lærerigt at læse om.



Panum Instituttet på hjørnet af Blegdamsvej og Tagensvej i København. Foto: Linda Hilsted

Til manuskriptforfattere

Utfyllende forfatterinstruksjoner finnes på hjemmesiden, <http://www.nfkk.org/klinisk-biokemi-i-norden/instruktioner>. Litteraturhenvisninger (maksimalt 20) nummereres i den rekkefølge de angis i manuskriptteksten og skrives i Vancouver-stil, men med bare de tre første forfatterne. Dersom artikkelen har mer en tre forfattere listes de tre første etterfulgt av "et al". Forfatternes eternavn skrives først, deretter initialer (for og mellomnavn), forfatterne skiller ved komma og punktum settes etter siste forfatters initialer evt. etter "et al". Punktum brukes også etter tittel på artikkelen. Journalnavn forkortes som angitt i Pubmed, liste over forkortelser finnes i LinkOut Journals. Etter journalforkortelsen følger et mellomrom, års-tall for publikasjonen, et semikolon, volum nummer, et kolon og sidetall. Overflødige sidetall fjernes, som vist i eksempelet 1989;49:483-8. Personlige meddelelser (inkludert fullt navn og årstall) og produkt informasjon skal ikke stå i referanselisten men refereres i manuskriptteksten. Dersom det er flere enn 20 referanser, må forfatteren velge ut de 20 viktigste som skal stå i bladet. De øvrige skal nummereres kronologisk i teksten, men leserne må kontakte forfatteren for å få dem.

Eksempler

Journal artikkel med inntil tre forfattere:

- Vermeersch P, Mariën G, Bossuyt X. A case of pseudoparaproteinemia on capillary zone electrophoresis caused by geloplasma. *Clin Chem* 2006;52:2309-11.

Journal artikkel med mer enn tre forfattere:

- Fiechtner M, Ramp J, England B, et al. Affinity binding assay of glycohemoglobin by two-dimensional centrifugation referenced to hemoglobin Alc. *Clin Chem* 1992;38:2372-9.

Abstrakt:

- Hortin GL, King C, Kopp J. Quantification of rhesus monkey albumin with assays for human microalbumin [Abstract]. *Clin Chem* 2000;46:A140-1.

Bok kapitler:

- Rifai N, Warnick GR. Lipids, lipoproteins, apolipoproteins, and other cardiovascular risk factors. In: Burtis CA, Ashwood ER, Bruns DE, eds. Tietz textbook of clinical chemistry and molecular diagnostics. 4th Ed. St. Louis: Elsevier Saunders 2006:903-81.

PhD teser:

- Haughton MA. Immunonephelometric measurement of vitamin D binding protein [MAppSci thesis]. Sydney, Australia: University of Technology, 1989:87pp.

On-line publisert artikkel som ennå ikke er trykt:

- Milbury CA, Li J, Makrigiorgos GM. PCR-based methods for the enrichment of minority alleles and mutations. [Epub ahead of print] *Clin Chem* February 6, 2009 as doi:10.1373/clinchem.2008.113035.

Supplement:

- Castelli WP. Lipids, risk factors and ischaemic heart disease. *Atherosclerosis* 1996;124 Suppl:S1-9.

Internett kilde:

- American Association for Clinical Chemistry. AACC continuing education. <https://www.aacc.org/education-and-career/continuing-education> (Tilgjengelig april 2020).

Se også NFKK's og KBN's hjemmeside: www.nfkk.org

Nordisk Forening for Klinisk Kemi (NFKK)

NFKK har som oppgave å arbeide for utviklingen av det nordisk samarbeide innen klinisk kjemi med spesiell fokus på forskning, faglig utvikling og utdanning. Den består av medlemmene i de vitenskapelige foreningene for klinisk kjemi i Danmark, Finland, Island, Norge og Sverige. Aktiviteten i NFKK foregår i like arbeidsgrupper og komiteer. Foreningen har det vitenskabelige ansvaret for Scandinavian Journal of Laboratory and Clinical Investigation (SJCLI), har ansvar for utgivelse av Klinisk Biokemi i Norden, og står bak arrangering av de nordiske kongresser i klinisk kjemi.

Det nåværende styre består av: Lise Bathum (København), Line Rode (København), Anna Linko-Parvinen (Turku), Eeva-Riitta Savolainen (Oulu), Ólöf Sigurdardottir (Akureyri), Leifur Franzson (Reykjavík), Yngve Thomas Bliksrud (Oslo), Per Bjellerup (Västerås), Ivar Tjernberg (Kalmar), Maria Averina (Tromsø). **Formann i NFKK:** Henrik L. Jørgensen (København).

Redaktionen för Klinisk Biokemi i Norden

Hovedredaktör: Helle Borgstrøm Hager · Tryk: Clausen Grafisk



Danmark

Overlæge Linda Hilsted
Klinisk biokemisk afd. KB
Rigshospitalet
Blegdamsvej 9
DK-2100 København Ø
Telefon: +45 35 45 20 16
linda.hilsted@rh.regionh.dk



Island

Överläkare Ingunn Þorsteinsdóttir
Department of Clinical Biochemistry
Landspítali - University
Hospital Hringbraut
IS-101 Reykjavík
Telefon: +354 543 5033
ingunnth@landspitali.is



Finland

Sjukhuskemist Henrik Alfthan
Helsingfors Universitetscentralsjukhus
HUSLAB
Topeliusgatan 32
FIN-00290 Helsingfors
Telefon: +358 50 4271 457
henrik.alfthan@hus.fi



Norge

Overlege Helle Borgstrøm Hager
Sentrallaboratoriet
Sykehuset i Vestfold, Postboks 2168
3003 Tønsberg
Telefon: +47 33 34 30 53
helle.hager@siv.no



Sverige

Professor Anders Larsson
Avdelningen för klinisk kemi
Akademiska sjukhuset
S-751 85 Uppsala
Telefon: +46 18 6114271
anders.larsson@akademiska.se



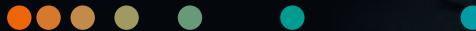
NFKK

Professor Henrik L. Jørgensen
Klinisk Biokemisk Afdeling
Hvidovre Hospital/Københavns
Universitet
hlj@dadlnet.dk

Addressing the COVID-19 workflow challenge

A comprehensive, multidisciplinary workflow solution

siemens-healthineers.com



SARS-CoV-2 Total Assay

The SARS-CoV-2 Total (COV2T) Assay detects both IgM and longer-lasting IgG antibodies with high sensitivity for recent and prior infection. COV2T specifically detects antibodies that recognize the part of the virus, called the receptor binding domain (RBD), that binds to the host human cell.

SARS-CoV-2 IgG Assay

With recovery, IgM antibodies disappear while IgG to SARS-CoV-2 antibodies remain for a period of time. The SARS-CoV-2 IgG (COV2G) Assay specifically identifies IgG to the RBD, and may indicate some level of protection. Antibodies to the RBD are a focus of several vaccines in development. Should these vaccines prove efficacious, testing for the RBD IgG could help identify those who have antibodies from a recovered infection versus those likely to more immediately benefit from vaccination.



The coronavirus (SARS-CoV-2) pandemic continues to confront health-care professionals around the world with unprecedented clinical and operational challenges. To effectively diagnose and treat the many clinical complications that often accompany a COVID-19 diagnosis, labs need a comprehensive workflow solution to optimize testing for the detection, prognosis, treatment, and follow-up of COVID-19 patients.