

RAPPORT

2022

STRATEGIMØTE 2021

Mikrobiologisk beredskap fram mot neste pandemi

Program • Oppsummering • Abstrakter

Redaktører:

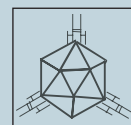
Anita Kanestrøm, Sykehuset Østfold

Elling Ulvestad, Haukeland universitetssjukehus

Andreas Lind, Oslo universitetssykehus

Kristoffer Endresen, Nordlandssykehuset

Ingeborg S. Aaberge, Folkehelseinstituttet



Referansegruppe for ekstern
kvalitetssikring i virologi og serologi

Strategimøte 28. oktober 2021

Mikrobiologisk beredskap fram mot neste pandemi

Program · Oppsummering · Abstrakter

Redaktører:

Anita Kanestrøm, Sykehuset Østfold

Elling Ulvestad, Haukeland universitetssjukehus

Andreas Lind, Oslo universitetssykehus

Kristoffer Endresen, Nordlandssykehuset

Ingeborg S. Aaberge, Folkehelseinstituttet

Referansegruppen for ekstern kvalitetssikring i virologi og serologi

Utgitt av Folkehelseinstituttet
Juni 2022

Tittel:

Strategimøte oktober 2021
Mikrobiologisk beredskap fram mot neste pandemi

Forfatter(e):

Anita Kanestrøm, Elling Ulvestad, Andreas Lind, Kristoffer Endresen og Ingeborg S. Aaberge

Oppdragsgiver:

Referansegruppen for ekstern kvalitetssikring i virologi og serologi

Publikasjonstype:

Strategirapport virologi og serologi

Bestilling:

Rapporten kan lastes ned som pdf på Folkehelseinstituttets nettsider: www.fhi.no

Grafisk designmal:

Per Kristian Svendsen og Grete Sjøimer

Grafisk design omslag:

Fete Typer

ISBN elektronisk utgave:

ISBN: 978-82-8406-304-1

Sitering: Kanestrøm A, Ulvestad E, Lind A, Endresen K og Aaberge IS. Strategimøte 2021: Mikrobiologisk beredskap fram mot neste pandemi, Folkehelseinstituttet med flere. Rapport 2022. Tilgjengelig på www.fhi.no

Programmet var satt sammen av en programkomite bestående av Anita Kanestrøm, Elling Ulvestad, Andreas Lind, Kristoffer Endresen og Ingeborg S. Aaberge. Anita Kanestrøm var leder for komiteen.

Møteledere var Anita Kanestrøm (del I), Elling Ulvestad (del II) og Andreas Lind (del III/IV).


Programkomiteens medlemmer har samarbeidet ved utarbeidelsen av rapporten.

Rapporten inneholder sammendrag og anbefalinger slik det kom frem på møtet, samt abstraktene og tabellene. Tabeller og noen av abstraktene er lett justert i henhold til fremført versjon og diskusjon på møtet.

Oslo, juni 2022

Program	4
Innledning	5
Oppsummering og anbefalinger	6
Beredskap, hva innebærer det?	7
Mikrobiologisk diagnostikk under pandemi	8
Rollefordeling mellom primærlaboratorier og referanselaboratoriet	9
Kommunikasjon mellom laboratoriene og sentrale myndigheter	10
Forsyningssituasjon og koordinering mellom laboratoriene	11
IKT-løsninger	12
Forskning	13
Konsekvenser av nytt IVD-direktiv	14
Abstrakter	16
Hvor kommer vi fra, hvor står vi, hvor går vi?	17
Beredskap, kva inneber det?	19
Mikrobiologisk diagnostikk under pandemi	24
Konsekvenser av nytt IVD-regulativ	32
Forskning under pandemi	40
SARS-CoV-2, erfaringer fra et foretakslaboratorium	47
Referanselaboratoriet. Rollefordeling mellom primærlaboratorier og referanselab	53
Kommunikasjonslinjer mellom laboratorier og sentrale myndigheter	56
Forsyningssituasjon. Koordinering mellom laboratoriene.	59
Deltakerliste	63

Program

	<p>Referansegruppe for ekstern kvalitetssikring i virologi og serologi inviterer landets mikrobiologiske laboratorier til strategimøte om</p> <h1 style="margin: 0;">Mikrobiologisk beredskap fram mot neste pandemi</h1>
-----------------------------------------------------------------------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Møtedato:
28.10.2021

Møtested:
Folkehelseinstituttet, Oslo (møteledere, foredragsholdere, representanter og observatører) og digital plattform (observatører)

Tidspunkt	Tid	Tittel	Foredragsholder
09.45 -10.00	15 min	Frukt og kaffe	
10.00 -10.05	5 min	Velkommen Innledning ved leder for referansegruppen, Grete Birkeland Kro	
		Del I: Perspektiver	Møteleder: Anita
10.05 – 10.15	10 min	Hvor kommer vi fra, hvor står vi, hvor går vi?	Elling Ulvestad
10.15 – 10.25	10 min	Beredskap, hva innebærer det?	Reidar Hjetland
10.25 – 10.45	20 min	Mikrobiologisk diagnostikk under pandemi	Fredrik Muller
10.45 – 10.55	10 min	Konsekvenser av nytt IVD-direktiv	Truls Leegaard
10.55 – 11.05	10 min	Forskning under pandemi	Jan Cato Holter
11.05 – 11.20	15 min	Diskusjon og oppsummering	
11.20 – 11.40	20 min	Kaffepause	
		Del II: Samhandling	Møteleder: Elling
11.40 – 11.50	10 min	Pandemien opplevd fra foretakslaboratorium	Kristoffer Endresen
11.50 – 12.00	10 min	Referanselaboratoriet. Rollefordeling mellom primærlaboratorier og referanselab	Olav Hungnes
12.00 – 12.30	30 min	Diskusjon og oppsummering	
12.30 -13.15	45 min	Lunsj	
		Del III: Helsemyndigheter	Møteleder: Andreas
13.15 – 13.30	15 min	Kommunikasjonslinjer mellom laboratorier og sentrale myndigheter	Andreas Christensen
13.30 – 13.50	20 min	Forsyningssituasjon. Koordinering mellom laboratoriene	Lars Eikvar HSØ
13.50 – 14.10	20 min	Mellom fag og politikk *	Espen Rostrup Nakstad, HDIR
14.10 – 14.25	15 min	Diskusjon og oppsummering	
14.25 - 14.40	15 min	Kaffepause	
		Del IV: Diskusjonsdel	Møteleder: Andreas
14.40 – 15.10	30 min	Diskusjon i grupper	
15.10 – 15.40	30 min	Kort oppsummering fra gruppene	
15.40– 16.00	20 min	Diskusjon og oppsummering av møtet	

* Espen Rostrup Nakstad meldte avbud på kort varsel.

Innledning

Grete Birkeland Kro, Mikrobiologisk avdeling, Oslo universitetssykehus Rikshospitalet
Leder av referansegruppen

I regi av «Referansegruppen for ekstern kvalitetssikring i virologi og serologi» ble det den 28.10.2021 holdt strategimøte om «Mikrobiologisk beredskap fram mot neste pandemi». Strategimøtet ble gjennomført som en kombinasjon av fysisk og digitalt møte.

Årets strategimøte har omhandlet Mikrobiologisk beredskap fram mot neste pandemi.

Programkomiteen har delt tema i 3 hoveddeler: Perspektiver, samhandling og helsemyndigheter som er belyst med innlegg og diskusjon.

Til slutt hadde møtet en diskusjonsdel hvor deltakerne ble inndelt i grupper og skulle diskutere og svare på ulike spørsmål knyttet til tema.

Oppsummering og anbefalinger

Da covid-19-pandemien brøt ut tidlig i 2020, etablerte mange mikrobiologiske laboratorier egenproduserte PCR-tester for analysering av SARS-CoV-2. Helseforetakene fikk relativt raskt krav fra Helsedirektoratet om å øke kapasiteten til å kunne analysere prøver fra inntil 5% av befolkningen per uke. Det ble nødvendig å kjøpe inn nytt utstyr, øke bestilling av forbruksmateriell og ansette mer personale. Prøveflyten gjennom laboratoriet måtte strømlinjeformes, og nye elektroniske løsninger for rekvirering og besvarelse måtte på plass.

Det bød på mange utfordringer å skalere opp analyseaktiviteten i så stor skala. Denne strategirapporten forsøker å belyse forhold som har vært suksessfaktorer for laboratoriene, men peker også på forhold som må forbedres frem mot neste pandemi.

For å sikre beredskap frem mot senere pandemier, vil det være nødvendig å ta stilling til hvordan diagnostikk og logistikk tenkes gjennomført. De fleste mikrobiologiske laboratorier har kompetanse og åpne utstyrsplattformer slik at de kan etablere egenproduserte tester. Under covid-19-pandemien var dette forutsetninger for å lykkes. En ny EU-forordning skaper nå bekymring for om denne muligheten vil bortfalle.

Dialog og samarbeid mellom regionale og sentrale myndigheter og de medisinske laboratoriene er svært viktig under en pandemi. Dette bør gjenspeiles i reviderte pandemiplaner. Det er behov for mer direkte kommunikasjon mellom Helsedirektoratet og de mikrobiologiske laboratoriene.

De medisinske konsekvensene av et fremtidig pandemisk smittestoff vil være ukjent på utbruddstidspunktet. Det bør derfor i forkant legges strategier for utvinning av ny kunnskap.

Viktigste lærdom / forbedringspunkter:

- Behovet for mikrobiologisk diagnostikk må inn i de nasjonale beredskapsplanene for pandemi.
- Laboratoriens kompetanse og mulighet til å etablere egenproduserte tester uten regulatoriske hindringer (for eksempel IVDR-direktivet) må bevares.
- Ved fremtidige pandemier bør det gjennomføres regelmessige digitale møter mellom FHI og de mikrobiologiske laboratoriene.
- For en tettere dialog mellom sentrale myndigheter og de mikrobiologiske laboratoriene foreslås det å tilknytte representanter fra laboratoriene til TISK-styringsgruppen.
- Det må utarbeides en nasjonal elektronisk løsning for varsling til kommuneoverlegene.

Beredskap, hva innebærer det?

Lov om helsemessig og sosial beredskap sier blant annet at «Den som har ansvar for en tjeneste, har også ansvar for nødvendige beredskapsforberedelser og for den utøvende tjeneste, herunder finansiering, under krig og ved kriser og katastrofer i fredstid.». Beredskapsarbeid er derfor viktig for alle medisinsk-mikrobiologiske laboratorier. §3 i forskriften til helseberedskapsloven omhandler risiko- og sårbarhetsanalyser som grunnlag for beredskapsplan.

I pandemiplanen forut for svineinfluensapandemien i 2009 forutsatte helsemyndighetene en forholdsvis begrenset testaktivitet når pandemi ble erklært. Testing ble ansatt som nødvendig for å hindre spredning, men kun for en liten andel av befolkningen. Direktoratet for samfunnssikkerhet og beredskap gikk gjennom erfaringene i Norge etter pandemien i 2009, og avdekket at helsetjenesten og befolkningen hadde høyere forventninger til laboratoriene enn hva de var i stand til å levere. Laboratoriernes egnevaluering fastslo at det forelå et stort behov for analyser gjennom hele pandemien. De påpekte også nødvendigheten av kompetanse, tilstrekkelig personell og utstyr til å etablere ny diagnostikk. Ved SARS-CoV-2-pandemien fikk mikrobiologisk diagnostikk og testaktivitet en større betydning og omfang enn beskrevet i tidligere planverk.

I Nasjonal beredskapsplan mot utbrudd av alvorlige smittsomme sykdommer fra desember 2019 er særlig rollene til FHI og de nasjonale referansefunksjonene omtalt. For laboratorievirksomheten er det lagt et særlig ansvar på universitetssykehusene ved at disse skal ta initiativ til samarbeidsavtaler med andre laboratorier om beredskap innen sine regioner. De skal også sørge for at mikrobiologisk beredskap integreres i de generelle beredskapsplanene i helseregionene. Utover dette beskrives ikke hvordan laboratoriene skal utvikle og oppskalere diagnostikk, personell, areal, IKT, tilgang til reagenser, prøvetakingsutstyr etc.

I den regionale beredskapsplanen for pandemi og alvorlig smittsom sykdom fra Helse Sør-Øst fra februar 2020 står det at det kan være behov for analysering av mikrobiologiske prøver under en pandemi, men det er ellers lite konkret om pandemidiagnostikk i planen.

Et arbeid med risiko- og sårbarhetsanalyse (ROS-analyse) og forslag til beredskapsplan i Helse Vest er beskrevet i abstraktet «Beredskap, kva inneber det?».

Konklusjon:

- Alle medisinsk mikrobiologiske laboratorier og hvert regionale helseforetak må utarbeide risikovurderinger og beredskapsplaner for potensielle beredskapshendelser.
- Behovet for mikrobiologisk diagnostikk må inn i de nasjonale beredskapsplanene for pandemi.
- Beredskapsarbeidet bør utføres gjennom regionalt samarbeid.
- En bør på nasjonalt, regionalt og lokalt nivå arbeide for å implementere de forebyggende tiltakene som kommer frem i ROS-analyse og beredskapsplaner.
- Opprettholdelse av beredskap har budsjettmessige konsekvenser.

Mikrobiologisk diagnostikk under pandemi

Nasjonalt referanselaboratorium for koronavirus med alvorlig utbruddspotensiale ved FHI og flere av de mikrobiologiske laboratoriene satte opp egenproduserte PCR-tester for SARS-CoV-2 i løpet av januar og februar 2020. Laboratorier med erfaring i å utvikle *in-house* PCR-analyser hadde et stort fortrinn her. Laboratorier uten denne kompetansen måtte vente til kommersielle tester kom på markedet.

Rask økning i prøvevolum samt krav til kort svartid førte raskt til et behov for økt bemanning og utvidet åpningstid. Muligheten til å rekruttere kyndig personell varierte betydelig mellom sykehus i sentrale strøk og distriktene. En del laboratorier, blant annet storvolumlaboratoriene, utvidet til døgndrift. Andre laboratorier etablerte kveldsvakter og helgevakter.

Økning i analyseaktivitet og tilførsel av nye instrumenter stilte krav til større areal. Laboratoriene var ikke dimensjonert for å håndtere så store prøvemengder. I tillegg gjorde plassmangel det vanskelig å ivareta nødvendige smittevern hensyn blant personalet. Løsningen ble for mange å låne areal fra andre avdelinger, og noen gjennomførte en omfattende ombygging.

Transport og logistikk hadde stor innvirkning på svartider. Noen laboratorier utførte mikrobiologisk diagnostikk for flere lokalsykehus og for primærhelsetjeneste spredt over store avstander.

Etter hvert som kommersielle tester kom på markedet, ble det behov for verifiseringer av disse. Verifiseringsrapporter utarbeidet ved mikrobiologiske laboratorier ble delt med hele fagmiljøet. «Pooling» av prøver ble også prøvd ut og praktisert ved flere laboratorier for å øke analysekapasiteten. Manglende IKT-støtte gjorde at dette ikke lot seg gjennomføre ved alle helseforetak.

For å ivareta akutt diagnostikk ble hurtig-PCR-instrumenter tatt i bruk ved mange sykehus, både i laboratoriet, i akuttmottak og på mindre sykehus uten mikrobiologisk laboratorium på stedet. De mikrobiologiske avdelingene har hatt ansvar for verifisering, opplæring og oppfølging av disse instrumentene.

Varslingsplikten for covid-19 forutsatte at laboratoriene skulle ringe positive prøvesvar til kommuneoverlegen i pasientens bostedskommune. Dette var en stor og tidkrevende jobb. Sykehus med gode systemer for samhandling med kommunene hadde en fordel. Automatisert varsling til kommuneoverlege var et stort savn.

Leveranseproblemer av prøvetakingsutstyr, reagenser til ekstraksjon og PCR-diagnostikk samt plastprodukter oppsto tidlig i pandemien. Binding til en stor leverandør viste seg å være risikabelt, og flere laboratorier satset på plattformer fra flere leverandører i tillegg til mer åpne automasjonsløsninger. Egenproduksjon av transportmedier var viktig for mange helseforetak.

Fra pandemiens start og frem til dags dato har en rekke ulike varianter av SARS-CoV-2 sirkulert i Norge. FHI har sekvensert SARS-CoV-2 siden starten av pandemien, og fra 2021 har flere av universitetssykehuslaboratoriene etablert sekvensering. FHI har fått tilsendt ca. 25% av de positive prøvene fra laboratorier som ikke selv utfører sekvensering. For raskt å kunne påvise de mer smittsomme bekymringsvariantene ble både egenproduserte og kommersielle PCR-metoder tatt i bruk lokalt. Dette viste igjen betydningen av lokal molekylærbiologisk kompetanse.

Kommersielle serologiske metoder kom på markedet i løpet av våren 2020 for påvisning av antistoffer mot SARS-CoV-2 viruset. Det ble gjort en stor jobb med å verifisere og sammenligne tester.

Alt i alt har de mikrobiologiske laboratoriene klart å levere bra under pandemien og har bidratt til en vellykket TISK-strategi (testing, isolering, smittesporing og karantenering). God molekylærbiologisk kompetanse i laboratoriene med mulighet for egenproduserte PCR-tester og godt samarbeid i det nasjonale mikrobiologiske fagmiljøet har vært viktige forutsetninger for å lykkes. Et kompetent medisinsk-faglig miljø innen medisinsk virologi har vært av stor betydning. Norge har valgt en desentralisert struktur for laboratediagnostikk, som har styrket kompetansen ved det enkelte laboratorium. Utfordringer underveis har vært tilgang på utstyr, reagenser, og personell samt manglende IKT-løsninger for prøvelogistikk, besvarelse og varsling av prøvesvar. Moderne sykehus bygges med begrensninger i areal, noe som også omfatter laboratoriene. Gitt disse rammene har det vært krevende å omstille seg raskt for å håndtere store prøvemengder på kort tid.

Konklusjon:

- Laboratoriens beredskapskapasitet må styrkes (areal, instrumentering, planer for å kunne øke bemanning og åpningstid.)
- Laboratoriens kompetanse og evne til å etablere egenproduserte tester uten regulatoriske hindringer må bevares.
- Forhold knyttet til storvolum pandemidiagnostikk må innarbeides i beredskapsplanene.
- Det bør tilrettelegges for nasjonal produksjon av viktige reagenser, plastartikler etc. for å gjøre seg mer uavhengig av tilgang på verdensmarkedet.
- Det må etableres bedre lokale planverk for transport av prøver når vanlig logistikk ikke er tilgjengelig.

Rollefordeling mellom primærlaboratorier og referanselaboratoriet

Nasjonale medisinsk-mikrobiologiske referansefunksjoner ble formalisert av Helse- og omsorgsdepartementet i 2005. Referanselaboratoriens oppgaver går frem av § 2-4 i MSIS-forskriften og omfatter: Referansediagnostikk, samling av stammer og annet referansemateriale, vitenskapelig råd og støtte, samarbeid og forskning, overvåking, beredskap og respons ved utbrudd av smittsomme sykdommer.

I nasjonal beredskapsplan mot utbrudd av alvorlige smittsomme sykdommer (2019) heter det at referanselaboratorier kan bistå andre sykehuslaboratorier med å ta i bruk nye diagnostiske tester og supplering av kontrollstammer og reagenser i en utbruddssituasjon. Referanselaboratoriene forventes dessuten å etablere minimumsprosedyrer for de andre medisinske mikrobiologiske laboratoriene i beredskapssituasjoner, samt å kunne bistå med råd vedrørende biosikkerhet, inkludert inneslutningsnivå. Dette inkluderer også råd om pakking og transport av mikrobiologiske prøver i ulike kategorier. Ansvar for forsvarlig drift ligger hos det utførende laboratoriet.

I perioden ved den første etableringen av SARS-CoV-2-diagnostikk ved flere laboratorier var det et sterkt nasjonalt behov for tidlig oppdagelse av smitte og smittevern. Referanselaboratoriet for influensavirus samt for koronavirus med alvorlig utbruddspotensiale ved FHI etablerte da en grense for akseptabel testsensitivitet, og så sammen med det enkelte laboratorium på valideringsdata opp mot det aktuelle behovet. Noen laboratorier oppfattet dette som en unødvendig inngripen i deres autonomi, mens andre opplevde det som hjelp og støtte i en krevende situasjon.

Primærlaboratoriene skal bidra med aktuelle prøver til referanselaboratoriet i henhold til innsendingsplikten. Det er referanselaboratoriet som angir hva og hvor mye som skal sendes inn, noen ganger etter føringer fra internasjonalt fagmiljø eller myndigheter. Det må imidlertid være samsvar mellom behov og kapasitet, og infrastruktur bør være tilrettelagt for smidig overlevering av prøvemateriale og tilhørende informasjon. Under covid-19-pandemien har omfanget vært stort. Forsøksvis har deler av innsendingsplikten blitt utført ved deling av helgenomsekvenser.

Covid-19-pandemien har også gitt nye erfaringer om hvilke resultater som bør gå tilbake til rekvirent/kommune/innsendende laboratorium, der det tidligere kun har gått til overvåkningsformål.

Konklusjon:

- Prinsippet om at den som har ansvar for en tjeneste under normalsituasjon, også har ansvaret ved kriser (pandemi), må ligge fast.
- Det enkelte mikrobiologiske laboratorium har selv ansvar for kvaliteten på og godkjenning av egne diagnostiske tester, også under en pandemi.
- Noen laboratorier vil ha behov for veiledning og støtte fra referanselaboratorium for å etablere diagnostikk under pandemi.
- Regelmessige digitale møter mellom referanselaboratoriet og de mikrobiologiske laboratoriene har vært nyttig arena under pandemien.
- Rollen til referanselaboratoriet har til tider vært opplevd som uklar.
- Bedre infrastruktur for innsending av prøver til referanselaboratoriet bør etableres (se avsnitt om IKT-løsninger).

Kommunikasjon mellom laboratoriene og sentrale myndigheter

Medisinsk mikrobiologi i Norge har en desentralisert struktur med fokus på konsensus og uformell kommunikasjon mellom laboratoriene. Dette var også avgjørende for raskt å få etablert SARS-CoV-2-PCR diagnostikk på landets laboratorier. Nasjonalt nettmøte for alle landets laboratorier som ble ledet av referanselaboratoriet ved FHI sikret regelmessig kommunikasjon, selv om møtets størrelse la begrensninger på muligheten for diskusjon. I en pandemisituasjon vil det være behov for klarere «kommandostrukturer», og sentrale myndigheter inntok en mer direktivgivende rolle enn i en normalsituasjon.

Helsedirektoratets kommunikasjonslinje med laboratoriene har gått fra TISK-styringsgruppemøte via fagdirektørene i regionale helseforetak. I enkelte regioner fungerte kommunikasjonen dårlig. Mange har opplevd at fagpersonene innen medisinsk mikrobiologi ikke har blitt tilstrekkelig hørt før nye tiltak har blitt lansert. Det har vært

uheldig at laboratoriene i noen tilfeller først har blitt informert via pressen. Eksempler på problemstillinger der laboratoriene i liten grad har blitt tatt med på råd er bruk av spyttprøver i PCR-diagnostikk og fremre neseprøve som alternativ til dyp neseprøve. Det hadde vært en fordel om TISK gruppen hadde vært styrket med en mikrobiolog fra et primærlaboratorium.

Under en pandemi vil det være behov for ulike typer tester i ulike situasjoner. Storskalascreening kan for eksempel kreve en annen tilnærming enn diagnostisk testing av alvorlig syke. Det kan være legitimt å benytte tester med lavere sensitivitet, eller la pasienter stå for prøvetaking selv. Uoverensstemmelser omkring dette kunne sannsynligvis vært unngått ved bedre kommunikasjon og involvering av de berørte partene.

Konklusjon:

- Under en pandemi vil det være behov for ulike typer teststrategier i ulike situasjoner. Uklarheter rundt slike strategier førte ved flere anledninger til kommunikasjonssvikt og konflikt under pandemien.
- Kommunikasjonen med Helsedirektoratet (Hdir) har vært mangelfull. Tre forbedringsforslag foreslås her:
 - Tilknytte en representant fra det mikrobiologiske miljøet til TISK-styringsgruppen.
 - Aktiv deltagelse av Hdir på det nasjonale nettmøtet med FHI.
 - Opprette et mindre forum med representanter fra det medisinsk mikrobiologiske miljøet, FHI og Hdir for regelmessige møter.

Forsynings situasjon og koordinering mellom laboratoriene

Forut for pandemien lå langt de fleste anskaffelser og serviceavtaler for laboratorieutstyr på foretaksnivå. Prøvetakingsutstyr knyttet til regionale avtaler var begrenset til 1 – 2 leverandører, og det var én dominerende aktør på utstyr for nukleinsyreekstraksjon.

Laboratorieanalyser ble raskt et viktig verktøy i håndtering av pandemien, og prøvevolumet økte raskt. På grunn av sviktende leveranser av utstyr til ekstraksjon og prøvetakingsutstyr, måtte man i pandemiens første fase prioritere strengt hvem som skulle testes. For å bedre analysekapasiteten ble det gjennom dialog med leverandørindustrien blant annet startet med allokering av prøvetakingsutstyr/forbruksmateriell.

Et prosjekt i regi av Helsedirektoratet skulle bidra til vesentlig større analysekapasitet i Norge (5% av befolkningen pr uke). Dette skulle skje ved å utnytte utstyrsparke på de mikrobiologiske laboratoriene og etablering av nye storvolumlaboratorier med løsninger mindre avhengig av kommersielle aktører.

Sykehusinnkjøp fremforhandlet avtaler om store leveranser av prøvetakingsutstyr. Utfordringer var mangelfull CE-merking, egenskaper ved utstyret og logistiske utfordringer med flyfrakt. Søknad om unntak fra CE-merking ble innvilget.

Forbruksartikler i plast har vært en utfordring. Det er benyttet alternative leverandører og etablert kontakt med industrien som produserer plast til andre sektorer. Utfordringer har vært kvalitetskrav, kompatibilitet til instrument og krav om CE-merking.

Nasjonale avtaler kan være en styrke ved at en får økt volum til bedre priser, nasjonal garanti og mulighet for allokering av ressurser. Utfordringer er at utstyrsavtaler som ligger over HF-nivå, flytter ansvar bort fra brukerne og reduserer lokalt spillerom.

Konklusjon:

- Det er påvist svikt og sårbarheter i mange ledd av forsyningskjeden
- Nasjonale og lokale beredskapsplaner bør gjennomgås for å sikre at tiltak som gir tilgang på utstyr er godt nok beskrevet.
- Reservekapasitet bør finnes utenom kriser/pandemier.
- Pandemien har avdekket muligheter som også er relevante for organisering av innkjøp og logistikk i «fredstid».
- Helse Sør-Øst sin koordinering av arbeid knyttet til anskaffelser i samarbeid med Sykehusinnkjøp har fungert bra.

IKT-løsninger

Moderne og velfungerende IKT-løsninger er helt avgjørende for at testing i stort volum skal fungere under en pandemi. Dette bør være et viktig punkt når beredskapsplanene skal revideres. Systemene må være operative *før* en pandemi rammer.

Forut for pandemien var det flere mangler i IKT-funksjonaliteten som angikk laboratoriene. Dette omfattet i varierende grad manglende elektronisk rekvirering av prøver fra primærhelsetjenesten og andre helseforetak, krevende overvåking av elektronisk svarflyt til primærhelsetjenesten og manglende system for elektronisk håndtering av prøver fra personer med hjelpenummer. Det fantes ikke elektronisk løsninger for varsling av meldepliktige funn til kommunene. Det eksisterte heller ikke en nasjonal database eller system for svarformidling til den enkelte som hadde avgitt prøve. En nasjonal laboratedatabase kom relativt raskt på plass ved FHI og etter hvert også svarformidling via helsenorge.no. Manglende IKT-løsninger har hindret flere laboratorier fra å benytte «pooling» av prøver. Dette fordi den manuelle arbeidsinnsatsen, blant annet tilknyttet utplukking av prøver til re-analysering, ville blitt for tidkrevende. Dette har kostet unødvendig forbruk av allerede begrenset testreagenser, og har i tillegg gitt samfunnet unødvendige utgifter.

Infrastruktur må være tilrettelagt for effektiv oversendelse av prøvemateriale og tilhørende informasjon til referanselaboratorium.

Konklusjon:

- Viktig å ha lokale IKT-ansatte på sykehusene som raskt kan gjøre endringer i laboratedatasystemet og delta i tilkobling av instrumenter.
- Elektronisk løsning for pooling av prøver må på plass.

- Det må utarbeides en nasjonal elektronisk løsning for varsling til kommuneoverlegene.
- Mulighet for elektronisk rekvirering mellom helseforetak er nødvendig for effektiv utnyttelse av testkapasitet på tvers av helseforetak.
- Mulighet for elektronisk rekvirering mellom helseforetak og FHI er nødvendig for effektiv innsending av prøver til referanselaboratoriet.
- System for elektronisk håndtering av prøver fra personer med hjelpenummer må på plass.

Forskning

Forskning er en av de fire primære ansvarsområdene til spesialisthelsetjenesten, sammen med pasientbehandling, utdanning av helsepersonell og opplæring. Under en pandemi må avgjørelser med stor betydning for folkehelse, økonomi og samfunn tas på bakgrunn av utilstrekkelig informasjon. Det er derfor viktig at ny kunnskap av høy kvalitet produseres raskt og i tilstrekkelig omfang. Pandemien har avdekket svakheter i kunnskapssystemet, men også ført til store forbedringer.

Det er behov for bedre systemer og infrastruktur for å drive forskning under og mellom pandemier. Det må finnes oversikt over prioriterte forskningsspørsmål, internasjonale samarbeidsnettverk og aktiviteter på forskningsfronten. Samarbeid mellom forskningsgrupper må fremmes og ressurser må allokeres på best mulig måte.

Begrensninger i infrastruktur for innsamling av data og prøvemateriale vanskeliggjorde pasientinkludering i flere studier. Et nytt planverk for infrastruktur bør på plass. Biobank med tilstrekkelig frysekapasitet og lagringstid er nødvendig. I tillegg vil en digitalisering av avtaleprosessen kunne effektivisere forskningsarbeidet.

Under en pandemi vil det være behov for å slå sammen data fra ulike kilder, og data må analyseres raskt og riktig. Team bestående av forskere, programmerer og statistiker er nødvendig for å drifte store databaser, drive kvalitetssjekk, sammenslå data etc.

Regional etisk komite (REK) innførte 1 ukes behandlingstid for nye prosjekter og 12 – 24 timer for endringssøknader, noe som var en forutsetning for å få gjennomført studier tidlig i pandemien.

Konklusjon:

- Det er behov for overordnet styring og koordinering av pandemiforskning.
- Planverk for, og regelmessig testing eller bruk av fysisk og organisatorisk forskningsinfrastruktur mellom kriser anbefales.
- Forskningsmiljøene bør ha ressurser til å kunne mobilisere tilstrekkelig beredskap i samarbeid med andre land på kort varsel.
- Forskerstøtte bør styrkes for å kunne bistå i alle fasene av forskningsprosessen slik at kvalitetsdata kan samles, analyseres og rapporteres i sanntid.

- Søknadsprosessen for etikk og personvern må effektiviseres og samordnes på nasjonalt nivå.
- Digitalisering av samarbeidsavtaler anbefales.
- Som en integrert del av pandemiresponsen trengs finansielle ressurser til forskning. En tverrfaglig gruppe vil kunne bistå i prioriteringer.

Konsekvenser av nytt IVD-direktiv

En ny EU-forordning som omhandler in-vitro diagnostisk (IVD) medisinsk utstyr trår i kraft 26. mai 2022. Det nye direktivet, IVDR-2017/746, erstatter dagens direktiv, og vil etter EU-forskrift være europeisk lov.

Det nye IVD-direktivet innfører risikobaserte klassifiseringsregler. IVD-utstyr blir delt inn i risikoklasser som avgjør hvilken samsvarsvurdering som kreves av produsent for å oppnå CE-merking. Risikoklassene er basert på risiko for pasient og folkehelse, der klasse A har lavest risiko og klasse D har høyest risiko. Samsvarsvurderingen for klasse A vil være i form av en egenerklæring, mens et teknisk kontrollorgan (TKO) skal utføre vurderingen for klasse B-D. I Norge er Legemiddelverket utpekende organ for TKO.

Det er gjort unntak for kravet om CE-merking i enkelte tilfeller (artikkel 5-§5), det såkalte «in-house»-unntaket. Betingelse er blant annet at laboratoriet er akkreditert i henhold til EN ISO 15189, og det må dokumentere at det ikke finnes tilsvarende test på markedet. Utstyret skal kun brukes internt, og risiko, bruk og nytte skal følges regelmessig.

De nye kravene til CE-merking av IVD-utstyr stiller økt krav til kvalitetsoppfølging og dokumentasjon. Det skal foreligge en ytelsesvurdering som inneholder klinisk og analytisk ytelse, samt vitenskapelig validitet.

Det mikrobiologiske fagmiljøet er bekymret for flere mulige konsekvenser av det nye direktivet. Viktige CE-merkede tester kan forsvinne fra det europeiske markedet, og tester for sjeldne infeksjoner vil være spesielt utsatt. Økende monopol på CE-merkede tester er sannsynlig. Begrensninger i bruk av «in-house» tester kan true kompetanse, innovasjon og spesialisert diagnostikk i laboratoriene samt svekke nasjonal beredskap og øke kostnader.

Konklusjon:

- Det mangler veiledere for laboratorieutviklede tester til hjelp for laboratoriene.
- Teknisk kontrollorgan som kan akkreditere tester mangler.
- Sentral europeisk database (Eudamed) for å registrere produktene er ikke tilgjengelig.
- Det må avklares hvilken risikoklasse de ulike IVD havner i.
- Det må avklares hva som ligger i «tilsvarende CE-IVD-alternativ på markedet»
- Det er avgjørende at «in-house»-unntaket praktiseres slik at kompetansen opprettholdes.
- Det må avklares om «in-house»-unntaket kan baseres seg på for eksempel

- leveringsproblemer fra produsent?
- manglende tilgang til rådata for kommersielle tester?
- tilgang til PCR-produkt for sekvensering?
- krav til sammensetning av multiplex-PCR?
- Det må avklares om det er rom for nasjonale tolkninger av regelverket.
- Tidlig oppstart av testing er avgjørende ved en pandemi.

Abstrakter

Hvor kommer vi fra, hvor står vi, hvor går vi?

Elling Ulvestad, Mikrobiologisk avdeling, Haukeland universitetssykehus

I Pandemiplanen forut for svineinfluensapandemien i 2009 forutsatte helsemyndighetene en forholdsvis begrenset testaktivitet når pandemi ble erklært. Testing ble ansett som nødvendig for å hindre spredning, men kun for en liten andel av befolkningen. Gjennom hele pandemien i 2009/2010 analyserte Mikrobiologisk avdeling i Bergen ca. 3 000 prøver for influensa H1N1.

Direktoratet for samfunnssikkerhet og beredskaps gjennomgang av erfaringene i Norge gjorde det klart at helsetjenesten og befolkningen hadde høyere forventninger til laboratoriene enn hva laboratoriene var i stand til å levere, og konkluderte med at «laboratoriene må gis bedre muligheter til å prioritere i henhold til felles retningslinjer» (1). Dette var også konklusjonen på laboratorienes egevaluering, der det ble gjort klart at det forelå et stort behov for analyser gjennom hele pandemien (2). I tillegg ble det framhevet behov for kompetanse til å etablere ny diagnostikk og nødvendighet av å ha tilstrekkelig personell og utstyr.

I Regjeringens beredskapsplan mot utbrudd av alvorlige smittsomme sykdommer, ferdigstilt i 2019, stod mye om Folkehelseinstituttets rolle under en pandemi, men lite om oppgavene de mikrobiologiske laboratoriene i helseforetakene skulle ivareta, utover at laboratoriene ved universitetssykehusene skulle etablere samarbeidsavtaler med andre laboratorier i regionen og at de skulle samordne beredskapen (3).

Da covid-19 pandemien brøt ut tidlig i 2020, etablerte mange av laboratoriene in house PCR-diagnostikk for SARS-CoV-2, og var dermed i stand til å analysere prøver fra de første pasientene med smitte. Laboratoriene ved universitetssykehusene fikk relativt raskt krav fra Helsedirektoratet om å bygge opp kapasitet for å kunne analysere prøver fra 5 % av befolkningen per uke. For å etterleve kravet ble det nødvendig å kjøpe inn nytt utstyr, øke bestillingene av forbruksmateriell og ansette nytt analytisk personell. I tillegg ble det nødvendig å strømlinjeforme prøvflyten gjennom laboratoriet, og å etablere elektronisk prøvebesvaring tilbake til rekvirent og pasient. Etter 1 ½ år med pandemi fungerer diagnostikken greit, og Mikrobiologisk avdeling har nå kapasitet til å analysere og besvare opp mot 6000 prøver per døgn over en kortere tidsperiode.

For å sikre beredskapen fram mot senere pandemier, vil det være nødvendig å ta stilling til hvordan diagnostikk og logistikk tenkes gjennomført. Mange av laboratoriene har kompetanse til å konstruere egne tester og besitter åpne utstyrsplattformer som letter oppsett av in house analyser. Under covid-19 pandemien var denne muligheten en suksessfaktor. En ny EU-forordning vil kunne legge denne muligheten død (4).

Siden de medisinske konsekvensene av et nytt pandemisk smittestoff vil være ukjent på utbruddstidspunktet, bør det allerede i forkant av neste utbrudd legges strategier for utvinning av ny kunnskap. Under covid-19 pandemien ble det gjennomført mye forskning, men mer som konsekvens av forskerinitiativ enn som følge av et godt planverk.

Utilstrekkelig dialog mellom regionale og sentrale myndigheter og de mikrobiologiske laboratoriene har vært en stadig kilde til frustrasjon. Ved gjentatte anledninger er det blitt argumentert for diagnostiske grep som ikke har vært praktisk gjennomførbare i laboratoriene (spyttestrømanalysering, massetesting), eller som har hatt svak faglig

begrunnelse (antigenhurtigtesting). For optimal drift bør det diskuteres opprettet et forum for administrative og faglige ledere, med formål å la beslutninger informeres av det beste argumentet.

I løpet av 1 ½ år er det blitt gjennomført rundt 1 mill. SARS-CoV-2 PCR-analyser ved Mikrobiologisk avdeling. En viktig diskusjon fram mot neste pandemi blir hvordan et tilsvarende eller økt antall prøver skal kunne analyseres – helst med mindre bruk av ressurser.

Sentrale spørsmål å besvare fram mot neste pandemi blir:

- Er testing av 5% av befolkningen per uke et godt estimat for behov?
- Bør alle prøver analyseres i et sentralt laboratorium?
- Vil det være hensiktsmessig å (i tillegg) satse på distribuert analysering ved hjelp av hurtig-PCR?
- Hvilke krav skal settes til analytisk presisjon?
- Hvor raskt skal prøvene analyseres og besvares?
- Hvordan sikre leveranser av forbruksmateriell?
- Hvilken kompetanse bør laboratoriene ha?

Referanser

1. DSB. 2010. [Ny influensa A \(H1N1\) 2009 - Gjennomgang av erfaringene i Norge | Direktoratet for samfunnssikkerhet og beredskap \(dsb.no\)](#)
2. Sandven P, Aaberge IS. 2010. [Microsoft Word - Pandemievaluering - medisinsk-mikrobiologi.doc \(fhi.no\)](#)
3. Regjeringen. 2019. [Nasjonal beredskapsplan mot utbrudd av alvorlige smittsomme sykdommer - regjeringen.no](#)
4. Ulvestad E, Kommedal Ø, Simonsen GS, Müller F, Leegaard TM, Löhr IH, Nordbø SA. Norges mikrobiologiske utbruddsberedskap er truet. Tidsskr Nor Legeforen 2020;140. [Norges mikrobiologiske utbruddsberedskap er truet | Tidsskrift for Den norske legeforening \(tidsskriftet.no\)](#)

Beredskap, kva inneber det?

Reidar Hjetland, mikrobiologisk avdeling, Helse Førde

Kva mikrobiologisk beredskap inneber vil her bli forsøkt belyst gjennom å presentere eit felles arbeid med ROS-analyse og beredskapsplan for dei mikrobiologiske laboratoria i Helse Vest.

Viktige lover, forskrifter og planar

Lov om helsemessig og sosial beredskap (helseberedskapsloven) (1)

Denne seier m.a. at «Den som har ansvaret for en tjeneste, har også ansvaret for nødvendige beredskapsforberedelser og for den utøvende tjeneste, herunder finansiering, under krig og ved kriser og katastrofer i fredstid, ...»

Forskrift om krav til beredskapsplanlegging og beredskapsarbeid m.v. (2) etter lov om helsemessig og sosial beredskap. I denne framgår m.a. at

§ 3. Risiko- og sårbarhetsanalyse – grunnlag for beredskapsplan. Virksomheten skal gjennom risiko- og sårbarhetsanalyser skaffe oversikt over hendelser som kan føre til ekstraordinære belastninger for virksomheten. Risiko- og sårbarhetsanalysen skal ta utgangspunkt i og tilpasses virksomhetens art og omfang. Risiko- og sårbarhetsanalysen skal alltid omfatte selve virksomheten, virksomhetens ansvarsområde og lokale forhold som innvirker på virksomhetens sårbarhet. Forutsetningene risiko- og sårbarhetsanalysen bygger på skal dokumenteres. Avdekket risiko og sårbarhet reduseres gjennom forebyggende og skadebegrensende tiltak. Beredskapsplaner skal sikre en tilstrekkelig produksjon av tjenester ved mulige hendelser knyttet til avdekket risiko og sårbarhet

Nasjonal beredskapsplan mot utbrudd av alvorlige smittsomme sykdommer (desember 2019) (3) tillegg dei mikrobiologiske avdelingane ved universitetssjukehusa særlege oppgåver:

Mikrobiologiske laboratorier ved universitetssykehusene skal ta initiativ til å etablere samarbeidsavtaler med andre laboratorier om kvalitativ og kvantitativ beredskap innen sine regioner. De skal sørge for at mikrobiologisk beredskap samkjøres og integreres med beredskapsplanverket i helseregionene generelt.»

Definisjonar

Kvalitativ og kvantitativ beredskap

Kvalitativ kapasitet inneber at dei mikrobiologiske laboratoria raskt og korrekt kan identifisere og karakterisere nye eller utbrotsaktuelle agens. Kvantitativ kapasitet inneber at laboratoria er i stand til å handtere eit større prøvevolum enn normalt.

Førebyggjande og avbøtjande tiltak

Førebyggjande tiltak reduserer sannsynet for at ei uønskt hending skal inntreffe. Avbøtjande tiltak reduserer konsekvensane av ei uønskt hending

Mikrobiologisk beredskapsplan for Helse Vest

Arbeidet vart påbegynt i «leiarforum for mikrobiologi» i Helse Vest i 2019 gjennom ei arbeidsgruppe med representantar for dei fire mikrobiologisk laboratoria i regionen. Etter ein pause i 2020 pga koronasituasjonen, vart arbeidet gjenopptatt i 2021. Det vart utarbeidd ein ROS-analyse og forslag til beredskapsplan. Vidare lagnad for dette arbeid er venteleg oversending til styringsgruppa for «Regionalt laboratorienettverk i Helse Vest» og vidare til Helse Vest. Korleis integrering med beredskapsplanverket elles i Helse Vest skal føregå er uvisst.

ROS-analyse

Denne vart utarbeidd i eigen modul i HelseCIM (eit krisestøtteverktøy for helsevesenet utvikla av det europeiske selskapet F24) (4). Det føreligg også ein norsk standard for riskivurderingar (5). Følgjande matriser vart lagt til grunn:

Konsekvensmatrise

Konsekvensane av ulike hendingar vart gradert i A: Ufarleg, B: Ein viss fare, C: Farleg, D: Kritisk, E: Katastrofe, for kvar av parametra økonomi, drift av helsevesenet, HMS ved laboratoriet, og medisinske konsekvensar for pasientane.

Sannsynsmatrise

Sannsynet for uønskte hendingar vart gradert i 1: Lite sannsynleg (sjeldnare enn kvart 10. år), 2: Mindre sannsynleg (mellom kvart år og kvart 10. år), 3: Sannsynleg (mellom kvar månad og kvart år), 4: Mykje sannsynleg (mellom kvar dag og kvar månad) og 5: Svært sannsynleg (dagleg).

Hendingar : Risikovurdering

For kvar uønskt hending er det lagt inn årsaker, konsekvensar, gradering av sannsynlegheit og konsekvens, samt førebyggjande og avbøtande tiltak.

Sannsynlegheit 1-5, konsekvens A-E		
Hending	Risiko etter eksisterande tiltak	Risiko etter nye tiltak
Auka etterspurnad som overstig laboratoria sin kapasitet	3,C	2,B
Interne og eksterne IT-system og datakommunikasjon er ikkje tilpassa utbrotssituasjonar	3,C	1,B
IT-svikt	3,C	2,C
Kommunikasjonsproblem som vanskeleggjer effektiv krisehandtering	3,C	2,C
Manglande diagnostikk ved sjeldne eller nye alvorlege infeksjonar.	2,D	1,D
Redusert eller utilstrekkeleg kapasitet pga utstyrsmessige forhold	3,C	2,B
Redusert kapasitet pga leveransesvikt av reagensar, transportmedier og forbruksvarer	3,C	2,B
Redusert kapasitet pga personellmessige forhold	3,C	2,C

Redusert kapasitet pga. andre forhold (brann, vassforsyning, straum, flaum, etc.)	1,D	1,D
Transportproblem frå rekvirent til laboratorium og mellom laboratorium i Helse Vest	4,D	2,D

Beredskapsplan

Sjølve beredskapsplanen bygger på mal frå e-boka «Hvordan skriver du en beredskapsplan» frå F24 (6). I tillegg til standardkapittel om organisering, varsling m.v. har den 2 hovuddelar;

Ein «generisk» beredskapsplan

Denne er bygd på mal frå Nasjonal beredskapsplan pandemisk influensa (7), som vi finn med fordel kan overførast også til andre utbrotssituasjonar. Den angir tiltak ulike fasar av eit utbrot eller pandemi (Ingen konkret trussel - konkret trussel mogleg - trussel sannsynleg - trussel overhengande - manifest krisesituasjon – normalsituasjon).

10 situasjonsbestemte planar

Desse bygger i hovudsak på hendingane i ROS-analysen. Her inngår førebyggjande og avbøtjande tiltak. Av plassomsyn gjengiast her berre nokre døme. Kostnadsestimat for dei ulike tiltaka er ikkje forsøkt.

Auka etterspurnad som overstig laboratoria sin kapasitet

F= Førebyggjande, A= Avbøtjande

Tiltak	F/A	Ansvar	Kommentar
Auke kapasitet instrument, reagensar, forbruksvarer, prøvetakingsutstyr, personell	F,A	Avdeling Klinikk HF	
Intensivere informasjon til rekvirentar, kommune-/smittevern- legar og pasientar.	A	Avdeling Klinikk HF	Evt. bruk av kommunikasjonsavdeling og media
Prioritering i laboratorium	A	Avdeling	
Vurdere pooling av prøvar	A	Avdeling	
Overtidsbruk	A	Avdeling	
Omdisponering av personell	A	Avdeling Klinikk	
Sende til andre laboratorium i regionen	A	Avdeling	Evt. leiarforum
Hjelp frå laboratorium utanfor regionen (offentleg eller privat)	A	Avdeling	Evt. leiarforum
Sikre mikrobiologisk kompetanse i beredskapsarbeidet.	A	HF	

Redusert kapasitet pga leveransesvikt av reagensar, transportmedier og forbruksvarer

Tiltak	F/A	Ansvar	Kommentar
--------	-----	--------	-----------

Beredskapslager reagensar og forbruksvarer	F	Avdeling	Bør kvantiterast (t.d. for min. 6 mnd. normalforbruk)
Eigenproduksjon av medier og reagensar	F,A	Avdeling Klinikk	Til dømes eigenproduksjon av virus transportmedium. Føreset fungerande og fleksibelt substratlaboratorium.
Syte for riktig fordeling nasjonalt og regionalt.	F,A	Helse Vest Nasjonale styresmakter	Det bør etablerast transparente system for hensiktsmessig fordeling av medier og reagensar nasjonalt og regionalt. Sykehusinnkjøp kan her ha ei sentral rolle.
Bruk av ulike analysesystem i laboratorium og region	F,A	Avdeling Klinikk HF	Ved leveranseproblem frå ein leverandør.

Kommunikasjonsproblem som vanskeleggjer effektiv krisehandtering

Tiltak	F/A	Ansvar	Kommentar
Syte for adekvate kommunikasjonskanalar mellom RHF og dei mikrobiologiske laboratoria.	F,A	Helse Vest Regionalt leiarforum i mikrobiologi	Sikre at mikrobiologisk laboratoriekompetanse blir representert/konsultert i Helse Vest.
Syte for adekvate kommunikasjonskanalar mellom nasjonale helsestyresmakter og dei mikrobiologiske laboratoria i linja.	F,A	Nasjonale helsestyresmakter Helse Vest Regionalt leiarforum i mikrobiologi	Sikre at mikrobiologisk laboratoriekompetanse blir representert/konsultert i Hdir og HOD.
Arbeide for at eksisterande kommunikasjonskanalar mellom laboratoria og rekvirentane er kjent og blir brukt.	F,A	Avdeling	Brukarundersøkingar syner at for mange rekvirentar ikkje kjenner til laboratoria sine brukarhandbøker.

Oppsummering

Etter lov og forskrift skal det utarbeidast risikovurdering og beredskapsplanar for beredskapshendingar også innan medisinsk mikrobiologi. Laboratoria ved universitetssjukehusa er tillagt eit særleg ansvar for sin region. Planane bør integrerast med øvrige beredskapsplanar i HF og RHF.

Her presenterast utkast til ROS-analyse og beredskapsplan for dei mikrobiologiske laboratoria i Helse Vest, utarbeidd av ei regional arbeidsgruppe i juni 2021.

Tilrådingar

Kvart medisinsk mikrobiologiske laboratorium og kvart regionale helseføretak bør utarbeide risikovurdering og beredskapsplanar for potensielle beredskapshendingar.

Arbeidet bør utførast gjennom regionalt samarbeid.

Ein bør på nasjonalt, regionalt og lokalt nivå arbeide for å implementere dei førebyggande tiltak som kjem fram i ROS-analyse og beredskapsplanar. Dette vil også ha budsjettmessige konsekvensar.

Punkt til diskusjon

Korleis kan fagmiljøet, inkl. FHI, Nasjonalt forum for medisinsk mikrobiologi og Nasjonal medisinsk-mikrobiologisk beredskapskomité stimulere til utarbeiding av lokale og regionale beredskapsplanar innan medisinsk mikrobiologi?

Korleis kan fagmiljøet påverke nasjonale, regionale og lokale beslutningstakarar for å styrke beredskapen ved dei medisinsk mikrobiologiske laboratoria?

Referanser

1. [Lov om helsemessig og sosial beredskap \(helseberedskapsloven\)](#) LOV-2000-06-23-56 [henta 12. oktober 2021]
2. [Forskrift om krav til beredskapsplanlegging og beredskapsarbeid m.v.](#) FOR-2001-07-23-881 [henta 12. oktober 2021]
3. Helse- og omsorgsdepartementet, 2019. [Nasjonal beredskapsplan mot utbrudd av alvorlige smittsomme sykdommer](#)
4. F24 Nordics. CIM – Helhetlig styringssystem for sikkerhet og beredskap [CIM - CIM NO \(f24.com\)](#)
5. Norsk Standard. Krav til risikovurderinger. NS 5814:2008.
6. F24 Nordics. [Hvordan skriver du en beredskapsplan](#)
7. Regjeringen 2014. [Nasjonal beredskapsplan pandemisk influensa](#)

Mikrobiologisk diagnostikk under pandemi

Fredrik Müller, Avdeling for mikrobiologi, Oslo universitetssykehus

Mikrobiologisk pandemidiagnostikk – en kort historikk

Den virale lungesykdommen som ble rapportert fra byen Wuhan i Kina i desember 2019 viste seg raskt å ha stort spredningspotensiale. Sykdommen fikk navnet Covid-19 («Coronavirus disease 2019»), og β -coronaviruset som forårsaket sykdommen ble kalt «Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2» (SARSCoV2). WHO erklærte Covid-19 som «en alvorlig hendelse av betydning for internasjonal folkehelse» i januar 2020 og som en pandemi i mars samme år.

Viruset ble i løpet av januar 2020 dyrket og sekvensert av kinesiske forskere [1] og sekvenser ble tilgjengeliggjort i internasjonale databaser (GenBank, GISAID).

Arbeidet med protokoller for PCR-analyser kom også i gang fra januar - både i Europa, bl.a. ved Charité-sykehuset i Berlin [2], og i USA ved CDC [3]. I tillegg startet en rekke diagnostiske firmaer med å etablere SARS-CoV-2 PCR-tester.

Nasjonalt referanselaboratorium for koronavirus med alvorlig utbruddspotensiale ved FHI satte opp egenprodusert PCR-test i januar. Dessuten satte en rekke mikrobiologiske laboratorier også opp egenproduserte PCR-tester i januar-februar. Dette skjedde nok i stor grad på lokalt initiativ i laboratoriene uten noen form for henvendelse fra helsemyndighetene. I starten var det knyttet en viss uklarhet til hvilken myndighet FHI hadde til å «godkjenne» de andre laboratorienes tester, eller om dette var mer som hjelp og støtte til laboratoriene på faglig basis.

I USA førte kontaminerte reagenser fra CDC i kombinasjon med streng regulering av egenproduserte tester fra Food and Drug Administration (FDA) til betydelige forsinkelser med lav testkapasitet og lange svartider i starten av pandemien [4, 5].

Kommersielle tester kom etter hvert på markedet, og det ble nedlagt mye arbeid i verifisering av ulike kommersielle tester der flere rapporter ble lagt ut på Mik-Info. Imidlertid var det betydelige leveranseproblemer, særlig av nødvendige plastprodukter (pipettespisser, brett etc.) og reagenser til analysering. Det var dermed viktig at laboratoriene opprettholdt sine egenproduserte tester. Flere studier viste at egenproduserte og kommersielle tester presterte relativt likt [6, 7]. Videre ble det viktig å forsøke å gjøre seg mindre avhengig av internasjonale produsenter. Eksempler på dette var produksjon av magnetiske kuler og tilhørende ekstraksjonsreagenser ved Norges teknisk-naturvitenskapelige universitet (NTNU) [8], og arbeid med norsk produksjon av mastermiks til PCR og plastprodukter fra produsenter som Bryne plast AS.

I løpet av første halvdel av 2020 ble det etablert storvolumlaboratorier ved de største mikrobiologiske avdelingene, noe som bidro til å øke testkapasiteten betydelig. Etablering av mikrobiologisk diagnostikk med tilstrekkelig kapasitet var en nødvendig forutsetning for myndighetenes strategi for testing, isolering, sporing og karantene (TISK) [9]. «Pooling» av prøver ble også prøvd ut og praktisert ved flere laboratorier for ytterligere å øke testkapasiteten.

PCR hurtigtester

Raske PCR-tester med en analysetid på \leq ca. 1 time ble tilgjengelige våren 2020. Laboratoriene fikk oppgaven med å implementere bruken av disse i sykehusene i en situasjon med betydelige begrensninger i leveranse av tester. Flere laboratorier gjorde også verifiseringer av de nye analysene.

Antigen hurtigtester

Antigentester basert på immunologisk påvisning av virusantigen ble tilgjengelige høsten 2020. En sammenliknende studie av PCR og antigenetest (Abbott Panbio) i Oslo viste at antigen testen hadde meget god spesifisitet og en sensitivitet på ca. 80 % hos personer med symptomer $<$ 5 dager og ca 55 % hos personer uten symptomer sammenliknet med PCR [10]. Senere besluttet myndighetene at antigen tester skulle tas i bruk i stort omfang utenfor sykehus, bl.a. ved kontroll ved grensen og til bruk i skoler etc.

Valg av prøvemateriale

Dyp neseprøve (nasopharynxprøve) er som kjent best egnet for virusdiagnostikk fra øvre luftveier. Under pandemien har det tilkommet flere andre måter å utføre prøvetakingen på. Kombinert dyp neseprøve og halsprøve (samme pensel) kom tidlig i bruk. FHI gjorde en gjennomgang av litteraturen og konkluderte i mai 2020 med at det var godt samsvar mellom spyttprøve og dyp nese- og halsprøve [11]. Spyttprøver ble deretter mye omtalt i mediene, bl.a. av helseministeren på en pressekonferanse 3. juni 2020. Saken var ikke tilstrekkelig forankret i det mikrobiologiske fagmiljøet, og det kom opp spørsmål om sensitivitet, kontamineringsrisiko og bruk av prøvetakingsrør i automasjonslinjer [12]. Noen laboratorier har hatt gode erfaringer med bruk av spyttprøver [13]. Uansett var det uheldig at laboratoriene ikke ble bedre involvert i tidlig fase der spyttprøver ble solgt inn via media som en meget god løsning.

Senere kom fremre neseprøve opp som et alternativ til dyp neseprøve, bla på grunn av mindre ubehag og at det er lettere å gjennomføre som selvtesting. Metaanalyser har vist god, men litt lavere sensitivitet ved bruk av spytt (85-88 %), halsprøve (68-84 %) og fremre neseprøve (82-86 %) sammenliknet med dyp neseprøve [14, 15].

Virusvarianter, helgenomsekvensering og variant-PCR

FHI har sekvensert SARS-CoV-2 fra pasientprøver siden starten av pandemien. Fra begynnelsen av 2021 tok også flere av de andre store laboratoriene opp sekvensering. Samtidig satte FHI bort en del sekvenseringsarbeid til Norsk sekvenseringssenter (NSC). FHI har fått tilsendt ca. 25 % av positive prøver fra laboratorier som selv ikke utfører sekvensering. Pr 1. september 2021 er det sekvensert totalt 28117 prøver svarende til 17,8 % av alle positive prøver [16]. Fra pandemiens start til mars 2021 forekom en rekke virusvarianter i blanding, typisk sirkulerte den enkelte variant i 2-3 måneder før den ble borte. Fra mars til sommermånedene i 2021 dominerte alfavarianten (B.1.1.7), deretter har deltavarianten (B1.617.2) overtatt og er nå nærmest enerådende. For raskt å kunne påvise de mer smittsomme bekymringsvariantene, ble både egenproduserte og kommersielle PCR-metoder samt Sanger-sekvensering tatt i bruk av laboratoriene. Dette viste igjen betydningen av lokal molekylærbiologisk kompetanse ved laboratoriene for raskt å kunne sette opp nye tester.

Serologiske metoder

Kommersielle serologiske metoder kom på markedet i løpet av våren 2020, i første rekke for påvisning av antistoffer rettet mot virusets nukleoprotein og spikeprotein. Mange laboratorier gjorde en betydelig jobb i å prøve ut og sammenlikne tester fra de ulike leverandørene.

Det ble også satt opp virusdyrkning ved flere laboratorier for testing av nøytraliserende antistoffer. Ved Avdeling for immunologi og transfusjonsmedisin ved OUS ble det satt opp en egenprodusert serologisk test med høy kapasitet basert på antigenmerkede kuler og flow cytometri [17] til bruk i prosjekter. Disse metodene har også vært benyttet i karakterisering av rekonvalesensplasma til behandling av Covid-19 i Norge gjennom prosjektet NORPLASMA covid-19 [18].

Forskrifter og beredskapsplaner

Det forelå flere planer for å møte alvorlige epidemier og pandemier før Covid-19 gjorde seg gjeldende i Norge, både på nasjonalt [19, 20] og regionalt [21] nivå. Generelt er diagnostikk lite omtalt i planene. I Nasjonal beredskapsplan mot utbrudd av alvorlige smittsomme sykdommer [20] fra desember 2019 er særlig rollene til FHI og de nasjonale referansefunksjonene omtalt. For laboratorievirksomheten for øvrig heter det at «Mikrobiologiske laboratorier ved universitetssykehusene skal ta initiativ til å etablere samarbeidsavtaler med andre laboratorier om kvalitativ og kvantitativ beredskap innen sine regioner.». Det forelå ikke planer utover dette om hvordan laboratoriene skulle forholde seg med tanke på utvikling og oppskalering av diagnostikk, personell, areal, IKT, tilgang til reagenser, prøvetakingsmedier mv. Planene ga med andre ord ikke føringer for hvordan testkapasiteten skulle økes under pandemi, som en nødvendig forutsetning for TISK-strategien. I den regionale beredskapsplanen for pandemi og alvorlig smittsom sykdom fra Helse Sør-Øst [21] fra februar 2020 står det at det bla kan være behov for analysering av mikrobiologiske prøver under en pandemi eller situasjon med alvorlig smittsom sykdom, men det er ellers lite konkret å finne om pandemidiagnostikk.

Forhold til sentrale og regionale helsemyndigheter

Laboratoriene hadde fra pandemiens begynnelse et godt samarbeid med referanselaboratoriet ved FHI. Etter hvert ble det etablert faste, ukentlige møter mellom FHI og laboratoriene. Enkelte saker som kom ut i media via FHI og/eller Helsedirektoratet, f.eks. «spytt som prøvemateriale» burde vært bedre forankret med det mikrobiologiske fagmiljøet på et tidlig tidspunkt. På vegne av helseregionene koordinerte Helse Sør-Øst viktig arbeid knyttet til anskaffelse av prøvetakingsutstyr og i noen grad anskaffelser av reagenser og plastartikler i samarbeid med Sykehusinnkjøp. Det ble avholdt flere møteserier, inklusive ukentlige møter med landets storvolumlaboratorier.

Mulighet til egenprodusert diagnostikk

Innføring av det nye IVD Regulativet (IVDR) i mai 2022 [22] har ført til bekymring både nasjonalt [23] og internasjonalt [24, 25] for hvordan laboratoriene skal greie å opprettholde pandemiberedskap med evne til å sette opp egenproduserte tester. Det vises til eget innlegg om dette emnet på strategimøtet.

Kompetanse innen molekylærdiagnostikk

De mikrobiologiske laboratoriene i Norge har de senere år styrket sin molekylærbiologiske kompetanse. Dette har gjort laboratoriene bedre i stand til å sette opp egenutviklede molekylære metoder og finne ut av feil ved metodologiske problemer. Ikke bare har dette gjort laboratoriene mer robuste i hverdagen, det har også et svært viktig beredskapsaspekt, noe pandemien har vist.

Beredskap og «reservekapasitet»

De mikrobiologiske laboratoriene er stort sett satt opp for å håndtere de diagnostiske oppgavene til hverdags, dvs. utenom hendelser med større infeksjonsutbrudd, epidemier eller pandemi. Dette gjelder både areal, bemanning, lagerhold, utstyrspark og åpningstider. Moderne sykehus bygges i tillegg med begrensninger i areal, noe som også omfatter laboratoriene. Gitt disse rammene, er det krevende for de mikrobiologiske laboratoriene å omstille seg raskt for å håndtere store prøvemengder på ganske kort tid. Etter svineinfluensapandemien i 2009 ble det gjort en gjennomgang av erfaringene i Norge av Direktoratet for samfunnssikkerhet og beredskap [26].

Laboratoriediagnostikken ble i noen grad omtalt: «Den mikrobiologiske laboratoriekapasiteten har også vært gjenstand for kritikk, først og fremst fordi helsetjenesten og befolkningen hadde helt andre forventninger enn det laboratoriene var i stand til å levere» (s 109). En av anbefalingene var at «Intensiv- og laboratoriekapasitet bør gis en grundigere omtale i Pandemiplanen» (s 21). Imidlertid er nok ikke laboratorienes «surge capacity»¹ vesentlig forbedret de siste 10 årene.

Bemanning

Laboratoriene har måttet øke bemanningen betydelig for å håndtere pandemiagnostikken, både på grunn av det høye prøvetallet og for å utvide åpningstidene. Kravet til korte svartider har vært tydelig fra både helsemyndighetene og kommunene og laboratoriene har stort sett levert godt på dette. Det har medført behov for mye opplæring. Mange har jobbet lange dager med mye overtid, noe som til tider har vært en betydelig belastning.

Forsynings situasjon og leveranseproblemer

Som nevnt oppsto det leveranseproblemer allerede tidlig i pandemien. Det omfattet både smittevernutstyr, reagenser til ekstraksjon og PCR-diagnostikk samt plastprodukter til diagnostikken. Blant annet oppsto det betydelige problemer knyttet til nukleinsyre-ekstraksjonen, noe som tidlig begrenset testkapasiteten i mange laboratorier. Binding til én stor leverandør viste seg å være risikabelt og flere laboratorier satset på plattformer fra flere leverandører i tillegg til mer åpne automasjonsløsninger. Spørsmål om nasjonal produksjon av viktige reagenser, plastartikler m.m. kom tidlig opp. NTNUs produksjon av magnetiske kuler og ekstraksjonsreagenser i stort omfang ble viktig for flere laboratorier. Det var flere initiativer for produksjon av mastermix, men dette viste seg stort sett å være tilgjengelig fra kommersielle leverandører gjennom pandemien. Produksjon av plastartikler ble også fulgt opp der mikrobiologene ved Stavanger universitetssykehus var

¹«The ability to obtain adequate staff, supplies and equipment, structures and systems to provide sufficient care to meet immediate needs of an influx of patient samples following a large-scale incident”

i kontakt med flere firmaer. Sykehusinnkjøp ble involvert, men det ble ikke inngått avtaler som muliggjorde produksjon av aktuelle plastartikler.

IKT

Forut for pandemien var det flere mangler i IKT-funksjonaliteten som angikk laboratoriene, noe av dette ble utbedret i løpet av pandemien.

Dette omfattet i varierende grad manglende elektronisk rekvirering av prøver fra primærhelsetjenesten og andre helseforetak, fravær av elektroniske løsninger for varsling av meldepliktige funn til kommunene, krevende overvåking av elektronisk svarflyt til primærhelsetjenesten og manglende system for elektronisk håndtering av prøver fra personer med hjelpenummer. Det eksisterte heller ikke en nasjonal database eller system for svarformidling til den enkelte som hadde avgitt prøve. En nasjonal laboratedatabase kom relativt raskt på plass ved FHI og etter hvert også svarformidling via hels norge.no.

Det er viktig å understreke at moderne og velfungerende IKT-løsninger er helt avgjørende for at testing i stort volum skal fungere under en pandemi og at det bør være et viktig punkt når beredskapsplanene skal revideres. Systemene må være operative før en pandemi rammer.

Erfaringer fra egen avdeling

Ved Oslo universitetssykehus hadde vi egenprodusert SARS-CoV2 analyse klar til bruk i februar 2020. Det var tidlig begrensninger på reagenser og plastikk til ekstraksjon. Den 2. april 2020 fikk vi i oppdrag å etablere et storvolumlaboratorium for analysering av opp til 15.000 analyser/døgn. I oppdraget ble det bedt om valg av metoder som var leverandøruavhengige og at leveranser i størst mulig grad burde komme fra næringsvirksomhet, forsknings- og undervisningsinstitusjoner i Norge.

På grunn av mangel på areal ble både storvolumdiagnostikk og annen pandemidiagnostikk satt opp i lokaler lånt fra andre avdelinger. Det var god tilgang på kompetent personell i starten, takket være utlån fra andre avdelinger – både fra diagnostikk og forskning. Etter hvert har vi ansatt 35-40 personer til pandemidiagnostikken og utvidet til drift 24/7. Helse Sør-Øst ledet koordinering av testaktiviteten innen regionen.

Vår Utviklingsseksjon gjorde et stort arbeid med validering av PCR-metoder, optimalisering av ekstraksjon med «NTNU-kuler» på nye roboter og etter hvert validering av variant-PCR og samarbeid med Avdeling for medisinsk genetikk i vår klinikk om sekvensering av SARS-CoV-2.

Ved Seksjon for kontroll og produksjon i avdelingen er det produsert reagenser i stort omfang til storvolumlaboratoriet, i tillegg ble det i begrenset omfang produsert prøvetakingsmedier.

Det har vært av stor betydning å ha lokale IKT-ansatte som kunne gjøre endringer i laboratedatasystemet og delta i oppsett av instrumenter sammen med vår IKT-leverandør, Sykehuspartner. Sykehuspartner satte tidlig opp en elektronisk rekvireringsløsning som har vært helt nødvendig for å håndtere det store antall prøver inn til vårt storvolumlaboratorium. Vi fikk også etablert en elektronisk løsning for varsling til Oslo kommune.

Samarbeid med Avdeling for immunologi og transfusjonsmedisin i vår klinikk har vært nyttig i arbeid med utprøving av serologiske tester.

Et kompetent medisinsk-faglig miljø innen medisinsk virologi har selvfølgelig vært av stor betydning innen diagnostikken, både for PCR-diagnostikk og sekvensering. Legene har også måttet forholde seg til mange medieforespørsler om diagnostikk i tillegg til varsling av positive svar og et stort antall andre henvendelser.

Lærdommer til «neste pandemi»

- Styrke laboratorienes beredskapskapasitet (areal, instrumentering, planer for å kunne øke bemanning og åpningstid etc.)
- Bevare laboratorienes kompetanse og evne til fortsatt å kunne utvikle og sette opp egenproduserte tester uten regulatoriske hindringer
- Moderne IKT-infrastruktur som tilrettelegger for elektronisk rekvirering, varsling og svar for øvrig
- Forhold knyttet til pandemidiagnostikk må innarbeides i beredskapsplanene
- Tilrettelegge for nasjonal produksjon av viktige reagenser, plastartikler etc. for å gjøre seg mer uavhengig av tilgang på verdensmarkedet

Referanser

1. Zhou, P., et al., Discovery of a novel coronavirus associated with the recent pneumonia outbreak in humans and its potential bat origin. bioRxiv, 2020. 01(22.914952).
2. Corman V, B.T., Brünink S, Drosten C., Diagnostic detection of 2019-nCoV by real-time RT-PCR. 2020: <https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/protocol-v2-1.pdf>.
3. Centers for Disease Control and Prevention, CDC Diagnostic Tests for COVID-19. 2021: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/lab/testing.html>.
4. Ketchum K., O'Connor L., COVID-19 testing problems started early, U.S. still playing from behind, in Modern Healthcare. 2020: <https://www.modernhealthcare.com/technology/covid-19-testing-problems-started-early-us-still-playing-behind>.
5. Baird R.P., What Went Wrong with Coronavirus Testing in the U.S., in The New Yorker. 2020: <https://www.newyorker.com/news/news-desk/what-went-wrong-with-coronavirus-testing-in-the-us>.
6. Lieberman, J.A., et al., Comparison of Commercially Available and Laboratory-Developed Assays for In Vitro Detection of SARS-CoV-2 in Clinical Laboratories. J Clin Microbiol, 2020. 58(8).
7. Muenchhoff, M., et al., Multicentre comparison of quantitative PCR-based assays to detect SARS-CoV-2, Germany, March 2020. Euro Surveill, 2020. 25(24).
8. NTNU Discovery, Ny metode på rekordtid i koronakrise. 2020: <https://ntnudiscovery.no/ny-metode-pa-rekordtid-i-koronakrise/>.
9. Norges offentlige utredninger, Myndighetenes håndtering av koronapandemien. Rapport fra Koronakommisjonen. 2021:

- https://files.nettsteder.regjeringen.no/wpuploads01/blogs.dir/421/files/2021/04/Koronakommisjonens_rapport_NOU.pdf.
10. Helsedirektoratet, COVID-19 pandemic: Evaluation of Abbot's Panbio COVID-19 rapid antigen test in Norway. 2020: https://www.helsedirektoratet.no/rapporter/evaluation-of-abbots-panbio-covid-19-rapid-antigen-test-in-norway/Evaluation%20of%20Abbots%20Panbio%20COVID-19%20rapid%20antigen%20test%20in%20Norway.pdf/_attachment/inline/b3306b98-c0e0-4e96-aa62-3ca5a99f5367:10fe6f072721ece7aeeb30fb46eb3259e5a8decc/Evaluation%20of%20Abbots%20Panbio%20COVID-19%20rapid%20antigen%20test%20in%20Norway.pdf.
 11. Folkehelseinstituttet, Spyttprøver for testing av SARS-CoV-2 infeksjon – en hurtigoversikt. 2020: <https://www.fhi.no/publ/2020/Spyttprøver-for-testing-av-SARS-CoV-2-infeksjon/>.
 12. Karstensen P., Laboratorieleger kritiske til spyttprøver, Dagsavisen. <https://www.dagsavisen.no/nyheter/innenriks/2020/08/29/laboratorieleger-kritiske-til-spyttprøver/>.
 13. Five M.L., Ny metode skal avsløre om du har korona – men ikke alle får bruke den, i TV2 Nyheter. 2021: <https://www.tv2.no/a/14046803/>.
 14. Lee, R.A., et al., Performance of Saliva, Oropharyngeal Swabs, and Nasal Swabs for SARS-CoV-2 Molecular Detection: a Systematic Review and Meta-analysis. J Clin Microbiol, 2021. 59(5).
 15. Maki, D.G., In suspected COVID-19, RT-PCR with nasal plus throat swabs has 97% sensitivity vs. nasopharyngeal swabs. Ann Intern Med, 2021.
 16. Folkehelseinstituttet, COVID-19 Ukerapport - uke 34 2021: <https://www.fhi.no/contentassets/8a971e7b0a3c4a06bdbf381ab52e6157/vedlegg/2021/ukerapport-uke-34-23.08---29.08.21.pdf>.
 17. Holter, J.C., et al., Systemic complement activation is associated with respiratory failure in COVID-19 hospitalized patients. Proc Natl Acad Sci U S A, 2020. 117(40): p. 25018-25025.
 18. Oslo universitetssykehus, NORPLASMA covid-19. 2021: [Norplasma \(ous-research.no\)](https://www.norplasma.ous-research.no/).
 19. Nasjonal beredskapsplan pandemisk influensa. 2014: https://www.regjeringen.no/contentassets/c0e6b65e5edb4740bbdb89d67d4e9ad2/nasjonale_beredskapsplan_pandemisk_influensa_231014.pdf.
 20. Helse- og omsorgsdepartementet, Nasjonal beredskapsplan mot utbrudd av alvorlige smittsomme sykdommer. 2019: https://www.regjeringen.no/globalassets/departementene/hod/fellesdok/rapporter/planer/nasjonale_beredskapsplan_smittevern.pdf.
 21. Helse Sør-Øst, Regional beredskapsplan for pandemi og alvorlig smittsom sykdom. 2020: [https://www.helse-sorost.no/Documents/Helsefaglig/Beredskap/Dokumenter/Pandemiplan-HS%C3%98-godkjent-030220%20\(002\).pdf](https://www.helse-sorost.no/Documents/Helsefaglig/Beredskap/Dokumenter/Pandemiplan-HS%C3%98-godkjent-030220%20(002).pdf).

22. Europaparlaments- og rådsforordning (EU) 2017/746 "IVD Regulativet" 2017:
<https://legemiddelverket.no/Documents/Medisinsk%20utstyr/Nytt%20regelverk/Offisiell%20oversettelse%20av%20IVDR.pdf>.
23. Ulvestad E, M.F., Leegaard TM, Simonsen GS, Løhr IH, Nordbø SA, Kommedal Ø. , Ny EU-forordning truer pandemitester, i Aftenposten. 20.04.2020:
<https://www.aftenposten.no/meninger/kronikk/i/e8LgRg/ny-eu-forordning-truer-pandemitester>.
24. Vermeersch, P. and E. André, How the European In Vitro Diagnostic Regulation could negatively impact the European response to the next pandemic: an urgent call for action before May 2022. Clin Microbiol Infect, 2021. doi: 10.1016/j.cmi.2021.05.009.
25. Biomedical Alliance in Europe, Implementation of the new EU Regulation for In Vitro Diagnostic Medical Devices: a ticking bomb for the diagnostic sector. 2021:
<https://www.era-edta.org/en/wp-content/uploads/2021/05/BioMed-Alliance-IVDR-statement-final.pdf>.
26. Direktoratet for samfunnssikkerhet og beredskap, Ny influensa A (H1N1) 2009. Gjennomgang av erfaringene i Norge. 2010:
<https://www.dsbinfo.no/DSBno/2010/Rapport/Pandemirapport/?page=1>.

Konsekvenser av nytt IVD-regulativ

Truls Leegaard, Akershus universitetssykehus

Bakgrunn

En ny EU forordning som omhandler in-vitro diagnostisk (IVD) medisinsk utstyr trår i kraft 26. mai 2022. Det nye direktivet – IVDR-2017/746, erstatter dagens direktiv IVDD 98/79/EC. En EU forskrift innebærer at det er Europeisk lov.

Siden EU begynte å regulere medisinsk utstyr på 1990 -tallet, har et sentralt element i regelverket vært at dette skal være et risikoklassifiseringssystem basert på risiko for pasient og folkehelse. Formålet var å sikre at utstyr ville bli regulert på en forholdsmessig måte, samtidig som de sørget for et høyt beskyttelsesnivå for den individuelle pasient. Målet var også å minimere byråkratiske hindre for produsentene, da det ble utviklet et system som tillot produsenter selv å identifisere gjeldende risikoklasse uten å måtte formelt søke om godkjenning fra relevant myndighet. Risikoklassen avgjør hvilken samsvarsvurdering som kreves av produsenten for å oppnå CE -merking.

Det ble opprinnelig implementert i direktivet om medisinsk utstyr (93/42/EØF). Det ledsagende direktivet om IVD medisinsk utstyr (98/79/EC) inneholdt ikke et risikoklassifiseringssystem som sådan. I stedet etablerte det kategorier og lister over produkter som gjorde det mulig å identifisere passende samsvarsvurdering. Det som er nytt i den nye IVDR, er at det tilpasser forskriftsmetoden for medisinsk utstyr IVD til medisinsk utstyr generelt ved å etablere et sett med risikobaserte klassifiseringsregler.

En tilsynelatende praktisk måte å oppnå dette er å kreve industristandard CE -merking av tester og instrumenter. Siden CE-merking er for tungvint og dyrt for lavvolumspesialiserte tester designet i mange diagnostiske laboratorier, også som en del av presisjonsmedisin, er det gjort unntak for kravet om CE-merking (artikkel 5-§5) i enkelte tilfeller. Slike «in-house» tester er svært vanlige i de forskjellige laboratoriespesialitetene. Imidlertid kan dette unntak bare påberopes hvis flere vilkår er oppfylt (disse vilkårene er nummerert a - i). En betingelse er at laboratoriet må være akkreditert i henhold til EN ISO 15189 eller lignende nasjonalt godkjent system, noe som virker fornuftig. Mer problematisk er imidlertid betingelse (d): “helseinstitusjonen må begrunne i sin dokumentasjon at målpasientgruppens spesifikke behov ikke kan dekkes av en tilsvarende test som er tilgjengelig på markedet” (Behovet for utstyret må ikke være dekket av et CE-IVD merket alternativ). Med andre ord, hvis det finnes en CE -merket kommersiell test som gir lignende testresultater, må den testen brukes - og det er ikke lov å angi kostnad som et problem.

Forklaring av forkortelser og begreper

Begrep	Forklaring
IVD	In vitro diagnostikk. In vitro diagnostisk medisinsk utstyr, eller IVD, er kritisk medisinsk utstyr som kan brukes til å hjelpe pasienten, legen og omsorgspersonen med å ta medisinske beslutninger.
IVDR	In vitro diagnostic Regulation (Forskrift)
CE	CE er en forkortelse for Conformité Européenne (den europeiske samsvarskomiteen). Bokstavene CE brukes som merke i en spesiell grafisk utforming. Merket er produsentens garanti for at alle direktiver som har med sikkerhet å gjøre, er oppfylt. Merkingen sier ikke nødvendigvis noe om produktets øvrige kvaliteter.
CE-IVD	In-Vitro Diagnostic Medical Device loven (98/79/EC) ble vedtatt 7. desember 1998 og trådte i kraft 7. desember 2003
TKO	Teknisk kontrollorgan (På engelsk brukes uttrykket «Notified bodies»)
MD	Medical device
Eudamed	Den europeiske databasen der alle testene skal registreres
UDI	Unique Device Identifier – registreringsnummer i Eudamed som gjør det lett å finne et produkt. https://ec.europa.eu/health/sites/default/files/md_topics-interest/docs/md_faq_udi_en.pdf
NANDO	Nando står for: New Approach Notified and Designated Organisations informasjonssystem (https://ec.europa.eu/growth/tools-databases/nando/) Medlemsland skal informere Kommisjonen og de andre medlemslandene om at et organ (TKO) som oppfyller de relevante kravene, er utpekt til å utføre samsvarsvurdering i henhold til et direktiv. Lister over meldte organer kan søkes på NANDOs nettsted.

Hva er IVD-utstyr?

I IVDR kap. 1, artikkel 2.2: «medisinsk utstyr til in vitro-diagnostikk» er ethvert medisinsk utstyr som er et reagens, et reagensprodukt, en kalibrator, et kontrollmateriale, et sett (kit), et instrument, et apparat, et utstyr, en programvare eller et system brukt alene eller i kombinasjon, og som ifølge produsenten er beregnet på bruk in vitro til undersøkelse av prøver fra menneskekroppen, herunder blod- og vevdonasjoner, utelukkende eller hovedsakelig med sikte på å innhente informasjon om noe av det følgende:

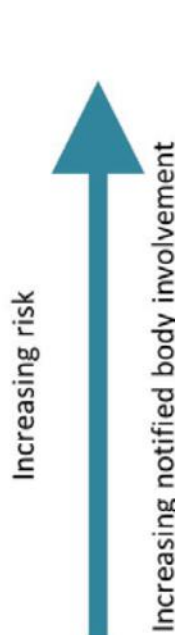
- (a) om en fysiologisk eller patologisk prosess eller tilstand
- (b) om medfødte fysiske eller psykiske funksjonshemninger
- (c) om predisposisjon for en medisinsk tilstand eller sykdom
- (d) for å fastslå sikkerhet og forenlighet med mulige mottakere

(e) for å forutsi behandlingsrespons eller -reaksjoner

(f) for å definere eller overvåke terapeutiske tiltak

Prøvebeholdere skal også anses som medisinsk utstyr til in vitro-diagnostikk

Ny klassifisering for IVD-utstyr, basert på risiko for pasient og folkehelse. Klasse A (lavest risiko), B, C og D (høyest risiko)



The diagram features a vertical blue arrow pointing upwards. To the left of the arrow, the text 'Increasing risk' is written vertically. To the right of the arrow, the text 'Increasing notified body involvement' is written vertically. The arrow points towards a table with four rows representing IVD classes. The top three rows (D, C, B) are grouped under the text 'Notified body approval required', while the bottom row (A) is under 'Self-certification'.

	IVDR class	Examples
Notified body approval required	D	Hepatitis B blood-donor screening HIV test ABO blood grouping
	C	HLA typing Blood glucose self-testing Human genetic testing
	B	Pregnancy self-testing Urine test-strips Cholesterol self-testing
Self-certification	A	Specimen receptacles Clinical chemistry analysers

Figur: IVDR risikoklasser, eksempler og involvering fra Teknisk kontrollorgan (Notified body). Fra: A van Drongelen et al. RIVM Letter report 2018-0082.

Klassifiseringen er basert på risiko for pasient og folkehelse. Klasser: A (lavest risiko), B, C og D (høyest risiko). Prosedyrene for samsvarsvurdering (TKO) vurderer om det er samsvar mellom egenproduksjonen og kravene i IVDR (for klasse A er dette en egenerklæring). Større del av samsvarsvurdering av IVD skal utføres av teknisk kontrollorgan (TKO), som man kan finne i NANDO-databasen. I Norge er Legemiddelverket utpekende organ for TKO. Man antar at 20% av IVD- utstyr nå er underlagt krav om TKO, men at 85% av IVD-utstyr blir underlagt krav om TKO i ny forordning. Et UDI-system for merking og nummerering av MD skal implementeres i Eudamed, noe som innebærer at produsenter registrerer IVD i ett system og ikke i hvert land. Produsent skal følge opp IVD etter frigivelse, og nødvendige korrigerende tiltak skal utføres. «In house»-unntaket presiseres.

Hva er kravene til CE-merket IVD-utstyr?

Økt krav til kvalitetsoppfølging og dokumentasjon:

- Teknisk fil (all dokumentasjon rundt et produkt skal ligge i en teknisk fil) og enkel tilgang til all dokumentasjon rundt et produkt → Teknisk fil
- Opprette, gjennomføre, dokumentere og opprettholde risikohåndteringssystem som omfatter alle produkter → Risikovurdering av hvert produkt, lenke i teknisk fil, oppdateres årlig/ ved endringer
- Informasjon om utstyrets tiltenkte formål, design og ytelse → gjennomgang av produktbeskrivelser (prosedyrer) og opprettelse av råvarespesifikasjoner
- Dokumentasjon for utvikling og testing/ validering av utstyret før det settes på markedet → Ytelseevaluering
- Produksjonsanlegg og produksjonsprosess skal beskrives → prosessbeskrivelser
- Generelle krav til sikkerhet, kvalitet og ytelse skal tilfredsstilles (Annex 1 i IVDR) → i eksisterende prosedyrer og produktbeskrivelser, samt i samsvarserklæringen
- Gjennomgang av erfaringer fra bruk av utstyret skal føre til at nødvendige korrigerende tiltak treffes, oppfølging av utstyrets ytelse → knyttes mot gjennomganger (på sykehus ivaretas dette ofte av Ledelsens gjennomgang (LGG), Risiko og sårbarhetsanalyse (ROS,) endringskontroll...) og avvik relatert til produksjon og bruk av utstyret
- Samsvarsvurdering og registrering av produkt i Eudamed → Samsvarserklæring, prosedyre for registrering av CE-merket utstyr i Eudamed

Ytelseevaluering

For alle CE merkede produkter skal det være en ytelsesvurdering, som skal inneholde:

- Klinisk ytelse
- Analytisk ytelse
- Vitenskapelig validitet

Må inneholde vurderinger rundt både metode, sykdomsbilde og selve analytten.

IVDR artikkel 5.5 – «In house»- unntaket

«In house»-unntaket beskriver de tilfeller der egenprodusert IVD-utstyr kan brukes uten å CE-merkes.

Regel 1: Utstyret må møte minstekravet til IVD-utstyr (**IVDR Vedlegg 1**)

Regel 2: Utstyret bare brukes **internt**

Regel 3: Utstyret må lages og brukes under et egnet **kvalitetsstyringssystem**

Regel 4: Laboratoriet må tilfredsstillere kravene i **ISO 15189**

Regel 5: Behovet for utstyret må ikke være dekket av et **CE-IVD-merket alternativ**

Regel 6: Laboratoriet utsteder en **egenerklæring** for utstyret

Regel 7: Man gjennomgår **risiko, bruk og nytte** regelmessig

Regel 8: Man kan ikke produsere utstyr i «**industriell målestokk**»

«In house-utstyr»

- Egentilvirket «In house»- utstyr skal ikke påføres CE-merke
- Generelle krav til sikkerhet, kvalitet og ytelse skal tilfredsstilles (Annex 1 i IVDR) → Samsvarserklæring
- Økt krav til kvalitetsoppfølging og dokumentasjon:
- Vurdering av bruk av egentilvirket utstyr → Markedsundersøkelse
- Opprette, gjennomføre, dokumentere og opprettholde risikohåndteringssystem som omfatter alle produkter → ROS
- Produksjonsanlegg og produksjonsprosess skal beskrives → Prosessbeskrivelser
- Informasjon om utstyrets tiltenkte formål, design og ytelse → Produktbeskrivelser og råvarespesifikasjoner
- Gjennomgang av erfaringer fra bruk av utstyret skal føre til at nødvendige korrigerende tiltak treffes, oppfølging av utstyrets ytelse → knyttet mot gjennomganger (LGG, ROS, endringskontroll, etc.) og avvik relatert til produksjon og bruk av utstyret

Hva er problemet slik fagmiljøet ser det?

Det er kommet massiv kritikk av innføringen av forordningen fra fagmiljøene ved europeiske laboratorier, som sier at uten tydelige retningslinjer, kritisk infrastruktur, veiledningsdokumenter og beredskapsplaner, vil den nye forordningen føre til problemer for tilgjengeligheten av viktige diagnostiske tester (CE-merkede) i Europa. Videre mangler det i øyeblikket veiledere for laboratorieutviklede tester for å hjelpe laboratoriene med å forberede seg til den nye lovgivningen i tide. Den diagnostiske sektoren vil bli forandret med den nye forskriften, og fagmiljøene er tydelige på at beslutningstakere/lovgiverne må komme med tydeligere signaler for å unngå problemer med implementeringen av den nye forskriften. Man mener at IVDR- implementeringen truer med å forstyrre den diagnostiske sektoren i EU/EØS og vil påvirke pasienters liv i Europa, på grunn av at viktige tiltak for å sørge at overgangen forløper smertefritt ikke er på plass. Særlig kritisk er det at organer/organisasjoner som kan akkreditere testene (TKO) mangler, at en sentral europeisk database (Eudamed) for å registrere produktene er ikke tilgjengelig, at referanselaboratorier og/eller ekspertpaneler ennå ikke er i drift for å evaluere høyrisikotestene, mangel på beredskapsplaner og forsinket veiledning fra beslutningstakere/lovgivere både på EU og nasjonalt nivå.

De viktigste konsekvensene vil sannsynligvis være at:

- viktige CE-merkede tester sannsynligvis ikke lenger vil være tilgjengelige på det europeiske markedet eller vil forsvinne.
- CE-merkede tester for diagnostikk av sjeldne tilstander og mindre/spesielle fagområder (mikrobiologi, genetikk, molekylærdiagnostikk, cancer) vil være spesielt sårbare da det blir mer kostbart for industrien å følge den nye forordningen.

- «in-house» tester som for øyeblikket er et supplement til CE-markedsførte tester ikke vil bli tillatt brukt hvis det finnes et tilsvarende CE-IVD-alternativ på markedet, noe som truer innovativ og spesialisert diagnostikk, samt pandemiberedskap.
- utvikling av tester for persontilpasset diagnostikk og for sjeldne sykdommer vil bli utviklet i mindre grad, og en monopolisering av CE-merkede tester er sannsynlig.
- rask utvikling av nye tester ved kriser og pandemier vil bli hemmet, noe som vil svekke den nasjonale beredskapen.
- dette sannsynligvis vil medføre store kostnadsøkninger som helsevesenet i dag ikke er budsjettet for.

Flere laboratorier i Norge har begynt å forberede seg til at loven trer i kraft 26.5.2022. Det er imidlertid uklart hvilken risikoklasse de forskjellige IVD havner i, og rådene fra myndighetene er ikke entydige. Hva som er et «tilsvarende CE-IVD-alternativ på markedet» er heller ikke tydelig, heller ikke om leveringsproblemer fra produsent gjelder som unntak. Til slutt må man spørre seg om det er rom for nasjonale tolkninger av regelverket og hvor absolutt ikrafttredelsesdatoen er.

Referanser

EUROPA-PARLAMENTETS OG RÅDETS FORORDNING (EU) 2017/746 af 5. april 2017 om medicinsk utstyr til in vitro-diagnostik og om ophævelse af direktiv 98/79/EF og Kommissionens afgørelse 2010/227/EU IVDR <https://eur-lex.europa.eu/eli/reg/2017/746/oj>

Hjemmelagde tester redder diagnostikken under pandemien. Nå settes denne beredskapen i fare. <https://www.aftenposten.no/article/ap-e8LgRg.html>. Aftenposten, 20. april 2020

Regelverket hindrer ikke håndtering av fremtidige pandemier. <https://www.aftenposten.no/meninger/debatt/i/MRGPXm/kort-sagt-tirsdag-5-mai>. Aftenposten, 5. mai 2020

Stortingsflertallet svekker beredskapen i helsevesenet. <https://www.nationen.no/leder/motkultur/stortingsflertallet-svekker-beredskapen-i-helsevesenet/>. Nationen, 24. april 2020.

Regelverket ikke en hindring for å kunne håndtere fremtidige pandemier. <https://www.nationen.no/motkultur/debatt/regelverket-ikke-en-hindring-for-a-kunne-handtere-fremtidige-pandemier/>. Nationen, 5. mai 2020.

Nye signaler om koronatester. <https://www.aftenposten.no/meninger/debatt/i/GGVWV9/kort-sagt-tirsdag-19-mai>. Aftenposten 19. mai 2020

EU truer pandemikamp. <https://klassekampen.no/utgave/2020-04-24/eu-truer-pandemikamp>. Klassekampen 24. april 2020

Elling Ulvestad, Øyvind Kommedal, Gunnar Skov Simonsen, Fredrik Müller, Truls Michael Leegaard, Iren Høyland Löhr, Svein Arne Nordbø. Norges mikrobiologiske utbruddsberedskap er truet. Tidsskr Nor Legeforen, 18. august 2020. doi: 10.4045/tidsskr.20.0451

UEMS calls for changes in the EU Regulation in In Vitro Diagnostic Devices.

<https://www.uems.eu/news-and-events/news/news-more/uems-calls-for-changes-in-the-eu-regulation-on-in-vitro-diagnostic-medical-devices>.

Pieter Vermeersch, Emmanuel André. How the European in vitro diagnostic regulation could negatively impact the European response to the next pandemic: an urgent call for action before May 2022. *Clinical Microbiology and Infection* 2021; 27: 1074-5

Implementation of the IVDR: a ticking time bomb for the diagnostic sector?

<https://www.biomedeuropa.org/news/2021/272-implementation-of-the-ivdr-a-ticking-time-bomb-for-the-diagnostic-sector.html>

A van Drongelen et al. The impact of the new European IVD-classification rules on the notified body involvement; a study on the IVDs registered in the Netherlands. RIVM Letter report 2018-0082. DOI 10.21945

Forskning under pandemi

Jan Cato Holter, overlege mikrobiologisk avdeling, Oslo universitetssykehus, Ullevål.

Innledning/Bakgrunn

Pandemier skyldes oftest en smittsom mikroorganisme med nye egenskaper. For de fleste andre smittsomme organismer har medisinen samlet inn data om organismen og sykdommen den fremkaller i mange år slik at kunnskapsbaserte avgjørelser er mulig å ta. Under en pandemi må avgjørelser som har stor betydning for folkehelse, økonomi og samfunnet tas på bakgrunn av utilstrekkelig informasjon. Det er derfor svært viktig at relevant informasjon av høy kvalitet produseres raskt og i tilstrekkelig omfang. Dette krever et effektivt og samstemt kunnskapssystem.

Pandemien har avdekket svakheter i kunnskapssystemet, men også ført til ekstraordinære forbedringer. Systemet omfatter infrastrukturen, institusjonene og fagmiljøene som skal generere ny kunnskap og omsette tilgjengelig kunnskap til et nyttig grunnlag for beslutningstakere. Innspill til å styrke kunnskapssystemet er blant annet gitt i koronakommisjonens rapport [1] og i høringsuttalelsene til denne fra legeforeningen [2] og folkehelseinstituttet (FHI) [3] supplert med diskusjonsnotat (fremtidens kunnskapssystem for epidemier) på initiativ fra Nasjonalt kunnskapsprogram for COVID-19 (FHI) [4]. Mens FHI/Nasjonalt kunnskapsprogram i stor grad har gitt innspill til forbedringer på et overordnet nivå (myndighetenes håndtering), har legeforeningen på sin side foreslått styrking av beredskapen for våre forskningsinstitusjoner, blant annet oppretting av et nytt pandemi- og epidemisenter tilknyttet et sterkt fagmiljø.

Norske fagmedisinske miljøer har gitt viktige bidrag til kunnskap om COVID-19, både med hensyn til ressursbruk, forståelse av sykdomsmekanismer, behandling og komplikasjoner - en viktig side av pandemiberedskapen. På mikrobiologisk avdeling ved Oslo universitetssykehus (OUS) tok vi tidlig initiativet til en nasjonal multisenter kohortstudie ("the Norwegian SARS-CoV-2 study") av sykehusinnlagt pasienter med COVID-19. Studien er partner i [ISARIC](#) (International Severe Acute Respiratory and emerging Infection Consortium)/WHO samarbeidet, et globalt nettverk som per i dag består av 1651 institusjoner i 63 land. Studien bygger på en standardisert protokoll og rapporteringsskjema for systematisk innsamling av pasientprøver og kliniske data. Data blir umiddelbart gjort tilgjengelig for det internasjonale forskningsmiljøet gjennom en web-basert database (REDCap), som driftes av ISARIC ledelsen ved Universitet i Oxford, England. Etter vår kunnskap er studien, med innsendt prosjektsøknad til Regional forskningsetisk komite (REK) 5 febr. 2020, den første norske COVID-19 studien som ble etablert i Norge.

Våre innspill til forbedring av kunnskapssystemet vil i dette sammendraget begrenses til klinisk forskning, basert på våre erfaringer som ble gjort under pandemiens tidlige fase fra en "klinisk forskers ståsted":

Overordnet styring/koordinering

Situasjonsbeskrivelse

Det er i dag registrert 124 studier på NorCRINS nasjonale oversikt over COVID-19 studier. Studien vår har etablert samarbeid med 9 av disse. Et eksempel på vellykket samarbeid er samkjøringen med NOR Solidarity RCT om ressursbruk (personell), felles flytskjema for innsamling, og etter hvert sammenslåing av prøvemateriale til felles bruk. Likevel, i mangel av overordnet koordinerende instans, var etableringen av samarbeid med andre studier midt i en pandemi "kaotisk", og preget av overlappende interesser og ad hoc avgjørelser. Blant annet kunne felles infrastruktur vært etablert smartere for å unngå fragmenterte datasett og prøveinnsamlinger. Uforholdsmessig mye tid ble brukt til dette som kunne vært brukt til andre formål.

Perspektiv

Vi støtter legeforeningens forslag om opprettelse av et nytt nasjonalt pandemi- og epidemisenter tilknyttet et sterkt norsk fagmiljø. Et slikt senter bør drive relevant forskning mellom pandemier, og ved pandemi ha oversikt over (i) til enhver tid prioriterte forskningsspørsmål (f.eks. WHO's Coordinated Global Research Roadmap for COVID-19), (ii) internasjonale samarbeidsnettverk (f.eks. ISARIC, SOLIDARITY), (iii) forskningsfronten og aktiviteter ("Research and activity mapping"), og (iv) fasilitere samarbeid mellom forskningsgrupper (f.eks. med ferdigstilte protokoller, web databaser mv.), og (v) allokere ressurser deretter (jf. avsnitt om finansiering under). Forsknings samarbeid mellom kohort- og RCT nettverk er spesielt nyttige, og initiativer som PREPARE, ALERRT og ISARIC er gode eksempler på dette [5].

Under pandemien har kunnskapsformidlingen akselerert, blant annet ved hjelp av preprints og "living guidelines". En slagside har vært et enormt tilfang av publikasjoner ("infodemic"), men hvor mange er små og inkonklusive - uegnet for å trekke slutninger ("scientific noise"). RECOVERY studien er derimot et godt eksempel til etterfølgelse, en nasjonalt koordinert innsats som raskt gav datagrunnlag for å kunne anbefale dexamethason som standardbehandling [6]. På samme måte kan et epidemisenter, ved å koordinere innsatsen på nasjonalt nivå, gi et positivt bidrag til studier av betydning og samtidig dempe infodemic/scientific noise.

Infrastruktur for innsamling av data og biobank

Situasjonsbeskrivelse

Slik infrastruktur innbefatter både fysisk infrastruktur, slik som system for strukturert innsamling av kliniske data (inkl. web-basert dataplattform for global deling av data i sanntid) og prøvemateriale (flytskjema), rekvirering av prosjektprøver/pakker (DIPS blåprikk), utstyr (PAXGene, celleprepareringsrør, nasofarynxpensler, transportmedier mv.), prosessering og medier (standard operation procedures), lagring (aliquotering/frys), og organisatorisk infrastruktur som tilgang til lab fasiliteter og kvalifisert personell. Ved studiestart var lite av dette på plass og slik infrastruktur ble bygget opp parallelt med at de første pasientene ble lagt inn. Samtidig var det nødvendig med hyppige revisjoner av flytskjema for å omgå praktiske hindringer som dukket opp underveis, og samkjøring av logistikk med andre studier. Alternativer til mangel på utstyr (f.eks. nasofarynxpensler) var også årsak til revisjon av flytskjema.

På OUS ble infeksjonsavdelingens tematiske biobank tatt i bruk. Den er normalt dimensjonert for et lavt volum av pasienter med kroniske infeksjonssykdommer. En forskningssykepleier og en forskningsbioingeniør ble frigjort for hhv. registrering av kliniske data og tapping av blodprøver/prosessering, med max kapasitet til å håndtere kun 3 pasienter per dag. I tillegg tok Klinisk/kjemisk avdeling blodprøver i rutine der overskuddsmateriale ble kastet etter 3 døgn. Dette materiale kunne vært reddet. Parallelt ble OUS generell COVID-19 biobank etablert med tilbud om bedre fasiliteter og ressurstilgang, og etter hvert gikk vi inn for å konvertere vår prosjektspesifikke biobank inn i denne - et arbeid som ennå ikke er avsluttet.

Alt planverk utarbeidet ved OUS ble pakket inn i Investigators Site Files og distribuert per epost til lokale Principal Investigators (PIer) på samarbeidene sykehus, som "fikk gjøre som best de kunne", inkl. nødvendige lokale tilpasninger iht. egen ressurstilgang og biobank fasiliteter.

Begrensinger i fysisk og organisatorisk infrastruktur resulterte i at vi bare fikk inkludert en liten andel av pasientene som var kvalifisert for inklusjon, og dessuten alvorlig syke (intensivpasienter) i mindre grad enn pasienter med mild sykdom (sengepostpasienter). Ulik grad av tilgang til biobank fasiliteter blant samarbeidene institusjoner resulterte i at de måtte legge seg på ulikt nivå. For eksempel ble innsamling av celleprepareringsrør - som er dyrt og ressurskrevende - bare utført på OUS. Oversikter over innsamlingen ble fragmentert og i mindre grad samstemt.

Studien har til nå ikke fått finansiering til å drive innsamling, og har hele tiden vært basert på in-kind bidrag fra >50 ansatte med tverrfaglig bakgrunn og ekspertise. Mange villige studenter tok kontakt for å bidra i tidlig fase, men dette var en ressurs som forble ubrukt på grunn av uklarheter om avtaler mellom studentforeningen og Universitetet i Oslo. Siden situasjonen ikke var bærekraftig over tid, ble inklusjonen ved OUS stanset ved årsskiftet 2020/21.

Perspektiv

Selv om man bruker en standardisert protokoll, må denne modifiseres til det som lokalt er praktisk gjennomførbart. Planverk for fysisk og organisatorisk infrastruktur må være på plass og testet i god tid før en epidemi inntreffer eller være i kontinuerlig bruk mellom kriser.

Biobank utstyrt med moderne fasiliteter som eBiobank, PCer, etiketteskriver mv., og tilstrekkelig frysekapasitet er nødvendig. Optimalt sett bør pandemi biobanken fungere på nasjonalt nivå, med lik tilgang til ressurser og standardisering av oversikter. Generell pandemibiobank med ubegrenset lagringstid er en fordel.

Under en pandemi innstilles mange av de ordinære forskningsaktivitetene. Derfor bør kvalifisert personell kunne omdisponeres og settes inn der "trykket er størst". Dette krever stor grad av fleksibilitet fra arbeidsgivers side. Institusjonens HR avdeling bør ha oversikt over til enhver tid tilgjengelig personell, kvalifikasjoner mv., inkl. arbeidsavtaler som bør ligge klart. Vi ser på studenter som en viktig, men ubrukt ressurs i denne pandemien [7].

Analyser og rapportering

Situasjonsbeskrivelse

Fire uker etter studiestart organiserte vi oss med nære samarbeidspartnere innen etablerte forskningsmiljøer om en målsetting å publisere i alt 6 "fast-track" artikler, hvorav alle ble publisert i løpet av sommeren/høsten 2020. Disse ble hovedsakelig drevet frem av erfarne forskere som på tidspunktet hadde innstilt mange av sine øvrige oppgaver. Likevel ble flere andre subprosjekter forsinket eller aldri kom i gang fordi forskere, som også var klinikere, var opptatt i rutine og/eller med inklusjon av pasienter.

Datahåndtering/kurasjon og oppfølging av hyppige oppdateringer av databasen styrt fra studieledelsen i England har vært utfordrende og er blitt tatt hånd om av PIs med interesse for dette, selv om man ikke har hatt tilstrekkelig bakgrunn. Sammenslåing av data fra ulike kilder krever spesiell kompetanse som det har vært vanskelig å oppdrive. Oslo senter for biostatistikk og epidemiologi (OCBE) besitter slik kompetanse, men har per i dag ikke prioritert et slikt tilbud.

Perspektiv

For enkelthet deler vi forskningen inn i fire faser: planlegging, inklusjon av pasienter, gjennomføring, og analyse/rapportering. Det er ulike behov i de fire fasene. I en pandemissetting er det viktig at data analyseres/tolkes og rapporteres raskt. Til dette trengs erfarne forskere og juniorforskere som kan jobbe side om side med dem. Fordi mye av øvrig forskningsaktivitet vil innstilles i en pandemi, vil dette kunne frigjøre ressurser i forskningsmiljøene. Samtidig er det viktig at disse organiseres godt, blant annet for å unngå dobbeltarbeid. Det vil også være nødvendig med finansiering. Forskere som sitter i kliniske stillinger må få frigjort tid til forskningsoppgaver.

Et data management team, bestående av forskere, programmerer og statistiker er nødvendig for å drifte store databaser, drive kvalitetssjekk, følge opp oppdateringer, sammenslåing av data etc. Et slikt team med rett kompetanse vil også kunne kommunisere effektivt med et tilsvarende team i en studieledelse i et annet land. OCBE må få ressurser til å kunne bidra i dette.

Samarbeidsavtaler

Situasjonsbeskrivelse

Avtaler mellom samarbeidende parter har variert alt fra muntlige avtaler på telefon, bekreftende epost eller signerte samarbeidsavtaler med/uten data/materiale overføringsavtaler. For sistnevnte har vi modifisert eksisterende maler i samarbeid med jurist ved avdeling for administrativ forskningsstøtte, OUS.

Selv om avtalene er individuelle og regulerer de fleste sider ved et samarbeid, er likevel vår erfaring at det som oftest vil dreie seg om å sikre medforfatterskap (iht. vancouver-reglene). Vi opplevde å få veldig god hjelp fra en dedikert jurist, og bare unntaksvis ble samarbeidsavtaler sendt frem og tilbake for justering av tekst etter råd fra jurister som representerte de ulike partene. Likevel ble det mye epost med vedlegg til signering når mange avtaler med mange aktører var i sving.

Perspektiv

Ved god planlegging kan mye av samarbeidet mellom ulike aktører avtales på forhånd. Likevel vil mange avtaler måtte inngås underveis. En digitalisering av avtaleprosessen, som også tar høyde for individuelle avtaler, vil kunne effektivisere dette arbeidet. Slike løsninger som "Posten signering" og "Runtime", finnes allerede i dag og bør enkelt kunne utvikles videre til et slikt formål.

Etikk og personvern

Situasjonsbeskrivelse

Første kontakt med REK ble tatt 30.01.20, der vi på forespørsel ble innvilget hastevurdering av prosjektsøknaden. For å forenkle søknaden tok vi bort alle momenter som kunne tenkes å forsinke behandlingen, deriblant humangenetiske undersøkelser. Saksbehandlingen tok 4 uker. REK opererte deretter med ca. 1 ukes behandlingstid for nye prosjekter og 12-24 timer for endringssøknader. Vi har per i dag levert 11 endringssøknader som alle har fått rask behandling. I løpet av pandemien ble det raskt klart at humangenetiske analyser var av stor interesse og en slik endringssøknad var meget omfattende og inkluderte både endringer i samtykkeskjema for prospektive inklusjoner og utsending av informasjonsskriv med reservasjonsrett til de som allerede var inkludert. Dette førte blant annet til så store forsinkelser at vi ikke fikk bidratt med norske data til en stor internasjonal GWAS studie, men først kom inn på et senere tidspunkt.

Melding til personvernombud, Data Protection Impact Assessment, Data Sharing Agreement (DSA) og spesielt risiko- og sårbarhetsanalyser analyser av web løsningene REDCap og LEDIDI var omstendelige og tidkrevende prosesser, spesielt siden REDCap var ikke godkjent løsning på OUS og LEDIDI var en helt ny web løsning. Det var også knyttet stor usikkerhet underveis om utfallet av disse saksbehandlingene (selv om REDCap allerede var godkjent løsning i andre helseforetak). Et eventuelt avslag ville slått beina under datadelingsinitiativet fra ISARIC/WHO. For DSA brukte vi ferdiglaget mal fra ISARIC.

Innhenting av samtykke på papir viste seg vanskelig pga. smittesituasjonen. Etter at diverse kreative løsninger ble forsøkt og forkastet (autoklivering av papirskjema, foto gjennom vindu til pasientrom etc.), fikk vi REKs godkjenning om å få dokumentere pasientsamtykke i DIPS. Siden dette skapte presedens for andre studier, ble vi kontaktet av systemeier for DIPS med anmodning om å endre praksis, noe vi heldigvis fikk avverget.

Perspektiv

Gitt at justeringer må til, har vi i prinsippet skaffet oss mye av det verktøyet vi trenger for å stå rustet i en ny pandemi og som samtidig ivaretar EUs personvernforordning GDPR (General Data Protection Regulation). Utover dette bør bredt (generelt) samtykke være standard. Signering av samtykke bør digitaliseres slik at det kan utføres på mobile enheter. Nye web databaser er kommet for å bli og er en forutsetning for å kunne dele data i sanntid i global skala - et viktig redskap ved en pandemi. Neste gang vil neste generasjons web løsninger være tilgjengelige. Det er derfor viktig at avdelinger som har ansvar for registerstøtte/informasjonsikkerhet til enhver tid har tilstrekkelig kapasitet og ressurser til å holde seg oppdatert på ulike løsninger og evt. være beredt til å gjøre raske

vurderinger. Her må arbeidet effektiviseres på tvers av helseforetak og samordnes på nasjonalt nivå.

Finansiering

Situasjonsbeskrivelse

For lite og for sent: Mens myndighetene tom januar 2021 hadde vedtatt >43 milliarder NOK til krisepakker (plaster på såret), så var det i tilsvarende periode bare avsatt 250 mill NOK til forskning (forstå og løse krisen). Dessuten kom de tradisjonelle finansieringsinstitusjonene sent i gang (f.eks. Forskningsrådets hasteutlysning 31. mars 2020), eller koronaprojekter var ikke prioritert (HSØ regionale forskningsmidler for 2021). Videre, på tross av at HSØ i 2020 gikk i overskudd på nær 2.6 milliarder NOK (mye pga overføringer fra staten knyttet til koronapandemien), ble kun 38 millioner NOK prioritert til forskningsprosjekter. Prosjekter som hadde etablert infrastruktur for innsamling og/eller har levert viktige data i sanntid i globale forskningsnettverk - i tråd med WHO's anbefalinger - ble tilsynelatende ikke tillagt vekt. Vår erfaring i lab var at, mens rutine- og utviklingsarbeid fikk romslige vilkår, så var det tilsvarende stramme vilkår for forskningsvirksomhet.

Vårt prosjekt har per i dag sendt eller vært partner i totalt 11 søknader om finansiering med begrenset uttelling og der ekstraordinære oppstartsmidler har kommet bortimot ett år etter studiestart. Uforholdsmessig mye tid har gått med til søknadsskriving.

Perspektiv

Vi savner en erkjennelse av at forskning er en integrert del av pandemiresponsen for å redusere skadevirkninger og må prioriteres deretter [8]. Under en pandemi stilles det dessuten særskilte krav til at forskningsresultater blir gjort tilgjengelig for verdenssamfunnet i sanntid mens pandemien pågår [9]. Dette stiller store krav til alle ledd i forskningsprosessen, ikke minst til etablering av en rasjonell infrastruktur for innsamling av viktige data av god kvalitet. Dette krever ressurser. Et nytt pandemi- og epidemisenter forankret i fagmiljøet (tverrfaglig ekspertgruppe) vil f.eks. kunne ha nær kontakt med bevilgende myndigheter og helseforetak, skaffe ressurser, og kunne styre disse hensiktsmessig for å løse prioriterte forskningsspørsmål gitt f.eks. av WHO. Mange av disse prioriteringen kan gjøres før pandemien inntreffer. Samtidig vil kunnskapsbehovet endre seg raskt underveis og det må derfor være fleksibilitet til å støtte nye prosjekter som planlegges underveis. En tverrfaglig ekspertgruppe vil kunne komme med vesentlige bidrag i slike prioriteringer.

Oppsummering av anbefalinger

- Det må opprettes et nasjonalt pandemi- og epidemisenter tilknyttet et sterkt norsk fagmiljø for overordnet styring og koordinering av pandemiforskning.
- Planverk for, og regelmessig testing eller kontinuerlig bruk av, fysisk og organisatorisk forskningsinfrastruktur mellom kriser anbefales, inkl. web-baserte dataløsninger for global deling av forskningsdata.

- Forskningsmiljøene må få ressurser til å være i stand til på kort varsel å mobilisere tilstrekkelig beredskap i samarbeid med andre land.
- Forskerstøtte må styrkes for å være beredt til å kunne bistå i alle fasene av forskningsprosessen slik at høykvalitetsdata kan samles, analyseres og rapporteres i sanntid.
- Søknadsprosesser for etikk og personvern, inkl. bruk av digitale løsninger som ivaretar informasjonssikkerhet, må effektiviseres og samordnes på nasjonalt nivå.
- Digitalisering av samarbeidsavtaler anbefales.
- Som integrert del av pandemiresponsen trengs mer penger til forskning. Dette må planlegges i god tid før krisen inntreffer. En tverrfaglig ekspertgruppe vil kunne bistå i prioriteringer.

Referanser

1. Koronakommisjonen. NOU 2021: 6 Myndighetenes håndtering av koronaepidemien. 2021.
2. legeforening Dn. Høringsuttalelse fra Legeforeningen – NOU 2021: 6 Myndighetenes håndtering av koronapandemien. 2021.
3. Folkehelseinstituttet. Høringsuttalelse fra Folkehelseinstituttet til Koronakommisjonens rapport fra 14. april 2021. 2021.
4. COVID-19. F-Nkf. Diskusjonsnotat versjon 11. Februar 2021 – under utvikling. Fremtidens kunnskapssystem for epidemier. 2021.
5. Norton A, Sigfrid L, Aderoba A, Nasir N, Bannister PG, Collinson S, et al. Preparing for a pandemic: highlighting themes for research funding and practice-perspectives from the Global Research Collaboration for Infectious Disease Preparedness (GloPID-R). BMC Med. 2020;18(1):273. Epub 2020/09/09. doi: 10.1186/s12916-020-01755-y.
6. Horby P, Lim WS, Emberson JR, Mafham M, Bell JL, Linsell L, et al. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19. N Engl J Med. 2021;384(8):693-704. Epub 2020/07/18. doi: 10.1056/NEJMoa2021436.
7. Fraher EP, Pittman P, Frogner BK, Spetz J, Moore J, Beck AJ, et al. Ensuring and Sustaining a Pandemic Workforce. N Engl J Med. 2020;382(23):2181-3. Epub 2020/04/09. doi: 10.1056/NEJMp2006376.
8. Sigfrid L, Maskell K, Bannister PG, Ismail SA, Collinson S, Regmi S, et al. Addressing challenges for clinical research responses to emerging epidemics and pandemics: a scoping review. BMC Med. 2020;18(1):190. Epub 2020/06/27. doi: 10.1186/s12916-020-01624-8.
9. Wu JT, Leung K, Lam TTY, Ni MY, Wong CKH, Peiris JSM, et al. Nowcasting epidemics of novel pathogens: lessons from COVID-19. Nat Med. 2021;27(3):388-95. Epub 2021/03/17. doi: 10.1038/s41591-021-01278-w.

SARS-CoV-2, erfaringer fra et foretakslaboratorium

Kristoffer Hammer Endresen. Kst. Overlege. Mikrobiologisk enhet, Nordlandssykehuset HF

Mikrobiologisk enhet ved Nordlandssykehuset HF er et av to mikrobiologiske laboratorier i Helse Nord. Laboratoriet gjennomfører mikrobiologiske analyser for det meste av primærhelsetjenesten i Nordland fylke og for de seks lokalsykehusene i regionen (Bodø, Lofoten, Vesterålen, Mo i Rana, Mosjøen og Sandnessjøen). Fra Brønnøy i sør til Andøy i nord er reiseruten om lag 750 km. Befolkningsgrunnlaget i nedslagsfeltet er ca. 220.000 og i 2019 gjennomførte laboratoriet i overkant av 387.000 mikrobiologiske analyser.

Geografi, vær, infrastruktur, kommunikasjonslinjer, IKT, utstyr og tilgang på kvalifisert personell har, hver for seg og samlet, bydd laboratoriet på flere utfordringer gjennom pandemien med SARS-CoV-2.

Molekylærdiagnostisk seksjon i Bodø, pre-pandemi

Pr. januar 2020 besto molekylærdiagnostisk seksjon av 8,2 bioingeniører og 1,5 molekylærbiologer. Det medisinskfaglige var ivaretatt av mikrobiologens to overleger og tre LIS. Før pandemien var det ingen etablert vaktordning for legene og åpningstiden til laboratoriet var 08.00-15.30, med tillegg av et døgnkontinuerlig tilbud for luftveis- og spinalvæske-PCR for innlagte pasienter i Bodø.

Av utstyr, til bruk for luftveisprøver, hadde seksjonen tre ekstraktorer med en total kapasitet på om lag 200 pasientprøver/run, samt fem PCR-maskiner med en samlet kapasitet på 465 posisjoner/run. I tillegg var en rask, kommersiell, multiplex-PCR-plattform (FilmArray) for luftveier og spinalvæske etablert for diagnostikk av sykehusinnlagte pasienter i Bodø. Denne hadde kapasitet til å analysere to pasientprøver/60 min.

Analyserepertoaret bestod av kommersielle metoder for luftveisdiagnostikk, feces, SOI, ulike bakteriologiske konfirmasjonsanalyser og HCV-RNA-kvantitering. Av totalt rundt 60 mikrobiologiske molekylærgenetiske analyser var to av in-house-metode.

I løpet av fireårsperioden 01.01.2016-31.12.2019, gjennomførte seksjonen influensa-analyser fra 80.455 prøver. På det mest intense, i februar 2019, ble det gjennomført 2.940 analyser i løpet av en måned. I skrivende stund har samme seksjon registrert, sortert, pipettert, analysert, kontrollert og svart ut i underkant av 200.000 unike prøver for SARS-CoV-2. Dette i løpet av pandemiens første 18 måneder.

Mars 2020

I tillegg til bioingeniør-staben var det, av ulike omstendigheter, kun en molekylærbiolog i 50% stilling, en nylig konstituert overlege og en LIS, til stede i laboratoriet. Som beskrevet var erfaringene med in-house-metoder i staben svært begrenset og etableringen av en metode (Corman protokoll for E-gen) var problematisk. Laboratoriet mottok aldri positive kontroller for å validere metoden og rekvirentene ble derfor bedt om å ta to prøver av alle pasientene som skulle testes for SARS-CoV-2. Det ene glasset ble videresendt til UNN-Tromsø, mens det andre ble lagret lokalt for differensialdiagnostikk og for å rekruttere

positive kontroller. Svartiden for analysen SARS-Cov-2 var i dette tidsrommet 1 - 3 døgn (+) etter prøveankomst til laboratoriet i Bodø, dvs. totalt 1-5 døgn.

Laboratoriet hadde mottatt tilstrekkelig antall KIT fra en kommersiell aktør (Seegene) til å gjennomføre en verifisering, men også her manglet positive, KIT-uavhengige kontroller. Lokal diagnostikk var først tilgjengelig 11. mars 2020.

Leveranselinjer og mangler

Gjennom 2020 opplevde laboratoriet mangler på en rekke ulike komponenter; alle essensielle for ulike deler av analysekjeden.

Prøvetakingsutstyr / virus transportmedium (UTM)

Da pandemien nådde Norge var regionen inne i en influensasesong. Beholdningen av prøvetakingsutstyr ved den lokale forsyningen i Nordlandssykehuset var derfor allerede sterkt redusert. Ingen hadde undersøkt leveranselinjene, kontroll på leveringstider eller total oversikt over lokal beholdning. Sykehuset hadde heller ingen bufferkapasitet eller noe kriselager, i tilfelle leveransesvikt.

Medio mars, 2020, nådde Nordlandssykehuset en total beholdning på 490 UTM. Mengden skulle dekke etterspørselen for molekylær diagnostikk i Nordland, da både fra primærhelsetjenesten og fra de seks lokalsykehusene i regionen. De 490 transportmediene ble øremerket spesialisthelsetjenesten, og gjennom ulike kanaler ble primærlegene i Nordland varslet om at distribusjonen av testutstyr fra Nordlandssykehuset, opphørte umiddelbart.

Gjennom direkte kontakt med andre foretak fikk laboratoriet «nødhjelp» fra Haukeland universitetssykehus, som sendte 500 UTM. I tillegg bisto Avdeling for mikrobiologi og smittevern ved Universitetssykehuset Nord-Norge med en oppskrift for egenproduksjon av transportmedium.

Egnede beholdere, prøvetakningsspinner, personell og areal satt begrensninger for hvor stor egenproduksjon av transportmedium laboratoriet kunne gjennomføre. Derfor ble en oversikt over alle kommuneleger i regionen, etter forespørsel, oversendt fra Statsforvalteren. Samtlige kommunelegefunksjoner ble kontaktet direkte. Anmodningen var å samle inn prøvetakingsutstyr (UTM-sett, single flocked swabs og cervix-pensler for SOI-diagnostikk) i sitt område, for så å gi en direkte tilbakemelding på beholdning. Utstyr tilsvarende nok til å teste >1% av befolkningsgrunnlaget ble ansett som «ikke kritisk beholdning».

Egenproduksjon av transportmedium, kombinert med kartlegging og løpende monitorering av de ulike kommuners utstyrsbeholdning; viste seg å gi en adekvat distribusjon frem til en nasjonal leveranselinje var etablert.

Andre mangelvarer og den nasjonale organiseringen

Leverandørspesifikke komponenter til maskinene, ulike pipettespisser og kommersielle reagenser (ferdige KIT) var andre utfordringer. I løpet av pandemien har vi anskaffet utstyr som er kompatibelt med ulike leverandører. Vi konkluderer med at flere plattformer fra ulike leverandører er en styrke, i tilfelle produksjons-/leveranseproblemer. På den andre siden var det ikke alltid like enkelt å kommunisere direkte med hver enkelt leverandør.

Tanken bak den nasjonale organiseringen synes vi var god, men kommunikasjonslinjene og det "konstante" behovet for rapportering av total beholdning på x antall ulike komponenter og «enn hvis; kapasitets-etsimatet» ble opplevd som belastende. Dette krevde ressurser som burde vært brukt til laboratoriearbeid. For å skaffe etterspurte oversikter måtte vi fysisk flytte det meste av forbruksartikler fra forsyningen (lageret), til lab-området.

Kommunikasjon

Lokalt i HF og regionalt med ledelsen i RHFet

I starten forelå betydelige lokale forbedringspotensial. Linjer ble etter hvert formaliserte og med tiden fungerte lokal/regional kommunikasjon formålstjenlig for laboratoriet.

Med andre mikrobiologiske laboratorier (i eget og i andre RHF)

Som et mindre laboratorium har vi vært helt avhengige av hjelp fra større fagmiljø. En stor takk til alle «storebrødre og -søstre» for god hjelp ved praktiske, materielle og metodologiske utfordringer. (UNN-Tromsø, St.Olavs, Haukeland, SUS, OUS og Sykehuset Innlandet).

Nasjonalt med FHI og Helsedirektoratet

De ukentlige møtene med FHI ble opplevd som spesielt viktige for oss, som et mindre laboratorium, og da særlig i starten. Plattformen var nyttig både for informasjon fra FHI, men ikke minst som en arena for å spørre større fagmiljø om ulike problemstillinger. Videre har vi ansett de ulike agendaer som både relevante og hensiktsmessige. Direktekommunikasjon med fagpersoner v/FHI er ubetinget opplevd positivt.

Samhandlingsrommet som FHI opprettet i april/mai 2020 ble ikke brukt grunnet tekniske problemer med innlogging, dette medførte trolig at vi gikk glipp av en del informasjon.

Daglig rapportering av analyseaktivitet og antall positive prøver til FHI, før et elektronisk rapporteringssystem var operativt, ble opplevd som enda en unødvendig «dobbel-informering». Dette fordi samme data ble etterspurt fra både HF og RHF. Dette kunne vi nok også ha løst på en bedre måte internt.

Endringer i forventningene til laboratorienes rolle, da knyttet til fortløpende justeringer i den nasjonale strategien, ble ikke alltid formidlet på den beste måten. Grunnet uklare meldinger i starten av ulike «taktskifter» ble det en del unødvendig støy, både lokalt og regionalt. For oss var det særlig uklart hvordan vi skulle forholde oss til; å løse «5%-kapasitets målet», innføringen/betydningen av antigen-tester, spytt som prøvemateriale, «grensetesting» og strategi tilknyttet «vinterfisket».

Primærhelsetjenesten

Det ble raskt organisert en vaktordning for legene i laboratoriet og alle positive prøvesvar er direkte formidlet til kommuneoverlege eller smittesporingsvakt, via telefon. En oversikt over kontaktinformasjon til de ulike kommunelegene ble skaffet fra Statsforvalteren, men denne måtte oppdateres fortløpende etter som kommunene organiserte seg ulikt. Dette «systemet» førte til flere feil og unødvendig tidsbruk. Opprettelse av, ev. informasjon om

og tilgang til, et oppdatert register med kontaktinformasjon til sentrale funksjoner i de ulike kommuner, er ønskelig.

Et system for automatisk varsling til kommunelege/smittesporingsansvarlige ved svarutgivelse, har vært et savn. En slik løsning kunne ha spart mye arbeid. På den andre siden fikk legene i laboratoriet en bedre forståelse av situasjonen rundt om i fylket, gjennom direktekommunikasjon med kommunelegene. Som en effekt av dette kunne laboratoriet tilby utsatte kommuner ekstra bistand, da i form av utstyr eller ved å prioritere prøver fra enkeltområder. Dette trolig raskere enn hvis direktekommunikasjonen hadde vært mindre hyppig.

Lokaler, maskiner, areal og personell

Pr. mars 2020 var den molekylærgenetiske delen av laboratoriet på ingen måte dimensjonert for, eller utformet til, å håndtere de ventede prøvemengder. Ei heller for å ivareta de nødvendige smittevernhensyn blant personalet. Tilgangen på kvalifisert personell var helt borte og på toppen opplevde laboratoriet, som helhet, en blødning av bioingeniører til større sykehus.

Kapasitetsmessig var behovet for flere høyvolums ekstraksjonsinstrument presserende. På bakgrunn av store rekrutteringsvansker ble det i tillegg ansett som høyst nødvendig med mest mulig automatiserte instrument for pipetterings-bistand.

Med eksisterende utforming av lab-areal risikerte vi at hele skiftet, dvs. ca. 70% (dag) eller ca. 20% (aften) av staben, ville ende i karantene ved et smittetilfelle i arbeidsstokken. Dette fordi avstandskravet ikke kunne overholdes ved eksisterende arbeidsflyt.

Arbeidstilsynets vurdering av at SARS-CoV-2 skulle kategoriseres som et BSL3-agens, skapte også unødvendig bekymring, uro og støy i staben. Den praktiske betydningen av dette ble, heldigvis, presisert av FHI under et av de ukentlige nettmøtene.

Vi var i dialog med andre lokale/regionale PCR-aktører fra bl.a. fiskeindustri, private laboratorier, universitet og forskningsseksjoner med spørsmål om å låne analysekapasitet. Dette lot seg ikke gjennomføre grunnet problemer tilknyttet bl.a. IKT, sporbarhet og lovverk rundt håndtering av humant smittsomt materiale. Vi fikk derimot lov til å leie PCR-kyndig personell fra private bedrifter.

En mer omfattende ombygging og reorganisering var nødvendig og dette ble gjennomført parallelt med analytisk aktivitet, vinteren 20/21.

Transport og logistikk

I mars 2020 la Widerøe ned de fleste flyvninger i Nordland. Med dette forsvant de normale transportrutene inn til laboratoriet. Transporttiden med bil fra de fem andre lokalsykehusene varierer fra 3,5 timer til 7,5 timer. Fra ytterpunktene i nedslagsfeltet er transporttiden ca. 8 timer, da i tillegg båttransport.

I samarbeid med de ulike kommuner og de ulike lokalsykehus, organiserte Nordlandssykehuset og Helgelandssykehuset daglige transportruter. I starten var det likevel ikke mulig å gi alle kommuner et fullverdig tilbud og reell svartid kunne, for enkelte kommuner, bli opp mot fire dager. Været satte også transporttidene på prøve, da man flere ganger gjennom pandemien har opplevd stengte fjelloverganger og innstilt rutetrafikk til

sjøs. Flyrutene ble, i varierende grad, etter hvert gjenåpnet og normal logistikk kunne gjenopptas, med unntak av i høytidene.

For å ivareta akutt diagnostikk ved lokalsykehusene ble det anskaffet hurtig-PCR-instrument (FilmArray) ved alle lokasjoner i Nordlandssykehuset og i Helgelandssykehuset. Mikrobiologisk enhet bistod sykehusene i Lofoten, Vesterålen, Mo i Rana, Sandnessjøen og Mosjøen med opplæring, verifiseringsplaner, positive kontroller og gjennomgang av verifiseringsrapporter for metodene. Disse ble primært brukt til testing av sykehusinnlagte, men også ved mistanke om lokale utbrudd eller ved prøver av mulig høy samfunnsøkonomisk betydning.

IKT

Regionalt, Helse Nord IKT (HN-IKT)

Et allerede eksisterende og enormt etterslep av interfacing, ga laboratoriet et mindre godt utgangspunkt for å håndtere større prøvemengder. Manglende bistand fra HN-IKT gjorde at analysen SARS-CoV-2 ikke var interfacet før 04.06.21. Frem til da hadde bioingeniørene manuelt punchet, dobbelkontrollert og teknisk frigitt – 154.850 svar.

Manglende løsning for interface av poolede prøver medførte også stadig mindre pooling av prøver. Dette fordi den manuelle arbeidsinnsatsen, tilknyttet utsvaring og utplukking til re-analysering, var for tidkrevende. Dette har kostet unødvendig forbruk av allerede begrenset materiell, og har i tillegg gitt samfunnet unødvendige utgifter.

Nasjonalt

Kommunikasjonen med FHI rundt oppretting av automatiske svarrapporter for SARS-CoV-2 og luftveisagens til FHI var god. Vi hadde noen oppstartsproblemer tilknyttet LIS, men dette lot seg løse via dialog med leverandør.

Annen diagnostikk

Vi har opplevd en redusert etterspørsel for de fleste andre analyser. Dette har bidratt til at vi, med unntak av noen uker i starten, har kunnet opprettholde det meste av annen diagnostikk. Riktig nok med noe lengre svartid for enkelte analyser.

Oppsummering

Prøvetakningsutstyr

Etter vårt syn burde det etableres en bufferkapasitet for prøvetakingsutstyr ved de lokale/regionale forsyninger. Alternativt burde det etableres et sentralt lager for de deler av utstyret som har lang holdbarhet, eks. flocked-swabs, spytt-samlere, plastrør, korker, transporthylser etc..

Med tilgjengelige komponenter vil nok de fleste enkeltlaboratorier kunne oppta en betydelig egenproduksjon av transportmedier, uten å måtte lete verden rundt etter pinner, rør og korker.

Lokaler, maskiner, areal og personell

I skrivende stund er laboratoriet meget bedre utstyrt og lab.-arealet er bedre tilpasset for ivaretagelse av smittevern. Dette var forhold som virkelig ikke var tilfredsstillende pr. januar 2020.

Å rekruttere kyndig laboratoriepersonell til mindre sykehus er ikke spesielt enkelt. Under pandemien, med særlig høy etterspørsel, opplevdes dette nærmest umulig. For å etablere et bærekraftig tilbud om utvidet åpningstid måtte vi benytte pensjonister, leie personell fra private bedrifter og andre helseforetak, samt omplassere bioingeniører fra andre fagområder i eget foretak.

Analysemetoder

Et nærmest ikke-eksisterende in-house-tilbud medfører et utilstrekkelig kunnskapsgrunnlag i lege-/bioingeniørstaben. På bakgrunn av dette har vi, nesten utelukkende, analysert SARS-CoV-2-RNA ved hjelp av kommersielle metoder. Dette har kostet samfunnet unødvendig mye penger.

For å stille bedre rustet til neste pandemi burde in-house-metoder utgjøre en større andel av vårt vanlige repertoar.

Logistikk

Det må etableres et bedre lokalt planverk for transport av prøver når vanlig logistikk ikke er tilgjengelig.

Utsvaring og kommunikasjon med primærhelsetjenesten

Mulighet for automatisk varsling til kommunelege eller smittesporingsansvarlige ved utsvaring, har vært et savn. En slik løsning kunne spart mye arbeid og det burde etableres en kanal/plattform for dette.

Referanselaboratoriet. Rollefordeling mellom primærlaboratorier og referanselaboratorium

Olav Hungnes, referansefunksjonsansvarlig for Influenzavirus; samt for Koronavirus med alvorlig utbruddspotensiale ved FHI

Beredskap for pandemier handler om

- hva vi gjør for å oppdage oppkomst (emergence) av patogener med pandemipotensiale,
- og hvordan vi forbereder oss på å respondere dersom det kommer en konkret truende situasjon eller gjennom en faktisk pandemi.

Primærdiagnostikken er i utgangspunktet primærlaboratoriernes rolle. Avhengig av (den vurderte) situasjonen kan det være hensiktsmessig at diagnostikk for bestemte agens ikke etableres i mange laboratorier. MERS coronavirus er et eksempel på dette, der det er nødvendig å ha en diagnostisk beredskap men der behovet er svært begrenset.

Ved oppkomst av et nytt agens som kan ha pandemipotensiale er det naturlig at det aktuelle referanselaboratoriet finner fram til egnet diagnostisk metode og etablerer kapasitet. Det må løpende vurderes eventuell utrulling til flere eller alle primærlaboratorier. Referanselaboratoriet bør da bidra med råd, ressurser og kvalitetssikring, men ansvaret for forsvarlig drift ligger hos det utførende laboratoriet. I perioden ved den første etableringen av SARS-CoV-2 diagnostikk ved flere laboratorier var det et sterkt nasjonalt behov for tidlig oppdagelse av og smittevern rundt tilfeller, samt mest mulig pålitelig utsjekk for eksempel av personer som ble repatriert fra land med tidlige utbrudd. Referanselaboratoriet inntok da en rolle der man etablerte en grense for akseptabel testsensitivitet og sammen med det enkelte laboratorium så på valideringsdata opp mot det aktuelle behovet. Selv med disse kontekstspesifikke føringene ble det forsøkt lagt opp til en konsensusbasert prosess, og det var fra referanselaboratoriets side aldri snakk om ensidig å godkjenne eller underkjenne testene.

Nye smittestoff er gjerne i stadig evolusjon og det kan oppstå behov for å oppdatere diagnostiske tester, derfor er ikke utrulling av testkapasitet nødvendigvis gjort en gang for alle. Under covid-19 har det også vært behov for mer distribuert testing for undervarianter av pandemiagens.

Den først etablerte testkapasiteten vil gjerne være ad-hoc in-house metoder, og hjemmel for anvendelse av slike undersøkelser må sikres for fremtidig beredskap og responsevne, særlig i lys av at ny IVD forordning trer i kraft neste år.

Primærlaboratoriene skal bidra med aktuelle prøver til referanselaboratoriet, i henhold til innsendingsplikten. Denne gir et ganske stort spillerom der det er referanselaboratoriet som angir hva og hvor mye som skal sendes inn. Det er vesentlig at det er klarhet i dette, at det er samsvar mellom behov og kapasitet, og at infrastruktur er tilrettelagt for smidig overlevering av prøvemateriale og tilhørende informasjon. Under covid-19-pandemien har omfanget vært stort. I noen stadier av pandemien har det angitte omfanget måttet oppfylle

føringer som kom fra internasjonal eller overordnet myndighet og blitt større enn hva både primærlaboratoriene og referanselaboratoriet hadde forberedt seg på.

Under covid-19-pandemien har en forsøksvis virtualisert deler av innsendingsplikten gjennom deling av helgenomsekvenser og mer omfang av innsendte fysiske prøver.

Covid-19-pandemien har også gitt nye erfaringer om hvilke spesialundersøkelseresultater som bør gå tilbake til rekvirent/kommune/innsendende lab, der det tidligere kun har gått til overvåkings- og risikovurderingsformål i andre kanaler.

Under covid-19-pandemien har også laboratorieekspertise ved FHI, i og utenfor referanselaboratoriet, kommet til anvendelse i prosesser som ikke nødvendigvis ligger i referansefunksjonens mandat. Et eksempel kan være arbeid med innretningen av massetesting i TISK-sammenheng der myndighetslinjen gjennom Helsedirektoratet var førende.

Føringer:

En oversikt over føringer for referansefunksjoner i medisinsk mikrobiologi finnes på Helsedirektoratets nettsider:

<https://www.helsedirektoratet.no/tema/smittevern/referansefunksjoner-i-medisinsk-mikrobiologi>

Ansvar og oppgaver

Offentlige nasjonale medisinsk-mikrobiologiske referansefunksjoner ble formalisert av Helse- og omsorgsdepartementet i 2005, og er i dag regulert i rundskriv I-5/2013 - Laboratorier med nasjonal referansefunksjon i medisinsk mikrobiologi (regjeringen.no).

Nasjonale referanselaboratorium i medisinsk mikrobiologi har et landsdekkende ansvar. Overordnede oppgaver og de faglige og praktiske kravene til laboratoriene går fram av MSIS-forskriften (lovdata.no). MSIS- og tuberkuloseforskriften er også det juridiske grunnlaget for de medisinske mikrobiologiske referansefunksjonene. Laboratorier med nasjonal referansefunksjon i medisinsk mikrobiologi er etter forskriften tillagt følgende oppgaver:

- Referansediagnostikk
- Opprettholde en samling av stammer og annet referansemateriale
- Vitenskapelig råd og støtte
- Samarbeid og forskning
- Overvåking, beredskap og respons ved utbrudd av smittsomme sykdommer

En nærmere forklaring på disse punktene fremgår av vedlegg I i rundskrivet. Mer informasjon er også tilgjengelig hos European Centre for Disease Prevention and Control i rapporten Core functions of microbiology reference laboratories for communicable diseases (ecdc.europa.eu).

Nasjonale referanselaboratorier ivaretar både primærdiagnostikk, sekundærdiagnostikk og kvalitetssikring av analyser. Pasientrettede undersøkelser utføres for korrekt diagnostisering eller behandling av en pasient. Folkehelserettede undersøkelser utføres på vegne av helsemyndighetene for overvåkning, forebygging og bekjempelse av smittsomme sykdommer. Laboratorier med nasjonal referansefunksjon i medisinsk mikrobiologi skal ivareta begge oppgavene.

Kommunikasjonslinjer mellom laboratorier og sentrale myndigheter

Overlege Andreas Christensen. St. Olavs hospital og Folkehelseinstituttet

I løpet av SARS-CoV-2-pandemien ble det mikrobiologiske miljøets kriseberedskap satt på en betydelig prøve. Hvor gode var vi til å legge om til en ny form for drift, og hvordan fungerte kommunikasjonen mellom laboratoriene, med FHI og med myndighetene?

Starten på pandemien

Uformell kommunikasjon mellom laboratoriene har alltid vært helt sentralt i driften av de mikrobiologiske laboratoriene her i Norge. I «fredstid» har vi en veldig desentralisert struktur med sterkt fokus på konsensus og felles strategier. Den lokale mikrobiolog og det lokale laboratorium sitter likevel oftest med det avgjørende ord. Dette fungerer i en normalsituasjon, og det var i stor grad denne tankegangen vi tok med oss inn i pandemien og vår respons på denne. I starten av pandemien var dette medvirkende til at vi veldig raskt fikk etablert SARS-CoV-2-PCR'er på alle landets laboratorier. På den annen side er behovet for klare «kommandostrukturer» et helt annet i en krisesituasjon, og de sentrale myndigheter måtte naturlig nok innta en mer direktivgivende rolle enn det vi er vant til. Et annet element som laboratoriene ikke var vant til før denne pandemien var epidemiologisk testing, dvs. testing for å spore opp smittede framfor å stille kliniske diagnoser. I den sammenheng kan det f.eks. være en god strategi å teste asymptomatiske i stor skala. I tillegg kan det være legitimt å bruke tester som er raskere og mer mobiliserbare selv om de er mindre sensitive (antigentester), samt å la pasienter ta prøvene selv (spytprøver). Dette innebar en betydelig omstilling i tankegangen for oss mikrobiologer. Ulik tilnærming til bruk av tester var kilde til misforståelser og dårlig kommunikasjon mellom kliniske mikrobiologer og epidemiologer ved flere anledninger under denne pandemien. Dette er noe vi kan ta lærdom av. Testegenskaper er bare en liten del av bildet når man skal vurdere teststrategiers effekt i et samfunnsperspektiv. Epidemiologisk, juridisk og samfunnsvitenskapelig kunnskap spiller da en minst like stor rolle, og avanserte datamodeller kan være til stor hjelp.

Behovet for empiriske studier som støtter smittevernstrategier er åpenbart, men i akutfasen av en pandemi må ofte avgjørelser tas før man har sikker viten. Da må man forholde seg til studier av testegenskaper utført på definerte materialer samt på mer teoretiske epidemiologiske studier basert på datamodeller. Studier med f.eks. åpent vs. lukket samfunn eller åpne vs. lukkede skoler som endepunkt eller kategorisk variabel er ekstremt komplekse og det må nødvendigvis ta tid før vi har disse å forholde oss til. Slike studier har nå så vidt begynt å komme på trykk (Young BC et al. 2021 preprint).

Regelmessige nettmøter

Før pandemien startet hadde vi allerede etablert et nasjonalt referanselaboratorium for koronavirus med alvorlig utbruddspotensiale lokalisert på FHI. De ansvarlige for referanselaboratoriet fikk raskt initiert et ukentlig nasjonalt nettmøte for alle landets laboratorier. Dette var helt nødvendig, og forumet ble også sentralt i utvekslingen av

informasjon mellom laboratoriene. Det bidro til en mer enhetlig strategi samt raskere etablering av diagnostikken på landets mindre laboratorier. Forumet sikret dessuten kommunikasjon mellom de mikrobiologiske laboratoriene og FHI. Møtets størrelse la dog naturlige begrensninger på mulighetene for diskusjon.

TISK

I april 2020 kom det en bestilling fra HOD om at laboratoriene skulle oppskalere PCR-diagnostikken betydelig. Beskjeden kom direkte fra HOD og var klar og tydelig. Vi skulle kunne teste 1,5% av befolkningen og planlegge en økning til 5%. Vi tok utfordringen og bygget opp i løpet av sommeren 2020. Med dette fikk laboratoriene en nøkkelrolle i strategien for å holde samfunnslivet og næringslivet så normalt som mulig gjennom resten av pandemien. I løpet av høsten 2020 kom dette på plass, og TISK må kunne sies å ha vært en suksess. Den ble grunnpilaren i vår pandemirespons, dog med behov for noe «boosting» innimellom i form av utvidede karantenereregler og antigentesting.

Spyttprøver

En publikasjon fra USA våren 2020 antydte meget høy sensitivitet for SARS-CoV2-PCR på spytt (Wylie AL et al. 2020 NEJM). Dette vakte oppmerksomhet og kom inn i den norske debatten i løpet av sommeren 2020. Hdir var aktive og kom med noen optimistiske utspill i pressen. Dette vakte skepsis i det mikrobiologiske miljøet og debatten ble etter hvert svært fastlåst. Reaksjonen fra det mikrobiologiske miljøet mener jeg var uforholdsmessig sterk og avvisende. Hdir hadde naturlig nok ikke forestilt seg at spytt som materiale skulle by på større problemer enn et hvilket som helst annet prøvemateriale. Progresjonen stoppet opp. Spytt som materiale har siden vist seg å være velfungerende, og det var derfor svært uheldig at denne debatten låste seg. Misforståelser i dialogen mellom Hdir og det mikrobiologiske miljø er hovedårsaken, og forslag til bedring av dialogen følger nedenfor.

Antigentester

Høsten 2020 ble et stort antall antigentester kjøpt inn av Hdir. Kjøpet ble gjort i en presset situasjon der flere land var svært aktive. Kjøpet kom bardus på det mikrobiologiske miljøet, og man etterspurte kvalitetssikring. Dette ble raskt tatt til etterretning, og virologisk kompetanse ble innhentet til en nasjonal studie om antigentestenes ytelse. Alle utspill om bruk av testene ble stoppet mens studien pågikk. Etter at studien var publisert ble teststrategier utarbeidet av FHI i samarbeid med det mikrobiologiske miljø. Denne prosessen vil jeg si var ryddig og god. Antigentester har siden blitt en sentral del av de fleste europeiske lands respons på pandemien. Våren 2021 var TISK-strategien grunnpilaren i responsen. Antigentestene ble satt målrettet inn på toppen av dette, som en «boost», når mer utstrakt testing var nødvendig.

FHI's hjemmesider

Informasjon på internett har vært en helt sentral del av kommunikasjonen mellom FHI og fagmiljøene (samt også befolkningen for øvrig) i Norge. Her har det vært en enorm informasjonsflyt, og detaljnivået har vært til dels ekstremt. Man kan spørre seg om det var FHIs oppgave å mene noe om barnebursdager og korøvelser, men dette var forventningen og FHI tok oppgaven. I et så omfattende levende dokument som stadig skulle oppdateres

var det naturlig at inkonsekvenser oppstod. Alle oppdateringer kunne simpelthen ikke være synkrone. Frustrasjoner over slike inkonsekvenser forekom hele tiden, men i et større perspektiv har disse hjemmesidene fungert som en rettesnor for medisinsk personale i hele landet, og man lyktes med å pøse vår respons i de riktige retningene.

Kommunikasjonen med Hdir

Hdir ble alt i alt opplevd som noe fjerne for det mikrobiologiske fagmiljøet i løpet av pandemien, og en følelse av ikke å bli hørt dukket opp fra tid til annen. HOD og Hdir som utøvende makt tenkte nok mer i kommandolinjer enn hva det mikrobiologiske miljøet gjorde, og pressen var dessuten en joker på sidelinjen. Hdirs kommunikasjonslinje med laboratoriene gikk fra TISK-styringsgruppemøtet via fagdirektørene. Dette har fungert veldig ulikt i regionene, og spørsmålet er om vi burde hatt et annet forum for kommunikasjon mellom Hdir og laboratoriene. Dette kunne ha forebygget misforståelser og uoverensstemmelser. De mikrobiologiske laboratoriene har hatt en helt sentral rolle i vår respons på pandemien, og en prioritering av denne dialogen mener jeg man kan forsvare.

Hovedpunkter og diskusjonspunkter

- Helsemyndighetene og de mikrobiologiske laboratoriene har i all hovedsak håndtert denne pandemien på en god måte
- Epidemiologer og mikrobiologer har ulike tilnærminger til diagnostikk, noe som har bidratt til misforståelser og kommunikasjonssvikt
- Kommunikasjonen mellom laboratoriene og FHI er av de fleste opplevd som god
- Kommunikasjonen med Hdir kunne vært bedre. Nedenfor er tre forbedringsmodeller nevnt:
 - En representant for det mikrobiologiske miljøet kunne vært tilknyttet TISK-styringsgruppen
 - Hdir kunne ha deltatt aktivt med faste innslag i våre onsdagsmøter med FHI
 - Et mindre forum med representanter fra det mikrobiologiske miljøet, FHI og Hdir kunne hatt regelmessige møter

Forsyningssituasjon. Koordinering mellom laboratoriene.

Lars Eikvar. Avdelingsdirektør, HSØ



Førpandemisk bakgrunnsbeskrivelse

- Norge på verdenstoppen i testaktivitet for influensa
- Femten helseforetak med laboratorier og to private laboratorier i mikrobiologi
- De langt fleste anskaffelser og serviceavtaler for laboratorieutstyr ligger på foretaksnivå
- Prøvetakingsutstyr på regionale avtaler – 1-2 leverandører
- Erfaring med hurtig-PCR utstyr
- En dominerende aktør på utstyr for nukleinsyrestraksjon til PCR

Innledende erfaringer i pandemien

- Raskt økende prøvevolumer
 - Testing et vesentlig grep i håndteringen av pandemien
- Sviktende leveranser
 - MagNA Pure 96 og andre plattformer fra februar
 - Prøvetakingsutstyr fra mars
- Streng prioritering av analysekapasitet
 - Prioritering av diagnostikk ved innleggelser
 - Mange i isolasjon og karantene uten tilstrekkelig testing

HELSE SØR-ØST

Analyseprosess og utstyrsflaskehals



HELSE SØR-ØST

Tiltak for å bedre analysekapasiteten

- Dialog med leverandørindustrien
 - Samspill om allokeringer nasjonalt
 - Ukentlig avstemming av forbruksartikler for MagNA Pure 96
- Prosjektarbeid i Helsedirektoratet
 - Behov for å etablere en vesentlig større analysekapasitet i Norge -> 5 % av befolkningen per uke
 - Utnytte utstyrsparke for nukleinsyreekstraksjon på de mikrobiologiske laboratoriene
 - Etablere nye storvolumlaboratorier/storvolumkapasitet
 - Bruke mer åpne løsninger med mindre avhengighet av leverandørindustrien
 - Utviklingsarbeid: krever større kompetanse i laboratoriet
 - Gi oppdrag til ikke medisinske laboratoriemiljøer

HELSE SØR-ØST

Oppdrag til Helse Sør-Øst RHF og «Testgruppe Covid-19»

• PROTOKOLL FRA FORETAKSMØTE I HELSE SØR-ØST RHF

Fredag 17. april 2020 kl. 12.00

- «Foretaksrådet ba de regionale helseforetakene om å legge til rette for økt testkapasitet både gjennom utvidet laboratoriekapasitet, bistand til kommunene når det gjelder prøvetaking og anskaffelse av tilstrekkelig testutstyr og prøvetakingsutstyr. Felles innkjøp koordineres av Helse Sør-Øst RHF.»

• «Testgruppe Covid-19»

- Opprettet av det interregionale AD-møtet
 - Representanter fra RHFene, HDir og FHI
- Ukentlige møter
- Allokering av
 - prøvetakingsutstyr
 - forbruksmaterieell til analysering
- Tiltak ved mangelsituasjoner

HELSE SØR-ØST

Prøvetakingsutstyr

- Sykehusinnkjøp HF fremforhandler avtaler om store leveranser av prøvetakingsutstyr
- Sett med nasopharynx + halspensel + VTM
 - Noble Biosciences Inc, Sør-Korea
 - Boen Healthcare Co, Kina /Vito Medical AS
- Validering ved OUS (sett) og AHUS (pensler)
- Utfordringer:
 - Mangelfull CE-merking (MMD-IVDr)/Begrenset bruk i Europa
 - Innvilget søknad om unntak
 - Brukererfaringer:
 - Skumdannelse i VTM
 - Knekkpunkt pensler/Capture Cap mekanisme
 - Dimensjoner på VTM-rør

HELSE SØR-ØST

Logistiske utfordringer

- Flyfrakt fra Sør-Korea og Kina
- Fortolling/unntak fra CE-merking
- Ukentlig allokering / hasteutsendelser
- NFL -> RFS -> HF -> kommunene



Nasjonalt forsyningslager

HELSE SØR-ØST

Forbruksartikler i plast

- Erstatningsprodukter for MagNA Pure 96 plattformen
 - Processing cartridges
 - Filter tips
 - (output plates)
- Forbruksartikler til storvolumplattformene
 - Deep well plates
 - Pipettespisser med og uten filter
- Alternative leverandører
 - Etablerte produsenter
 - Bioplastics
 - Ritter Medical
 - Nye muligheter
 - Lego
 - Norsk produksjon
- Utfordringer
 - Kvalitetskrav
 - Kompatibilitet /relasjon til instrumentleverandør
 - Krav til CE-merking

HELSE • SØR-ØST

Nasjonale reagensavtaler

- Styrker
 - Økt volum –bedre priser
 - Nasjonal garanti
 - Allokering av ressursene
- Utfordringer
 - Utstysavtalene ligger på HF-nivå
 - Flytter ansvar for forsyninger bort fra brukerne
 - Krever økt standardisering – reduserer lokalt handlingsrom
- Hologic
 - Panther Fusion
 - 9 instrumenter i Norge
 - Nasjonal avtale om TMA-reagenser for SARS CoV-2
- NTNU
 - Avtale med NTNU om produksjon av reagenser til RNA-ekstraksjon
 - St Olav
 - Storvolum-laboratoriene
 - 1 bruk på St Olav og OUS
 - 1 beredskap for andre storvolum-laboratorier
 - Ny versjon høsten 2020
 - Eksport til Danmark, India

HELSE • SØR-ØST

Oppsummert

- Pandemien utløste svikt og avdekket sårbarheter i mange ledd av forsyningskjeden:
 - Produsent – underleverandør
 - Transport – logistikk
 - Hamstring/allokering
 - Behov for alternative produkter/utstyr
- Nasjonale og lokale beredskapsplaner bør gjennomgås for å sikre at tiltak som gir tilgang på utstyr til laboratorievirksomheten er godt nok beskrevet og koordinert
- Pandemien har belyst sårbarheter og muligheter som også er relevante for god organisering av innkjøp og logistikk i «fredstid»

HELSE • SØR-ØST

Deltakerliste

Fornavn	Etternavn	Stilling / tittel	Sykehus / laboratorium	Avdeling
Regine	Barlinn	Overlege	OUS - Rikshospitalet	Avdeling for mikrobiologi
Kristin Maria	Bechensteen	Lege i spesialisering	St. Olavs Hospital	Avdeling for med. mikrobiologi
Kristine Karlsrud	Berg	Lege i spesialisering	SSHF - Kristiansand	Medisinsk mikrobiologi
Karoline	Bragstad	Seniorforsker seksjonsleder	Folkehelseinstituttet	Virologi-influensa og annen luftsmitte
Anders	Bredberg	Overlege	Sykehuset Innlandet HF - Lillehammer	Mikrobiologi
Kirsten	Bygdås	Seniorforsker	Folkehelseinstituttet	Avdeling for virologi
Andreas	Christensen	Overlege	St. Olavs hospital	Avdeling for med. mikrobiologi
Sara	Debes	Konstituert overlege	Sykehuset Østfold - Kalnes	Mikrobiologisk avdeling
Veselka Petrova	Dimova-Svetoslavova	Overlege	OUS - Ullevål	Mikrobiologi
Dagny Haug	Dorenberg	Overlege	Folkehelseinstituttet	Avdeling for virologi
Marit Helen	Ebbesen	Overlege	Haukeland universitetssykehus	Mikrobiologisk avdeling
Lars	Eikvar	Avdelingsdirektør	Helse Sør-Øst RHF	Billeddiagnostikk og laboratoriefag
Kristoffer	Endresen	Konstituert overlege	Nordlandssykehuset - Bodø	Mikrobiologisk enhet
Peter	Gaustad	Overlege	Fürst medisinske laboratorium	Mikrobiologisk avdeling
Carola	Grub	Sjef	Forsvarets mikrobiol. laboratorium	Forsvarets Sanitet
Maria	Gundersen	Lege i spesialisering	Vestre Viken - Drammen	Mikrobiologi
Liv Jorunn Kleiveland	Hafne	Avdelingsoverlege	Haugesund sjukehus	Med. Mikrobiologi Lab.
Reidar	Hjetland	Overlege	Helse Førde	Mikrobiologisk avdeling
Jan Cato	Holter	Overlege	OUS - Ullevål	Mikrobiologi
Olav	Hungnes	Seniorforsker	Folkehelseinstituttet	Virologi
Iren	Høyland Löhr	Avdelingsoverlege	Stavanger Universitetssjukehus	Avdeling for medisinsk mikrobiologi
Eivor Nordstrand	Jacobsen	Overlege	Helse Møre og Romsdal	Mikrobiologisk avdeling
Guro Furset	Jensen	Overlege	SSHF Kristiansand	Med. mikrobiologi
Anita	Kanestrøm	Overlege	Sykehuset Østfold - Kalnes	Mikrobiologi
Kamila	Karolewska	Overlege	Helse Førde	Mikrobiologisk avdeling
Gunnhild Osnes	Kittang	Lege i spesialisering	Stavanger universitetssykehus	Avd. for medisinsk mikrobiologi
Caroline	Knudsen	Lege i spesialisering	Folkehelseinstituttet	Mikrobiologisk avdeling
Anne-Marte Bakken	Kran	Overlege	Folkehelseinstituttet	Avdeling for smittevernsregistre

Grete Birkeland	Kro	Overlege	OUS - Rikshospitalet	Avdeling for mikrobiologi
Angela	Kümmel	Overlege	Helse Nord-Trøndelag	Laboratoriemedisin, mikrobiologisk seksjon
Truls	Leegaard	Avdelingsoverlege	Akershus universitetssykehus	Mikrobiologi og smittevern
Andreas	Lind	Overlege	OUS - Ullevål	Avd. for Mikrobiologi
Pia	Littauer	Lege i spesialisering	UNN	Avdeling for mikrobiologi og smittevern
Maria	Mathisen	Overlege	Vestre Viken - Drammen	Avdeling for laboratoriemedisin
Fredrik	Müller	Avdelingsleder	Oslo universitetssykehus	Avdeling for mikrobiologi
Katrine Rønning	Nermo	Lege i spesialisering	Sykehuset Innlandet HF - Lillehammer	Mikrobiologi
Gro	Njølstad	Overlege	Haukeland universitetssjukehus	Mikrobiologisk avdeling
Svein Arne	Nordbø	Avdelingsoverlege	St.Olavs Hospital	Avd. for medisinsk mikrobiologi
Annette	Onken	Seksjonsoverlege	Bærum sykehus, Vestre Viken HF / Medisinsk mikrobiologi	Avdeling for laboratoriemedisin
Monica Regine	Romstad	Overlege	Stavanger Universitetssjukehus	Avdeling for medisinsk mikrobiologi
Rikard	Rykkvin	Overlege	Folkehelseinstituttet	Avdeling for virologi
Elisabeth	Sirnes	Overlege	Førde sentralsjukehus	Mikrobiologisk avdeling
Ingerid	Skarstein	Overlege	Haukeland universitetssjukehus	Mikrobiologisk avdeling
Arne Martin	Slåtsve	Overlege	Nordlandssykehuset - Bodø	Mikrobiologi
Evgeniya	Sovershaeva	Lege i spesialisering	Akershus universitetssykehus	Mikrobiologisk avdeling
Trude	Steinsvik	Avdelingssjef	Vestre Viken - Bærum	Laboratoriemedisin
Arne	Taxt	Overlege	Folkehelseinstituttet	Avd. for smittevern og vaksine
Carina	Thielsen	Overlege	Unilabs	Mikrobiologi
Øyvind	Trydal	Konstituert overlege	UNN	Avdeling for mikrobiologi og smittevern
Liv Reidun	Tverelv	Lege i spesialisering	UNN	Avdeling for mikrobiologi og smittevern
Yngvar	Tveten	Avdelingsoverlege	Sykehuset Telemark	Avdeling for laboratoriemedisin
Garth	Tylden	Overlege	UNN	Avdeling for mikrobiologi og smittevern
Elling	Ulvestad	Avdelingssjef / Professor	Haukeland universitetssykehus	Mikrobiologisk avdeling
Heidi Cecilie	Villmones	Overlege	Sykehuset i Vestfold	Mikrobiologisk avdeling
Kyriakos	Zaragkoulias	Overlege	Helse Nord-Trøndelag	Laboratoriemedisin, mikrobiologisk seksjon
Joakim	Øverbø	Stipendiat	Folkehelseinstituttet	Blod, luft og seksuell smitte
Ingeborg	Aaberge	Seniorrådgiver	Folkehelseinstituttet	Smittevern
Sandra	Åsheim	Avdelingsoverlege	Nordlandssykehuset - Bodø	Mikrobiologi

Utgitt av Folkehelseinstituttet
Juni 2022
Postboks 4404 Nydalen
NO-0403 Oslo
Telefon: 21 07 70 00
Rapporten kan lastes ned gratis fra
Folkehelseinstituttets nettsider www.fhi.no