

**Erfaringsdokument fra implementering av
primær HPV-screening i tre laboratorier:
Haukeland Universitetssykehus,
Stavanger Universitetssykehus
og St.Olavs hospital.**

Utarbeidet av:

Siri Borchgrevink-Persen, St.Olav

Ranja Christiansen, Haukeland Universitetssykehus

Bianca van Diermen Hidle, Stavanger Universitetssykehus

Mai 2018

INNHALDSFORTEGNELSE

1	INNLEDNING	3
1.1	KONTAKTPERSONER.....	3
2	FØR OPPSTART	4
2.1	FORBEREDENDE ARBEID OG MØTEVIRKSOMHET	4
2.2	RANDOMISERINGSAPPLIKASJON OG IT-LØSNINGER OG SCREENINGHISTORIKK	4
3	HPV-PLATTFORM.....	5
4	DAGLIGE RUTINER.....	6
4.1	PRØVEMOTTAK OG INNREGISTRERING.....	6
4.2	SCREENING ELLER OPPFØLGING, HPV ELLER CYTOLOGI?	6
4.3	HPV-ANALYSE PLATTFORM.....	6
4.4	REGISTRERING AV SVAR I LIS	7
4.5	SVAR TIL REKVIRENT OG KREFTREGISTERET.....	7
4.6	DIAGNOSTISK BIOBANK	8
4.7	LOGISTIKK.....	8
5	KVALITETSSIKRING.....	9
5.1	BLODIGE PRØVER	9
5.2	INTERFERENS/ANDRE FEILKILDER	9
5.3	SAMMENLIGNBARE LABORATORIEPRØVER (SLP)	10
5.4	INTERNE KONTROLLER.....	10

1 INNLEDNING

I 2015 startet fire fylker (Rogaland, Hordaland og Sør- og Nord-Trøndelag) opp med implementering av HPV primær screening fordelt på tre cytologilaboratorier; Haukeland Universitetssykehus (heretter HUS), Stavanger Universitetssykehus (heretter SUS) og St.Olavs Hospital . Dette dokumentet tar for seg de erfaringene laboratoriene har gjort seg i de tre årene implementeringen har foregått og som kan være nyttig å videreføre til de laboratoriene som skal starte med HPV primærscreening fra 2019.

Økt fokus på samhandling mellom laboratoriene er viktig for å sikre tilsvarende tilbud til alle kvinner i hele Norge. Det er derfor ønskelig med jevnlige møter der representanter fra aktuelle laboratorier møtes og diskuterer utfordringer og lærer av hverandres erfaringer.

1.1 Kontaktpersoner

De tre implementerings laboratoriene (Haukeland universitetssykehus, Stavanger universitetssykehus, St.Olavs hospital) vil være behjelpelig med spørsmål, og det anbefales å dra på befaring i forkant av oppstart. Kontaktpersoner på laboratoriene er:

Bergen:

Ranja Christiansen
Avdeling for patologi, Haukeland universitetssykehus
93432029/55972615/55973200

Stavanger:

Pia Moltu
Avd. for Patologi, Stavanger universitetssykehus
51519555

Trondheim:

Siri Borchgrevink-Persen
Avdeling for Patologi St.Olav
72573460/90749357

Videre vil Referanselaboratoriet på AHUS fungerer som: samlede ledd, videreformidle spørsmål, iverksette kontaktpunkt.

HPV referanselaboratoriet (Akershus Universitetssykehus (AHUS))

Mona Hansen
Nasjonalt Referanselaboratorium for HPV, Ahus
67 96 46 73/95 83 85 87

2 FØR OPPSTART

Gradvis overgang vil redusere det akutte presset på gynekologi-tjenesten, og randomisering i en periode vil gi en ekstra trygghet for å avdekke årsakene til uventede resultater og gir mulighet for å justere rutiner på et tidlig tidspunkt. Randomiseringen kan føre til flere utfordringer for cytologi avdelingen mht. sortering av prøver ved innregistrering og programmering av it-system og prøveflyten ved laboratoriet.

2.1 Forberedende arbeid og møtevirksomhet

Det er viktig at tilstrekkelig tid blir brukt for å forberede overgangen til primær HPV-test. Primær HPV-test kan medføre store endringer på forskjellige områder som;

- arbeidsoppgaver
- kompetansekrav
- behov for nye IT-systemer
- endring av infrastruktur ved laboratoriene

Det anbefales derfor å etablere en gruppe som får ansvar for å planlegge implementeringen med spesielt fokus på:

- planlegging
- rutineetablering
- gjennomføre informasjonsarbeid rettet mot eget personell
- gjennomføre informasjonsarbeid rettet mot rekvirenter
- lage prosedyrer

God planlegging er helt avgjørende!

2.2 Randomiseringsapplikasjon, IT-løsninger og screeningshistorikk

En stor utfordring før oppstart er allokering av kvinnene som oppfyller kriteriene for inklusjon på en effektiv måte. Det ble derfor utviklet en randomiseringsapplikasjon som benyttes ved innregistrering av pasientdata i avdelingens LIS.

Applikasjonen identifiserer kvinner som er 34 år eller eldre, født på partallsdato og som ikke har unormale funn de siste årene som er tilgjengelig i det lokale laboratoriesystemet.*

*I Bergen og Stavanger fanger applikasjonen opp unormale funn fra starten av HPV primærimplementeringen (ved ny applikasjon), men fanger ikke opp tidligere cervix forandringer (grunnet annen koding i tidligere datasystem). I Trondheim har de prøvehistorikk mer enn 10 år tilbake og applikasjonen er blitt programmert slik at de som er konisert identifiseres, de skal ikke allokere til primær HPV. Hvis ikke 10-års historikken er integrert i labsystemet, må historikken sjekkes manuelt (se mer informasjon på slutten av nest siste avsnitt under dette punktet).

Ved innføring av HPV-screening, og medfølgende sammenslåing av laboratorier, er tilgang til screeningshistorikk og elektronisk overføring av data til Kreftregisteret helt avgjørende for et trygt og effektivt program.

Tilgang til screeningshistorikken forsikrer at kvinner blir fulgt opp på best mulig måte.

I tillegg gir tilgang til screeninghistorikken mulighet til å redusere villscreening fordi helsepersonell da kan se at kvinnen nylig har en negativ HPV-test. Høsten 2017 fikk Kreftregisteret klarert med jurister i Helsedirektoratet at screeninghistorikken kan gjøres tilgjengelig for laboratoriene. I løpet av sommeren 2018 tilbys alle laboratoriene mulighet til å kunne gjøre oppslag i screeninghistorikk gjennom Kreftregisterets etablerte portalløsning på Norsk Helsenet. Siden dette er en ekstern tjeneste, kreves det en personlig brukerkonto, samt innlogging gjennom ID-porten. Søkene må gjennomføres manuelt, for hver enkelt prøveanalyse. Det utvikles derfor en mer brukervennlig, sikker og permanent løsning hvor samme mulighet for oppslag kan integreres i journalsystemet ved det enkelte laboratorium. Denne løsningen skal være på plass i løpet av høsten 2018.

**For å lykkes med primær HPV test så må IT-løsningen fungere.
Hvert enkelt sykehus må programmere inn algoritmen i sitt LIS system og testes.**

3 HPV-PLATTFORM

De tre prøve-laboratoriene har benyttet Cobas 4800 (Roche Diagnostics) som omfatter tre instrumenter;

- ett som tar av og på korker av prøvebeholdere (p480)
- ett som ekstraherer DNA (x480)
- ett PCR instrument (z480) som detekterer HPV

Instrumentene tar stor plass, men bør plasseres samlet for effektiv og sikker prøveflyt. Serviceavtale er påkrevd.

Tilgjengelig/ledig analysekapasitet er begrenset. Dersom volumet av HPV-tester øker, kan det være en mulighet å kjøre to analyserunder innenfor arbeidstid. Dette krever god logistikk og arbeidsrutiner (se pkt. 4.7).

Rutiner som bedrer arbeidsflyten:

- Ha forbruksvarer i nærheten av laboratoriet der HPV analyse skal utføres.
- Nærhet til prøver
- Nærhet til PC med LIS
- Nærhet til analysemaskin (som lager celleutstryk)
- Godt lagringssystem av de væskebaserte prøvene (gjerne loggført i et dataprogram).

En annen mulighet er å skaffe en ekstra HPV-plattform, som kan være en utfordring på grunn av plassproblemer.

Men backup-utstyr vil kunne forhindre en del av driftsstansene, som kan gå betydelig ut over prøveflyt og svartid.

4 DAGLIGE RUTINER

4.1 Prøvemottak og innregistrering

Det må vurderes om mottak og innregistrering av prøver kan gjøres som laboratoriene er vant med per i dag. Alt som skjer før og etter analysen er krevende å få riktig. Det må innarbeides gode rutiner for å vite algoritmen for oppfølging.

Prøvene som er screeningprøver skal skilles ut i forhold til kvinner som har en oppfølgingsprøve og kvinner som er koniserte eller haste prøver. Screeningshistorikken skal vurderes.

4.2 Screening eller oppfølging, HPV eller cytologi?

En randomiseringsapplikasjon skal allokere prøvene til riktig analyse. Denne skal aktiveres ved innregistrering i LIS.

Utfordringer i forhold til algoritmene:

- villscreening dels angitt som «klinisk indikasjon» eller at annen lege ikke har kjennskap til analyse/resultat.
- usikker i hvilken utstrekning kvinner med negativ HPV-test vil forholde seg til anbefaling om neste prøve om 5 år.
- økt mengde cervixbiopsier, mange benigne eller lavgradige, med behov for videre kontroll/ testing for avklaring. Det gir en mer belastning for leger, og anbefalingene for oppfølging kan være uklare.
- ny oppfølgingsalgoritme fra 1.juli 2018, med differensiering på HPV16/18 og andre genotyper vil redusere mengden unødige biopsier.

På grunn av disse utfordringer må prøvene kontrolleres før HPV-test utføres.

Alle laboratoriene har sin egen rutine, men det må utpekes noe som tar ansvar for:

- Å gå igjennom prøvehistorikken på prøver som skal til primær HPV-test.
- Sjekke kliniske opplysninger, kliniker ber iblant om cytologi i tillegg til HPV test.
- Prøver med historikk og kliniske opplysninger de 10 siste år mht. konisering plukkes så ut for å lage et cytologisk preparat, da disse skal ha en annen oppfølging.

Det kan være hensiktsmessig:

- å skille mellom HPV- analyser fra ulike algoritmer. F.eks. benytte prosedyrekodene P06001 for primær HPV og P06000 for cytologiscreening.
- utførelse av «rene HPV-batcher» (primær eller sekundær testing)
- separat lagring av prøvebeholdere kan være nyttig for å sikre kontroll på prøvene.
- spesifikk merking på cytologiglass av primær HPV+ kan være gunstig for visuelt å vite hvilken algoritme som gjelder for aktuelle prøver.

4.3 HPV-analyse plattform

En forutsetning er at LIS og HPV analyseplattform kommuniserer.

Roche tilbyr sitt eget IT middleware som kan kommunisere med laboratoriets LIS.

Dette gjør at analyseplattform;

- kan motta arbeidslister fra LIS
- generere svar fra HPV primærscreenings prøver til LIS.
- ved HPV negativt resultat blir det avgitt automatisk svar med default signering ved f.eks. medisinskfaglig ansvarlig lege.
- ved HPV-positiv prøve skal det gjøres en analysebestilling til cytologi.

Generere svar fra sekundærscreening i cytologiarm. Overføre svar til LIS med samme nummer som cytologi.

Bergen og Stavanger bruker IT middleware levert av Roche, i Trondheim brukes et system levert av HEMIT.

Det anbefales å la bioingeniører ha ansvar for HPV-testing hver sin uke.

Dette sikrer god kompetanse på utstyret og prøvelogistikk, som har vist seg å være ekstra krevende pga. flere ulike algoritmer.

4.4 Registrering av svar i LIS

Prøvesvar overføres direkte fra HPV-analyseinstrument til remissesvar i LIS med tilhørende standardsetninger.

Standardsetningene har blitt justert i løpet av implementeringsperioden. Særlig for primær HPV-negative er svarsetningen endret for å forsikre at kvinner med tidligere unormale funn følges opp etter gjeldende standarder, og ikke anbefales ny screeningprøve om 5 år. Oppdaterte standardsetninger finnes på kreftregisteret.no/standardsvar.

Det er rekvisiter sin oppgave å følge opp pasienten i henhold til gjeldende retningslinjer beskrevet i Livmorhalsprogrammet eller «Veileder for gynekologisk onkologi». Laboratoriene opplever at kliniker ikke alltid gjør det som er anbefalt og både bioingeniører og leger i laboratoriene bruker mye tid på å vurdere prøvehistorikk for å bidra til at riktige analyser blir utført.

4.5 Svar til rekvisient og Kreftregisteret

Prøvesvar må overføres elektronisk til Kreftregisteret daglig. Dette må programmeres inn i LIS applikasjonen, og må fungere før oppstart av primær HPV-screening. Kreftregisteret og de ulike leverandørene sammen med IKT-personer ved RHFene, jobber med å tilpasse elektronisk overføring fra de ulike journalsystemene som benyttes ved aktuelle laboratorier. Daglig overføring av prøvesvar er viktig for at Kreftregisteret skal kunne ha oppdatert screeninghistorikk fortløpende. Oppdatert historikk er avgjørende både for screeninglaboratoriene som overtar livmorhalsprøver for andre laboratorier for å kunne gi riktige anbefalinger og for laboratoriene som ikke utfører HPV-screening ved vurdering vevsprøver tatt som en oppfølgingsprøve etter en unormal screeningprøve.

Prøvesvar overføres også til rekvisiter, dette kan skje på tre måter;

- elektronisk (programmert inn i LIS)
- i papirformat (dersom det ikke kan overføres elektronisk, programmert inn i LIS)
- både papirformat og elektronisk (ved overgang til elektroniske system)

4.6 Diagnostisk biobank

I prøvefylkene ble DNA eluat (restmateriale etter DNA ekstraksjon) biobankes i -80 fryser. Ved nasjonal implementering i resten av Norge ikke skal overskudds DNA ikke biobankes. Dette ble behandlet av Styringsgruppen for Livmorhalsprogrammet mai 2018.

4.7 Logistikk

For å sikre best mulig prøveflyt, kan det, gjennom hele prøveforløpet, være en fordel å skille prøvene som går til primær HPV-screening fra prøvene som går til utstryk og mikroskopering.

I tillegg kan det også være en fordel å skille alle prøver som det er kjørt HPV-analyse på fra de som det ikke er det.

De prøvene som skaper mest utfordring i forhold til logistikk, er prøvene hvor det bestilles HPV-analyse etter mikroskopering (HPV-sekundær prøve), da disse må plukkes fram ved HPV-analyse. Dermed er det svært avgjørende for prøveflyten å ha et godt loggføringssystem for prøvene som det blir laget utstryk på. Dette vil minske tiden som brukes på framplukking betraktelig.

Det er en fordel hvis bioingeniører (screenerne) finner fram de prøvene som skal analyseres og som de selv har bestilt HPV-analyse på, og fører dem opp på en liste som kan sjekkes mot produksjonsliste for HPVSEK fra LIS.

Det er mindre nødvendig å ha et loggføringssystem på prøvene som går til primær HPV-screening, da disse bare «står i kø» for HPV-analyse. Det kan være en idé å ha et loggføringssystem på prøvene etter endt analyse, men av erfaring er det sjeldent en trenger å plukke fram disse – nytten av systemet vil nok ikke forsvare arbeidet som trengs for å få det på plass (krever en del areal etc.).

Hos Helse Bergen er alle prøver hvor det er laget utstryk på loggført i LIS med hylle og plass nummer.

Sekundær HPV analyse.

Prøver som skal til primær HPV analyse: plukkes ut ved mottak og prøvehistorikk/algoritme sjekkes før de settes klar for analyse. For effektiv arbeidsflyt kan forbruksmateriell finnes fram og klargjøres mens avkorking pågår i første del av HPV analysen. Obs!

Forbruksmateriell som krever romtemperatur hentes fra kjøleskapet først. Når det skal utføres flere runder med HPV analyse, kan avkorking på run 2 gjøres innen ekstraksjon på run 1 er ferdig. Dette reduserer tidsbruken totalt. Prøver som ikke ekstraheres, p.g.a. pipetteringsfeil eller clotfeil, kommer opp på resultatlisten med feilmelding. Disse kan merkes med feilmeldingskoden og stilles sammen med prøver som skal kjøres neste gang. De kan med fordel vortexes innen ny kjøring. Prøver som inneholder for lite celler og som

ikke kommer ut med resultat etter to analyser, kan resultatet «inkonklusiv» settes inn i LIS manuelt sammen med «ansvarlig lege». Da vil prøvesvar (uegnet) gå ut automatisk. HPV-positive prøver merkes og stilles klar til utstryk. Utstrykene kan legges separat til bioingeniør og lege (f.eks. i egen mappe) for å sikre riktig oppfølging.

HPV primære prøver vil lagres separat fra HPV sekundære prøver.

Ved nedetid på Cobas kan det være nødvendig med 3 run pr. dag for å komme ajour igjen. Det kan klares med forskjøvet arbeidstid der en starter opp og en annen overtar undervegs. Beregn min. 9 timer.

5 KVALITETSSIKRING

5.1 Blodige prøver

Prøver som inneholder over 2% fullblod (har en mørk rød eller brun farge) kan hemme PCR-amplifikasjonen og kan gi «invalid» betaglobin eller falske negative resultat i PCR.

Leverandøren av Cobas 4800 (Roche) skriver følgende i sitt pakningsvedlegg vedrørende blodige prøver:

Cervikale prøver har ofte visuelt detekterbare nivåer av fullblod med rosa eller lysebrun farge. Slike prøver behandles på cobas® 4800- systemet på normal måte. Hvis konsentrasjoner av fullblod overskrider 2 % (mørkerød eller -brun farge) i cobas® PCR-celleinnsamlingsmedier, PreservCyt®-løsning eller SurePath™-konserveringsvæske, eller overskrider 4 % i SurePath™-konserveringsvæske behandlet med cobas®-prøveklargjøringsbuffer, er det en sannsynlighet for at man får falskt-negative resultater.

Blodige prøver må evalueres spesielt og sjekke om det er under 4% blod (for Surepath) eller 2% (for PreserveCyt). Dette kan måles vha Roches «visual analog scale for blod.

Meget blodige prøver (≥ 2 %) med et negativt HPV-svar bør besvares slik:

Høyrisiko HPV er ikke påvist i prøven, men pga. sterkt blodtilblandet prøve, kan et falskt negativt svar ikke utelukkes. Det anbefales ny HPV-test innen 1-3 mnd.

5.2 Interferens/andre feilkilder

Det kan også forekomme invalid resultat pga lite celler i prøven, mye betennelsesceller eller bruk av vaginalkrem under prøvetaking som inhiberer PCR og deteksjon av betaglobin, og slike prøver bør re-analyseres. Informasjon om egnete vaginal-geler bør bli gitt av hvert enkelt foretak avhengig av hvilke HPV-plattform som benyttes. Dersom HPV-testen er invalid igjen bør det bes om ny prøve. Det kan oppstå konkurranse i PCR som vil gi invalid resultat på en kanal i PCR-deteksjonen, mens andre kanaler er positive. I disse tilfellene bør prøvene svares ut etter leverandørens anbefalinger og laboratoriets vurdering. Det kan forekomme at hele oppsettet blir invalid, og dette kan forekomme dersom betaglobin og/eller en/flere av de positive kontrollene ikke kommer opp. Instrumentet (Cobas 4800 HPV) vil da automatisk

stenge tilgangen til analyseresultater for de kliniske prøvene, og alt må settes opp på nytt. Avviket bør meldes i foretakets avviksmeldesystem.

5.3 Sammenlignbare laboratorieprøver (SLP)

Det er et krav at alle laboratorier som utfører HPV-analyse, enten i primær eller i triage, deltar i minimum årlige kvalitetskontroller. Det finnes ulike eksterne kvalitetsprogrammer tilgjengelig (QCMD, Instand etc) som ethvert laboratorium har ansvar for å melde seg på. Referanselaboratoriet ved Ahus har ansvar for å sikre felles kvalitetssikring av laboratoriene involvert i HPV-screening, og kan bistå dersom det er spørsmål vedrørende eksterne kvalitetsprogrammer.. Jevnlige inter-laboratorium evalueringer skal gjennomføres mellom laboratorier som analyserer HPV.

Pr dags dato er det ikke kommersielt tilgjengelig prøver, og overskuddsmateriale fra livmorhalsprøver er derfor benyttet i evalueringen. Ved et større antall laboratorier må detaljene rundt prøvene justeres for å få nok materiale til alle laboratoriene.

5.4 Interne kontroller

Kit-uavhengige kontroller bør kjøres en gang i måneden og ved åpning av ny reagenskit. De kit uavhengige kontrollene kan lages ved å blande sterke positive prøver, eller dyrke opp cellelinjer blandet ut i PreservCyt-medie som dekker deteksjon i de 3 ulike kanalene (HPV 16, HPV 18, andre høyrisiko HPV).

HPV referanselaboratorium vil være behjelpelig med å godkjenne kontrollene.

For å kunne føre kvalitetskontroll ved analyseprosessen overvåkes CT-verdiene for kontrollene ved hver kjøring.