

Medisinsk biokjemi: Oversikt og variasjon i bestilling av analyser i primærhelsetjenesten og på poliklinikker i spesialisthelsetjenesten i Norge i 2018

Erik Koldberg Amundsen



MASTEROPPGAVE
Høstsemester 2019

Erfaringsbasert master i helseadministrasjon
Avdeling for helseledelse og helseøkonomi
Institutt for helse og samfunn
Det medisinske fakultet

UNIVERSITETET I OSLO

01.12.19

Forord

Jeg vil gjerne takke avdeling for helseledelse og helseøkonomi ved universitetet i Oslo for å organisere en interessant og inspirerende masterutdanning. Takk også til min veileder for masteroppgaven Anne Karin Lindahl som har gitt nyttige innspill underveis.

Mine kolleger ved avdeling for medisinsk biokjemi har vært en god støtte for meg og har sammen med avdelingslederne Jens Petter Berg og Olav Klingenberg gjort det mulig for meg å ta masterutdanningen i en utdanningspermisjon. I avdelingen vil jeg spesielt takke Karin Toska som har gitt meg støtte som min nærmeste leder, men også veldig gode faglige innspill til masteroppgaven. Jeg må også nevne at Karin introduserte meg for magien av pivot tabeller i excel, noe jeg har hatt stor glede av både for masteroppgaven og ellers i livet. Jens Petter Berg ga nyttige tilbakemeldinger på HbA1c kapitelet.

Jeg er heldig som er tilknyttet det gode Noklus miljøet gjennom min rolle som Noklus spesialist. Fra Noklus vil jeg spesielt nevne Mette Christophersen Tollånes og Sverre Sandberg som har bidratt med innspill til oppgaven. Dessuten fikk jeg mange nyttige og oppmuntrende tilbakemeldinger og forbedringsforslag da jeg presenterte masteroppgaven på Noklus landskonferansen i september.

Jeg er også glad for det gode samarbeidet i Gjør kloke valg arbeidsgruppen (choosing wisely) for medisinsk biokjemi. Uten at de nødvendigvis har vært klar over det har Birgitte Seierstad, Mette Brokner og Kristin Viste bidratt til avsnittene om thyroideaundersøkelser og Vitamin D analyser gjennom de interessante diskusjonene vi har i gruppen.

Terje Line har vært min kontaktperson i helsedirektoratet og har både utlevert data og hjulpet meg å avklare mange spørsmål rundt forståelsen av takstsystemet og kodeverket. Jeg vil også takke Jørgen Holmboe (tidligere helsedirektoratet) for støtte til at jeg kunne starte prosjektet.

Eventuelle feil i oppgaven er likevel helt og fullt mitt ansvar, det er ingen andre som har hatt fullt innblikk i oppgaven og de bakenforliggende data.

Til slutt vil jeg gjerne takke det samlede miljøet på laboratoriene i Norge som har produsert resultatene som jeg beskriver i denne oppgaven. Jeg opplever at vi har et godt nasjonalt samarbeid som kommer våre rekvirenter og pasienter til gode. Jeg har følt meg privilegert som har fått lov til å jobbe med det dette datasettet. Jeg håper at denne oppgaven vil kunne være nyttig for fagmiljøet og bidra til gode diskusjoner i fremtiden.

1. Sammendrag

Bakgrunn: Riktig rekvirering av laboratorieanalyser er viktig for diagnostikk og behandling av pasienter. Fra tidligere undersøkelser i Norge og utlandet vet man at både overrekvirering og underrekvirering forekommer relativt hyppig. Fra 1. januar 2018 ble det innført et nytt takstsystem for refusjon av laboratorieanalyser i Norge basert på et nasjonalt enhetlig kodeverk (norsk laboratoriekodeverk, NLK). Dermed er det for første gang mulig å benytte data fra refusjoner til offentlige og private laboratorier til å studere rekvirering av enkeltanalyser. Målsetningen med denne oppgaven var å beskrive omfang og variasjon for rekvirering av analyser utført i primærhelsetjenesten og poliklinisk i spesialisthelsetjenesten innenfor medisinsk biokjemi 2018, samt å sammenligne rekvirering av utvalgte analyser opp mot størrelse på den aktuelle pasientgruppen.

Metode: Data fra refusjon for analyser innen medisinsk biokjemi utført for pasienter i primærhelsetjenesten, hos avtalespesialister og på poliklinikker i spesialisthelsetjenesten i 2018 ble sammenlignet med befolkningsdata og helseindikatorer i fylker, kommuner og bydeler. Geografisk variasjon i bestilling av analyser ble undersøkt samlet for alle analyser og for utvalgte enkeltanalyser. For noen av analysene med høyest utbetalt refusjon ble antall analyser også sammenlignet med størrelse på den aktuelle pasientgruppen ved hjelp av data fra reseptregisteret, norsk pasientregister eller kommunalt pasientregister.

Resultater: Samlet refusjon for analyser utført av offentlige og private laboratorier var ca. 1 milliard kroner og for analyser utført pasientnært i primærhelsetjenesten ca. 375 millioner kroner i 2018. Analysene/analysegruppene det ble utbetalt mest refusjon for var HbA1c, differensialtelling av leukocytter, CRP, TSH/fritt T4, Vitamin B12 og B9 (folsyre), homocystein og MMA, NT-proBNP/BNP og Vitamin D. Refusjon for alle analyser samlet varierte med en faktor på 2,0 fra fylket med lavest til høyest refusjon, en betydelig del av denne variasjonen kan sannsynligvis forklares med ulik befolkningssammensetning. På enkeltanalysenivå var det mindre variasjon mellom fylkene for rekvirering for HbA1c, CRP og TSH (med faktorer på <2), moderat variasjon for Vitamin B12 og B9 (faktor rundt 2) og større variasjon for NT-proBNP/BNP, homocystein og MMA med faktorer på henholdsvis 4,2, 13 og 22. For differensialtelling og Vitamin D var det ikke mulig å analysere geografisk variasjon grunnet ulik bruk av analysekoder ved laboratoriene.

Konklusjon: Innføringen av et nytt takstsystem for refusjon av laboratorieanalyser basert på NLK gir gode muligheter til å undersøke omfang og variasjon i bestilling av laboratorieanalyser innenfor medisinsk biokjemi. Det foreligger relativt stor variasjon mellom fylkene for bestilling av analyser samlet sett og for noen av enkeltanalysene som er undersøkt i oppgavene. Dette kan være av interesse å undersøke videre i fremtidige arbeider.

Innholdsfortegnelse

Innhold

1. Sammendrag	5
2. Definisjoner og forkortelser	8
3. Introduksjon	9
4. Finansiering av laboratorier i Norge.....	11
4.1 Offentlige laboratorier.....	11
4.2 Privat laboratorier	12
4.3 Analyser utført pasientnært i primærhelsetjenesten og hos avtalespesialister.....	12
4.4 Kodeverket og takstsystemet.....	12
5. Metoder og etikk/personvern	14
5.1 Metoder.....	14
5.1.1 Innhenting av data.....	14
5.1.2 Statistikk og databehandling:	15
5.2 Etikk og personvern:.....	15
6. Resultater	16
6.1 Refusjon utbetalt til offentlige og private laboratorier.....	16
6.2 Refusjon utbetalt for analyser utført i primærhelsetjenesten og av privatprivatiserende spesialister.....	20
6.3 Samlet kostnad for laboratorieanalyser utført for pasienter poliklinisk i spesialisthelsetjenesten, i primærhelsetjenesten og hos privatprivatiserende spesialister	21
6.4 Geografisk variasjon i refusjon for laboratorieanalyser (alle analyser samlet).....	22
6.4.1 Variasjon i fylker	22
6.4.2 Variasjon i kommuner	25
6.4.3 Variasjon i bydeler i Oslo	25
6.4.4 Variasjonsanalyse for fylker, kommuner og bydeler i Oslo.....	26
6.5 De mest ressurskrevende analysene/analysegruppene.....	29
6.5.1 Hematologianalyser/Blodcelleanalyser.....	29
6.5.2 HbA1c	32
6.5.3 CRP.....	35
6.5.4 Thyroidea analyser	36
6.5.5 Vitamin B12, Vitamin B9 (folsyre), MMA og homocystein.....	40
6.5.6 NT-proBNP og BNP	44

6.5.7 Vitamin D	46
6.5.8 INR	47
7. Andre finansieringskilder for laboratorieanalyser	50
7.1 Rammefinansierte analyser i spesialisthelsetjenesten og institusjoner med døgnopphold.....	50
7.2 Bedriftshelsetjeneste (BHT).....	50
7.3 Pasientbetalt testing	50
8. Diskusjon	51
9. Referanser	58
10. Appendiks.....	62

2. Definisjoner og forkortelser

- Enhetskostnad: Totalkostnad dividert på antall produserte enheter. I denne oppgaven brukes begrepet om kostnad for enkeltanalyser.
- (Laboratorie-)analyse: I denne oppgaven benyttes gjennomgående ordet «analyse» som betegnelse på en bestemt type undersøkelse av en analytt i et bestemt prøvemateriale.
- IVD: In vitro diagnostikk.
- KPR: Kommunalt pasientregister.
- Marginalkostnad: Kostnaden ved å produsere ytterligere en enhet av en vare. I denne oppgaven benyttes begrepet i sammenhengen å bestille ytterligere en analyse på en prøve som uansett ville blitt tatt for å utføre andre analyser.
- NLK: Norsk laboratoriekodeverk.
- NPR: Norsk pasientregister.
- Pasient: I henhold til Lov om pasient- og brukerrettigheter defineres en pasient som en person som henvender seg til helsetjenesten for å få hjelp. Ettersom oppgaven beskriver analyser som er refundert på bakgrunn av aktivitet i helsetjenesten beskrives personene som prøvene er tatt fra konsekvent som pasienter.
- Prefiksene «P» «S» og «B» benyttes for analyser utført i henholdsvis plasma, serum og blod.
- SSB: Statistisk sentralbyrå.

3. Introduksjon

En hyppig gjentatt påstand i laboratoriemedisinske tidsskrifter er at laboratorieanalyser er viktig for 70 % av medisinske avgjørelser og at kostnaden utgjør omtrent 2 % av de totale helsekostnadene (1). Selv om kunnskapsgrunnlaget for denne påstanden er tvilsom erfarer vi daglig at gode laboratorietjenester er en viktig del av moderne medisinsk behandling (2).

Det ble på 2000-tallet utført flere undersøkelser som kartla laboratorieaktivitet i Norge. Hagen m.fl. samlet inn data for analyser utført i 2002 og 2003 fra tilnærmet alle norske laboratorier ved hjelp av en detaljert spørreundersøkelse med informasjon helt ned til enkeltanalysenivå (3). Gjelsvik m.fl. publiserte ett par år senere en rapport og en artikkelserie basert på refusjonsdata fra rikstrygdeverket samt spørreundersøkelse blant laboratoriene i Helse Vest, Helse Nord og Først (4-7). Dahl og Ellingsen utga så i 2007 en NAV rapport som analyserte utviklingen av refusjonskostnader til laboratorieanalyser fra 2000 til 2006 (8). I Sverige ble det rundt 2010 utført lignende kartlegginger med innhenting av data fra et utvalg av laboratorier (9-11). Et gjentakende problem for de norske studiene var at det før 2014 ikke fantes en nasjonal standard for rapportering av prøvesvar. Laboratoriene sto dermed fritt til selv å beskrive analysene noe som medførte problemer når man skulle samle data fra flere laboratorier. Videre var refusjonssystemet organisert med takster som grupperte analyser i forhold til hvor ressurskrevende de var, f.eks. «enkle kvantitative analyser 704c-704j». Det var ikke entydig definert hvilken refusjonskategori de ulike analysene tilhørte. Refusjonsdata kunne dermed ikke nøyaktig belyse hvilke analyser som var utført.

Fra 1. oktober 2014 ble det obligatorisk å rapportere analyser i henhold til et nytt felles nasjonalt laboratoriekodeverk, Norsk laboratoriekodeverk (NLK). Fra 1. januar 2018 ble dette kodeverket tatt i bruk i refusjonssystemet slik at laboratoriene nå sender regninger til Helfo spesifisert ned til enkeltanalysenivå i et standardisert system i hele landet. Informasjonen om de utbetalte refusjonene er samlet i en database KUHR (kontroll og utbetaling av helserefusjoner) og er tilgjengelig for utlevering på forespørsel. Det er dermed nå for første gang mulig å lage et mer helhetlig bilde av hvordan analysene i Norge benyttes.

Fra andre områder i medisinen vet vi at det kan være stor variasjon i forbruk av helsetjenester, ofte uten at det foreligger en åpenbar forklaring (12). I Norge er det etablert Helseatlas som kartlegger geografisk variasjon innenfor 9 medisinske fagområder (www.helseatlas.no, 04.10.19), men ingen av atlasene beskriver laboratoriemedisin. Det finnes imidlertid en mengde studier som demonstrerer feilaktig bruk av laboratoriet, både overforbruk og underforbruk (13). National Health Service i England har utarbeidet et helseatlas for diagnostiske tjenester i 2013 som dokumenterer stor variasjon på flere områder (14). De senere årene har det også blitt et økt fokus på overdiagnostikk og overbehandling med choosing wisely kampanjen som et godt eksempel (15). Både i Norge og andre land har kampanjen mange anbefalinger om å redusere unødvendige laboratorieundersøkelser. Det er likevel viktig at vi husker på at også underforbruk kan forekomme. Ved å kartlegge hva som utføres av analyser i Norge håper jeg at vi kan få et bedre informasjonsgrunnlag for å arbeide for mest mulig riktig bruk av laboratoriet til det beste for pasientene.

Målsetningen med dette prosjektet er således:

1. Gi en mest mulig komplett oversikt over utførte analyser innen medisinsk biokjemi for pasienter i primærhelsetjenesten, hos avtalespesialisert og på poliklinikker i spesialisthelsetjenesten i Norge for 2018.

2. Undersøke geografisk variasjon i rekvirering av laboratorietjenester for alle analyser samlet

3. Undersøke rekvirering av de mest ressurskrevende analysene

- Sammenlignet med aktuell pasientgruppe og indikasjon for analysen

- Analysere geografisk variasjon

Innenfor laboratoriemedisin har vi i Norge 6 medisinske spesialiteter, medisinsk biokjemi, medisinsk mikrobiologi, immunologi og transfusjonsmedisin, klinisk farmakologi, medisinsk genetikk og patologi. Laboratoriene i Norge er organisert ulikt, mange steder på tvers av noen av spesialitetene. Takstsystemet er imidlertid delt opp tilsvarende som spesialitetene og i dette prosjektet vil jeg fokusere på min egen spesialitet, medisinsk biokjemi.

Oppgaven innledes med en beskrivelse av finansiering, takstsystem og metoder. Deretter presenteres først resultater på overordnet nivå for alle analysene samlet før det presenteres resultater for enkeltanalyser og grupper av analyser. For at ikke teksten skal bli for oppstykket avsluttes avsnittene der det presenteres resultater med en diskusjon av den aktuelle problemstillingen mens en mer overordnet diskusjon er samlet på slutten av oppgaven.

4. Finansiering av laboratorier i Norge

4.1 Offentlige laboratorier

Offentlige laboratorier (sykehuslaboratorier) er finansiert delvis gjennom rammebevilgning til helseforetakene og ved refusjon fra Helfo. Analyser utført for inneliggende pasienter er kun rammefinansiert. For analyser for pasienter fra primærhelsetjenesten og poliklinikk skal Helfo refusjonen dekke 40 % av kostnadene. Offentlige laboratorier kan i tillegg få inntekter for analyser utført for bedriftshelsetjeneste og for pasienter inneliggende på andre institusjoner (f. eks. sykehjem eller kommunale døgnenheter), disse betaler de fulle kostandene av analysene. For refusjon fra Helfo for pasienter på sykehusets egen poliklinikk gjelder en spesialordning for en gruppe analyser, såkalte stjernemerkede analyser. Disse skal finansieres helt gjennom foretakets ramme og refunderes således ikke fra Helfo. De antatt viktigste stjernemerkede analysene er vist i tabell 1 (fullstendig liste finnes på hjemmesiden til direktoratet for ehelse).

Blod	Plasma	Serum	Annet
B-Erytrocytter	P-ACE	S-Fosfat	F-Blod
B-EVF	P-ALAT	S-Glukose	Nyre-eGFR
B-Glukose	P-Albumin	S-Kalium	U-Albumin
B-Hemoglobin	P-ALP	S-Natrium	U-Albumin/Kreatinin
B-Leukocytt	P-Amylase, pankreastype	S-Protein, total	U-Kreatinin
B-Nøytrofile granulocytter	P-Amylase, total		U-Protein
B-SR	P-ASAT		U-Protein/Kreatinin
B-Trombocytt	P-Bilirubin		
Ery-MCH	P-Bilirubin (konj)		
Ery-MCV	P-Bilirubin (ukonj)		
	P-CK		
	P-Fosfat (uorg)		
	P-Glukose		
	P-Glukose, fastende		
	P-GT		
	P-Hemoglobin		
	P-INR		
	P-Jern		
	P-Kalium		
	P-Kalsium		
	P-Kappa/lambda-kjeder (ratio)		
	P-Karbamid		
	P-Klorid		
	P-Kolesterol		
	P-Kolinesterase		
	P-Kreatinin		
	P-LD		
	P-Lipase		
	P-Magnesium		
	P-Protein		
	P-Testosteron, bio		
	P-Testosteron, fritt		
	P-TIBC		
	P-Triglyserid		
	P-Triglyserid, fastende		
	P-Urat		

Tabell 1: Stjernemerkede analyser for offentlige laboratorier, refunderes ikke fra Helfo når analysene utføres på prøver bestilt fra sykehusenes egne poliklinikker.

Utvalget av analyser som er stjernemerket kan synes noe tilfeldig. P-Kolinesterase er f. eks. en spesialundersøkelse som tilsynelatende kun utføres ved Oslo universitetssykehus, mens P-CRP som antageligvis bestilles på de fleste polikliniske konsultasjoner ikke er stjernemerket.

4.2 Privat laboratorier

Finansieringsordningen for private laboratorier ligner ordningen for offentlige laboratorier. De private laboratoriene konkurrer i offentlige anbud utført av de regionale helseforetakene om rammefinansiering for utføring av laboratorieanalyser for primærhelsetjenesten. Private laboratorier som har en avtale med de regionale helseforetakene får i tillegg refusjon fra Helfo som skal dekke 40 % av kostnadene. De private laboratoriene kan på samme måte som de offentlige også få inntekter fra analyser utført for bedriftshelsetjeneste og institusjoner.

4.3 Analyser utført pasientnært i primærhelsetjenesten og hos avtalespesialister

Analyser som utføres pasientnært i primærhelsetjenesten og hos avtalespesialister refunderes gjennom takstkoder beskrevet i normaltariffen. Det foreligger innen rammefinansiering for disse analysene. For hemoglobin, senkningsreaksjon, røde og hvite blodceller, B-EVF og enkel urinundersøkelse inkludert mikroskopering finnes det ikke egne takster. Disse betraktes som inkludert i konsultasjonstakstene.

4.4 Kodeverket og takstsystemet

Fra 1. oktober 2014 har det vært obligatorisk for norske laboratorier og benytte NLK for rekvirering og rapportering av prøvesvar. Kodeverket baserer seg på et internasjonalt kodeverk opprettholdt av gruppen C-NPU, Committee on Nomenclature, Properties and Units in Laboratory Medicine (16, 17). Denne gruppen har representanter fra International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (IFCC) og International Union of Pure and Applied Chemistry (IUPAC). Systemet sørger for en unik kode for hver analyse. Det er f. eks. ulike koder for måling av kreatinin i plasma og urin. Det kan finnes flere koder for samme analyse, f.eks. dersom det benyttes ulike måleenheter. Kodene er imidlertid uavhengig av analysemetode. Som et eksempel skal det benyttes samme kode når et protein måles ved et immunoassay eller ved LC/MS-MS, selv om de ulike målemetodene kan ha forskjellige egenskaper og kostnad.

Fra 1. januar 2018 ble det innført et nytt takstsystem basert på NLK der hver analysekode ble tilordnet en takstgruppe. Analysene er fortsatt gruppert i et mindre antall takster i forhold til ressursbehov, men laboratoriene rapporterer nå inn regninger med spesifikasjoner av antall utførte analyser ned på enkelanalyse-nivå i NLK til Helfo. Denne informasjonen lagres i KUHR databasen som eies av helsedirektoratet. Det er utarbeidet ulike takstgrupper for de forskjellige fagområdene innenfor laboratoriemedisin. Tabell 2 viser takstgruppene for medisinsk biokjemi med eksempler på analyser i hver gruppe. Takstene for de private laboratoriene skiller seg noe fra takstene for offentlige laboratorier. Ved innføring av det nye takstsystemet ble det lagt opp til at det nye systemet skulle gi samme inntekter for tilsvarende aktivitet som tidligere. Takstene ble beregnet ved hjelp av historiske kostnadsdata fra offentlige og private laboratorier og innspill fra laboratoriene.

Takstgruppe	Refusjon (kroner)		Eksempler analyser
	Off. lab	Private lab.	
MB0	0,47	0,44	eGFR
MB1	4,75	4,4	B-Leukocytter, P-Natrium, P-Kreatinin, P-ALP
MB2	6,41	5,95	P-Triglyserid, U-kreatinin
MB3	8,77	8,14	B-Hemoglobin, B-trombocytter, P-CRP, P-albumin
MB4	11,61	10,79	U-albumin, Us-leukocytter
MB5	15,66	14,54	B-retikulocytter, P-Ferritin
MB6	21,34	19,84	Fritt Kalsium, P-INR, P-TSH, P-Vit B12 (Transkobalamin, aktivt), P-T4, fritt, P-Vit. B9 (Folsyre), P-Vit D total (25-(OH)-kolekalsiferol)+ 25-(OH)-
MB7	32,33	30,04	P-Kortisol, B-differensialtelling, P-APTT
MB8	53,18	49,43	P-Homocystein, P-Aluminium, P-MMA, P-Antitrombin aktivitet
MB9	75,85	70,5	P-D-dimer, F-Kalprotektin, P-kappa kjeder (frie)
MB10	123,25	114,55	P-NT-proBNP, P-Proteinelektroforese, P-Antimüllerhormon, DNA-HFE
MB11	207,21	192,59	B-DNA-sekvensering, P-Immuntyping, P-Protein S, fritt
MB12	473,87	440,44	Hb-Hemoglobintype, Konkr-Gallestein (liste), P-ADH
MB13	1127,64	1048,05	P-Aminosyrer, P-Koagulasjonsfaktor XIII antigen, DNA-PPARG-gen
MB14	2255,3	2096,11	Lkc-Fruktose-1,6-difosfatase, P-Von Willebrand-Faktor multimer, P-Trisomirelatert DNA gruppe (NIPT)
MB15	4510,6	4192,22	DNA-MEN1, DNA-RET

Tabell 2: Oversikt over takstgrupper innenfor medisinsk biokjemi med tilhørende refusjon og eksempler på analyser i hver takstgruppe.

NLK oppdateres 5 ganger i året, mens helsedirektoratet planlegger at takstsystemet skal oppdateres en gang årlig (januar).

5. Metoder og etikk/personvern

5.1 Metoder

5.1.1 Innhenting av data

5.1.1.1 Refusjon til offentlige og private laboratorier:

Data ble utlevert 26.04.19 som 2 dsv (delimiter separated values) filer etter forespørsel til helsedirektoratet, 1 fil for refusjon til offentlige laboratorier og en fil for refusjon til private laboratorier. Filene inneholdt ingen informasjon som kunne kobles til enkeltpasienter. Filene ble åpnet og behandlet i excel, filstrukturen er vist ved utdrag av 4 rader i tabell 1 i appendiks. Datasettet inneholdt følgende informasjon om alle refunderte regninger til offentlige og private laboratorier for analyser utført i 2018: Utførende laboratorium, pasientens bostedsfylke og bostedskommune, antall utførte analyser, refusjon per analyse og hvor mange unike pasienter som har fått målt hver enkelt analytt. Grunnet tabellens struktur var det imidlertid ikke mulig å summere antall unike pasienter fordi pasienter som har fått målt en bestemt analyse ved flere laboratorier vil bli talt som «unik» for hvert laboratorium. Det var ikke mulig å skille mellom analyser bestilt i primærhelsetjenesten og analyser bestilt i spesialisthelsetjenesten. Total utbetalt refusjon fra excelfilene ble kontrollert mot uttrekk av tilsvarende sum direkte fra KUHR databasen ved hjelp av Helsedirektoratet. Kun analyser i refusjonskategoriene for medisinsk biokjemi (MB0 til MB15) ble tatt med.

5.1.1.2 Refusjon til primærhelsetjenesten og privatpraktiserende spesialister:

Helsedirektoratet utleverte samlet refusjon utbetalt for hele Norge i 2018 for laboratorietakstene 701 til 712 i excelfil 30.04.19. Kun takster som var innenfor fagfeltet medisinsk biokjemi ble tatt med i videre beregninger. Liste over analysene er presentert i avsnitt 6.2. Datasettet inneholdt følgende informasjon om alle refunderte regninger til primærhelsetjeneste og avtalespesialister for analyser og prøvetaking utført i 2018: Pasientens bostedsfylke og bostedskommune, antall utførte analyser, refusjon per analyse og hvor mange unike pasienter som har fått målt hver enkelt analytt.

5.1.1.3 Nasjonalt pasient register (NPR):

Antall polikliniske kontakter og antall innleggelses for 2010-2018 i spesialisthelsetjenesten fordelt på fylker ble lastet ned i excel fra NPR. Data ble hentet fra rapportgeneratoren for «Somatiske sykehus - antall pasienter, diagnoser og behandling» -> «Pasienter og opphold» -> Antall fordelt på pasientens bosted (Helseregion, fylke eller kommune). Informasjon om liggetid ble lastet ned fra rapporten «Liggetid».

5.1.1.4 Kommunalt pasient- og brukerregister (KPR):

Antall kontakter for 2012-2018 i primærhelsetjenesten fordelt på kommuner ble lastet ned i excel fra KPR 29.04.19. Konsultasjoner og sykebesøk ble inkludert. Enkelt kontakt, tverrfaglig samarbeid og administrativ arbeid ble ikke inkludert. Data ble hentet fra rapportgeneratoren for «Fastlege og legevakt» -> «Visning antall kontakter» -> «Sammenligning og utvikling over tid». Antall kontakter i kommunene ble slått sammen til totaltall for hvert fylke i excel.

5.1.1.5 Statistisk sentralbyrå (SSB):

Oversikt over antall innbyggere i fylker, kommuner og bydeler per 1. januar 2018 ble hentet fra SSB statistikkbank 29.04.19.

5.1.1.6 Kommunehelse statistikkbank (FHI):

Det ble i perioden juni til august 2019 innhentet demografiske, helse og sosioøkonomiske variabler fra kommunehelse statistikkbank (<http://khs.fhi.no/webview/>) for fylker, kommuner og bydeler i Oslo. Data ble lastet ned til excel.

5.1.1.7 Reseptregisteret

Data fra reseptregisteret ble benyttet for å kartlegge størrelsen på noen pasientpopulasjoner i avsnittene om de mest ressurskrevende analysene. Data ble lastet ned til excel fra <http://www.reseptregisteret.no/Prevalens.aspx>. Antall nye pasienter som brukte et thyroideamedikament i 2018 ble utlevert uten kostnad i e-post 05.11.10 etter forespørsel til reseptregisteret.

5.1.2 Statistikk og databehandling:

Databehandling ble utført i excel (Microsoft), MedCalc versjon 16.1 og Graphpad Prism versjon 7.

Korrelasjon ble utført med enten Pearson eller Spearman metodene i Graphpad Prism versjon 7. Pearson korrelasjon ble valgt der man kunne sannsynliggjøre at datasettene var normalfordelt ved hjelp av visuell vurdering av fordeling og Shapiro-Wilk test. Ved $p > 0,05$ ved Shapiro-Wilk test ble variabelen betraktet som normalfordelt.

Multipel regresjon ble utført i MedCalc etter metode beskrevet i læreboken til Katz (18). Linearitet i forhold mellom avhengig og uavhengige variabler ble vurdert enkeltvis for hvert forhold (avhengig mot uavhengig) ved visuell vurdering av x-y plott. Ingen uavhengige variabler ble ekskludert. Det ble deretter satt opp en korrelasjonsmatrise for å undersøke forholdet mellom de uavhengige variablene. Ved multikolaritet ble det vurdert ut fra styrke på sammenhengen (korrelasjonskoeffisient r) og teoretisk vurdering av plausibel sammenheng hvilke variabler som ble tatt inn i modellen. Variabler med en antatt mer direkte sammenheng med den avhengige variabelen ble foretrukket fremfor variabler som mer sannsynlig kan ha innvirkning indirekte eller være en konfunderende faktor. Antall uavhengige variabler i de ulike modellene ble også vurdert ut fra antall observasjoner med tanke på statistisk styrke. Det vil si det ble tatt med færre uavhengige variabler til analyse av variasjon mellom fylker og mellom bydeler i Oslo (få utfall) enn på kommunenivå (flere utfall). Det ble utført en «stepwise» inkludering av variabler der variabler med $p < 0,05$ ble inkludert. For å ta hensyn til ulikt antall innbyggere i de ulike geografiske enhetene ble regresjonen vektet ved hjelp av dummyvariabelen «*** AutoWeight 1/SD²***»). Normalfordeling av residualene ble sjekket med Shapiro-Wilk test.

5.2 Etikk og personvern:

I prosjektet ble det kun behandlet aggregerte data som ikke kan føres tilbake til individnivå og disse er således anonymiserte. Prosjektet ble vurdert som ikke søknadspliktig av personvernombudet ved Oslo universitetssykehus (25.03.19).

6. Resultater

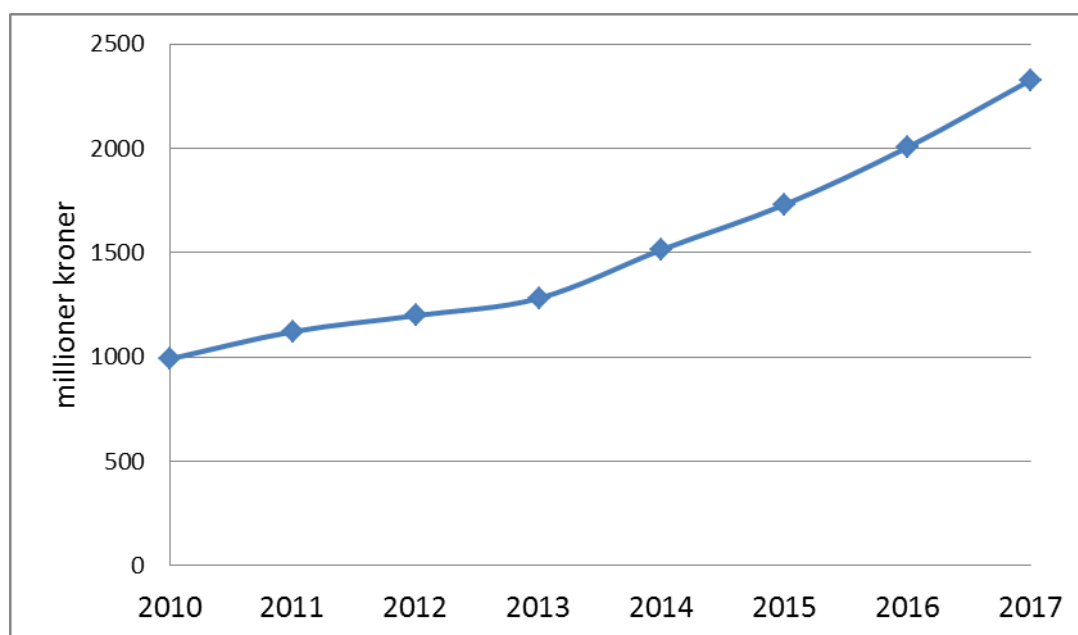
6.1 Refusjon utbetalt til offentlige og private laboratorier

Totalt utbetalt refusjon til offentlige og private laboratorier innenfor fagfeltet medisinsk biokjemi i 2018 var 1 000 830 155 kroner. Fordelingen av utbetalt refusjon for offentlige og private laboratorier innen de ulike fagområdene er vist i tabell 3.

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

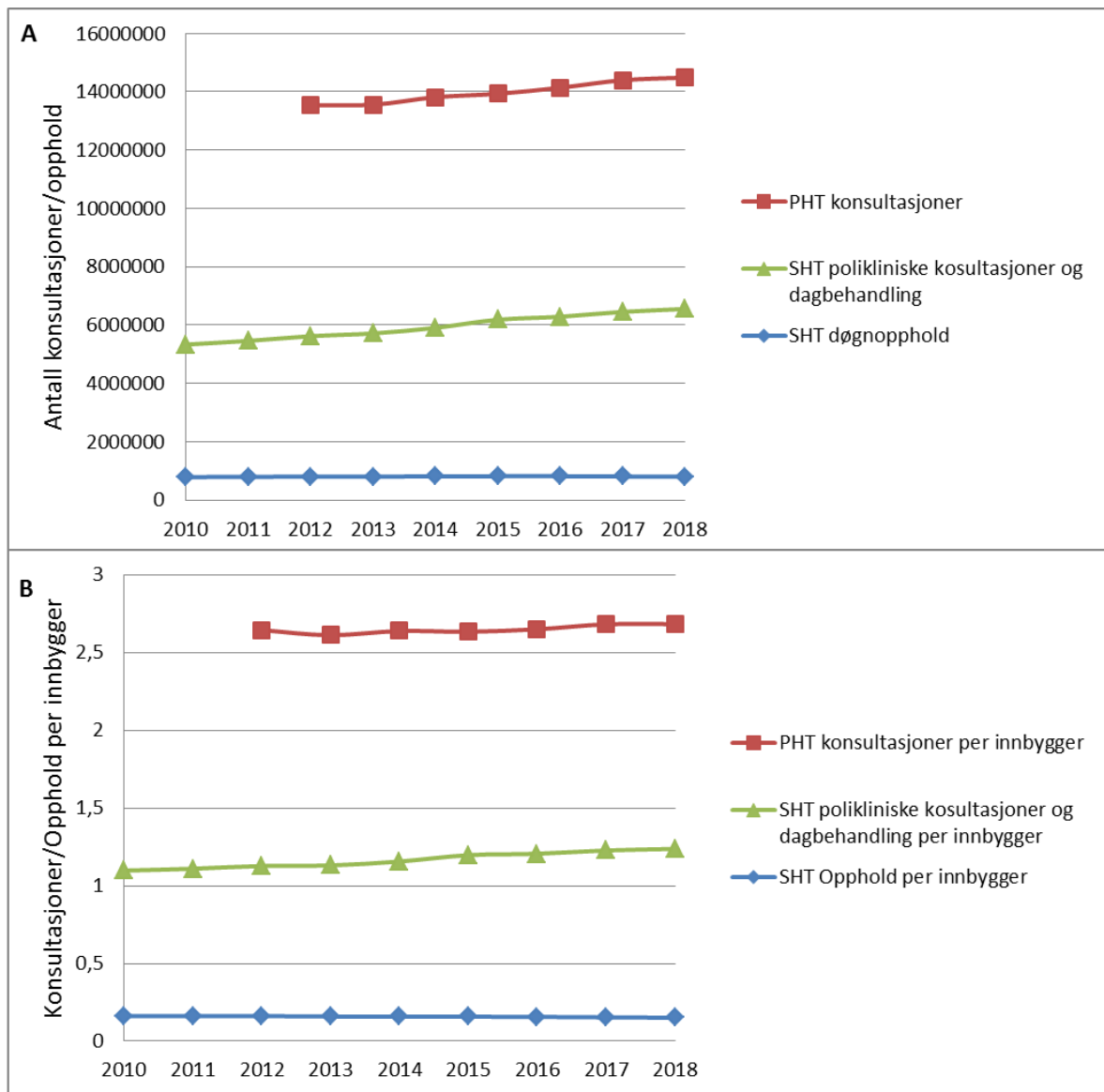
Tabell 3: Total utbetalt refusjon til laboratoriene innenfor de ulike fagområdene i 2018 (kroner).

Flere kilder angir at antall utførte laboratorieanalyser har vært sterkt økende de siste 20 årene (6, 8). Figur 1 viser regnskapsførte årlige utgifter til refusjon til offentlige laboratorier fra 2010 til 2017. Tallene i 2018 er ikke sammenlignbare fordi det i tillegg til innføring av nytt takstsystem ble gjort en endring hvor 400 millioner kroner ble flyttet fra refusjonsfinansiering til rammefinansiering.

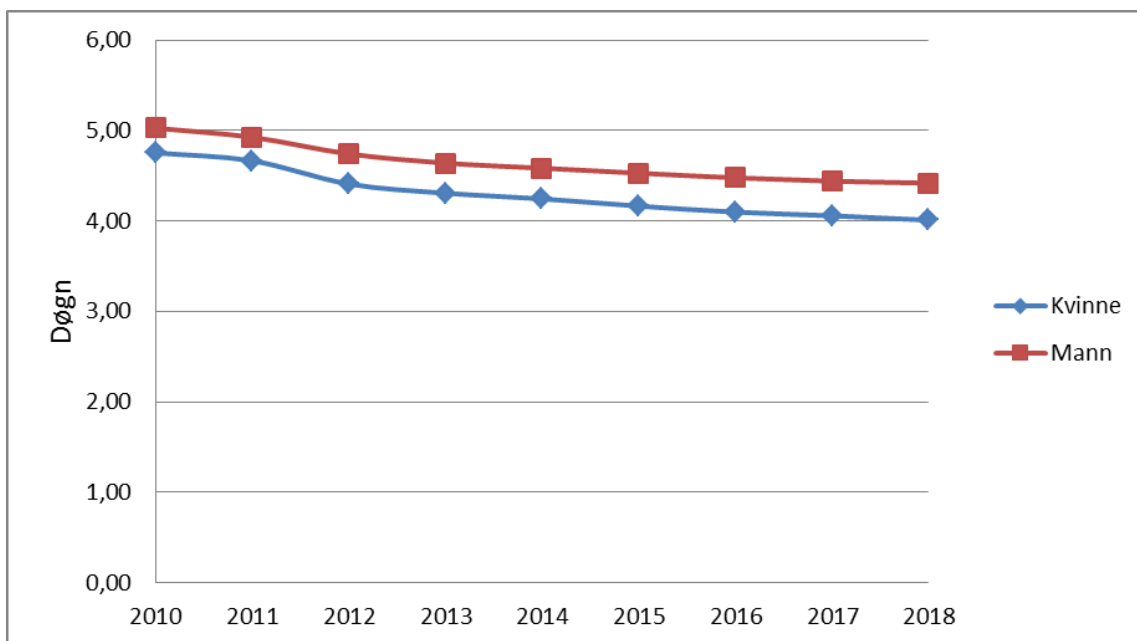


Figur 1: Årlig regnskapsførte utbetalinger til offentlige laboratorier (post 732.77 i statsbudsjettet), kilde helsedirektoratet.

Det har ikke vært mulig å få tak i tilsvarende tall for historiske utbetalinger til private laboratorier. Det er naturligvis problematisk å vurdere utviklingen av årlige utbetalinger til offentlige laboratorier uten å se det i sammenheng med utbetalinger til private laboratorier. Det har dessuten i samme periode vært en økning i antall poliklinisk konsultasjoner og dagbehandlinger i spesialisthelsetjenesten og antall konsultasjoner i primærhelsetjenesten (figur 2) samt reduksjon i antall liggedøgn i spesialisthelsetjenesten (figur 3). Man vil forvente at dette innebærer forskyvning av laboratorieaktivitet fra inneliggende pasienter til polikliniske pasienter og dermed økte refusjoner.



Figur 2: (A) Totalt antall konsultasjoner/opphold i primærhelsetjenesten (PHT) og spesialisthelsetjenesten (SHT) per år i Norge. (B) Antall konsultasjoner og opphold per innbygger for primærhelsetjenesten og spesialisthelsetjenesten per år i Norge. Data hentet fra NPR og SSB.



Figur 3: Utvikling i antall liggedøgn per opphold i spesialisthelsetjenesten i perioden 2010 til 2018 i Norge. Data hentet fra NPR.

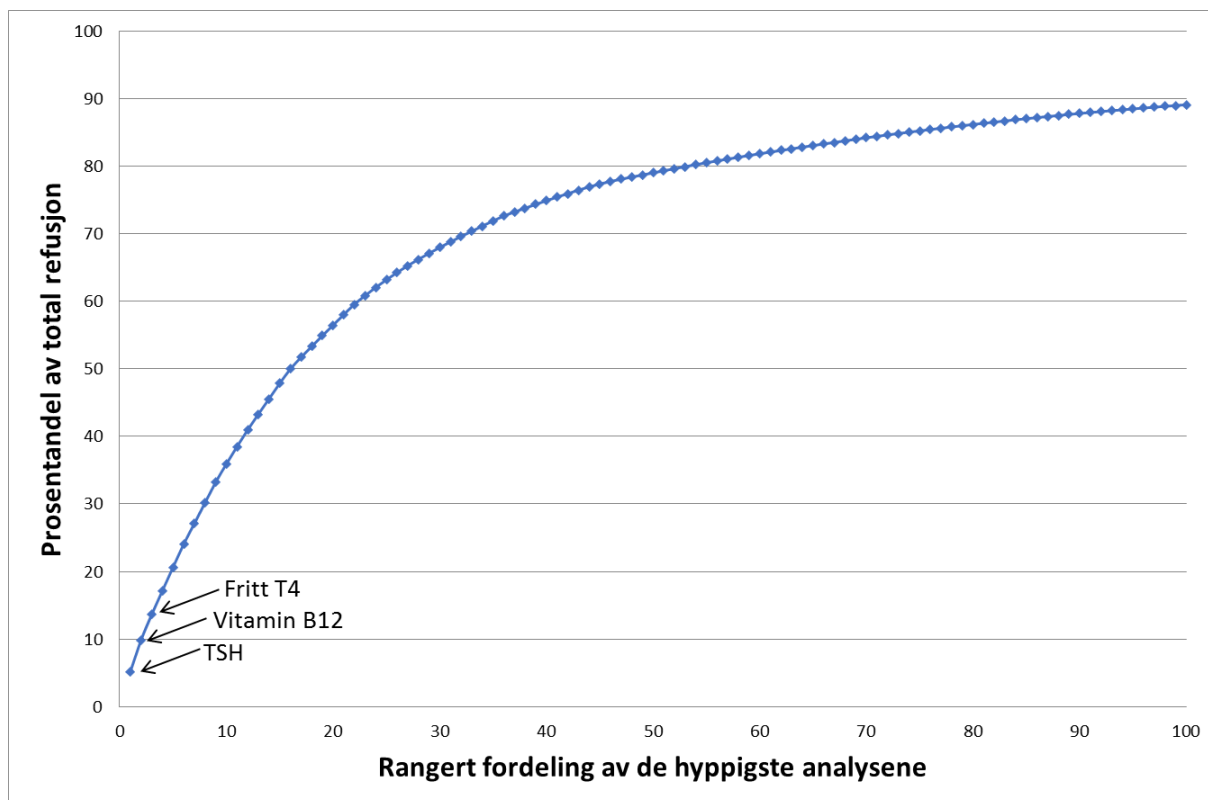
Antall analyser og refusjon utbetalt kan ikke sammenlignes direkte med tall fra rapportene som ble skrevet på 2000-tallet fordi refusjonssystemet er endret betydelig, men det kan nevnes at oversikt over antall utførte analyser for både inneliggende og polikliniske pasienter utført i 2002 og 2003 er angitt på enkeltanalysenivå i rapporten til Hagen (3).

De 20 analysekodene med høyest total refusjon er vist i tabell 4. Totalt var det 1235 refunderte analysekoder innenfor medisinsk biokjemi. Liste over de 300 analysekodene med høyest utbetalt total refusjon finnes i tabell 2 i appendiks. Det må bemerkes at såkalte stjernemerkede analyser ikke refunderes når de utføres for poliklinikker i spesialisthelsetjenesten, men betraktes som rammefinansiert (se tabell 1 i avsnitt 4.1). Kostnaden og antall utførte analyser for disse analysene er derfor underestimert i denne oppgaven.

Analyse	Total refusjon (kroner)	Antall analyser	Refusjons-kategori	Stjerne-merket
P-TSH	52 183 325	2 734 318	MB6	nei
P-Vit B12, total (Kobalamin)	46 404 126	2 180 523	MB6	nei
P-T4, fritt	38 084 221	2 437 285	MB6	nei
P-NT-proBNP	36 241 189	299 991	MB10	nei
P-Vit. B9 (Folsyre)	35 083 135	1 644 685	MB6	nei
B-Differensialtelling, maskinell	34 170 256	1 065 752	MB7	nei
P-Vit D total (25-(OH)-kolekalsiferol)+ 25-(OH)-ergokalsiferol)	30 600 612	1 444 116	MB6	nei
B-HbA1c	30 575 825	1 432 936	MB6	nei
P-Ferritin	30 490 667	2 632 906	MB5	nei
P-Kreatinin	26 994 842	3 239 926	MB1	ja
B-Hemoglobin	25 793 193	2 950 272	MB3	ja
P-Kreatinin	25 413 738	2 893 222	MB1	ja
P-Vit D3 (25-(OH)-kolekalsiferol)	24 748 600	1 173 656	MB6	nei
B-Differensialtelling	23 148 609	529 927	MB7/MB10	nei
P-MMA (Metylmalonsyre)	22 824 702	302 236	MB8	nei
P-Vit D2 (25-(OH)-ergokalsiferol)	22 733 661	1 080 759	MB6	nei
B-Leukocytter	21 430 687	2 448 435	MB3	ja
P-Homocystein	17 285 862	326 314	MB8	nei
B-Trombocytter	16 091 518	1 834 022	MB3	ja
P-CRP	15 805 853	1 788 614	MB3	nei
P-Proteinelektroforese	15 675 287	127 532	MB10	nei
Sum	591 779 907			

Tabell 4: Utbetalt refusjon til offentlige og private laboratorier for de 20 analysekodene med høyest total refusjon.

Utbetalt refusjon var i stor grad skjevfordelt. De 5 analysekodene med høyest total refusjon utgjorde over 20 % av total refusjon. De 20 analysekodene med høyest total refusjon utgjorde 56 % av total utbetalt refusjon og de 100 analysene med høyest utbetalt totalt refusjon utgjorde nærmere 90 % av total refusjon (figur 4).



Figur 4: Kumulativ fordeling for kostnaden til de 100 analysene med høyest total refusjon i 2018 i Norge.

6.2 Refusjon utbetalt for analyser utført i primærhelsetjenesten og av privatprivatiserende spesialister

Utbetalt refusjon fra Helfo for prøvetaking og laboratorieanalyser utført i primærhelsetjenesten og hos privatpraktiserende spesialister innenfor medisinsk biokjemi i 2018 utgjorde 563 197 113 kroner, i tillegg ble det betalt 291 630 413 kroner i egenandel for prøvetaking fra pasientene. Fordeling av refusjon og egenandel direkte utbetalt til primærhelsetjenesten og privatpraktiserende spesialister er vist i tabell 5.

Takstkode	Prosedyre	Takst (kroner)	Totalt antall forekomster	Sum utbetalt refusjon (kroner)	Sum egenandel pasient (kroner)	Sum (kroner)
1ad2	Prøvetaking for ekstern rekvirent, uten samtidig råd/veiledning.	73	44 911	2 464 543	813 960	3 278 503
701a	Prøvetaking	55*	8 759 221	186 359 139	290 816 453	477 175 592
701c	Innsending av flere prøver	21	1 602 454	33 651 534	0	33 651 534
705a	Blod i fæces	45	94 504	4 252 680	0	4 252 680
705g	Fremstilling av blodutstryk	50	6 571	328 550	0	328 550
705k	CRP	42	2 741 238	115 131 996	0	115 131 996
706f	Celletelling	63	541 988	34 145 244	0	34 145 244
706h	Graviditetstest	31	79 957	2 478 667	0	2 478 667
706j	Immunologisk test for blod fra nedre del av tarm	28	19 865	556 220	0	556 220
708a	Glukose	21	643 760	13 518 960	0	13 518 960
708b	ALAT og GT	27	21 383	577 341	0	577 341
708c	Totalkolesterol	21	11 186	234 906	0	234 906
708d	Kreatinin	27	23 115	624 105	0	624 105
708e	Kalium	27	9 546	257 742	0	257 742
709	HbA1c	130	892 923	116 079 990	0	116 079 990
710	INR	69	513 934	35 461 446	0	35 461 446
712	Kvantitativ mikroalbuminuri	115	148 470	17 074 050	0	17 074 050
Sum				563 197 113	291 630 413	854 827 526

Tabell 5: Utgifter til laboratorievirksomhet (medisinsk biokjemi) utført i primærhelsetjenesten og privatpraktiserende spesialister i 2018 i Norge. *Takst endret fra 54 til 55 kroner 1. juli 2018. 1ad2 koden ble innført 1. juli 2018.

6.3 Samlet kostnad for laboratorieanalyser utført for pasienter poliklinisk i spesialisthelsetjenesten, i primærhelsetjenesten og hos privatprivatiserende spesialister

Den samlede refusjonen og estimert totalkostnad for de 20 analysene med høyest total refusjon utbetalt enten til offentlige og private laboratorier eller primærhelsetjenesten og privatpraktiserende spesialister er vist i tabell 6. Ettersom de to refusjonssystemene er ulike er det gjort noen tilpasninger for å kunne slå det sammen. Analysekode i NLK for differensialtelling av leukocytter er slått sammen med celletelling (706f). Refusjonen til offentlige og private laboratorier skal utgjøre 40 % av totale analysekostnader mens det ikke er noe rammefinansiering for laboratorieanalyser i primærhelsetjenesten og privatpraktiserende spesialister. Refusjonene til offentlige og private laboratorier er derfor multiplisert med 2,5 (1/40 % x 100 %) før de er lagt sammen med refusjon til analysering i primærhelsetjenesten og privatpraktiserende spesialister slik at begge kostnader representerer den teoretiske fulle analysekostnaden. Dette er forenkling og det er betydelig usikkerhet for tallene i kolonnen «total kostnad». For det første er det gitt ikke at refusjonstaksten utgjør 40 % av totalkostnaden på enkeltanalysenivå, til tross for at det skal være riktig på samlet nivå. For det andre er faktoren på 2,5 antageligvis ikke riktig for private laboratorier fordi rammetilskuddet avgjøres gjennom anbudskonkurranser.

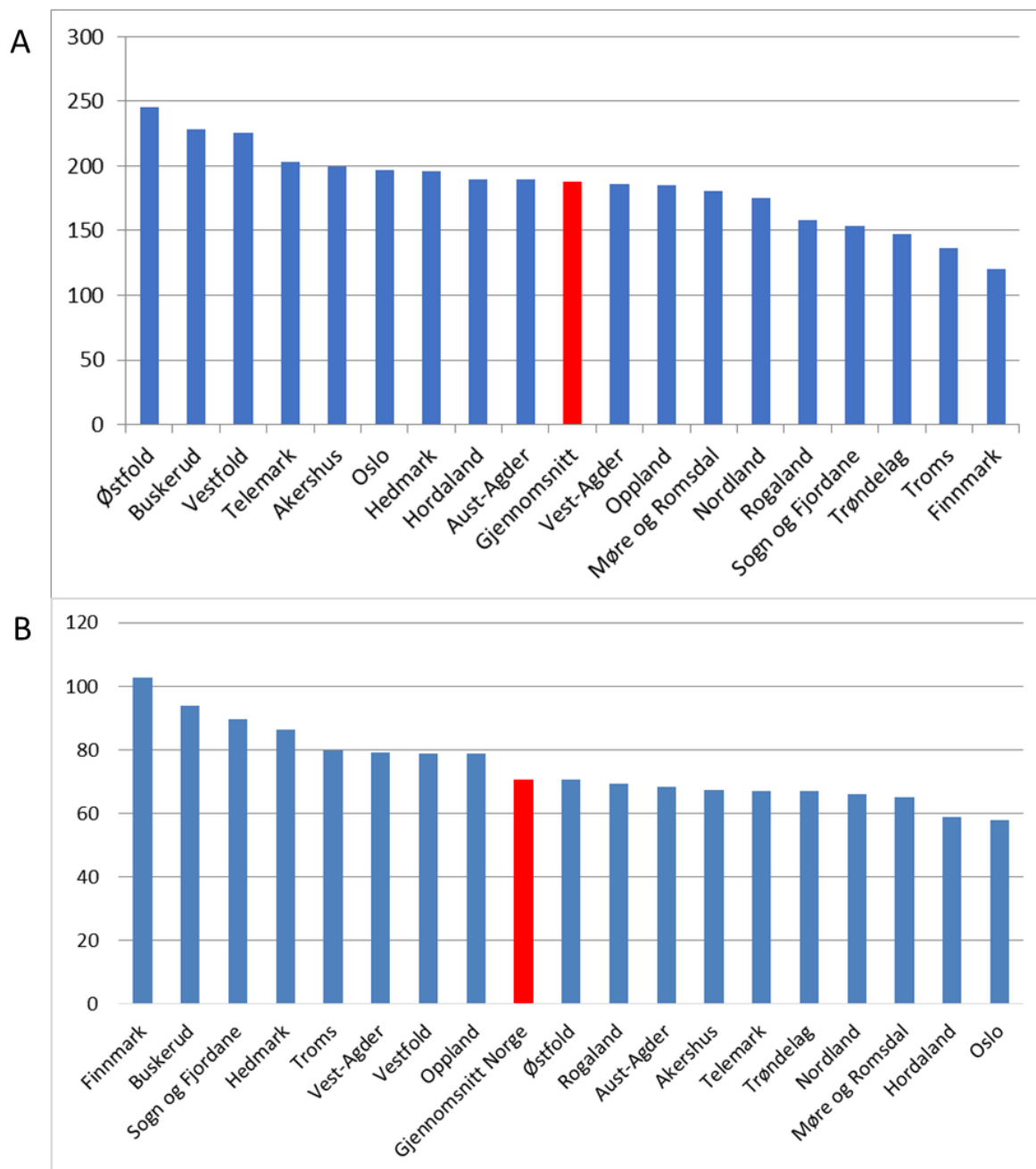
Analyse	Offentlig og private laboratorier			Primærhelsetjeneste og privatpraktiserende spesialister		Totalt
	Antall analyser	Refusjon (kroner)	Total kostnad [§] (kroner)	Antall analyser	Refusjon (kroner)	Sum (kroner)
B-HbA1c	1 432 936	30 575 825	76 439 563	892 923	116 079 990	192 519 553
Differensialtelling*	IT	61 105 191	152 762 977	541 988	34 145 244	186 908 221
P-CRP	1 788 614	15 805 853	39 514 631	2 741 238	115 131 996	154 646 627
P-TSH	2 734 318	52 183 325	130 458 312			130 458 312
P-Vit B12, total (Kobalamin)	2 180 523	46 404 126	116 010 315			116 010 315
P-T4, fritt	2 437 285	38 084 221	95 210 552			95 210 552
P-NT-proBNP	299 991	36 241 189	90 602 973			90 602 973
P-Vit. B9 (Folsyre)	1 644 685	35 083 135	87 707 839			87 707 839
P-Vit D total (25-(OH)-kolekalsiferol)+ 25-(OH)-	1 444 116	30 600 612	76 501 529			76 501 529
P-Ferritin	2 632 906	30 490 667	76 226 668			76 226 668
P-Kreatinin	3 239 926	26 994 842	67 487 104	23 115	624 105	68 111 209
B-Hemoglobin	2 950 272	25 793 193	64 482 983			64 482 983
P-Vit D3 (25-(OH)-kolekalsiferol)	1 173 656	24 748 600	61 871 500			61 871 500
P-MMA (Metylmalonsyre)	302 236	22 824 702	57 061 756			57 061 756
P-Vit D2 (25-(OH)-ergokalsiferol)	1 080 759	22 733 661	56 834 152			56 834 152
B-Leukocytter	2 448 435	21 430 687	53 576 718			53 576 718
P-Homocystein	326 314	17 285 862	43 214 656			43 214 656
B-Trombocytter	1 834 022	16 091 518	40 228 794			40 228 794
P-Proteinelektroforese	127 532	15 675 287	39 188 217			39 188 217
P-HDL-Kolesterol	1 777 175	15 542 976	38 857 440			38 857 440
P-LDL-Kolesterol	1 751 286	15 307 750	38 269 376			38 269 376
Sum		601 003 221	1 502 508 052		265 981 335	1 768 489 387

Tabell 6: Utgifter til laboratorievirksomhet (medisinsk biokjemi) utført av offentlige og private laboratorier eller i primærhelsetjenesten og privatpraktiserende spesialister i 2018. *For private og offentlige laboratorier er koder for leukocyttdifferensialtelling og koder for nøytrofile, eosinofile og basofile granulocytter, lymfocytter og monocytter slått sammen for å tilsvare takst 706f celledtelling. [§]Total kostnad innebærer her en forenkling ved at refusjon antas å utgjøre 40 % av kostnad. Dette er ikke nødvendigvis riktig på enkelanalysenivå og heller antageligvis ikke riktig for total kostnad for private laboratorier. IT=Ikke tilgjengelig.

6.4 Geografisk variasjon i refusjon for laboratorieanalyser (alle analyser samlet)

6.4.1 Variasjon i fylker

Gjennomsnittlig utbetalt refusjon til offentlige og private laboratorier var 188 kroner per innbygger i Norge i 2018. Refusjon per innbygger varierte med en faktor på 2,0 fra fylket med lavest forbruk (Finnmark) til fylket med høyest forbruk (Østfold), fordeling for alle fylkene er vist i figur 5A. Gjennomsnittlig utbetaling per innbygger direkte til primærhelsetjenesten og avtalespesialister var 71 kroner per innbygger, variasjon i utbetalt refusjon mellom fylkene er vist i figur 5B.



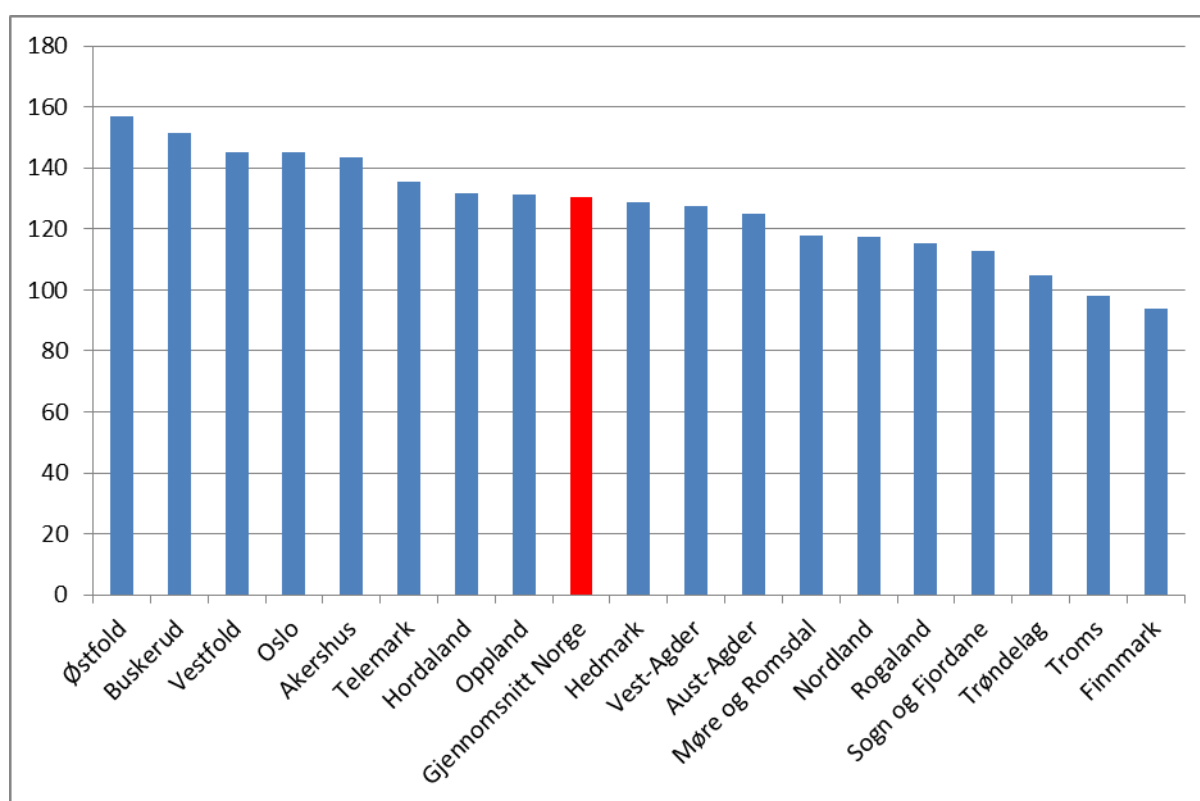
Figur 5: Utbetalt refusjon (kroner) per innbygger i fylkene i 2018 til henholdsvis offentlige og private laboratorier (A) og primærhelsetjenesten og privatpraktiserende spesialister (B).

Finmark som hadde lavest utbetalt refusjon per innbygger til laboratoriene hadde høyest utbetalt refusjon per innbygger direkte til behandler, det var imidlertid ingen signifikant korrelasjon mellom refusjon til laboratoriene og direkte til behandler for fylkene (Pearson $r=-0,32$, 95 % konfidensintervall -0,68 til 0,18).

Det kan ikke utelukkes at deler av variasjonen mellom fylkene skyldes forskjeller i hvordan laboratoriene har tatt NLK og takstsystemet i bruk. Det vil f.eks. senere bli beskrevet ulikheter i bruk av kodeverk i avsnittene som omhandler celledelling og Vitamin D som kan påvirke refusjonsutbetaling. Det er heller ikke gjort henvendelse til laboratoriene for å undersøke om de har utført analyser de ikke har fakturert. Som beskrevet i avsnitt 6.1 utgjøres imidlertid en svært stor

andel av refusjonen av noen ti-talls analyser hvor de aller fleste laboratoriene rapporterer på samme analysekode, eller eventuelt analysekoder med i samme takstgruppe.

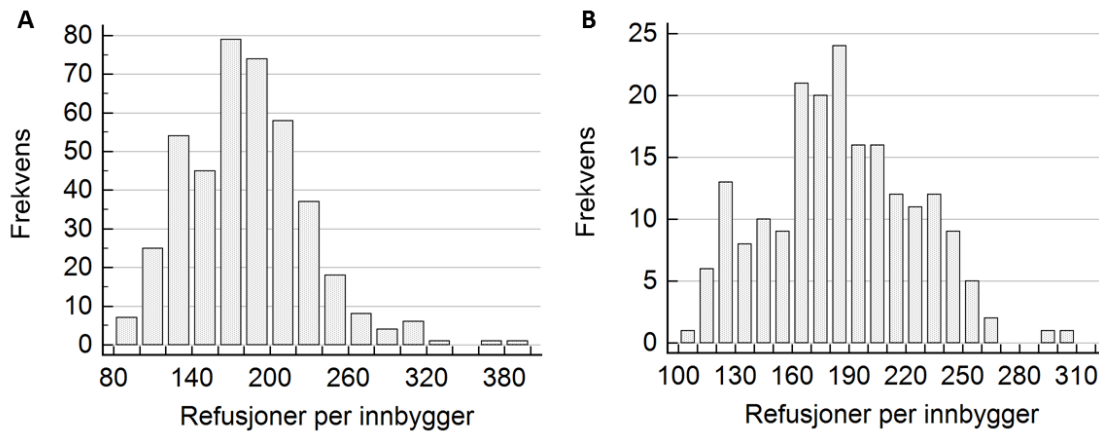
Som beskrevet i avsnitt 6.3 kan totalkostnaden for laboratorieanalyser utført både på offentlige/private laboratorier og i primærhelsetjenesten/avtalespesialister slås sammen til en total kostnad. En hypotese for å forklare variasjonen i laboratoriekostnadene mellom fylkene kunne være at fylkene der pasientene gikk oftest til konsultasjon har høyest laboratoriekostnader. Det ble derfor hentet ut informasjon om antall polikliniske konsultasjoner i spesialisthelsetjenesten fra NPR og konsultasjoner og sykebesøk i allmennpraksis fra KPR for 2018. Antallet konsultasjoner i primærhelsetjenesten og spesialisthelsetjenesten ble lagt sammen og delt på antall innbyggere for å bestemme antall konsultasjoner per innbygger i hvert fylke. Det var gjennomsnittlig 4,1 konsultasjoner per innbygger for hele landet. Gjennomsnittlig laboratoriekostnad for en konsultasjon var 131 kroner. Summen varierte med en faktor på 1,7 fra fylket med lavest til høyest laboratoriekostnad per konsultasjon (figur 6). Det var imidlertid ingen signifikant korrelasjon mellom laboratoriekostnad per innbygger og antall konsultasjoner per innbygger (Pearson $r=0,226$, 95 % konfidensintervall -0,27 til 0,63) hvilket indikerer at variasjonen i laboratoriebruk mellom fylkene ikke kan forklares ut fra hvor mange konsultasjoner innbyggerne har per år.



Figur 6: Estimert laboratoriekostnad per konsultasjon i spesialist og primærhelsetjenesten i fylkene (kroner). Antall kontakter er beregnet som summen av polikliniske kontakter i spesialisthelsetjenesten og konsultasjoner og sykebesøk i primærhelsetjenesten. Totalkostnaden er beregnet som (2,5x refusjon til offentlige og private laboratorier) + (refusjon til primærhelsetjenesten og avtalespesialister).

6.4.2 Variasjon i kommuner

Utbetalt refusjon til offentlige og private laboratorier per innbygger i kommunene varierte fra 85 til 385 kroner. De høyeste og laveste verdiene var fra kommuner med relativt få innbyggere, se figur 7A. Når bare kommunene med over 5000 innbyggere ble tatt med ble variasjonen mindre (figur 7B).



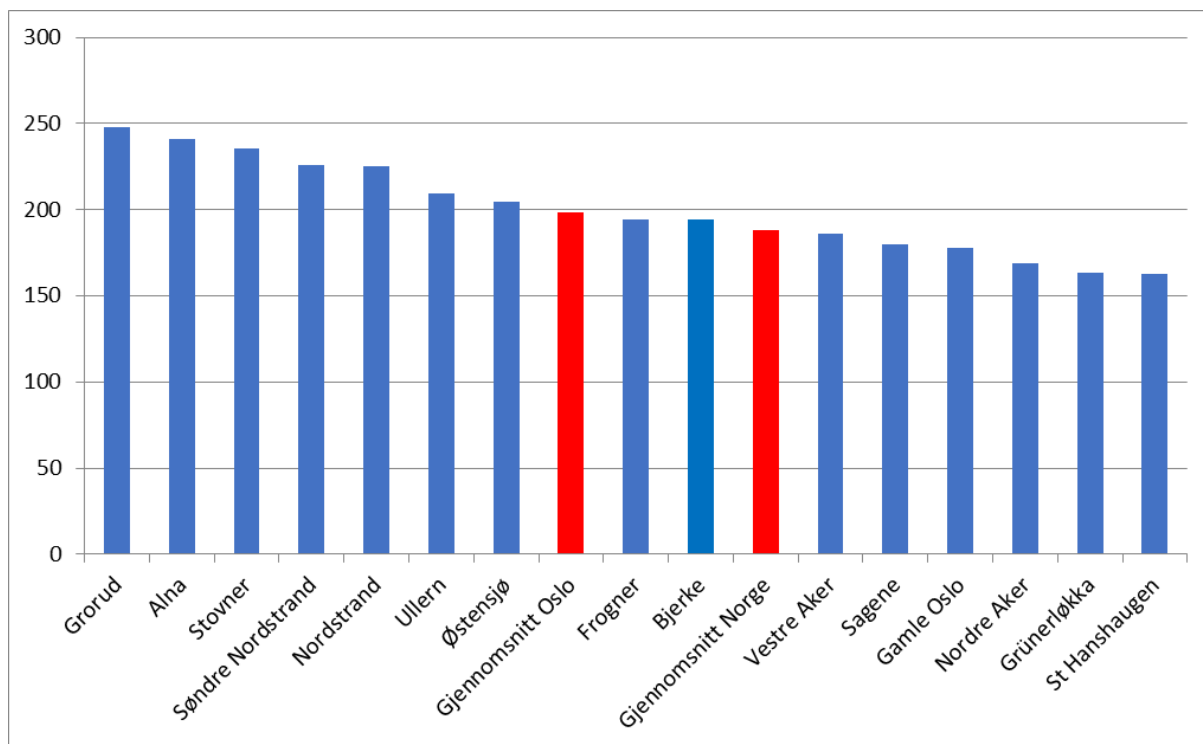
Figur 7: Fordeling av av refusjon til offentlige og private laboratorier per innbygger for kommune. Refusjon per innbygger i kroner på x-aksen. A: Alle kommuner n=418, B: Kommuner med mer enn 5000 innbyggere, n=197.

Det var ikke tilgang til data på refusjon utbetalt til primærhelsetjenesten og avtalespesialister på kommunenivå.

6.4.3 Variasjon i bydeler i Oslo

Bydelene i Oslo representerer et område hvor man kan forvente at det er liten variasjon i geografisk tilgang til helsetjenester. Det er også mindre variasjon i tilbudet av laboratorietjenester ettersom dette dekkes av et fåtall aktører med Furst og Oslo universitetssykehus som de klart mest dominerende med henholdsvis 68 % og 21 % av total utbetalt refusjon. Det er imidlertid velkjent at det er relativt store forskjeller i alderssammensetning, helsestatus og sosioøkonomiske forhold mellom bydelene (19).

Variasjonen i refusjon til offentlige og private laboratorier mellom bydeler i Oslo er vist i figur 8. Variasjonen innad i Oslo var mindre enn variasjonen mellom fylkene med en faktor på 1,5 fra lavest til høyest refusjon per innbygger.



Figur 8: Utbetalt refusjon (kroner) til offentlige og private laboratorier per innbygger i bydelene i Oslo i 2018.

6.4.4 Variasjonsanalyse for fylker, kommuner og bydeler i Oslo

For å undersøke om variasjonen i forbruk av laboratorietjenester kan forklares med ulike befolkningssammensetning ble refusjon til offentlige og private laboratorier sammenlignet med demografiske, helse og sosioøkonomiske variabler fra kommunhelsedatabanken og befolkningstetthet fra SSB ved hjelp av multiplert lineær regresjon. Følgende variabler ble vurdert inkludert som uavhengige variabler i modellene:

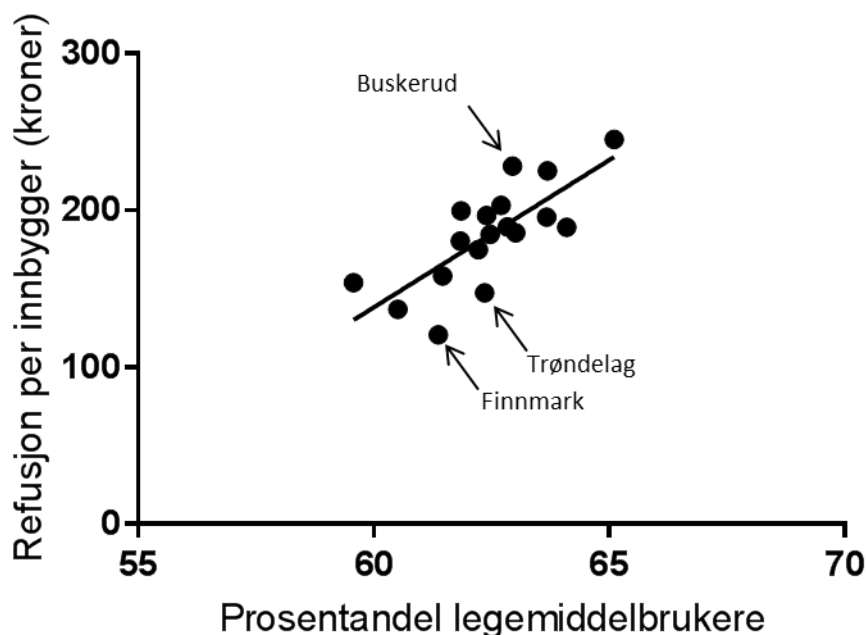
1. Prosentandel innbyggere over 65 år
2. Prosentandel over 25 år som har fullført videregående skole (vgs.)
3. Prosentandel av husholdninger med lav inntekt, alle aldre (EU60)
4. Median inntekt
5. Forventet levealder 2003-2007
6. Prosentandel i alderen 0-74 år med hjerte-karsykdom
7. Prosentandel legemiddelbrukere 2018, alle aldre
8. Prosentandel uføre i alderen 18-66 år 2018
9. Befolkningstetthet på landareal 2018

Avhengig variabel: Som beskrevet tidligere er det usikkerhet forbundet ved å slå sammen refusjon utbetalt til laboratoriene og refusjon utbetalt til primærhelsetjenesten og avtalespesialister. Når man

tar i betraktning at refusjonstakstene til laboratoriene utgjør 40 % av totalkostnad utgjør kostnadene til analyser utført i primærhelsetjenesten og hos avtalespesialister en forholdsvis liten andel av de totale kostnadene. Det var svært høy korrelasjon mellom estimert total refusjon og refusjon til laboratoriene (Pearson $r=0,99$). I variasjonsanalysen for fylker, kommuner og bydeler nedenfor er derfor refusjon til offentlige og private laboratorier benyttet som uavhengig variabel.

Fylker

Etter å ha undersøkt for normalitet og linearitet ble det satt opp en korrelasjonstabell med både avhengige og uavhengige variabler (ikke vist). For utbetalt refusjon til laboratorier per innbygger i fylkene var det sterk korrelasjon til prosentandel legemiddelbrukere ($r=0,7$) og en forholdsvis sterk korrelasjon til prosentandel lavinntektshusholdninger ($r=0,5$). Prosentandel lavinntektshusholdninger hadde en sterk korrelasjon til prosentandel legemiddelbrukere ($0,7$). Refusjon for laboratorieanalyser til primærhelsetjenesten og avtalespesialister per innbygger hadde en forholdsvis sterk korrelasjon til prosentandel med hjerte-karsykdom ($r=0,6$) og prosentandel fullført vgs. ($r=-0,5$), men for øvrig ingen sterke korrelasjoner. Det var en sterk korrelasjon mellom refusjon til laboratorier og refusjon til laboratorier per kontakt ($r=0,8$). På grunnlag av dette ble det valgt å gå videre med multipl lineær regresjonsmodell med refusjon til laboratorier per innbygger som avhengig variabel og prosentandel legemiddelbrukere og prosentandel lavinntektshusholdninger som uavhengige variabler. Det ble valgt en modell med «stepwise» inklusjon av uavhengig variabler og kun variabler med $p<0,05$ ble inkludert. I den endelige modellen ble kun prosentandel legemiddelbrukere inkludert. Sammenhengen mellom prosentandel legemiddelbrukere og refusjon per innbygger er vist i figur 9.



Figur 9: Sammenheng mellom prosentandel legemiddelbrukere og refusjons per innbygger til laboratorier. Hver sirkel representerer et fylke. De 3 fylkene som avviker mest fra regresjonslinjen er indikert. Pearson $r^2=0,57$ (95 % konfidensintervall for r 0,44 til 0,90). $y=19,3x-1025$.

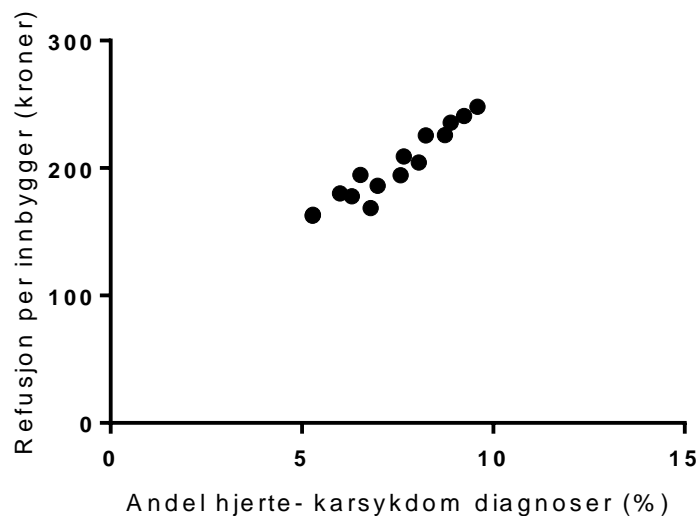
Kommuner

Av tekniske årsaker ble kommunene som er delt inn i bydeler (Oslo, Bergen, Trondheim og Stavanger) ekskludert fra variasjonsanalysen. Utbetalt refusjon til laboratorier for kommunene var

ikke normalfordelt, utvalget av kommuner med mer enn 5000 innbyggere var imidlertid normalfordelt ved Shapiro-Wilks test. Korrelasjonsmatrise viste at sammenhengene mellom demografiske, helse og sosioøkonomiske variabler med utbetalt refusjon til laboratoriene var betydelig svakere enn på fylkesnivå. Den sterkeste korrelasjonen til utbetalt refusjon til laboratorier var for prosentandel legemiddel brukere ($r=0,41$), prosentandel med hjerte- og karsykdom ($r=0,35$) og befolkningstetthet landareal ($r=0,27$). En vektet multipl regressjonsmodell med disse 3 som uavhengige variabler ga en r^2 på 0,25 ($p < 0,0001$).

Bydeler

Data på legemiddelbrukere var ikke tilgjengelig for bydelene i Oslo. Ut fra tilgjengelige data i kommunehelse databanken ble det for hver bydel trukket ut: Forventet levealder 2003-2017, andel av befolkningen over 64 år (2018), andel med varig uførepensjon i alder 18-66 år (2018) og årlig andel pasienter med hjerte- og karsykdomsdiagnoser i primærhelsetjenesten 2015-2017 (K70-99). Det ble funnet en svært sterk sammenheng mellom andelen med hjerte- og karsykdomsdiagnoser i primærhelsetjenesten og refusjon per innbygger med en korrelasjonskoeffisient (Pearson r^2) på 0,91 (95 % konfidensintervall for r 0,87 til 0,99), se figur 10. Det var en svakere assosiasjon for andel av befolkningen over 64 år og andel med varig uførepensjon i alder 18-66 år med r^2 på henholdsvis 0,23 og 0,30. Det var ingen økt forklaringsverdi ved å kombinere de 4 uavhengige variablene ved multipl lineær regressjon.



Figur 10: Sammenheng mellom andel med hjerte- karsykdom (%) og refusjon per innbygger for bydeler i Oslo. Hver prikk representerer en bydel. Lineære regresjonsligning $y=19,8x+54$.

Vurdering av variasjon i fylker, kommuner og bydeler

Variasjon kan inndeles i ønsket variasjon og uønsket variasjon (12). Ønsket variasjon kan f. eks. skyldes ulike befolkningsgrupper med ulik forekomst av sykdom eller ulik alderssammensetning. I en del tilfeller kan ulike preferanser også føre til ønsket variasjon. Uønsket variasjon er variasjon som ikke kan forklares ut fra variasjon i befolkningsgrunnlaget eller legitime preferanser. Slik variasjon er uønsket fordi det kan indikere til at noen får for lite eller for mye helsetjenester.

Analysen ovenfor indikerer at en svært høy andel av variasjon i laboratorieforbruk mellom bydelene i Oslo (91 %) kan forklares ut fra en variabel som sier noe om sykkeligheten i befolkningen. Denne

variabelen er høyst sannsynligvis ikke alene årsaken til variasjonen, men er en svært god markør for forbruk av laboratorietjenester i bydelene i Oslo. Dette fremstår dermed som ønsket variasjon. Også for variasjonen mellom fylkene er det forholdsvis høy andel av variasjonen som kan forklares ut fra ulikt befolkningsgrunnlag (57 %). Ser vi nærmere på figur 9 ser vi at enkelte fylker skiller seg ut med enten lavere eller høyere refusjon per innbygger enn forventet i forhold til regresjonslinjen. For Buskerud som ligger noe høyere enn forventet i regresjonsmodellen kan en del av årsaken tilskrives at fylket har klart høyest refusjon per innbygger for Vitamin D (data ikke vist). Årsaken til at Trøndelag og Finnmark ligger lavere enn forventet sammenlignet med regresjonsmodellen er ikke kjent. For kommuner var det en mindre andel av variasjonen som kunne forklares ved hjelp av de tilgjengelige variablene (25 %). En mulig forklaring er at enkeltlegers ulike rekvireringspraksis i større grad «nuller hverandre ut» i større enheter som fylker og bydeler sammenlignet med mindre kommuner som kan ha så lite som 5-10 allmennleger. Det var imidlertid ingen tegn til større variasjon for kommunene med innbyggertall mellom 5000 og 10000 sammenlignet med kommuner med over 10000 innbyggere (data ikke vist). Det er tidligere vist at hvordan laboratorieanalyser tilbys påvirker hvor mye som blir bestilt (20). I Oslo analyseres en svært stor andel av prøvene ved Først medisinske laboratorier og Oslo universitetssykehus. Det er derfor antageligvis svært lite variasjon i tilbudet på poliklinikker og legekontorer i Oslo sammenlignet med på landsbasis der analyser tilbys av over 20 ulike helseforetak. Variasjonen i forhold til hvilke laboratorier som benyttes og dermed tilbudet av analyser må imidlertid antas å være lik på fylkesnivå og kommunenivå. Man kan spekulere i at leger som jobber sammen påvirker hverandre i forhold til rekvireringspraksis, kanskje spesielt leger som jobber på samme kontor.

Geografisk variasjon i forbruk av helsetjenester er velkjent fra andre fagområder, jfr. helseatlasene. Variasjonene som her er funnet på overordnet nivå (alle analyser medisinsk biokjemi) kan antageligvis ikke betraktes som spesielt overaskende eller spesielt store. Tiltak for å forbedre rekvirering må imidlertid gjøres på et faglig grunnlag på enkeltanalysenivå, eller eventuelt for grupper av relaterte analyser. Variasjon i bestilling av et utvalg av ressurskrevende laboratorieanalyser vil bli diskutert på enkeltanalysenivå i de påfølgende avsnittene.

6.5 De mest ressurskrevende analysene/analysegruppene

Analyser/analysegrupper ble valgt ut med utgangspunkt i de mest ressurskrevende analysene som vist i tabell 6 i avsnitt 6.3. Det er imidlertid tatt høyde for at bruken av stjernemerkede analyser er betydelig underestimert og INR ble derfor tatt med. Dessuten er det et interessant eksempel på bruk av refusjonssystemet til å følge utvikling i antall rekvirerte analyser over tid når det skjer endringer i fagfeltet, i dette tilfellet introduksjonen av direkte orale antikoagulantia som begynte i 2009. Det er mange flere interessante problemstillinger som kunne vært undersøkt, men det var nødvendig å begrense antall problemstillinger i oppgaven.

6.5.1 Hematologianalyser/Blodcelleanalyser

I dette avsnittet beskrives differensialtelling, hemoglobin, leukocytter, trombocytter, erytrocytt indekser og retikulocytter samlet. Hematologianalyser som hemoglobin, leukocytter og trombocytter utføres på hematologi-instrumenter. Mindre instrumenter som brukes pasientnært har ofte et mindre utvalg av analyser og utfører alle tilgjengelige analyser på alle prøvene som blir analysert. På større instrumenter har man som regel noe mulighet til å differensiere hva som utføres. Oftest vil det bli utført en enkel celtelling med hemoglobin, leukocytter, trombocytter og erytrocytter med indekser på alle prøver, mens differensialtelling og retikulocyt-telling kan legges til. Det foreligger

antageligvis noe forskjellig tradisjon for hvordan hematologianalyser bestilles. Noen steder bestilles analysene enkeltvis, mens andre steder kan de bestilles som pakker f. eks. «liten og stor celledtelling».

I normaltariffen for fastleger og legevakt (2018) beskrives hemoglobin, hematokrit og telling av røde og hvite blodlegemer som analyser som er inkludert innenfor vanlig konsultasjonstakst, tilsvarende til stjernemerkingssystemet for spesialisthelsetjenesten.

Oversikt over de viktigste analysene som inngår i gruppen er vist i tabell 7 (refundert til offentlige og private laboratorier). Mange av analysene er stjernemerkede i takstsystemet slik at de er rammefinansiert når de utføres for egen poliklinikk i spesialisthelsetjenesten. Tallene som fremkommer for disse analysene er derfor i hovedsak fra primærhelsetjenesten. Det ble i tillegg refundert omtrent 540 000 celledtelling til en sum av 34 millioner kroner direkte til primærhelsetjenesten og privatpraktiserende spesialister.

Analyse	Antall analyser	Refusjon (kroner)	Stjernemerket
B-Differensialtelling, maskinell	1 065 752	34 170 256	nei
B-Hemoglobin	2 950 272	25 793 193	ja
B-Differensialtelling	529 927	23 148 609	nei
B-Leukocytter	2 448 435	21 430 687	ja
B-Trombocytter	1 834 022	16 091 518	ja
Ery-MCV	1 034 246	9 041 466	ja
B-Erytrocytter	939 131	8 268 591	ja
B-Retikulocytter	159 622	2 927 801	nei
B-RetHb	99 260	1 527 824	nei
B-Eosinofile granulocytter	1 747 362	823 929	nei
B-Lymfocytter	1 709 380	806 022	nei
B-Monocytter	1 693 314	798 310	nei
B-Basofile granulocytter	1 657 691	781 207	nei
B-Nøytrofile granulocytter	1 231 964	576 858	ja
Ery-MCH	1 137 323	534 223	ja
Sum		146 720 493	

Tabell 7: De viktigste hematologianalysene utført for offentlige og private laboratorier. Antall utførte og utbetalt refusjon til offentlige og private laboratorier i Norge i 2018.

For differensialtelling er det flere muligheter for hvordan man skal rapportere og laboratoriene gjør dette ulikt noe som påvirker utbetalt refusjon (tabell 8). Ulik rapportering har sannsynligvis medført at noen laboratorier hatt fått for lite betalt mens enkelte ser ut til å ha fått for mye. Det ville antageligvis være hensiktsmessig om laboratoriene samlet seg om en analysekode for den alminnelige differensialtellingen som utføres på hematologi-instrumenter uten vurdering av blodutstryk og en annen analysekode der vurdering av blodutstryk er nødvendig. Etter en slik harmonisering vil det sannsynligvis være mulig å sammenligne andelen prøver som undersøkes med blodutstryk grunnet uventede funn ved automatisk differensialtelling mellom ulike laboratorier. Dette er et ressurskrevende arbeid hvor det sannsynligvis foreligger stor forskjell i praksis på ulike laboratorier.

NLK kode	B-Differensialtelling		B-Differensialtelling, maskinell
	NPU02596	NPU04100	NPU18156
Refusjonskategori	MB7	MB10	MB7
Lab1	0,0	4,2	95,8
Lab2	0,0	7,2	92,8
Lab3	0,0	0,0	100,0
Lab4	0,0	2,7	97,3
Lab5	100,0	0,0	0,0
Lab6	0,0	0,0	100,0
Lab7	100,0	0,0	0,0
Lab8	0,6	99,4	0,0
Lab9	98,9	1,1	0,0
Lab10	0,0	2,3	97,7
Lab11	0,0	100,0	0,0
Lab12	0,0	4,2	95,8
Lab13	0,0	0,0	100,0
Lab14	0,0	0,0	100,0
Lab15	98,7	1,3	0,0
Lab16	0,0	3,1	96,9
Lab17	100,0	0,0	0,0
Lab18	0,0	100,0	0,0
Lab19	0,0	9,6	90,4
Lab20	0,0	9,2	90,8
Lab21	0,0	0,2	99,8
Lab22	0,0	0,0	100,0
Lab23	37,9	1,8	60,2
Totalt antall registrerte analyser	466 938	62 989	1 065 752

Tabell 8: Bruk av ulike koder for differensialtelling for laboratorier i Norge i 2018. Angitt prosentandel rapportert fra laboratoriene. NPU04100 har en betydelig høyere takst og er sannsynligvis ikke tiltenkt brukt for vanlig differensialtelling som utføres på hematologi instrumenter, men for manuell vurdering/telling i blodutstryk. Ett av laboratoriene som hovedsakelig benyttet NPU04100 har rapportert et stort antall analyser og bruker antageligvis dette for alle differensialtellinger, mens de to andre kun har rapporter under 1000 analyser. Det kan antas at disse to har fått refundert svært lite i forhold til det de har utført.

Indikasjonen for å bestille disse analysene er svært bred. For de aller fleste pasientene som det tas blodprøve av på sykehus inngår minst en av analysene i bestillingen. Også i allmennpraksis vil en svært høy andel av bestillingene inneholde minst en av analysene. Det er derfor vanskelig å knytte bestilling opp mot bestemte sykdommer eller populasjonsgrupper. Som beskrevet over er det også noe ulik tilnærming til strukturering av revisjonene i de ulike laboratoriene som må forventes å påvirke rekvireringsmønsteret. Dessuten har laboratoriene ulik praksis for hvilke analysekoder som benyttes. Det derfor lite meningsfullt å undersøke geografisk variasjon i bestilling av disse analysene og svært vanskelig å tilnærme seg om antallet utførte analyser er hensiktsmessig ut fra data som er tilgjengelig i dette prosjektet.

6.5.2 HbA1c

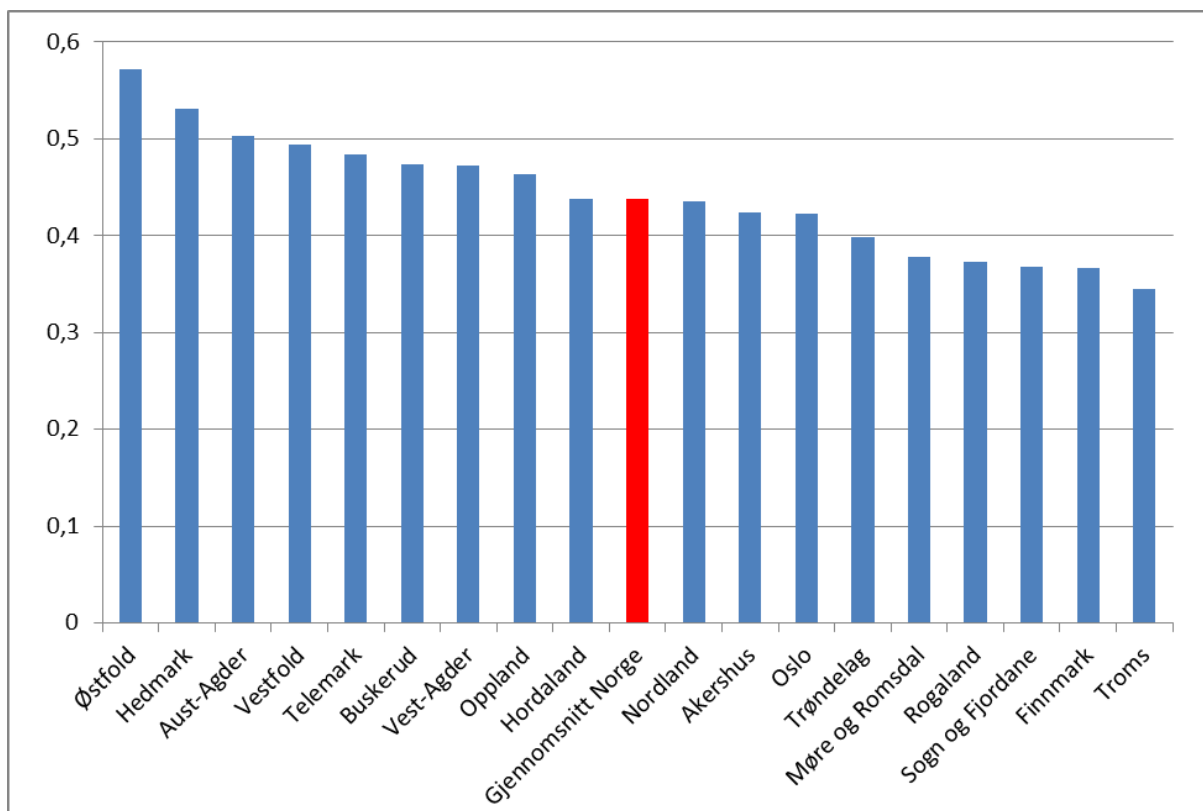
HbA1c brukes både til diagnostikk og oppfølging av diabetes (21), HbA1c anbefales også målt tidlig i svangerskapet for kvinner med risiko for svangerskapsdiabetes (22). Det ble i 2018 utført omtrent 1,4 millioner analyser av offentlige og private laboratorier, og omtrent 890 000 analyser i primærhelsetjenesten eller hos privatpraktiserende spesialist (tabell 9). Ved refusjon til offentlige og private laboratorier er HbA1c i kategori MB6 som gir refusjon på ca. 21 kroner, slik at totalkostnad per analyse på laboratoriene kan anslås til 52 kroner. Taksten for å utføre analysen i primærhelsetjenesten eller hos avtalespesialist var 130 kroner.

	Antall analyser	Antall unike pasienter	Total refusjon
HbA1c off. og priv. laboratorier	1 432 936	Kan ikke beregnes	30 575 825
HbA1c primærhelsetjeneste/avtalespesialister	893 169	566 059	116 111 840
Sum	2 326 105	Kan ikke beregnes	146 687 665

Tabell 9: Oversikt over utførte HbA1c analyser i Norge i 2018 (refusjon i kroner).

Kostnaden for refusjon for HbA1c til primærhelsetjenesten og privatpraktiserende spesialister var på 116 millioner kroner i 2018. Refusjonen til offentlige og private laboratorier var på 30,5 millioner kroner. Hvis vi går ut ifra at taksten for HbA1c for offentlige og private laboratorier representerer 40 % av total kostnad blir den totale kostnaden for HbA1c ca. 192 millioner i 2018, dette representer en ganske betydelig del av utgiftene til laboratorier innenfor medisinsk biokjemi.

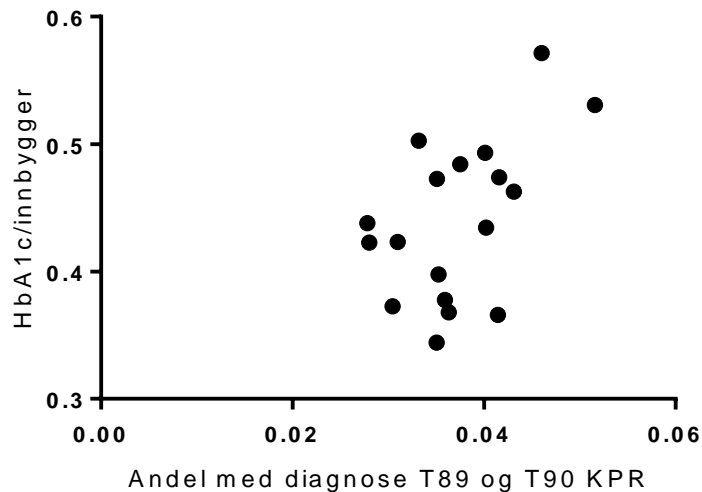
Antall utførte HbA1c per innbygger i fylkene varierte med en faktor på 1,7 fra lavest til høyest (figur 11).



Figur 11: Antall utførte HbA1c per innbygger i fylkene (2018). Tallene er fremkommet ved å summere antall utførte analyser på offentlige og private laboratorier og antall utførte analyser i primærhelsetjenesten og hos avtalespesialister.

I KPR er det registrert 186 542 pasienter med diagnose diabetes mellitus type 1 eller 2 (T89 og T90) i 2018. Ifølge folkehelseinstituttet har omtrent 245 000 nordmenn en diabetes diagnose (23).

Det var en moderat sammenheng mellom antall diabetes diagnoser i fylkene og antall utførte HbA1c analyser (Pearson $r^2 = 0,26$, 95 % konfidens intervall for r 0,06 til 0,79), se figur 12. Det er flere mulige forklaringer for denne assosiasjonen. For det første er det mulig at høyere andel av pasienter med diabetes fører til høyt antall rekvirerte HbA1c. For det andre kan det bety at et høyt nivå på rekvirering av HbA1c fører til at man finner flere pasienter med diabetes. For det tredje kan det skyldes en felles bakenforliggende faktor, f. eks. er det rimelig å forvente at det for en befolkning med høyere grad av sykelighet både vil bli bestilt flere HbA1c analyser og være høyere forekomst av diabetes.



Figur 12: Sammenhengen mellom andel pasienter med diabetes diagnose (T89 og T90) i forhold til innbyggertall og utførte HbA1c analyser per innbygger i fylkene (2018). KPR=Kommunalt pasientregister.

Fra 2011 har HbA1c blitt anbefalt som den foretrukne undersøkelsen for diagnose av diabetes. I de nasjonale faglige retningslinjene for diabetes anbefales det at risikovurdering for diabetes gjøres for personer med diabetes i nær familie, ved overvekt og/eller fysisk inaktivitet og hos personer med bakgrunn fra Afrika eller Asia (21). For personer med europeisk opprinnelse anbefales det at det utføres strukturert risikovurdering ved hjelp av skjema (FINDRISK) og deretter HbA1c måling for personer med høy risiko. For personer med afrikansk og asiatisk opprinnelse undervurderer skjemaet risikoen og bestilling av HbA1c bør vurderes på klinisk grunnlag med sannsynligvis lav terskel for å bestille.

Internasjonalt finnes det noen steder bredere anbefalinger for å undersøke for diabetes med HbA1c. Uptodate.com foreslår måling av HbA1c eller fastende glukose hvert tredje år for personer med hyperlipedemi og/eller hypertensjon og personer mellom 40 og 70 år med BMI > 25 kg/cm² (24). I det britiske NHS health check programmet for friske personer mellom 40 og 70 anbefales det å utføre HbA1c for personer med blodtrykk over 140/90 mm/hg eller ved BMI over 30 kg/cm², eller ved BMI over 27,5 kg/cm² for personer med opprinnelse fra Sør-Asia med 5 årlige kontroller (25). Omtrent 2,0 millioner nordmenn var i alderen 40-70 år i 2018 (kilde SSB statistikkbank). Andel med økt BMI, høyt blodtrykk og etnisk opprinnelse fra Sør-Asia for denne aldersgruppen er utfordrende å beregne. Det var omtrent 55 000 levendefødte i 2018 hvilket omtrentlig indikerer antall svangerskap.

Antall nye tilfeller med diabetes per år i Norge er ikke godt kjent. Folkehelseinstituttet beskriver at 15000-16000 starter med diabetesmedikamenter årlig (23), de anslår også at ca. 1/3 av pasientene med diabetes type 2 ikke benytter medikamenter. Antall barn under 15 år som får diabetes type 1 er årlig rundt 300. HbA1c kontroll hos kvinner tidlig i svangerskapet utføres med tanke på å oppdage ukjent diabetes, ikke svangerskapsdiabetes. I retningslinjene angis forekomsten av diabetes i svangerskapet å være 0,66 % hvilket tilsvarer noe under 400 personer.

For pasienter med godt regulert diabetes anbefaler den nasjonale veilederen to årlige kontroller med HbA1c. Det er rimelig å forvente at mange pasienter får målt HbA1c oftere, noen får også målt både

på legekantoret og på laboratoriet til samme konsultasjon. Dersom vi i en modell for å beregne kostnad for HbA1c analyser til diagnostikk antar at ca. 250 000 pasienter med diabetes i gjennomsnitt får utført 4 årlige HbA1c målinger tilsvarer det 1 million undersøkelser. Da gjenstår det omtrent 1,3 millioner HbA1c målinger som benyttes til diagnostikk. Ut fra forekomsten av nyoppdaget diabetes beskrevet over kan vi i modellen anta at årlig insidens for diabetes er på rundt 25 000. I denne modellen blir det da utført omtrent 50 HbA1c undersøkelser for å oppdage 1 person med diabetes. I 2018 ble 61 % av HbA1c utført ved offentlige eller private laboratorier (kostnad 52 kroner) og 39 % i primærhelsetjenesten eller hos avtalespesialister (kostnad 130 kroner). En vektet pris for HbA1c basert på refusjonstakstene blir dermed 82 kroner og kostnaden i analysevirksomhet for å oppdage ett tilfelle med diabetes blir 4300 kroner, eller samlet omtrent 105 millioner kroner for å oppdage 25000 tilfeller. Dette er naturligvis et estimat som er basert på mange forutsetninger med en stor og ikke-kvantifiserbar usikkerhet. Estimater utgjør kun en del av den totale kostnaden for HbA1c diagnostikk ettersom tid til konsultasjon og prøvetaking ikke er inkludert. Dette er imidlertid aktiviteter som er vanskelig å kostnadsberegne siden undersøkelse for diabetes antageligvis ofte kun vil være en av flere problemstillinger som tas opp i en konsultasjon.

Det er antageligvis ikke grunnlag for å si noe bastant om nivået av rekvirering for HbA1c er hensiktsmessig i forhold til klinisk behov. På den ene siden finnes det en del personer med ikke oppdaget diabetes som vil ha nytte av å få diagnosen. På den andre siden representerer testing en ikke ubetydelig kostnad. Variasjonen i forbruk mellom fylkene kan indikere både overforbruk og underforbruk. Kanskje bør man oppfordre til flere undersøkelser i fylkene der det gjøres færrest HbA1c undersøkelser. For å kartlegge dette bedre trenger man antageligvis data på individnivå med HbA1c resultater, noe som er utenfor rammen av denne oppgaven. Dersom mulig, vil det også være av interesse å analysere antall unike personer som får målt HbA1c over en 3-5 års periode. Dette vil også kunne bidra indirekte til å kaste lys over spørsmålet om det er mange i befolkningen som har ikke-oppdaget diabetes.

6.5.3 CRP

Den utbetalte refusjonen for CRP fordeler seg på 3 ulike takster, se tabell 10.

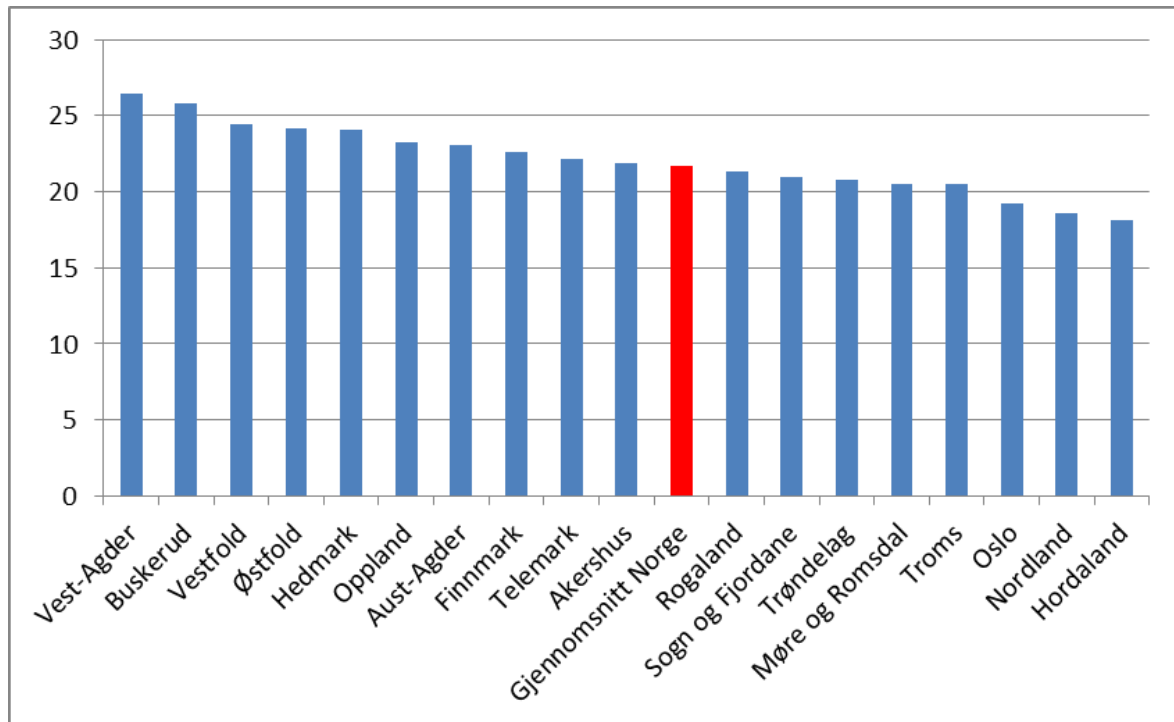
Analyse	Takstsystem	Refusjon	Antall analyser	Antall unike pasienter
P-CRP	Private og offentlige laboratorier	15 805 853	1 788 614	Kan ikke beregnes
P-mikro CRP	Private og offentlige laboratorier	270 090	31 482	Kan ikke beregnes
P-CRP	Primærhelsetjeneste og avtalespesialister	115 182 984	2 742 452	1 809 157

Tabell 10: Oversikt over takstkoder, refusjon (kroner) og antall utførte analyser for CRP i Norge i 2018.

Mikro-CRP er en analyse som måler CRP i et lavere konsentrasjonsområde enn mange av de «vanlige» CRP metodene. Undersøkelsen er aktuell for risikovurdering av hjerte-karsykdom (26). Mikro-CRP ble kun rapportert fra 7 laboratorier i 2018 og ettersom omfanget er relativt lite blir dette ikke videre diskutert her.

Som det ses i tabell 10 var refusjonen for CRP til primærhelsetjeneste og avtalespesialister langt høyere enn til offentlige og private laboratorier, selv når man tar i betraktning at refusjon til laboratoriene skal utgjøre 40 % av kostnadene. Refusjon av CRP til offentlige og private laboratorier utgjør kun 3 kroner per innbygger. Antall analyser var også betydelige høyere i primærhelsetjenesten og hos avtalespesialister enn for laboratoriene. Dette reflekterer sannsynligvis at instrumenter som

kan analysere CRP pasientnært er svært vanlige. CRP er ikke en stjernemerket analyse i spesialisthelsetjenesten. Gjennomsnittlig refusjon per innbygger til primærhelsetjenesten og avtalespesialister utgjorde 21,7 kroner, variasjonen i refusjon per fylke er vist i figur 13. Det var en relativt liten variasjon med en faktor på 1,5 fra fylket med lavest til fylket med høyest refusjon per innbygger.



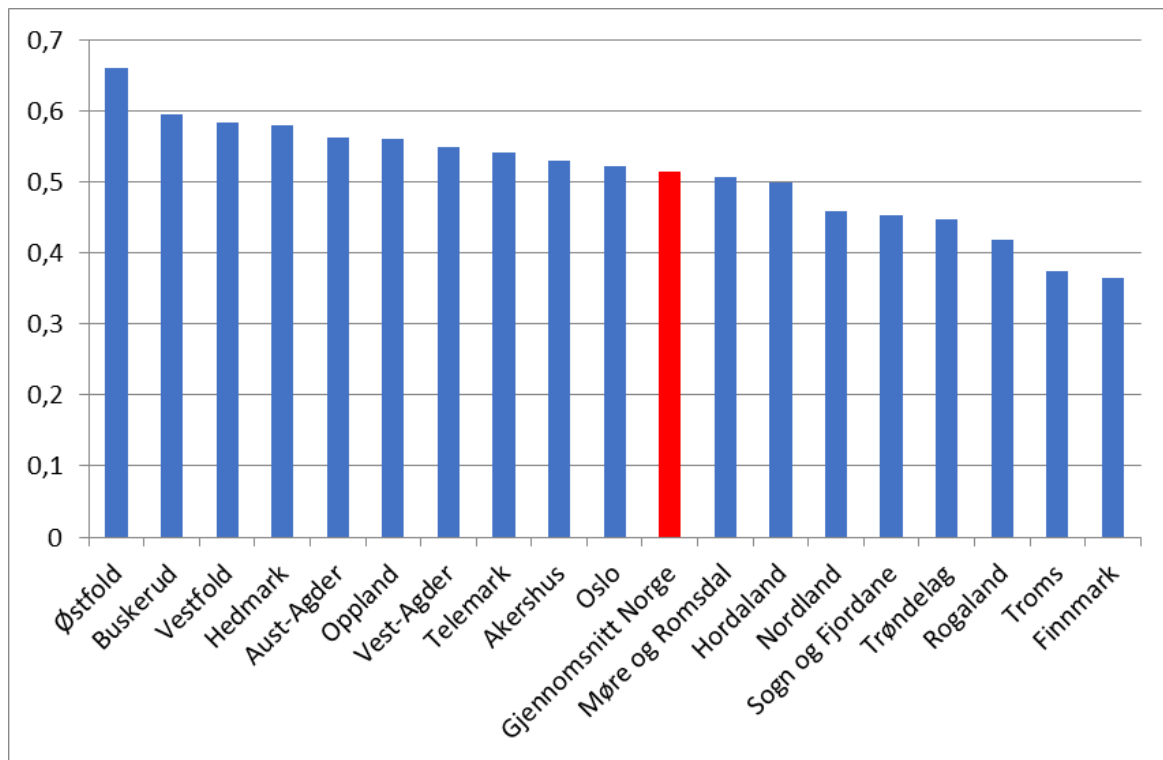
Figur 13: Variasjon i refusjon per innbygger (kroner) for CRP utført i primærhelsetjeneste og hos avtalespesialister i 2018.

CRP er en undersøkelse som gjøres på svært vid indikasjon. Det er derfor vanskelig å sammenligne antallet utførte analyser opp mot ulike pasientpopulasjoner og det gjøres derfor ikke noe videre analyse av rekvirering av CRP.

6.5.4 Thyroidea analyser

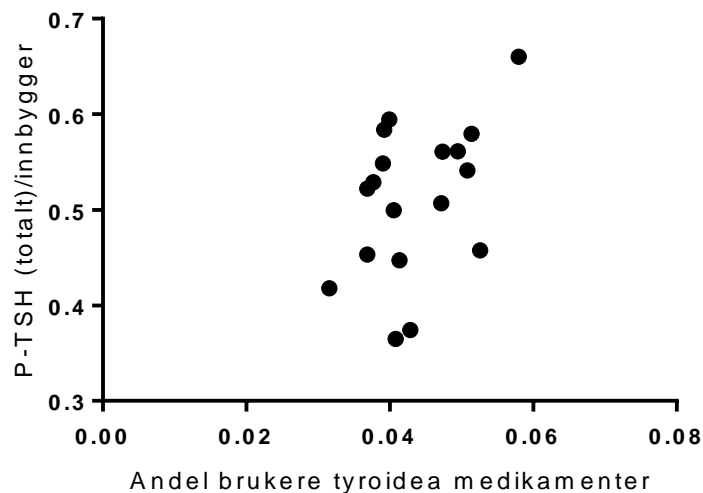
Analyse av TSH (thyroideastimulerende hormon) og fritt T4 (FT4) var blant de hyppigste utførte og høyeste fakturerte analysene i 2018. Det ble totalt utført 2 734 381 TSH analyser noe som tilsvarer 514 analyser per 1000 personer per år. Tall publisert i studier fra andre land viser en del lavere forbruk i primærhelsetjenesten, f.eks. 190 analyser per 1000 innbyggere i Spania og 200 til 250 analyser per 1000 innbyggere i Storbritannia (27). Tallene er altså ikke direkte sammenlignbare ettersom tallene i denne oppgaven også inkluderer analyser bestilt i spesialisthelsetjenesten.

Mellom norske fylker varierte bestilling av totalt antall TSH analyser i 2018 med en faktor på ca. 1,8 fra fylket med lavest antall til fylket med høyest antall (figur 14).



Figur 14: Variasjon i bestilling av TSH mellom fylker i Norge. Y-aksen viser antall utførte TSH analyser per innbygger i hvert fylke og for Norge samlet.

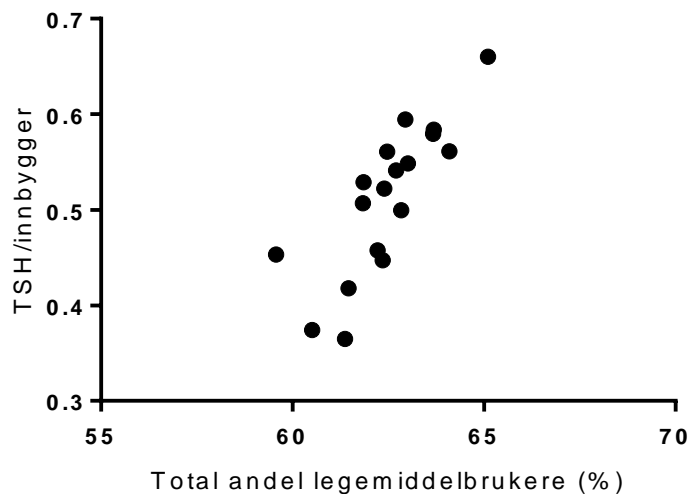
Det er en tendens, men ingen sikker sammenheng, til at fylker med høy andel brukere av thyroideamedikamenter også har et høyere antall TSH analyser (figur 15).



Figur 15: Sammenheng mellom andelen av personer som bruker et thyroideamedikament (ATC H03A og H03B) på x-aksen og antall utførte P-TSH analyser per innbygger på y-aksen. Hver sirkel representerer et fylke. (Pearson r^2 0,20, 95 % konfidensintervall for r -0,03 til 0,75).

Vi har tidligere sett at det er sterk sammenheng mellom prosentandel legemiddelbrukere (alle legemiddelgrupper) og forbruk av laboratorietjenester på fylkesnivå. Figur 16 viser at det også er en sterk sammenheng mellom prosentandel legemiddelbrukere og antall TSH bestilt per innbygger i

fylkene. Dette kan indikere at en del av TSH analysene bestilles som en generell sjekk, og ikke nødvendigvis på spesifikk klinisk mistanke.



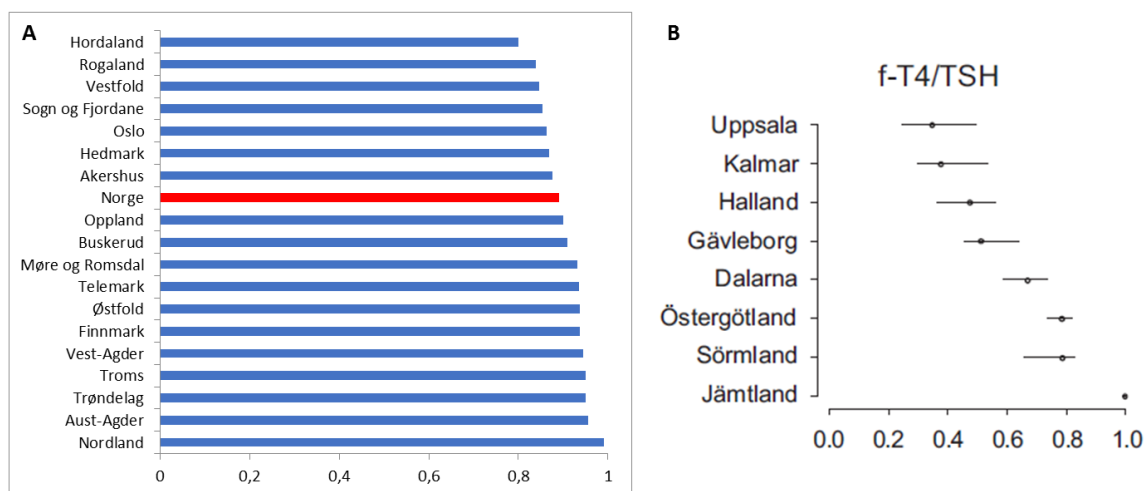
Figur 16: Sammenheng mellom prosentandel legemiddelbrukere (alle medikamenttyper, ikke begrenset til thyroideamedikamenter) og TSH/innbygger. Pearson $r^2=0,66$ (95 % konfidensintervall for r 0,55 til 0,99).

Thyroideaundersøkelsene brukes i hovedsak til diagnostikk og oppfølging av pasienter med hypo- og hypertyreose, hvorav hypotyreose er klart vanligst. Reseptregisteret viser at henholdsvis 220 205 pasienter og 8161 pasienter fikk medikamentell behandling for hypo- og hypertyreose i 2018 (H03A og H03B, søk utført 30.07.19). Antall nye brukere av thyroideamedikamenter (H03A og H03B) i 2018 var 13118. Nye brukere er her definert som personer som ikke fikk utlevert legemiddel innenfor kategorien i perioden 2013-2017, data ble utlevert fra reseptregisteret 06.11.19 etter forespørsel. Insidensen av thyroideatilstander ble i en europeisk metaanalyse fra 2014 angitt til 259 per 100 000 hvorav 226 per 100 000 var for hypotyreose hvilket skulle tilsi omtrent 14 000 nye tilfeller av thyroideasykdom i Norge per år (28). Dette passer altså meget bra med tallene fra reseptregisteret. I en studie av prevalens av ikke-diagnostisert hypotyreose i HUNT populasjonen falt for øvrig prevalensen av ikke-diagnostisert hypotyreose betydelig fra 1995-1997 til 2006-2008, antageligvis som følge av bedre tilgang til thyroideaundersøkelser i perioden (29).

Den nasjonale veilederen for endokrinologi anbefaler kontroll av stabil hypotyreose minst 1 gang årlig. Som beskrevet over er hypotyreose den klart vanligste av thyroidealidelsene. Det er en kronisk tilstand som de fleste pasienter har over mange år, en stor del av pasientene må derfor forventes å ha stabil hypotyreose. Dersom vi i en modell for å beregne kostnad for utredning av thyroideasykdom med TSH antar at pasienter med kjent thyroideasykdom undersøkes i gjennomsnitt 4 ganger årlig tilsvarer dette til sammen i underkant av 1 million analyser. I denne modellen benyttes da omtrent 1,7 millioner analyser til diagnostikk. Når dette sammenlignes med antallet nye tilfeller med thyroideasykdom kan man beregne at det ble utført omtrent 120 TSH undersøkelser for å finne en person med thyroidealidelse. Hvis vi går ut ifra at refusjonen for TSH utgjør 40 % av totalkostnad blir kostnaden per analyse omtrent 52 kroner. Kostnaden for å påvise ett tilfelle av thyroideasykdom ved å måle TSH blir dermed omtrent 6200 kroner. Som diskutert ved tilsvarende beregning for HbA1c representer beregningen kun de «analytiske» kostandene på laboratoriet og det er store og ikke-

kvantifiserbare usikkerhet for antagelsene. I tillegg bestilles fritt T4 oftest sammen med TSH og har samme refusjonskategori så i praksis vil kostnadene være høyere. Det er imidlertid ikke rimelig å anta at marginalkostnaden ved å legge til fritt T4 på en rekvisisjon der det uansett bestilles TSH tilsvarer den fulle teoretiske enhetskostnaden for fritt T4.

I flere retningslinjer for utredning og oppfølging av hypotyreose anbefales det at det er tilstrekkelig å bestille TSH alene (30). Ved oppfølging av stabil hypotyreose er det også i de fleste tilfeller tilstrekkelig med måling av kun TSH (31). Det er foreslått at en ratio på omtrent 0,25 mellom antall bestilte FT4 og TSH kan være passende (6, 32). I Norge var ratio for antall utførte FT4/TSH i 2018 0,89, dette er omtrent uendret fra 2002-2004 (6). Flere internasjonale studier indikerer at det er mulig å oppnå en betydelig lavere ratio (27). Fylkesvis variasjon i FT4/TSH ratioer i Norge og fra län fra Sverige er vist i figur 17A og 17B (11).



Figur 17: A: Ratio mellom bestilling av FT4 og TSH i fylker i Norge samt gjennomsnitt for hele landet. B: Ratio mellom bestilling av FT4 og TSH i områder i Sverige. Mindemark et. al. 2010 Scandinavian journal of Clinical and laboratory investigation (11). Gjengitt med tillatelse fra Taylor & Francis.

TSH og FT4 representerte til sammen ca. 9 % av total ubetalt refusjon til norske laboratorier. Antallet TSH undersøkelser kan synes høyt sammenlignet med andre land og med tanke på insidensen av thyroidealidelser. Den sterke sammenhengen mellom antall bestilte TSH og generell legemiddelbruk kan indikere at TSH er en analyse som ofte bestilles ved konsultasjoner uten at det nødvendigvis er noen klar mistanke om thyroideasykdom. Man må imidlertid ta i betraktning at symptomene på thyroidealidelser kan være uspesifikke og at hypotyreose er en aktuell differensialdiagnose ved mange tilstander. Det er derfor rimelig å forvente et relativt høyt antall undersøkelser i forhold til sykdomspopulasjonen.

Med tanke på det utførte antallet TSH og FT4 årlig vil en strategi med initial testing av TSH og deretter FT4 ved patologisk TSH resultat kunne føre til en betydelig reduksjon i antall bestillinger av FT4. I en del laboratorier er dette automatiseres ved hjelp av reflekstesting (33, 34). Enkelte studier indikerer imidlertid at en slik strategi vil kunne medføre at et lite antall pasienter med sekundær hypotyreose kan overses og argumenter for at prisen av å legge til FT4 når TSH allerede er bestilt er liten (35, 36).

6.5.5 Vitamin B12, Vitamin B9 (folsyre), MMA og homocystein

Vitamin B12, Vitamin B9 (folsyre) og MMA/homocystein omtales her samlet fordi alle analysene benyttes ved utredning av makrocytær anemi. Mangel kan imidlertid også gi andre symptomer, f. eks. finner man kun nevrologiske symptomer i inntil 40 % av tilfeller med Vitamin B12 mangel (26). Mangel på Vitamin B12 eller Vitamin B9 fører til økning av homocystein og for Vitamin B12 mangel også økning av MMA (metylmalonsyre). Ettersom grensene for Vitamin B12 og Vitamin B9 mangel er vanskelig å definere klart ved kun måling av Vitamin B12 og Vitamin B9 benyttes måling av MMA og homocystein som et supplement der Vitamin B12 og Vitamin B9 resultatene faller i en «gråson» (37).

Vitamin B12 er i plasma bundet til enten haptokorrin (70-90 %) eller transkobalamin (10-30 %). Transkobalaminbundet Vitamin B12 er tilgjengelig for transport til celler (aktivt), mens haptokorrinbundet sannsynligvis utgjør en depotform (26). Undersøkelser indikerer at måling av aktivt Vitamin B12 har noe bedre sensitivitet og spesifisitet for Vitamin B12 mangel enn måling av total Vitamin B12. Måling av aktivt Vitamin B12 kan også være spesielt nyttig for p-pille brukere og gravide fordi østrogen gir et fall i haptokorrin og dermed lavere total Vitamin B12 uten at dette nødvendigvis reflekterer Vitamin B12 mangel. Aktivt Vitamin B12 analysen er forholdsvis ny og i 2018 var det kun 2 laboratorier som rapporterte denne.

Tabell 11 viser oversikt over refunderte analyser i 2018. Ingen av analysene i tabellen er stjernemerket.

Analyse	Refusjonskategori	Total refusjon	Antall analyser
P-Homocystein	MB8	17 285 862	326 314
P-MMA (Metylmalonsyre)	MB9	22 824 702	302 236
P-Vit B12 (Transkobalamin, aktivt)	MB6	903 302	41 646
P-Vit B12, total (Kobalamin)	MB6	46 404 126	2 180 523
P-Vit. B9 (Folsyre)	MB6	35 083 135	1 644 685
Totalsum		122 501 128	4 495 404

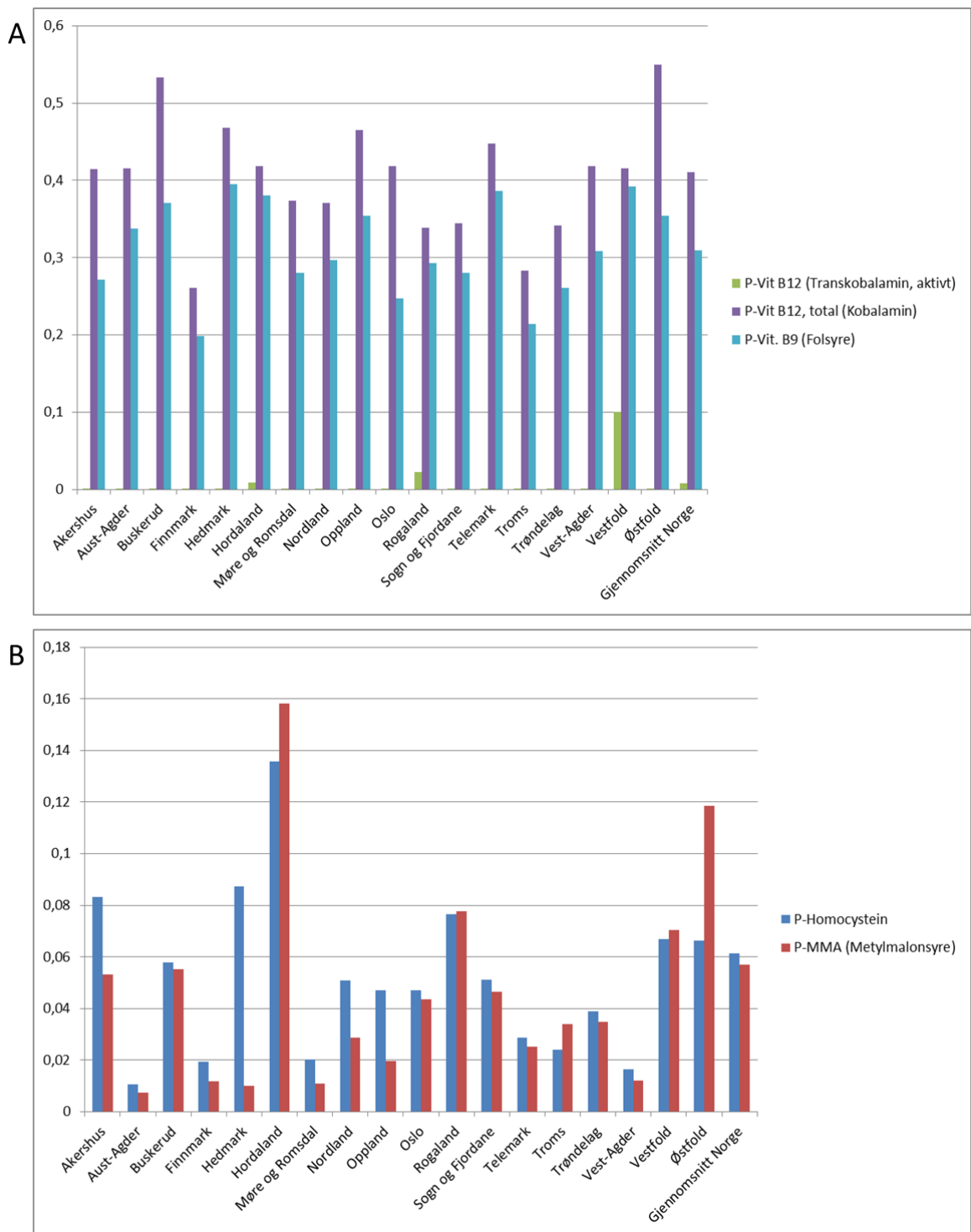
Tabell 11: Oversikt over refunderte analyser i Norge i 2018 (refusjon i kroner).

26 laboratorier rapporterte total Vitamin B12 og Vitamin B9, 18 rapporterte homocystein og 12 rapporterte MMA, oversikt over hva laboratoriene utførte og rapporterte er vist i tabell 12:

Laboratorium	P-Homocystein	P-MMA	P-Vit B12 (aktivt)	P-Vit B12 total	P-Vit. B9 (Folsyre)
Akershus Universitetssykehus Hf	x	x		x	x
Diakonhjemmet Sykehus As				x	x
Finnmarkssykehuset Hf				x	x
Furst Dr Medisinsk Laboratorium As	x	x		x	x
Haraldsplass Diakonale Sykehus As	x			x	x
Helgelandssykehuset Hf				x	x
Helse Bergen Hf	x	x		x	x
Helse Fonna Hf			x	x	x
Helse Førde Hf				x	x
Helse Møre Og Romsdal Hf	x			x	x
Helse Nord-Trøndelag Hf	x			x	x
Helse Stavanger Hf	x	x		x	x
Lovisenberg Diakonale Sykehus As				x	x
Nordlandssykehuset Hf	x			x	x
Oslo Universitetssykehus Hf	x	x		x	x
St Olavs Hospital Hf	x	x		x	x
Stiftelsen Betanien Bergen				x	x
Sykehuset I Vestfold Hf	x	x	x	x	x
Sykehuset Innlandet Hf	x			x	x
Sykehuset Telemark Hf	x	x		x	x
Sykehuset Østfold Hf	x	x		x	x
Sørlandet Sykehus Hf	x			x	x
Unilabs Laboratoriemedisin As	x	x		x	x
Universitetssykehuset Nord-Norge Hf	x	x		x	x
Vestre Viken Hf	x	x		x	x

Tabell 12: Oversikt over hvilke analyser som ble utført ved ulike laboratorier i Norge i 2018. Kryss angir at det er refundert analyser for den aktuelle analysekoden til laboratoriet.

For variasjonsanalyse på fylkesnivå er analysene delt inn i første linje undersøkelser (Vitamin B12 totalt, Vitamin B12 aktivt og Vitamin B9) og supplerende undersøkelser (Homocystein og MMA). Det var moderat variasjon i bestilling av første-linje undersøkelsene og svært stor variasjon i bestilling av de supplerende undersøkelsene (figur 18, A og B).

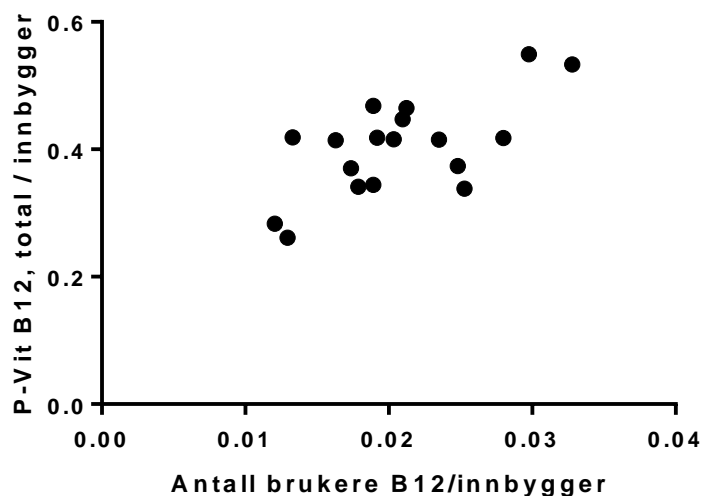


Figur 18: Vitamin B12, B9, homocystein og MMA. Antall refunderte analyser per innbygger i fylkene i 2018. A: Første linje undersøkelser, B: Supplerende undersøkelser.

For de supplerende undersøkelsene sees det en klar sammenheng mellom hvilke laboratorier som tilbyr analyse av homocystein og MMA og antall analyser per innbygger i de korresponderende fylkene. Dette tilsier at tilbudet påvirker etterspørselen. Man kan anta at laboratoriene som ikke selv analyserer homocystein og MMA tilbyr å videresende prøver til analyse, men tilbudet kan være mindre fremtredende ved rekvirering og mer tidkrevende å bestille.

I gjennomsnitt per innbygger i Norge ble det i 2018 utført 0,41 Vitamin B12 (total) analyser per innbygger. I reseptregisteret fremgår det at 111 263 personer (ca. 2 % av befolkningen) brukte et Vitamin B12 medikament i 2018 (ATC B03BA, inkluderer både per orale og injeksjonspreparater). Dette passer forholdsvis godt med prevalens oppgitt for Vitamin B12 mangel definert ut fra personer med økt MMA oppgitt i internasjonale studier (38). Avhengig av hvor man setter beslutningsgrense er det imidlertid sannsynlig at en større del av befolkningen har lavere B12 nivå enn ønskelig, kanskje opp mot 20-25 %. Prevalensen er høyere hos eldre.

Når man sammenligner andelen av innbyggere som bruker et Vitamin B12 medikament med antall utførte Vitamin B12 analyser/per innbygger i hvert fylke ser det ut til å være en positiv assosiasjon (figur 19).



Figur 19: Sammenheng mellom andel person som bruker B12 medikament og andel personer som har fått målt B12 (total) i 2018. Hver sirkel representerer ett fylke. Pearson $r^2=0,43$, (95 % KI for r 0,28 til 0,86).

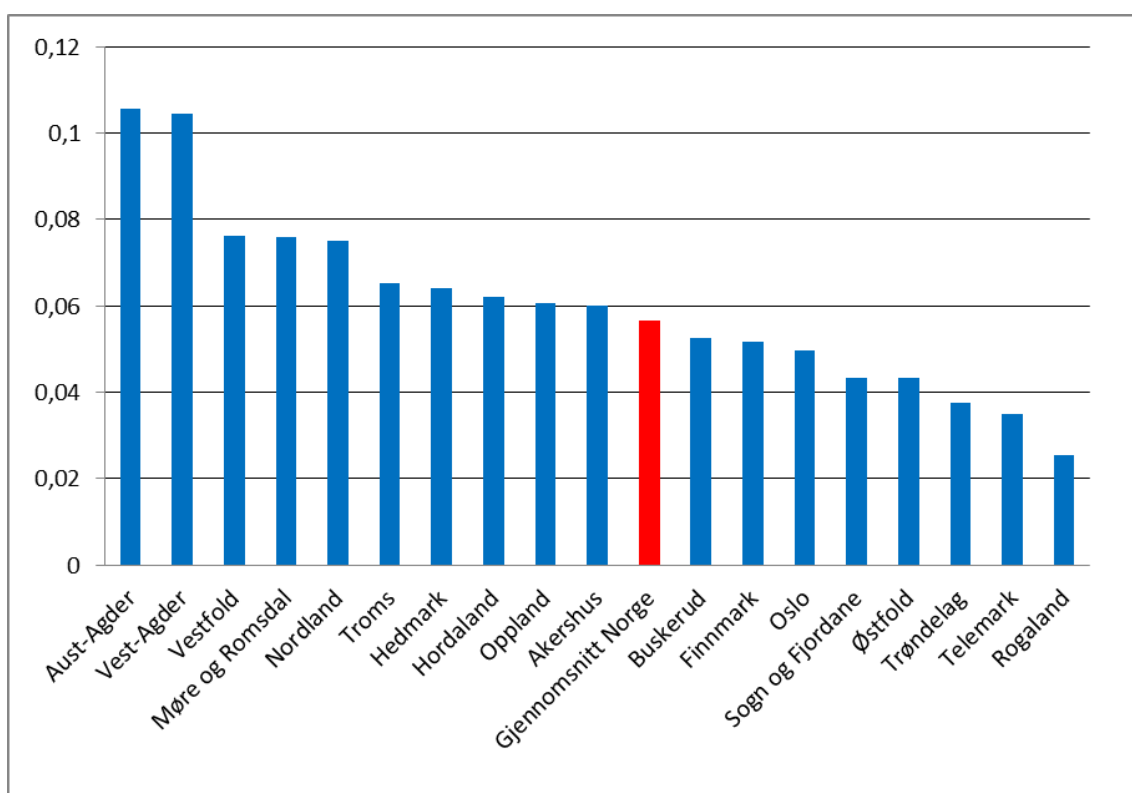
Det er flere mulige forklaringer på denne sammenhengen. En mulighet er at man finner flere med Vitamin B12 mangel hvis flere personer undersøkes. En annen mulighet er at høyere antall personer med Vitamin B12 mangel fører til høyere oppmerksomhet rundt problemstillingen og at flere dermed testes. En tredje mulighet er at det er en felles bakenforliggende faktor som f. eks. alderssammensetning i fylket. Vi vil forvente at fylker med en eldre befolkning vil ha en høyere andel med pasienter som bruker Vitamin B12 medikamenter. Det er også naturlig og forvente at en eldre befolkning har flere kontakter med helsevesenet som medfører flere undersøkelser for Vitamin B12 mangel. Det er imidlertid ingen statistisk sammenheng mellom andel Vitamin B12 medikamentbrukere og andel personer over 65 år i fylkene (Pearson $r=0,16$, 95 % KI -0,34 til 0,58). En slik sammenheng skulle man egentlig forvente ut fra prevalensstudiene som tilsier at Vitamin B12 er vanligere blant eldre. En mulig tolkning av resultatene er dermed at Vitamin B12 mangel er underdiagnostisert i fylkene der det utføres få Vitamin B12 analyser per innbygger. På den annen side er antallet Vitamin B12 undersøkelser relativt høyt i forhold til antall pasienter som bruker B12 medikamenter hvilket kan indikere at det rom for å redusere rekvireringen noen steder.

For Vitamin B9 ble det utført 0,31 analyser i gjennomsnitt per innbygger i Norge 2018. I mange land er folatmangel nå svært uvanlig fordi det tilsettes folat i kornprodukter (39). Dette er ikke praksis i Norge og de andre nordiske landene. En svensk studie fra 2018 indikerer imidlertid at de fleste har et tilstrekkelig inntak av folat i kosten, med unntak av kvinner i fertil alder med barneønske (40). Folatmangel kan likevel forekomme i noen grupper som f.eks. personer med inadekvat kosthold, tarmsykdom eller alkoholisme. Sett i lys av at indikasjonen for å bestille analyse av Vitamin B9 antageligvis er smalere en indikasjonen for å bestille analyse av Vitamin B12 kan antall Vitamin B9 analyser synes høyt. Vitamin B9 bestilles nok i stor grad sammen med Vitamin B12 og andre analyser slik at marginalkostnaden for å legge til Vitamin B9 på en bestilling antageligvis er ganske lav.

6.5.6 NT-proBNP og BNP

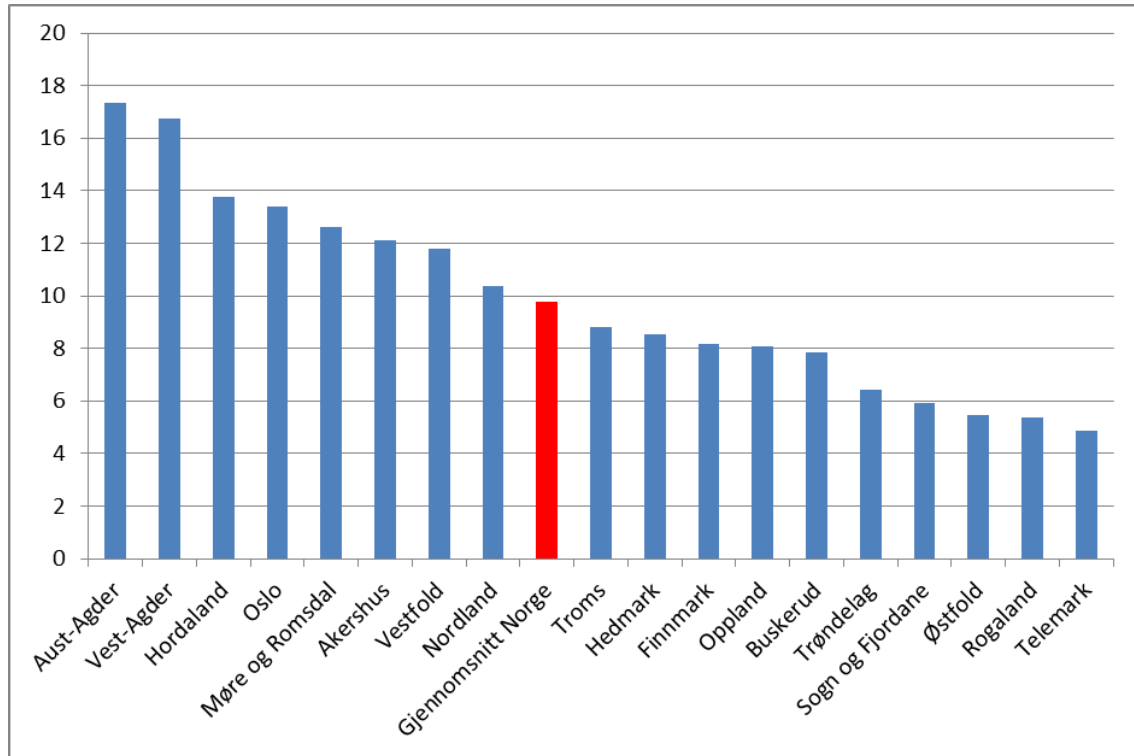
Konsentrasjonen av de natriuretiske peptidene NT-proBNP og BNP øker ved hjertesvikt. Måling er aktuelt ved både diagnostikk og oppfølging av hjertesvikt (26, 41). Undersøkelsene brukes forholdsvis hyppig ved innleggelse på sykehus ved mistanke om akutt hjertesvikt. For polikliniske pasienter og pasienter i primærhelsetjenesten er mistanke om eller oppfølging av kronisk hjertesvikt den fremste indikasjonen. Det er gjort flere randomiserte studier for å undersøke nytteverdien av bruk av NT-proBNP/BNP til oppfølging av pasienter med kroniske hjertesvikt. Meta-analyse av resultatene er ikke entydig, men det er mulig at slik oppfølging kan medføre lavere mortalitet (42, 43). De siste retningslinjene fra European Society of cardiology har ingen klar anbefaling om oppfølging av pasienter med kronisk hjertesvikt ved hjelp av natriuretiske peptider (44).

Antall bestilte BNP og NT-proBNP (tilsammen) per innbygger per fylke er vist i figur 20.

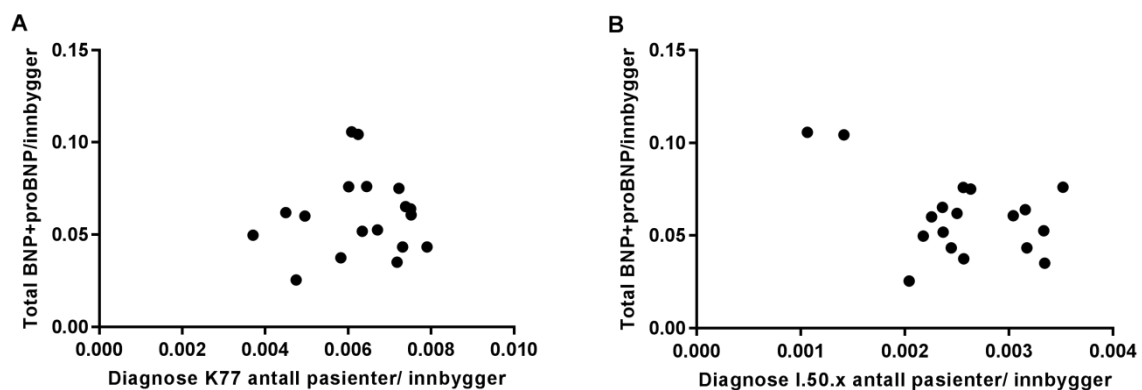


Figur 20: Antall bestilte BNP og NT-proBNP (i sum) per innbygger per fylke i 2018.

Det ble refundert omtrent 284 000 NT-proBNP og ca. 17000 BNP i Norge i 2018. Ifølge KPR var det 30 689 pasienter som fikk registrert diagnosekoden K77 hjertesvikt i 2018, i NPR var det 13 431 pasienter som fikk diagnosene I50, I50.0 og I50.9 (hjertesvikt). Figur 21 viser totalantallet bestilte BNP/NT-proBNP per innbygger med diagnosen K77 i fylkene. Figur 22 viser sammenhengen mellom antall pasienter med diagnosene K77 og I50 og antall bestilte BNP/NT-proBNP.



Figur 21: Totalantallet bestilte BNP/NT-proBNP per innbygger med i diagnosen K77 i fylkene i 2018.



Figur 22: Sammenhengen mellom totalantallet bestilte BNP/NT-proBNP per innbygger i fylkene på y-aksene og henholdsvis antall pasienter med diagnosen K77 (A) og I.50.x (B) per innbygger i fylkene på x-aksene.

Det er altså ingen klar sammenheng mellom bestilling av natriuretiske peptider og antall pasienter med hjertesviktdiagnose i primærhelsetjenesten eller i spesialisthelsetjenesten.

I den sist årsrapporten (2017) fra norsk hjertesviktregister fremkommer at 39 av 40 hjertesvikt poliklinikker rapporterte til registeret (45). 2366 pasienter hadde første besøk i 2017, pro-BNP måles for alle pasientene ved inklusjon. I henhold til skjemaene måles også pro-BNP ved oppfølgingsbesøk. Det foreligger således sannsynligvis ikke noe underforbruk av natriuretiske peptider for pasienter som følges på hjertesvikt poliklinikker. Variasjonen i forbruk av natriuretiske peptider mellom fylkene kan sannsynligvis ikke forklares ut fra andel av pasienter med hjertesvikt. Nyttverdien av natriuretiske peptider er godt dokumentert for diagnostikk, men mindre etablert for oppfølging av hjertesvikt. Uklar nytteverdi og fravær av klare anbefalinger for måling av natriuretiske peptider i retningslinjer kan antageligvis bidra til den store variasjonen i forbruket.

6.5.7 Vitamin D

Mange nordmenn har lavere nivå av vitamin D enn ønskelig og det rådes til inntak av Vitamin D tilskudd for de som ikke har adekvat inntak i kosten (46). I nasjonal veileder for endokrinologi anbefales det å måle Vitamin D for pasienter med «Osteoporose, kronisk nyresykdom, GI-sykdom med malabsorpsjon, leversvikt, hyperparatyreoidisme, hypo- og hyperkalsemi, neuromuskulære sykdommer (med øket risiko for fall og frakturer), eldre med falltendens eller fraktur, overvektige (KMI > 30), granulomatøse sykdommer og gravide fra Asia og Afrika.» og «Pasienter som bruker glukokortikoider, antiepileptika, antimykotika og antivirale legemidler mot HIV/AIDS» samt «Hos pasienter med lite soleksponering, heldekkende bekleddning, mørk hud, familiemedlemmer til personer med mørk hud som har alvorlig vitamin D-mangel» (47). Det foreligger altså ikke noen generell anbefaling om å måle Vitamin D i befolkningen, men som det fremgår over vil det være en aktuell analyse for mange pasientgrupper som må antas og omfatte en betydelig andel av befolkningen. Som et eksempel har ca. 25 % av middelaldrende menn og 20 % av kvinner en kroppsmasseindeks (KMI) på >30 kg/m² ifølge folkehelse rapporten «overvekt og fedme i Noreg» (Folkehelseinstituttet).

Den totale refusjonen for Vitamin D analyser i 2018 var 85 millioner kroner (tabell 13). Laboratoriene i Norge rapporterer ulike analysekoder for Vitamin D (tabell 14). Det er derfor ikke mulig direkte å sammenligne refusjon eller antall utførte analyser for de geografiske områdene. Det ble utført omtrent 1,4 millioner undersøkelser for P-Vit D total som rapporteres fra de fleste laboratoriene.

Analyse	Total refusjon	Antall analyser
P-Vit D (1,25-(OH)2-Kalcitriol)	164 674	829
P-Vit D (Calcifediol+ergocalciferol)	5 935 282	110 395
P-Vit D total (25-(OH)-kolekalsiferol)+ 25-(OH)-ergokalsiferol)	30 600 612	1 444 116
P-Vit D2 (25-(OH)-ergokalsiferol)	22 733 661	1 080 759
P-Vit D3 (1,25-(OH)2-Kalsitriol)	1 241 394	5 894
P-Vit D3 (25-(OH)-kolekalsiferol)	24 748 600	1 173 656
Totalsum	85 424 223	3 815 649

Tabell 13: Oversikt over analysekoder brukt for Vitamin D, antall utførte analyser og refusjon i Norge i 2018.

Rekvirering av Vitamin D har antageligvis vært økende over de 10-15 siste årene (48) og det har vært diskutert om det bestilles for mye av analysen (31). Når man sammenligner antall utførte analyser med befolkningsgruppene der det er anbefalt å analysere i den nasjonale endokrinologiske

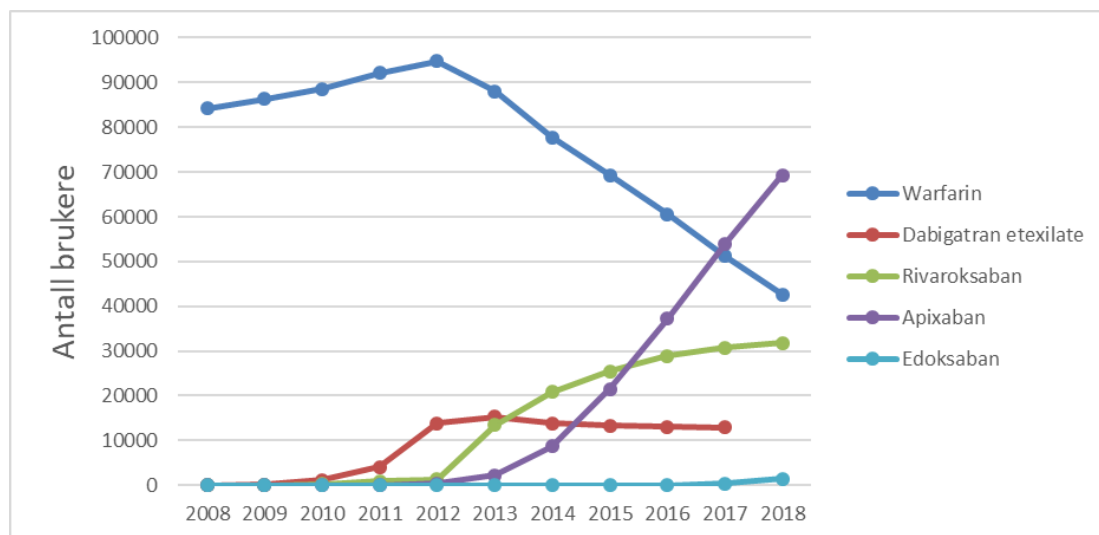
veilederen tyder dette ikke nødvendigvis på at antallet undersøkelser er for høyt. Det er imidlertid ikke mulig utfra datagrunnlaget å vurdere om det er de riktige pasientene som undersøkes.

Laboratorium	P-Vit D (1,25-(OH) ₂ -Kalcitriol)	P-Vit D (Calcifediol+ergocalciferol)	P-Vit D total (25-(OH)-kolekalsiferol)+ 25-(OH)-ergokalsiferol)	P-Vit D2 (25-(OH)-ergokalsiferol)	P-Vit D3 (1,25-(OH) ₂ -Kalsitriol)	P-Vit D3 (25-(OH)-kolekalsiferol)
Akershus Universitetssykehus Hf			x	x		x
Diakonhjemmet Sykehus As			x			
Furst Dr Medisinsk Laboratorium As			x	x		x
Helgelandssykehuset Hf			x			
Helse Bergen Hf	x		x	x		x
Helse Fonna Hf		x	x			
Helse Førde Hf		x	x			
Helse Møre Og Romsdal Hf			x			
Helse Nord-Trøndelag Hf			x			
Helse Stavanger Hf		x	x	x		x
Lovisenberg Diakonale Sykehus As			x			
Nordlandssykehuset Hf			x	x		x
Oslo Universitetssykehus Hf				x	x	x
St Olavs Hospital Hf			x			
Sykehuset I Vestfold Hf		x	x			
Sykehuset Innlandet Hf			x			
Sykehuset Telemark Hf			x	x		x
Sykehuset Østfold Hf				x		x
Sørlandet Sykehus Hf			x			
Unilabs Laboratoriemedisin As		x	x			
Universitetssykehuset Nord-Norge Hf			x	x		x
Vestre Viken Hf			x	x		x

Tabell 14: Oversikt over koder rapportert av laboratorier i Norge i 2018. Der det er rapport mer enn 10 utførte analyser er det markert med et kryss.

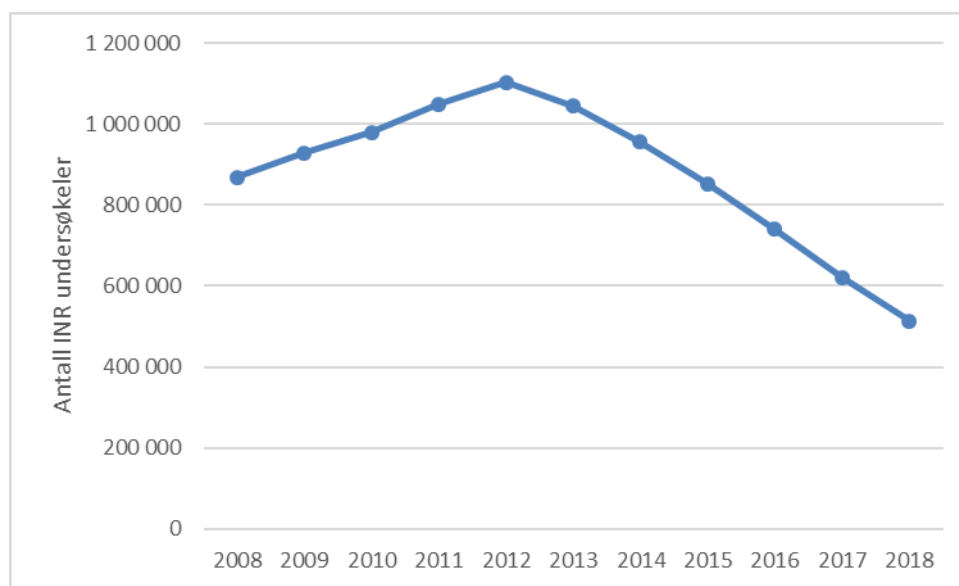
6.5.8 INR

Det antas at en klar majoritet av INR analyser tatt i allmennpraksis utføres med tanke på kontroll av warfarin behandling. På poliklinikker i spesialisthelsetjenesten tas nok flere INR undersøkelser i utredningsøyemed, blant annet med tanke på leversykdom. Tidligere benyttet det store flertallet av pasienter som trengte antikoagulering warfarin. Fra 2009 har det imidlertid blitt introdusert fire nye per orale antikoagulantia som ikke behøver laboratoriemonitorering (dabigatran etexilate, rivaroksaban, apixaban og edoksaban). De nye legemidlene går under betegnelsen direktevirkende orale antikoagulantia (DOAK) eller non-vitamin K oral anticoagulants (NOAK). DOAK har gradvis tatt over en større del av markedet etter introduksjonen, se antall brukere i figur 23 (kilde reseptregisteret 17.06.19).



Figur 23: Antall brukere av ulike orale antikoagulantia i Norge, kilde reseptregisteret.

Som forventet har nedgangen i antall warfarinbrukere ført til en nedgang i antall refunderte INR analyser til allmennpraksis og privatpraktiserende spesialister (figur 24).



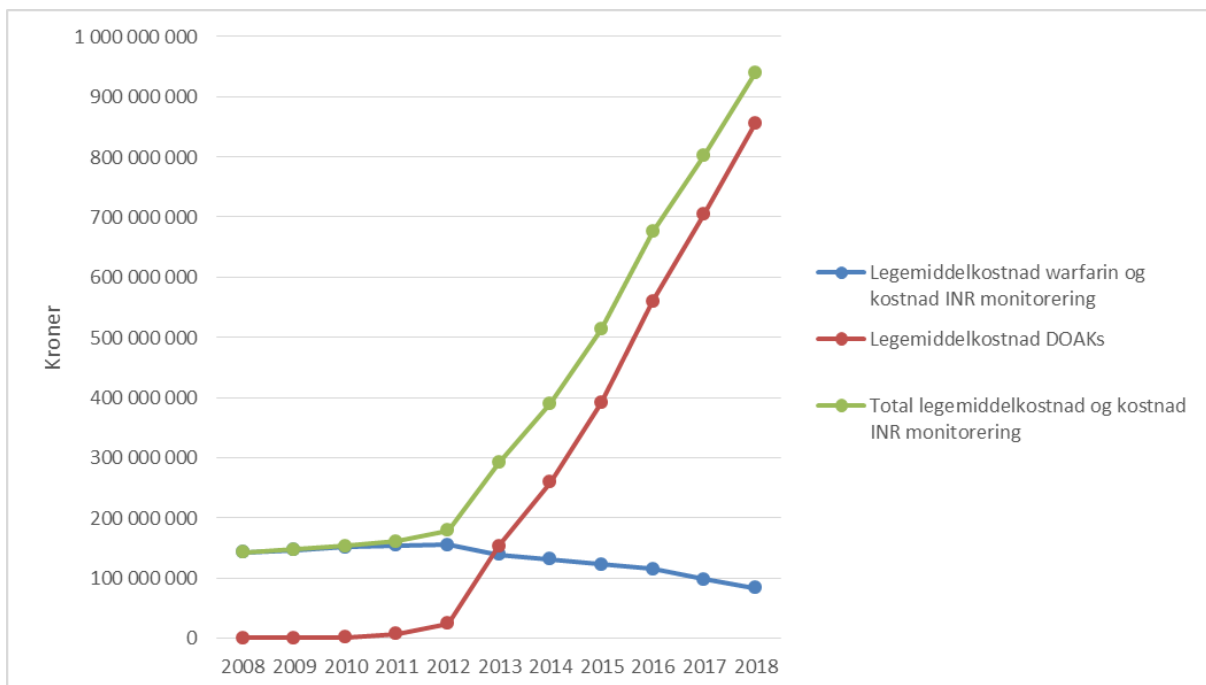
Figur 24: Årlig antall refunderte takster til allmennpraksis og avtalespesialister for pasientnær analyse av INR (takst 710). Kilde helsedirektoratet.

DOAKs har flere fordeler sammenlignet med warfarin. Legemiddeleffekt er mer forutsigbar og påvirkes i liten av kosthold noe som betyr at regelmessig monitorering ikke er anbefalt (49). Det er også færre interaksjoner med andre legemidler. Effekten av DOAKs for å forebygge trombose er minst like god og antageligvis noe bedre for å forebygge hjerneslag ved atrieflimmer for enkelte av medikamentene, uten en betydelig økning i antall blødninger (50).

Det er gjort flere helseøkonomiske analyser om introduksjonen av DOAK (51). De nye legemidlene har en betydelig høyere pris enn warfarin, men kan likevel medføre lavere total kostnad for helsevesenet hvis antall hjerneslag reduseres i forhold til warfarin behandling slik studier har indikert. En del av kostnaden ved innføringen kan også spares inn ved at antall INR kontroller

reduseres. Kostnaden til INR monitorering er imidlertid svært beskjeden i forhold til kostnaden for de nye legemidlene som det ses i figur 25. Det er her antatt at alle 710 takster for INR analysering er for warfarin monitorering og at det samtidig tas konsultasjonstakst (2ad) og prøvetakingstakst (701a). Det er brukt 2018 pris for takstene for alle årene. Antagelsen om at alle 710 takster gjelder monitorering av warfarin fører åpenbart til overestimering. På den annen side finnes det ikke tilgjengelig data på kostnaden for INR monitorering i spesialisthelsetjenesten eller for pasienter i allmennpraksis hvor prøven ikke analyseres pasientnært. Kostnad for pasienter som har egenmonitorering av INR er heller ikke inkludert.

Den økte legemiddelkostnaden for antikoaguleringen må også vurderes opp mot andre gevinster. De fleste pasienter vil antageligvis foretrekke å ta et medikament hvor regelmessig laboratoriemonitorering er unødvendig. Pasientene vil også spare tid og kostnader fordi antallet legekontroller reduseres. Patentene for DOAKs går ut fra 2022 og utover og legemiddelkostnaden kan deretter forventes å bli redusert.



Figur 25: Kostnader for antikoagulering i Norge. Kostnad for warfarin inneholder både kostnad for legemiddelet og kostnad for INR monitorering (antatt takster 2ad, 701a og 710). Kostnad DOAKs inneholder bare legemiddelkostnad.

Dersom tendensen til at en stadig større andel av pasientene bruker DOAKs fremfor warfarin fortsetter kan vi forvente at antall INR undersøkelser vil bli videre redusert de neste årene. Warfarin er fortsatt foretrukket legemiddel for en del relativt store pasientgrupper som pasienter med antifosfolipid syndrom, pasienter med alvorlig nyresvikt og pasienter med mekanisk hjerteklaff slik at INR monitorering vil ikke forsvinne (52, 53), men det kan tenkes at flere legesentre vil foretrekke å sende inn INR prøvene til et større laboratorium fremfor å ha eget instrument når antall INR kontroller faller.

7. Andre finansieringskilder for laboratorieanalyser

7.1 Rammefinansierte analyser i spesialisthelsetjenesten og institusjoner med døgnopphold

Som beskrevet i avsnitt 4.1 er analyser utført for inneliggende pasienter og stjernemerkede analyser utført på polikliniske pasienter rammefinansiert og finnes derfor ikke i KUHR databasen.

Hagen m.fl. beskrev i 2005 at 44 % av prøvene som ble undersøkt i offentlige laboratorier kom fra inneliggende pasienter (3). Siden den tid har helsevesenet vært gjennom betydelig endringer med blant annet forkorting av sykehusopphold og økt poliklinisk aktivitet. Det er derfor mulig at andelen av prøver tatt av inneliggende pasienter er redusert siden 2005. Hagen innhentet data ved spørreundersøkelse til alle sykehusene og private laboratorier i Norge. Det var dessverre ikke mulighet til å gjenta noe slikt innenfor rammene av denne oppgaven. Med standardiseringen av analysekoder gjennom NLK vil et slikt prosjekt imidlertid kunne være lettere å gjennomføre enn det var i 2005. Det finnes svært lite standardisering av «analysepakker» ved ulike kliniske problemstillinger på sykehus og et slikt prosjekt vil kunne være av stor interesse.

7.2 Bedriftshelsetjeneste (BHT)

Det er lovpålagt for arbeidsgivere å tilby BHT dersom risikoforholdene tilsier dette, ca. 60 % av norske arbeidstagere arbeider i bedrifter som er lovpålagt å ha BHT (54). Det ble i 2018 anslått at omtrent 1,5 millioner nordmenn mottar bedriftshelsetjenester (55). En del av virksomheten er helsekontroller hvorav noen også omfatter laboratorieundersøkelser. Omfanget av laboratorieundersøkelser utført i BHT synes å være ukjent. BHT betales av «pasientens» bedrift og denne betalingen inkluderer også laboratorieanalysene. Prøver fra BHT sendes til både offentlige og private laboratorier og ikke nødvendigvis til laboratorium i samme fylke som pasienten bor. Det er tenkelig at man kunne få oversikt over analyser utført for BHT ved forespørsel til landets laboratorier, men usikkert om alle ville ha mulighet eller ønske å levere ut denne informasjonen. En slik undersøkelse ville kunne ha vært interessant, spesielt for å belyse mer fullstendig andelen av befolkningen nordmenn som får utført ulike analyser i et bestemt tidsrom og omfanget av helsekontroller i BHT. Det er imidlertid et for omfattende arbeid for denne oppgaven.

7.3 Pasientbetalt testing

Med pasient betalt testing menes her laboratorieanalyser som direkte betales av pasienten. Dette foregår antageligvis oftest når pasienten er til utredning/behandling hos private behandlere uten refusjonsavtale for den aktuelle aktiviteten. Aktører som Aleris tilbyr f. eks. helsekontroller som inkluderer laboratorieprøver. Et relativt nytt eksempel er Dr. Dropin som tilbyr allmennpraksistjenester og på kort tid har blitt relativt store (56). Vi har i Norge også hatt eksempler på private laboratorier som har som forretningsmodell å tilby laboratorieanalyser direkte til befolkningen, dette synes mer etablert i Sverige (57, 58). Generelt er det lite dokumentasjon for nytteverdien av helseundersøkelser hos friske (59), men det demonstrerer at det kan finnes et udekket behov i befolkningen som det finnes vilje til å betale for. Det har ikke vært anledning å samle inn informasjon om pasientbetalt testing utført i Norge i dette prosjektet.

8. Diskusjon

Samlet kostnad for offentlig finansiert laboratorieaktivitet i primærhelsetjenesten og poliklinikker innenfor medisinsk biokjemi som vist i denne oppgaven utgjorde i 2018 omtrent 3,46 milliarder kroner (inkludert egenandeler). De samlede utgiftene til helsetjenester i Norge i 2018 var 360 milliarder (kilde: ssb.no 17.09.19). Laboratorieutgiftene som er gjennomgått her utgjorde altså rundt 1 % av de totale helseutgiftene. Som beskrevet i kapittel 4 er laboratoriekostnader for inneliggende pasienter i spesialisthelsetjenesten, stjernemerkede analyser på poliklinikker i spesialisthelsetjenesten, pasienter på institusjon med døgnopphold og bedriftshelsetjeneste ikke inkludert i disse tallene. Laboratievirksomhet utenfor fagfeltet medisinsk biokjemi er heller ikke inkludert. I en rapport for 2017 fra bransjeorganisasjonen Medtech Europe er det totale markedet for in vitro diagnostikk (IVD) oppgitt for ulike land i Europa. Norge ligger nest høyest i forbruk med 34,3 euro per innbygger sammenlignet med snittet for EU og EFTA på 19,8 euro (60). IVD marked som prosentandel av totale helseutgifter er imidlertid under gjennomsnittet, 0,5 % i Norge mot snitt 0,7 % i EU/EFTA. Tallene i rapporten inkluderer både reagenser, forbruksvarer og instrumenter, men laboratorienes kostnader til personal og andre utgifter er ikke inkludert.

Kostnaden til laboratorietjenester i primærhelsetjenesten og poliklinikker utført på offentlige laboratorier var kraftig økende fra 2010 til 2017, og sannsynligvis også i årene før dette. Lignende trender er observert i andre land, hvor det også er dokumentert økende antall utførte analyser, ikke bare økte kostnader (10, 61). Årsaken til økningen er ikke kjent, men det er flere muligheter. For det første er andelen av eldre i befolkningen økende og det rimelig å anta at eldre har større behov for laboratorietjenester enn yngre. For det andre er antall tilgjengelige tester økende. Det etableres nye tester relativt ofte, mens gamle tester i mindre grad fases ut (20). For det tredje er det mulig at tilgjengelighet for laboratorieanalyser er bedret ved økende bruk av elektronisk rekvirering med tilgang til hele laboratorienes test repertoar. Enkelte studier indikerer at dette kan medføre økning i antall bestilte analyser (62), utformingen av den elektroniske rekvireringsløsningen er sannsynligvis av stor betydning (63). For det fjerde har det de siste 10 årene blitt kortere liggetid per opphold på sykehus og mer poliklinisk behandling. Man må forvente at dette skaper en økning av laboratorieaktivitet for pasienter som ikke er innlagt. Det ville vært interessant å måle om laboratorieaktivitet for inneliggende pasienter er redusert i samme periode. For det femte er det mulig at legers og pasienter holdninger og forventninger til bestilling av laboratorieanalyser er i endring. Legene opplever et stort trykk på å utrede og behandle pasienter effektivt på kort tid, det er tenkelig at dette kan medføre at man foretrekker å bestille mange analyser tidlig i et forløp istedenfor å utføre diagnostikk mer sekvensielt og se an tiden. Pasientrollen er også endret de siste 10-20 årene med nå mer aktive pasienter som tar mer ansvar for egen diagnostikk og behandling (64). Det virker også å være en økende interesse for testing av friske personer (65). Studier indikerer imidlertid at både pasienter og leger i en del tilfeller overvurderer nytteverdien av laboratorietester (66, 67).

Legeforeningen ga i 2016 ut rapporten «For mye, for lite, eller akkurat passe? Om variasjon, over- og underforbruk i helsetjenesten» (12). Basert på tidligere litteratur beskrives det her at helsetjenesten kan inndeles i 3 typer.

For *Nødvendige helsetjenester* foreligger det en klar effekt og det er liten uenighet om indikasjon. Et eksempel kan være behandling av hjerteinfarkt med trombolyse eller PCI, eller innenfor

laboratoriemedisin rekvirering av troponiner ved mistanke om hjerteinfarkt. Det er vanligvis liten variasjon i bruk av slike tjenester, så lenge tilbudet er tilstrekkelig.

For *preferansesensitive helsetjenester* har pasient og behandler valget mellom flere behandlinger eller diagnostiske undersøkelser som er tilnærmet likeverdige. I den ideelle situasjonen gjør pasienten et informert valg ut fra oppveining av fordeler og ulemper. Forskjeller i tilbud fra behandler eller mangelfull informasjon til pasient kan imidlertid påvirke valget og dermed gi rom for større variasjon i forbruk av helsetjenestene enn for nødvendige helsetjenester, denne variasjonen kan delvis være ønsket og delvis uønsket. Man kan argumentere for at PSA testing som screening for prostatakreft hos asymptotiske menn er et eksempel på en preferansesensitiv helsetjeneste.

Den siste kategorien beskrives som *tilbudssensitive helsetjenester*. I denne kategorien er det i stor grad tilbudet som påvirker etterspørselen. Høy tilgjengelighet gir dermed økt forbruk. Et relevant eksempel er Lysdahl og Borretzens analyse av variasjon i forbruk av radiologiske tjenester mellom fylker i Norge (68). Det ble funnet en sterk sammenheng mellom tilgjengelighet og forbruk av radiologiske tjenester for fylkene. Det er antageligvis mindre variasjon i tilgjengelighet for laboratorier som tilbyr analyser innen medisinsk biokjemi enn for radiologiske tjenester. I denne oppgaven ble det ikke funnet noen sammenheng mellom antall pasientkontakter og laboratorieforbruk eller befolkningstetthet og laboratorieforbruk på fylkesnivå. Selv om tilgangen til laboratoriene kan synes relativt likeverdig kan det imidlertid være forskjell i analyserepertoaret som tilbys og hvordan tilbudet presenteres. Det er tidligere vist at hvordan analyser tilbys ved elektronisk rekvirering og ved bruk av papirrekvisisjon kan ha en betydelig effekt på rekvireringsmønsteret (69-71). I denne oppgaven er det vist en sannsynlig sammenheng mellom tilgjengelighet for analyse av MMA på lokalt laboratorium og antall utførte analyser per innbygger. For øvrig er det ikke innhentet opplysninger om analyserepertoarene og hvordan ulike analyser tilbys fra forskjellige laboratorier i Norge. Det er interessant å bemerke at det synes å være svært liten uønsket variasjon i forbruk mellom bydelene i Oslo der innbyggerne har et relativt homogent laboratorietilbud sammenlignet med variasjonen på fylke- og kommunenivå. Analyse av tilgjengelighet bør imidlertid gjøres på enkeltanalysenivå.

I mange tilfeller kan laboratorieanalyser forstås som både «nødvendige», «preferansesensitive» og «tilbudssensitive». Som et eksempel er HbA1c nødvendig for diagnostikk av diabetes. Om friske personer med risikofaktorer for diabetes ønsker å undersøke seg kan betraktes som preferansesensitivt. I tillegg tilsier erfaring at HbA1c ofte bestilles som en del av utredninger uten at det nødvendigvis er gjort vurdering av diabetesrisiko på forhånd hvis analysen «tilbys» som en del av en analysepakke eller er enkelt tilgjengelig på et rekvisisjonsskjema.

En annen årsak til variasjon kan være faglig uenighet om hvilke analyser som bør utføres ved bestemte indikasjoner. I en del tilfeller finnes det anbefalinger eller retningslinjer for hvordan pasienter bør utredes og følges opp ved hjelp av laboratorieundersøkelser, f. eks i den nasjonale veilederen for endokrinologi eller ved oppslagsverk som uptodate.com eller Best Practice. Noklus prosjektet for å lage nasjonale anbefalte analyser ved ulike kliniske problemstillinger i allmennpraksis kan også nevnes (72). Ettersom det blir gjort svært få intervensjonsstudier der man direkte evaluerer nytteverdien av å bestille en analyse kan man imidlertid argumentere for at det vitenskapelige grunnlaget for å avgjøre hva som bør rekvireres i de fleste tilfeller er svakere enn for mange andre beslutninger innenfor medisinen. Anbefalinger og retningslinjer er ofte basert på konsensus mellom

eksperter. Det er sannsynligvis bedre etterlevelse til retningslinjer som er basert på et kunnskapsgrunnlag med høy kvalitet (73). Det finnes imidlertid noen eksempler der det er gjort intervensjonsstudier for å vurdere effekten av å rekvirere en laboratorieanalyse som for natriuretiske peptider ved kronisk hjertesvikt og antibiotikastyring ved hjelp av prokalsitonin (42, 74). I minst to av intervensjonsstudiene for prokalsitonin har man funnet økt morbiditet eller mortalitet når prokalsitonin benyttes til antibiotikastyring under enkelte betingelser (75, 76). Dette er antageligvis den sterkeste evidensen vi har for at pasienter kan bli skadelidende som følge av at det bestilles en laboratorieanalyse. Pasientskade som skyldes oppfølging av laboratorieresultater er for øvrig også beskrevet i en rekke kasuistikker, men da ofte som konsekvens av feil ved prøvesvaret eller feil tolkning av resultatet. Det pekes også ofte på at resultater fra laboratorieanalyser som det i utgangspunktet ikke var nødvendig å utføre kan medføre såkalte nedstrømseffekter i form av videre diagnostikk og noen ganger også unødvendig behandling (63, 77, 78). Dette fremstår som en logisk og plausibel konsekvens selv om det finnes få studier som dokumenterer fenomenet.

Når de gjelder kostnader representerer altså det totale forbruket som beskrevet i denne oppgaven omtrent 1 % av helseutgiftene i Norge. Funnene gir ikke grunnlag for å si at det rekvireres for mye eller for lite analyser, men både overrekvirering og underrekvirering er godt dokumenterte problemer fra andre land og det er rimelig å anta at det også kan forekomme i Norge (13, 63). Ettersom laboratorieaktivitet er fordelt utover mange ulike analyser med forskjellige indikasjoner som bestilles av flere tusen rekvirenter i ulike systemer er det et komplisert system å påvirke. Hver enkelt avgjørelse om å rekvirere en analyse har en ganske begrenset kostnad, men samlet kan det likevel bli betydelige kostnader. Vi har imidlertid sett at refusjonen for de hyppigst utførte analysene utgjør en svært stor del av refusjonskostnadene slikt at om man målrettet påvirker disse vil det kunne ha en forholdsvis stor betydning.

Det er publisert flere oversiktsartikler som beskriver verktøy for å forbedre rekvirering og om effektiviteten av disse (20, 63, 70, 79). Verktøyene kan inndeles på flere måter, her presenteres inndelingen beskrevet av Cadamuro m.fl. (20), supplert med ytterligere en kategori:

1. Utdanning/informasjon, inkludert revisjon/tilbakemelding og «academic detailing»
2. Diagnostiske algoritmer på laboratoriet
3. «Portvokter» strategi
4. Gjennomgang av analysepakker og design av rekvirerings skjemaer (papirskjema eller elektronisk)
5. Økonomiske insentiver eller opplysning om kostnad ved rekvirering
6. Gjennomgang av analysene som tilbys

Laboratoriene i Norge har lang tradisjon for å skrive nyhetsbrev og andre informasjons saker til sine rekvirenter. På nasjonalt plan bedrives dette også av blant annet av Noklus og norsk selskap for medisinsk biokjemi (NSMB), f. eks. gjennom den nasjonale brukerhåndboken i medisinsk biokjemi. Revisjon/tilbakemelding brukes antageligvis en del i forbindelse med laboratorienes møter med rekvirentene hvor det er vanlig å presentere rekvireringsstatistikk for rekvirentene. Det er imidlertid ofte vanskelig å knytte rekvireringsmønsteret opp mot klinisk informasjon og endepunkter. Academic detailing er målrettet informasjon oftest gitt muntlig i møter mellom noen få personer. Dette kan

være effektivt, men er tidkrevende og antageligvis mest aktuelt for ressurskrevende analyser som bestilles av en liten gruppe rekvirenter. Alle disse tiltakene kan ha noe effekt, spesielt hvis de kombineres med andre tiltak, men effekten kan være forbigående (70, 80-82).

Et eksempel på en diagnostisk algoritme ble diskutert i avsnittet om thyroideaundersøkelser, reflekstesting for utredning av thyroidealidelser med TSH som utgangspunkt. Slike algoritmer kan potensielt både redusere unødvendig analysering og sørge for at alle de nødvendige analysene blir bestilt uten at pasienten behøver å komme til flere blodprøvetakinger og konsultasjoner. Et annet eksempel er utredning av pasienter for leversykdom ved hjelp av et elektronisk rekvireringsskjema med noen få strukturerte felter for klinisk informasjon fra rekvirent kombinert med reflekstesting av laboratorieanalyser avhengig av klinisk informasjon og resultater (83). I Norge er reflekstesting i bruk for en del spesialanalyser, men benyttes antageligvis i mindre grad for storvolumsanalysene. Potensielle hindre for implementering kan være manglende IT løsninger og at det i en del tilfeller er mer arbeidskrevende å håndtere reflekstesting av et mindre antall prøver enn å analysere et større antall prøver første gang prøven passerer gjennom analyseinstrumentet. Med nyere automasjonssystemer hvor prøverørene kan settes tilbake på automasjonsbåndet uten at rørene må hentes ut manuelt bør dette være lettere å implementere.

Med portvokter strategi menes f.eks. å begrense tilgangen til å bestille utvalgte analyser til noen rekvirentgrupper. Dette kan fungere greit på sykehus hvor tilgangen kan styres til bestemte sengeposter og poliklinikker, men er antageligvis mindre aktuelt for rekvirenter i primærhelsetjenesten hvor det ikke er naturlig å differensiere mellom ulike legekantor. Et annet tiltak er å begrense muligheten til for hyppig gjentatt rekvirering. Dette er innført ved en del norske sykehus, men IT løsningene er ikke godt designet (84).

En stor andel av analysene, spesielt på sykehus, bestilles antageligvis ved hjelp av analysepakker. Pakkene har derfor stor betydning for hva som blir bestilt. I mange tilfeller bestemmes innholdet i pakkene ved diskusjon mellom rekvirent og laboratoriet, men det er flere steder også mulig for rekvirent å opprette pakker på egen hånd. Enten for en hel enhet, eller at en individuell lege oppretter en egen pakke. Selv der hvor laboratoriene er med på å bestemme innholdet har de liten mulighet til å følge med på hvordan pakken brukes, altså på hvilke pasienter og hvor ofte den gjentas. For noen kliniske problemstillinger kan man finne forslag til analysepakker i kliniske oppslagsverk som uptodate.com eller eventuelt nasjonale veiledere som endokrinologiveilederen, ofte må imidlertid innholdet bestemmes mer skjønnsmessig. Inntil nylig har det ikke vært noe nasjonalt samarbeid om analysepakker, men Noklus publiserte i 2018 9 pakker med anbefalte analyser for bestemte kliniske problemstillinger i allmennpraksis og flere er under utvikling (72). Det finnes ikke noe liknende samarbeid for analysepakker i spesialisthelsetjenesten.

Det er gjort få studier på hvordan økonomiske insentiver påvirker rekvirering. I Norge vil det i mange tilfeller antageligvis anses som lite relevant fordi hverken rekvirent eller pasient har økonomisk insentiv ved rekvirering ettersom analysene betales av laboratoriet og/eller gjennom refusjon. Takstsystemet for laboratorieanalyser brukes til min kjennskap ikke som insentiv til økt eller redusert bruk av analyser, men er laget med målsetning om å reflektere reelle kostnader. Man kunne tenke seg slik at bruk av takstsystemet, men i realiteten vil det antageligvis være vanskelig for laboratorier å styre bruken av analysene bortsett fra å ta en analyse helt bort fra repertoaret. Laboratorier har imidlertid et økonomisk insentiv til å påvirke rekvirering til fordel for analyser der marginalkostnad er

mindre enn refusjonen. Det vanligste er kanskje at laboratoriene fokuserer på analyser der inntektene er mindre enn marginalkostnaden, som f. eks. for inneliggende pasienter. I allmennpraksis og for avtalespesialister som mottar direkte refusjon for analyser de utfører selv kan det foreligge et økonomisk insentiv for å utføre analyser der refusjon er høyere enn marginalkostnad. En norsk studie av bruk av laboratorieanalyser i allmennpraksis etter omlegging av takstsystemet i 2004 konkluderte med at allmennleger i liten grad var motivert av inntekt når disse kom i konflikt med medisinske retningslinjer (85). Studier som evaluerer effekten av å vise kostnaden for analyser ved rekvirering har gitt blandede resultater (63, 86). Alle studiene er utført i USA som har et vesentlig annerledes finansieringssystem.

Antallet tilgjengelige laboratorieundersøkelser er stadig økende. Først og fremst fordi det utvikles nye biomarkører, men også fordi eldre analyser i mindre grad fjernes fra repertoaret til tross for at nytteverdien i en del tilfeller sannsynligvis er ganske marginal. En interessant konsekvens av det nye IVD regulativet fra EU er at produsentene må dokumentere klinisk nytteverdi for alle analyser de selger når overgangsperioden utløper i 2023 (87). De er foreløpig mye som er uklart om hvordan dette vil foregå, men man kan ikke utelukke at noen analyser med lite dokumenterbar nytteverdi vil forsvinne fra markedet. Ideelt sett bør naturligvis laboratoriene i tett samarbeid med de kliniske miljøene lede denne prosessen.

Gjelsvik m.fl. foreslo i 2005 å opprette et nasjonalt rådgivende organ for laboratoriemedisin tilknyttet de regionale helseforetakene (6). Dette fagrådet (som ikke har blitt opprettet) skulle ha som oppgave (sitat):

«

- a. Utarbeide retningslinjer for hvilke analyser som skal utføres på hvilke problemstillinger.
- b. Bidra til å implementere en evidensbasert bruk av tester innenfor gitte økonomiske rammer.
 - i. Utvikle rekvisisjonsskjemaer som hjelpemiddel til rasjonell laboratoriebruk
 - ii. Foreslå endringer i finansieringssystemet slik at dette underbygger en rasjonell laboratoriebruk
 - iii. Bidra til implementering av nye analyser
- c. Bistå de regionale helseforetakene i beslutninger om hvilke tester skal utføres lokalt, regionalt og nasjonalt

»

Siden 2005 har det blitt opprettet systemer for systematisk vurdering av nye diagnostiske undersøkelser nasjonalt gjennom «Nye metoder» og i de regionale helseforetakene gjennom mini metodevurdering, disse systemene kan delvis bidra til punkt b iii beskrevet over. Det er gjort flere mini metodevurderinger og nasjonale metodevurderinger for laboratorieanalyser innenfor medisinsk biokjemi. Noklus prosjektet for anbefalte analyser ved bestemte kliniske problemstillinger i allmennpraksis kan sees på som en start på for punkt a, det finnes imidlertid ikke noe tilsvarende initiativ for anbefalt utredning og oppfølging i spesialisthelsetjenesten.

En nasjonal koordinering av disse oppgavene kan være en god løsning fordi det i dag jobbes parallelt med mange av oppgavene i ulike helseforetak og private laboratorier. Ved å samle kompetansen i nasjonale arbeidsgrupper vil man potensielt kunne få bedre ressursutnyttelse. Det vil imidlertid medføre et betydelig koordineringsbehov og det kan bli tungt å sørge for at anbefalinger er oppdatert til en hver tid. Et nasjonal rådgivende organ vil dessuten stå ovenfor de samme implementeringsutfordringene som beskrevet ovenfor.

Som tidligere nevnt mangler det god dokumentasjon på mange sentrale spørsmål rundt hvilke analyser som bør utføres ved ulike kliniske problemstillinger. Det kunne være spennende om laboratoriemiljøet i samarbeid med kliniske miljøer kunne samle seg på flere sykehus for å utføre intervensjonsstudier for å vurdere nytteverdi av analyser. Dette kunne f. eks. gjøres ved cluster randomisering, en studiedesign som potensielt er mindre ressurskrevende en individuell randomisering og som har vært brukt til å vurdere nytteverdien av laboratorieanalyser opp mot kliniske endepunkter (88).

Denne oppgaven har flere begrensinger hvorav de viktigste beskrives her. For det første er NLK relativt nytt og takstsystemet helt nytt fra 1. januar 2018 slik at noen av forskjellene beskrevet i variasjon for alle analysene samlet kan skyldes ulik bruk av NLK. For det andre er det bare tilgjengelig data på aggregert nivå i prosjektet, det begrenser mulighetene til å vurdere hvorfor analysene blir bestilt og om det var hensiktsmessig ut fra kliniske bildet. Informasjon om pasientens kliniske tilstand og resultater på laboratorieanalysene ville vært nyttig for noen av problemstillingene. For det tredje er det ikke mulig å analysere årsakssammenheng ut fra de fra observerte assosiasjonene, dette vil kreve en annen studiedesign. For det fjerde mangler det informasjon om analysene er bestilt i primærhelsetjenesten eller spesialisthelsetjenesten, noe som kunne vært interessant for flere av de diskuterte problemstillingene. For det femte er det ikke presentert analyser som ikke refunderes av Helfo, dette er spesielt problematisk for de stjernemerkede analysene hvor tallene i denne oppgaven antageligvis betydelig underestimerer antall analyser. Fra et forskningsmessig perspektiv hadde det vært gunstig om ordningen med stjernemerking avskaffes. Når man ser på utvalget av analyser som er stjernemerket fremstår det også som noe tilfeldig og man kan argumentere for at ville være lettere å ha samme refusjonssystemet for alle analysene. For det sjette er det ikke mulig å fastslå total kostnadene nøyaktig ettersom de private laboratoriene har avtaler inngått etter anbud der refusjonsandelen kan avvike fra 40 %. Det er også sannsynlig at refusjonssatsene for en del av de enkeltanalysene ikke er korrekte i forhold til reell kostnad. Refusjonssatsene er etablert av Helsedirektoratet etter kostnadskartlegging og diskusjon med laboratoriene. Kostnad for å utføre en analyse på ulike laboratorier kan imidlertid variere betydelig og det er dessuten å forvente at noen analyser kan få en takst som ikke helt passer med kostnad når det ble fastsatt takster for flere tusen analyser i et nytt system i løpet av relativt kort tid. Det pågår i 2019 en ny kostnadskartlegging på laboratoriene og det er ventet at takstene vil justeres på bakgrunn av dette.

Denne oppgaven demonstrerer at man etter innføringen av nytt takstsystem nå ved hjelp av refusjonsdata har tilgang på data som bør være av betydelig interesse for laboratoriemiljøet, kliniske miljøer og myndigheter. Dersom det ikke gjøres betydelig endringer i kodeverket foreligger det nå et system som gjør at man med relativt letthet kan følge utviklingen for en stor andel av laboratorieanalysene som utføres. Man kunne tenke seg at refusjonsdata kan gjøres tilgjengelig i en søkbar database tilsvarende reseptregisteret, eller eventuelt brukes som grunnlag for å etablere et helseatlas for laboratoriemedisin slik det er gjort i England (14). Enklere tilgang til å aggregere data

fra alle laboratoriene i Norge kan også brukes til å harmonisere rapporteringsform mellom laboratoriene hvilket ville bidra til å heve kvaliteten på databasen. Det hadde også vært en fordel for datakvaliteten om det ble obligatorisk å beskrive rekvirenttype etter en enhetlig standard i regningene til Helfo.

Noen av funnene presentert for enkeltanalyser eller analysegrupper kan gi grunnlag for videre diskusjon og potensielt studier for å undersøke hvordan analysene blir brukt mer inngående. Det vil også kunne være interessant å studere rekvirering over et noe lengre tidsperspektiv enn 1 år.

Det ble utbetalt refusjon for 1235 ulike analysekoder innenfor medisinsk biokjemi i 2018. I denne oppgaven har det kun vært mulig å se nærmere på 10-20 av disse analysekodene. For interesserte fagpersoner foreligger det altså en mulighet for å studere rekvirering av et stort antall analyser. Det er sannsynligvis rimelig å anta at variasjon i rekvirering er større for analyser som rekvireres i et mindre volum fordi tilgjengelighet for disse er mer ulik. Således er det en mulighet for at mange av analysene også brukes mindre enn ønskelig der det er mindre tilgjengelighet.

Denne oppgaven har belyst omfang og variasjon for bestilling av analyser innenfor medisinsk biokjemi for pasienter i primærhelsetjenesten og poliklinisk på sykehus. Vi har sett at det foreligger forholdsvis stor variasjon mellom rekvirering i ulike fylker, men at mye av variasjonen antageligvis kan forklares med ulik sammensetning av befolkningene. For noen av enkeltanalysene forlegger det større variasjon enn det som er naturlig å forvente ut fra ulike befolkninger. Oppgaven kan ikke gi direkte svar på om det bestilles for mye eller for lite, men den observerte variasjonen kan være et interessant utgangspunkt for videre arbeid.

9. Referanser

1. Forsman RW. Why is the laboratory an afterthought for managed care organizations? *Clinical chemistry*. 1996;42(5):813-6.
2. Hallworth MJ. The '70% claim': what is the evidence base? *Annals of clinical biochemistry*. 2011;48(Pt 6):487-8.
3. Hagen TP, Iversen T, Kittelsen S. Kartlegging av produksjon og kostnader til offentlige og private leverandører av laboratorie og røntgentjenester. Universitetet i Oslo, HELSEØKONOMISK FORSKNINGSPROGRAM. 2005;Skriftserie 2005: 14.
4. Gjelsvik R, Kaarbøe O, Haukland HH, Monsen ALB, Sandberg S. Hvordan kan bruk av laboratorietjenester styres? *Tidsskrift for den Norske Legeforening*. 2008;7.
5. Gjelsvik R, Kaarbøe O, Monsen ALB, Sandberg S. Riktigere bruk av laboratorietjenester – økonomiske aspekter. *Tidsskrift for den Norske Legeforening*. 2008;7.
6. Gjelsvik R, Kaarbøe O, Sandberg S, Haukland HH, Monsen ALB. Riktigere bruk av laboratorietjenester. Notatserie i helseøkonomi. 2005;13/05.
7. Monsen ALB, Gjelsvik R, Kaarbøe O, Haukland HH, Sandberg S. Riktigere bruk av laboratorietjenester – medisinske aspekter. *Tidsskrift for den Norske Legeforening*. 2008;7.
8. Dahl EH, Ellingsen J. Analyse av utviklingen i statens utgifter til medisinske laboratorie- og radiologiundersøkelser – En oppfølgingsanalyse. Arbeids- og velferdsdirektoratet Statistikk og utredning, Pensjon og Ytelser. 2007;Mai 2007.
9. Mindemark M. The Use of Laboratory Analyses in Sweden: Quality and Cost-Effectiveness in Test Utilization. Thesis. 2010.
10. Mindemark M, Larsson A. Longitudinal trends in laboratory test utilization at a large tertiary care university hospital in Sweden. *Ups J Med Sci*. 2011;116(1):34-8.
11. Mindemark M, Wernroth L, Larsson A. Costly regional variations in primary health care test utilization in Sweden. *Scandinavian journal of clinical and laboratory investigation*. 2010;70(3):164-70.
12. Sollien K, Brelin P, Hagen C, Drogset JO, Frantzen JO, S.H. H, et al. For mye, for lite eller akkurat passe? Om variasjon, over- og underforbruk i helsetjenesten. www.legeforeningen.no. 2016(06.12.16).
13. Zhi M, Ding EL, Theisen-Toupal J, Whelan J, Arnaout R. The landscape of inappropriate laboratory testing: a 15-year meta-analysis. *PloS one*. 2013;8(11):e78962.
14. Public Health England. The NHS Atlas of Variation in Diagnostic Services. www.rightcare.nhs.uk. 2013.
15. Colla CH, Morden NE, Sequist TD, Schpero WL, Rosenthal MB. Choosing wisely: prevalence and correlates of low-value health care services in the United States. *Journal of general internal medicine*. 2015;30(2):221-8.
16. Joint Committee on Nomenclature P, Units of the I, Iupac, Pontet F, Magdal Petersen U, Fuentes-Arderiu X, et al. Clinical laboratory sciences data transmission: the NPU coding system. *Studies in health technology and informatics*. 2009;150:265-9.
17. Helsedirektoratet. Norsk laboratoriekodeverk- Veileder (IS-2186). Helsedirektoratet. 2015;6.
18. Katz MH. *Multivariable analysis - A practical guide for clinicians*. Cambridge University Press. 2006;Second edition.
19. Strand BH. Sosiale helseforskjeller i Norge Folkehelse rapporten, FGI. 2018(14.05.18).
20. Cadamuro J, Ibarz M, Cornes M, Nybo M, Haschke-Becher E, von Meyer A, et al. Managing inappropriate utilization of laboratory resources. *Diagnosis (Berl)*. 2018.
21. Helsedirektoratet. Diabetes - Nasjonal faglig retningslinje. 2018(09.12.18).
22. Helsedirektoratet. Svangerskapsdiabetes - Nasjonal faglig retningslinje. 2018(25.06.18).
23. Folkehelseinstituttet. Diabetes i Norge. 2014.
24. McCulloch DK, Hayward RA. Screening for type 2 diabetes mellitus. *Uptodatecom*. 2019(11.02.19).
25. National Health Service . NHS health check. www.healthcheck.nhs.uk. (Besøkt 16.09.19).

26. Lindberg M, Hov GG, Hardang I, Monsen ALB. Nasjonal brukerhåndbok i medisinsk biokjemi. 2019.
27. Lin DC, Straseski JA, Schmidt RL, Various T. Multi-Center Benchmark Study Reveals Significant Variation in Thyroid Testing in United States. *Thyroid*. 2017.
28. Garmendia Madariaga A, Santos Palacios S, Guillen-Grima F, Galofre JC. The incidence and prevalence of thyroid dysfunction in Europe: a meta-analysis. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2014;99(3):923-31.
29. Asvold BO, Vatten LJ, Bjoro T. Changes in the prevalence of hypothyroidism: the HUNT Study in Norway. *Eur J Endocrinol*. 2013;169(5):613-20.
30. Malaty W. Primary hypothyroidism. *BMJ Best practice*. 2018(23.06.19).
31. Den Norske legeforening. Gjør kloke valg anbefalinger Norsk selskap for medisinsk biokjemi. 2017.
32. Salinas M, Lopez-Garrigos M, Pomares FJ, Flores E, Uris J, Leiva-Salinas C, et al. Request of thyroid function tests from Primary Care in Spain. *Endocrinol nutr*. 2016;63(1):19-26.
33. Henze M, Brown SJ, Hadlow NC, Walsh JP. Rationalizing Thyroid Function Testing: Which TSH Cutoffs Are Optimal for Testing Free T4? *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2017;102(11):4235-41.
34. Schedvin G, Omran A. [Appropriate implementation of automated reflex testing]. *Lakartidningen*. 2019;116.
35. Livingston M, Twomey PJ, Basu A, Smellie S, Kane JW, Heald A. Should Free Thyroxine Go Back into the Routine Thyroid Profile? *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2015;123(10):594-7.
36. Wardle CA, Fraser WD, Squire CR. Pitfalls in the use of thyrotropin concentration as a first-line thyroid-function test. *Lancet*. 2001;357(9261):1013-4.
37. Nyquist E, Hager HB, Iversen PO, Haffner J. Utredning og behandling av vitamin B12-mangel hos voksne. 2018.
38. Green R, Allen LH, Bjorke-Monsen AL, Brito A, Gueant JL, Miller JW, et al. Vitamin B12 deficiency. *Nat Rev Dis Primers*. 2017;3:17040.
39. Fairfield KM. Clinical manifestations and diagnosis of vitamin B12 and folate deficiency. *Uptodatecom*. 2019(Lest 12.09.19).
40. Ohrvik V, Lemming EW, Nansen C, Becker W, Ridefelt P, Lindroos AK. Dietary intake and biomarker status of folate in Swedish adults. *Eur J Nutr*. 2018;57(2):451-62.
41. Colucci WS, Chen HH. Natriuretic peptide measurement in heart failure. *Uptodatecom*. 2019(01.08.19).
42. Porapakham P, Porapakham P, Zimet H, Billah B, Krum H. B-type natriuretic peptide-guided heart failure therapy: A meta-analysis. *Archives of internal medicine*. 2010;170(6):507-14.
43. Yusuf SW. Chronic congestive heart failure. *BMJ Best practice*. 2019(08.01.19).
44. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *European heart journal*. 2016;37(27):2129-200.
45. Gruntvig M, Eriksen-Volnes T, Slind EK, Lægran M, Westheim AS, Ørn S, et al. Årsrapport 2017 Norsk Hjertesvikregister. 2018(01.10.18).
46. Brustad M, Madar A, Meyer H, Holvik K. Vitamin D i Norge: Behov for tiltak for å sikre god vitamin D-status? *Helsedirektoratet*. 2018(IS-2772).
47. Bakke Å, Tazmini K, Lima K. Vitamin d-mangel. *Nasjonal Veileder i Endokrinologi*. 2018(14.08.18).
48. Brustad M, Meyer HE. Vitamin D – hvor mye er nok, og er mer bedre for helsen? *Tidsskrift for den Norske Legeforening*. 2014;7(08.04.14).
49. Sandset PM, Ghanima W, Dalbak LG, A.H. A, Eritsland J, Johansen PW, et al. Informasjon om de nye perorale antikoagulasjonsmidlene dabigatran, rivaroksaban og apiksaban - Nasjonal rådgivende spesialistgruppe innen antikoagulasjon. *Helsedirektoratet*. 2013(IS-2050).

50. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, Hoffman EB, Deenadayalu N, Ezekowitz MD, et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet*. 2014;383(9921):955-62.
51. Amin A, Bruno A, Trocio J, Lin J, Lingohr-Smith M. Comparison of differences in medical costs when new oral anticoagulants are used for the treatment of patients with non-valvular atrial fibrillation and venous thromboembolism vs warfarin or placebo in the US. *J Med Econ*. 2015;18(6):399-409.
52. Statens legemiddelverk. DOAK er ikke anbefalt hos pasienter med antifosfolipidsyndrom. Nettsiden til Statens legemiddelverk, besøkt 240619. 2019(20.05.19).
53. Manning WJ, Singer DE, Lip GYH. Atrial fibrillation: Anticoagulant therapy to prevent thromboembolism. www.uptodate.com, besøkt 210619. 2018(Oppdatert mai 2019).
54. Molander P, Eriksen HR, Grasdal AL, Jensen J. Hva bør skje med BHT? – En fremtidsrettet bedriftshelsetjeneste med fokus på kjerneoppgaver. Rapport fra en uavhengig ekspertgruppe. regjeringen.no. 2018(25.05.18).
55. Sæther EM. Samfunnsnyttan av bedriftshelsetjenesten - Utredning for Arbeids- og Sosialdepartementet (ASD). Oslo economic forum. 2018(27.05.18).
56. Hotvedt M. Gründerlegen (intervju). *Tidsskrift for den Norske Legeforening*. 2019;12(09.09.19).
57. Sandström S. Läkarförbund: Blodtester kan öka ohälsan. *dagens arena*. 2017(29.05.17).
58. Simonsson P, Tjernberg I. Egenordinerad provtagnings kan ge laboratoriemedicinen ny roll. *Lakartidningen*. 2019(116).
59. Krogsgaard LT, Jorgensen KJ, Gotsche PC. General health checks in adults for reducing morbidity and mortality from disease. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2019;1:CD009009.
60. Europe M. European IVD Market Statistics REPORT 2017. 2017.
61. O'Sullivan JW, Stevens S, Hobbs FDR, Salisbury C, Little P, Goldacre B, et al. Temporal trends in use of tests in UK primary care, 2000-15: retrospective analysis of 250 million tests. *Bmj*. 2018;363:k4666.
62. Hakim I, Hathi S, Nair A, Narula T, Bhattacharya J. Electronic health records and the frequency of diagnostic test orders. *Am J Manag Care*. 2017;23(1):e16-e23.
63. Freedman DB. Towards Better Test Utilization - Strategies to Improve Physician Ordering and Their Impact on Patient Outcomes. *EJIFCC*. 2015;26(1):15-30.
64. Riggare S. E-patients hold key to the future of healthcare. *Bmj*. 2018;360:k846.
65. Fiala C, Taher J, Diamandis EP. Benefits and harms of wellness initiatives. *Clinical chemistry and laboratory medicine : CCLM / FESCC*. 2019;57(10):1494-500.
66. Hoffmann TC, Del Mar C. Patients' expectations of the benefits and harms of treatments, screening, and tests: a systematic review. *JAMA internal medicine*. 2015;175(2):274-86.
67. Hoffmann TC, Del Mar C. Clinicians' Expectations of the Benefits and Harms of Treatments, Screening, and Tests: A Systematic Review. *JAMA internal medicine*. 2017;177(3):407-19.
68. Lysdahl KB, Borretzen I. Geographical variation in radiological services: a nationwide survey. *BMC Health Serv Res*. 2007;7:21.
69. Krasowski MD, Chudzik D, Dolezal A, Steussy B, Gailey MP, Koch B, et al. Promoting improved utilization of laboratory testing through changes in an electronic medical record: experience at an academic medical center. *BMC Med Inform Decis Mak*. 2015;15:11.
70. Kobewka DM, Ronksley PE, McKay JA, Forster AJ, van Walraven C. Influence of educational, audit and feedback, system based, and incentive and penalty interventions to reduce laboratory test utilization: a systematic review. *Clinical chemistry and laboratory medicine : CCLM / FESCC*. 2015;53(2):157-83.
71. Løhne K, Hagve TA. Er overrekvirering av laboratorieanalyser et reelt problem? *Klinisk biokjemi i Norden*. 2016;28.
72. Tollånes MC. Anbefalte analyser ved ni kliniske problemstillinger. Noklus hjemmeside (www.noklus.no), besøkt 270918. 2018(28.11.18).

73. O'Sullivan JW, Albasri A, Koshiaris C, Aronson JK, Heneghan C, Perera R. Diagnostic test guidelines based on high-quality evidence had greater rates of adherence: a meta-epidemiological study. *J Clin Epidemiol.* 2018;103:40-50.
74. Pepper DJ, Sun J, Rhee C, Welsh J, Powers JH, 3rd, Danner RL, et al. Procalcitonin-Guided Antibiotic Discontinuation and Mortality in Critically Ill Adults: A Systematic Review and Meta-analysis. *Chest.* 2019;155(6):1109-18.
75. Daubin C, Valette X, Thiolliere F, Mira JP, Hazera P, Annane D, et al. Procalcitonin algorithm to guide initial antibiotic therapy in acute exacerbations of COPD admitted to the ICU: a randomized multicenter study. *Intensive care medicine.* 2018;44(4):428-37.
76. Jensen JU, Hein L, Lundgren B, Bestle MH, Mohr TT, Andersen MH, et al. Procalcitonin-guided interventions against infections to increase early appropriate antibiotics and improve survival in the intensive care unit: a randomized trial. *Critical care medicine.* 2011;39(9):2048-58.
77. Deyo RA. Cascade effects of medical technology. *Annu Rev Public Health.* 2002;23:23-44.
78. Sah S, Elias P, Ariely D. Investigation momentum: the relentless pursuit to resolve uncertainty. *JAMA internal medicine.* 2013;173(10):932-3.
79. Baird G. The laboratory test utilization management toolbox. *Biochemia medica.* 2014;24(2):223-34.
80. Forsetlund L, Bjorndal A, Rashidian A, Jamtvedt G, O'Brien MA, Wolf F, et al. Continuing education meetings and workshops: effects on professional practice and health care outcomes. *The Cochrane database of systematic reviews.* 2009(2):CD003030.
81. Ivers N, Jamtvedt G, Flottorp S, Young JM, Odgaard-Jensen J, French SD, et al. Audit and feedback: effects on professional practice and healthcare outcomes. *The Cochrane database of systematic reviews.* 2012(6):CD000259.
82. O'Brien MA, Rogers S, Jamtvedt G, Oxman AD, Odgaard-Jensen J, Kristoffersen DT, et al. Educational outreach visits: effects on professional practice and health care outcomes. *The Cochrane database of systematic reviews.* 2007(4):CD000409.
83. Dillon JF, Miller MH, Robinson EM, Hapca A, Rezaiehemami M, Weatherburn C, et al. Intelligent liver function testing (iLFT): A trial of automated diagnosis and staging of liver disease in primary care. *J Hepatol.* 2019.
84. Nguyen MD. Pop up-varsling for å begrense unødvendig hyppig gjentatt laboratorietesting. Prosjektoppgave medisinstudiet Oslo universitetssykehus. 2019.
85. Munkerud SF. Decision-making in general practice: the effect of financial incentives on the use of laboratory analyses. *Eur J Health Econ.* 2012;13(2):169-80.
86. Sedrak MS, Myers JS, Small DS, Nachamkin I, Ziembra JB, Murray D, et al. Effect of a Price Transparency Intervention in the Electronic Health Record on Clinician Ordering of Inpatient Laboratory Tests: The PRICE Randomized Clinical Trial. *JAMA internal medicine.* 2017;177(7):939-45.
87. EU. REGULATION (EU) 2017/746 OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL on in vitro diagnostic medical devices and repealing Directive 98/79/EC and Commission Decision 2010/227/EU. *Official Journal of the European Union.* 2017(05.05.17).
88. Schultz M, Rasmussen LJH, Andersen MH, Stefansson JS, Falkentoft AC, Alstrup M, et al. Use of the prognostic biomarker suPAR in the emergency department improves risk stratification but has no effect on mortality: a cluster-randomized clinical trial (TRIAGE III). *Scand J Trauma Resusc Emerg Med.* 2018;26(1):69.

10. Appendiks

BEHANDLER_ETTERNAVN	FYLKE	NAVN	TKNR	KOMMUNE_NAVN	HENVIST_FRA	TAKST_KODE	NORSK_BRUKSNAVN	REFUSJONSKATEGORI	ANTALL_REGNINGER	TOTALT_ANTALL_TAKSTER	SUM_UTBETALT_REFUSJON	UNIKE_PASIENTER
Akershus Universitetssykehus Hf	2 Akershus	213_Ski	2 NOR05172	B-Hemoglobin	MB3	3672	32717,52	2492				
Akershus Universitetssykehus Hf	2 Akershus	214_Ås	2 NOR05172	B-Hemoglobin	MB3	1967	17525,97	1518				
Akershus Universitetssykehus Hf	2 Akershus	215_Frogn	2 NOR05172	B-Hemoglobin	MB3	241	2147,31	187				
Akershus Universitetssykehus Hf	2 Akershus	216_Nesodden	2 NOR05172	B-Hemoglobin	MB3	156	1389,96	120				

Tabell 1: Struktur for datauttrekk levert fra helsedirektoratet. Behandler_Etternavn=Utførende laboratorium, Fylke=Fylkestilhørighet for laboratoriene, fylkesnummer, Navn= Fylkestilhørighet for laboratoriene, fylkesnavn, TKNR=Kommunennummer/Bydelsnummer for pasientens bosteds kommune/bydel, Kommune_Navn: Navn på pasientens bostedskommune/bydel, Henvist_fra: Type rekvirent, dette var mangelfullt og ikke konsistent utfyllt (ikke benyttet), Takst_kode: NLK kode for analysen, Refusjonskategori: Refusjonskategori, Antall_regninger: Antall regninger for den aktuelle analysen utført av det aktuelle laboratoriet for pasient i den aktuelle bostedskommune/bydel, Total_Antall_Takster: Antall takster for den aktuelle analysen utført av det aktuelle laboratoriet for pasient i den aktuelle bostedskommune/bydel, i nærmest alle tilfeller er det en takst per regning for hver analyse, Sum_Utbetalt_refusjon: Sum av utbetalt refusjon for den aktuelle analysen utført av det aktuelle laboratoriet for pasient i den aktuelle bostedskommune/bydel, Unike_pasienter: Antall personer som har fått utført den aktuelle analysen, av det aktuelle laboratoriet for pasient i den aktuelle bostedskommune/bydel. NB! Unike pasienter kan ikke summeres over flere rader ettersom en pasient i en bestemt kommune som har fått målt en angitt analyse kan ha fått målt samme analyse på flere laboratorier.

Nummer	Analyse	Antall analyser	Refusjon
1	P-TSH	2 734 318	52 183 325
2	P-Vit B12, total (Kobalamin)	2 180 523	46 404 126
3	P-T4, fritt	2 437 285	38 084 221
4	P-Vit. B9 (Folsyre)	1 644 685	35 083 135
5	P-NT-proBNP	283 114	34 939 972
6	B-Differensialtelling, maskinell	1 065 752	34 170 256
7	P-Vit D total (25-(OH)-kolekalsiferol)+ 25-(OH)-ergokalsiferol)	1 444 116	30 600 612
8	B-HbA1c	1 432 936	30 575 825
9	P-Ferritin	2 632 906	30 490 667
10	P-Kreatinin	3 239 926	26 994 842
11	B-Hemoglobin	2 950 272	25 793 193
12	P-Vit D3 (25-(OH)-kolekalsiferol)	1 173 656	24 748 600
13	B-Differensialtelling	529 927	23 148 609
14	P-MMA (Metylmalonsyre)	302 236	22 824 702
15	P-Vit D2 (25-(OH)-ergokalsiferol)	1 080 759	22 733 661
16	B-Leukocytter	2 448 435	21 430 687
17	P-Homocystein	326 314	17 285 862
18	B-Trombocytter	1 834 022	16 091 518
19	P-CRP	1 788 614	15 805 853
20	P-Proteinelektroforese	127 532	15 675 287
21	P-HDL-Kolesterol	1 777 175	15 542 976
22	P-LDL-Kolesterol	1 751 286	15 307 750
23	P-ALAT	2 710 783	12 819 807
24	DNA-LCT (Laktoseintoleranse)	60 098	12 131 379
25	P-Kolesterol	1 769 214	11 281 630
26	F-Kalprotektin	143 585	10 823 719
27	P-T3, fritt	648 781	10 111 661
28	P-PSA	599 424	9 355 915
29	Ery-MCV	1 034 246	9 041 466
30	P-GT	1 811 405	8 573 458
31	B-Erytrocytter	939 131	8 268 591
32	P-Albumin	914 722	8 018 243
33	P-Transferrin	357 588	7 737 040
34	P-ALP	1 630 713	7 735 673
35	S-Kalium	1 631 967	7 664 046
36	P-Jern	1 135 692	7 192 380
37	P-Vit D (Calcifediol+ergocalciferol)	110 395	5 935 282
38	P-Kalsium	1 192 111	5 630 440
39	S-Natrium	1 204 473	5 615 587
40	P-ASAT	1 181 766	5 555 228
41	P-Natrium	1 093 607	5 266 379
42	P-PTH	158 329	5 140 369
43	P-Kalium	785 325	5 105 932
44	P-Triglyserid	755 780	4 878 184
45	P-TIBC	915 193	4 264 461
46	P-Urat	806 452	3 799 196
47	P-LH	156 142	3 318 273
48	P-Antimüllerhormon	15 202	3 201 845
49	P-IgA	198 731	3 129 607
50	P-Inflksimab	19 020	3 102 498

Nummer	Analyse	Antall analyser	Refusjon
51	P-CEA	143 997	3 079 226
52	P-Bilirubin	644 159	3 040 418
53	P-FSH	159 976	2 988 465
54	P-Testosteron	139 607	2 963 642
55	B-Retikulocytt	159 622	2 927 801
56	P-IgG	171 742	2 703 181
57	P-Seksualhormonbindende globulin (SHBG)	125 889	2 669 816
58	Transferrin(P)-CDT	36 138	2 669 203
59	P-Kalsium, fritt (pH 7,4)	167 056	2 657 861
60	P-Østradiol	123 809	2 632 541
61	P-TRAS (IS 90/672)	45 325	2 445 345
62	P-D-dimer	45 152	2 440 235
63	P-Immuntyping	5 136	2 438 746
64	P-Kortisol	44 846	2 407 150
65	P-Karbamid	502 911	2 375 417
66	P-Magnesium	503 765	2 367 368
67	P-IgM	148 504	2 333 483
68	F-Elastase-1	7 247	2 322 812
69	U-pH	194 890	2 262 194
70	P-CK	469 798	2 222 173
71	P-Glukose	456 295	2 154 794
72	P-LD	448 921	2 124 928
73	DNA-Alfa-Thalassemi-genotype	4 399	2 071 177
74	U-Kreatinin	226 561	1 959 794
75	P-Prolaktin	91 606	1 951 978
76	P-Transferrinreseptor	59 191	1 945 016
77	P-CA125	90 392	1 932 946
78	S-Fosfat	217 351	1 886 141
79	P-Triglyserid, fastende	297 888	1 860 209
80	P-Troponin T (hs-cTnT)	55 998	1 840 094
81	P-Amylase, pankreastype	201 902	1 756 568
82	U-7-aminonitrazepam (7-AN)	53 145	1 746 345
83	U-7-aminoflunitrazepam (7-AF)	53 139	1 746 148
84	P-Vit A (Retinoler)	32 628	1 690 475
85	Hb-Hemoglobintype	3 491	1 628 067
86	DNA-MCM6-gen (Laktasepersistens)	12 849	1 609 723
87	S-Glukose	174 560	1 555 330
88	P-Kalsium, fritt	70 746	1 534 481
89	B-RetHb	99 260	1 527 824
90	P-Sink	28 855	1 506 217
91	P-Disialotransferrin	6 598	1 389 671
92	P-Cystatin C	64 407	1 372 650
93	P-Glukose, fastende	160 502	1 332 737
94	P-Klorid	277 025	1 301 514
95	P-BNP	16 877	1 301 217
96	P-Androstendion	7 803	1 289 392
97	P-Vit E (Tokoferol (alfa))	24 894	1 283 169
98	P-Aminosyrer	1 097	1 257 392
99	U-Mikroskopi	16 233	1 251 564
100	P-Vit D3 (1,25-(OH) ₂ -Kalsitriol)	5 894	1 241 394

Nummer	Analyse	Antall analyser	Refusjon
101	P-Progesteron	57 610	1 218 413
102	U-Erytrocytter	28 478	1 188 664
103	P-Lupus antikoagulant dRVVT screen ratio/dRVVT confirm ratio	5 489	1 156 093
104	U-7-aminoklonazepam (7-AK)	53 166	1 153 171
105	P-Lupus antikoagulant SCT screen ratio/confirm ratio	5 470	1 152 091
106	P-Kortisol kl 08	19 967	1 065 512
107	P-hCG+ betakjeder	68 369	1 058 375
108	S-Protein, total	114 459	983 192
109	P-Amylase, total	206 607	979 325
110	P-Kromogranin A	7 745	970 294
111	Nyre-eGFR CKD-EPI Kreatinin	2 075 714	965 528
112	P-Metanefrin	7 701	964 781
113	P-Normetanefrin	7 701	964 781
114	U-Purin+Pyrimidin	834	955 939
115	P-Vit K1 (Fyllokinon)	17 963	919 167
116	P-Vit B12 (Transkobalamin, aktivt)	41 646	903 302
117	P-Kappa-kjeder (frie)	27 262	892 477
118	P-Lambda-kjeder (frie)	27 178	889 716
119	U-Leukocytter	110 025	888 261
120	P-C-Peptid	25 017	878 070
121	P-Lupus-antikoagulant	4 167	877 654
122	DNA-F5(Leidenmutasjonen, Arg506Gln)	6 897	864 056
123	P-Selen	16 576	855 243
124	DNA-EGFR	369	845 910
125	P-hCG	38 743	838 229
126	Sæd-Spermier, konsentrasjon	10 780	831 138
127	P-CDT	7 581	824 706
128	B-Eosinofile granulocytter	1 747 362	823 929
129	B-SR	51 921	816 834
130	B-Lymfocytter	1 709 380	806 022
131	DNA-F2(20210G>A)	6 388	800 289
132	B-Monocytter	1 693 314	798 310
133	F-Blod	38 150	789 656
134	U-Pregabalin	36 272	786 740
135	P-Vit B6 (Pyridoksal 5-fosfat)	6 246	782 499
136	B-Basofile granulocytter	1 657 691	781 207
137	P-Haptoglobin	49 595	779 469
138	P-AFP	23 065	757 916
139	P-Von Willebrand-Faktor Aktivitet	1 571	756 719
140	P-Heparin, lavmolekylært (IS 01/608)	6 032	755 689
141	P-Protein S fritt antigen	5 909	740 280
142	Pt-Glukosebelastning	13 880	738 657
143	Sæd-Spermier, antall	9 379	723 121
144	P-IGF1	12 771	690 400
145	DNA-B-RAF	300	687 732
146	P-Protein C aktivitet	7 137	682 661
147	B-Vit. B1 (Tiamin)	5 440	681 523
148	Nyre-eGFR	1 372 225	657 709
149	P-APTT	30 215	655 363
150	Nyre-mGFR Joheksol	1 343	646 896

Nummer	Analyse	Antall analyser	Refusjon
151	P-Lipase	73 790	638 060
152	P-Fosfat (uorg)	97 695	635 273
153	P-Hydroksyprogesteron	5 003	626 776
154	P-Prokalsitonin	2 938	618 802
155	P-Lipoprotein a	48 669	617 696
156	P-Aldosteron	11 250	608 175
157	P-Prokollagen I (PINP)	11 181	604 380
158	P-Alkalisk fosfatase	7 790	600 609
159	P-Renin	9 345	584 245
160	P-Alfa1-antitrypsin	18 083	582 574
161	P-Koagulasjon Quicktid	7 553	582 336
162	P-INR	66 081	581 098
163	B-Nøytrofile granulocytter	1 231 964	576 858
164	P(vB)-pH	26 186	567 974
165	P-Dehydroepiandrosteron (DHEA)	2 559	538 977
166	DNA-HFE (Cys282Tyr)	5 322	534 896
167	Ery-MCH	1 137 323	534 223
168	U-Proteinelektroforese	4 180	521 413
169	P-Lupus antikoagulant dRVVT screen ratio	5 624	516 127
170	P-beta-hCG, fritt	4 119	516 028
171	P-PAPP-A	4 119	516 028
172	P-Lupus antikoagulant dRVVT confirm ratio	5 622	516 001
173	DNA-HFE (His63Asp)	5 164	511 857
174	P-M-Komponent	9 276	510 680
175	P-ACTH	15 291	502 462
176	P(vB)-Base Excess	21 807	472 994
177	U-Sylindre	6 075	468 382
178	P-Apolipoprotein B	30 314	463 597
179	U-Nitritt	95 998	460 326
180	U-Albumin stiks	21 218	460 218
181	U-Organiske syrer, kvalitativt	953	459 041
182	DNA-KRAS	200	458 488
183	Spz-spermier, hurtige	5 900	454 890
184	P-Apolipoprotein A1	29 762	454 814
185	P-T3 reverse	3 570	447 250
186	P-CA19-9	13 362	439 075
187	P(vB)-Laktat	7 985	431 669
188	P-Kobber	8 315	430 623
189	P-Acylkarnitiner	374	428 683
190	P-Kolesterol/HDL-kolesterol	88 151	424 888
191	Spz-spermier, bevegelighet	6 025	422 003
192	B-EVF	873 440	413 974
193	P(aB)-pH	19 081	413 867
194	P-Transferrinmetning	881 554	405 921
195	U-Protein stiks	84 361	404 235
196	P-Veksthormon	11 877	390 278
197	P-Koagulasjonsfaktor VIII aktivitet (klott)	1 826	383 962
198	P-CTX-I (Kollagen I)	11 542	379 270
199	U-Blod	76 092	366 763
200	Spz-spermier, ubevegelige	4 691	361 676

Nummer	Analyse	Antall analyser	Refusjon
201	U-Albumin	30 995	358 892
202	P-Fibrinogen	16 388	355 456
203	P(aB)-Laktat	6 426	347 390
204	Spz-spermier, langsomme	4 505	347 336
205	U-Hydroksymidazolam	15 881	344 459
206	Sp-Leukocytter	4 423	341 013
207	Spz-Spermier (hurtige)	4 378	337 544
208	P-Von Willebrand-Faktor ag	1 590	334 886
209	P-PTH (Paratyryn + fragmenter)	9 995	328 436
210	P-Humant epididymis-protein 4	9 934	326 431
211	P-PSA, fritt	9 911	325 675
212	P-Protein	36 145	319 286
213	P-Alkalisk fosfatase (IFCC 2011)	65 956	317 908
214	P-C-Peptid, fastende	20 681	316 529
215	U-Hyaline sylindre	5 825	314 900
216	U-Aminosyrer/kreatinin	272	311 769
217	P-Koagulasjonsfaktor VIII INH	272	311 769
218	Spz-spermier, ikke progressive	4 037	311 253
219	P-IgG4	5 750	310 845
220	P-Troponin I	15 280	310 348
221	U-Vokssylindre	3 974	306 395
222	Bm-Utstryk	2 422	303 428
223	P-DHEAS	9 206	302 509
224	P-Deoksykortisol	1 428	300 765
225	P-Osmolalitet	9 602	297 089
226	P-ADH	610	293 825
227	DNA-NRAS	125	286 555
228	P-IgG1	5 287	285 815
229	P-IgG2	5 267	284 734
230	P-IgG3	5 267	284 734
231	Sæd-Runde celler	5 202	281 220
232	Spz-Spermier (levende)	3 627	279 642
233	Us-Kreatinin	12 727	275 709
234	DNA-CASR	60	275 093
235	P-Kalsium albkorr.	579 534	272 379
236	P-Mikro-CRP	31 482	270 090
237	P-M-komponent (immunfiksering)	1 268	267 066
238	P-Glukose 120 min	30 516	266 716
239	DNA-HBB	228	261 336
240	U-Kortisol	1 986	260 166
241	Us-Mikroskopi	3 334	257 051
242	Nyre-mGFR Joheksol (absolutt)	532	256 254
243	P-Koagulasjonsfaktor IX aktivitet (klott)	1 215	255 903
244	P-Inflksimab-antistoff	2 039	255 446
245	P-APTT (fosfolipid as uavhengig)	7 742	254 402
246	DNA-HFE (Hemokromatose)	4 524	254 060
247	P-Prokollagen III (PIIINP)	1 999	250 435
248	P-Osteokalsin	4 551	246 027
249	P-Koagulasjonsfaktor VIII aktivitet (kromogen)	1 158	243 898
250	B-CD4/CD8 (T-celler)	4 501	243 324

Nummer	Analyse	Antall analyser	Refusjon
251	B-(vB)-Laktat	3 152	243 019
252	P-IGF-bindeprotein 3	3 949	242 721
253	U-Oksalsyre	211	241 850
254	P-PSA-fri fraksjon	7 178	235 869
255	Konkr-Stein (liste)	1 106	232 946
256	Spz-Spermier (ubevegelige)	3 007	231 840
257	Spz-Spermier (langsomme)	3 005	231 686
258	Spz-Spermier (ikke progressive)	2 996	230 992
259	P-Dihydrotestosteron	1 084	228 312
260	P(aB)-pCO2	19 926	223 810
261	P-Kortikosteroidbindende globulin (CBG)	1 051	221 362
262	P(aB)-Bikarbonat, aktuell	13 114	208 644
263	P(aB)-Glukose	1 650	206 712
264	U-M-komponent (immunfiksering)	980	206 408
265	DNA-MEN1	45	206 320
266	P-Beta2-Mikroglobulin	6 246	205 244
267	B-Fenylalanin	3 721	201 157
268	B-Kvikksølv (Hg)	3 861	197 862
269	P-Insulin	5 328	197 213
270	P-Tyreoglobulin	5 892	193 611
271	Spz-Spermier(morfologisk normale)	1 542	193 182
272	P-Etanercept	908	191 243
273	P-ACTH, morgen	5 763	189 372
274	P(kB)-pH	8 713	188 985
275	P-Muc1	5 705	187 466
276	U-Jod	3 387	183 101
277	P-Tiamin	1 432	179 401
278	Spytt-Kortisol, kveld	3 286	177 641
279	P(vB)-pCO2	19 807	176 480
280	P(vB)-Bikarbonat, aktuell	26 952	175 458
281	Ery-MCHC	365 073	174 995
282	P-Hydroksypregnenolon	827	174 183
283	P(kB)-pO2	2 218	171 008
284	P-Insulin antistoff	2 203	169 851
285	B-Retikulocytter med høy antallfraksjon RNA	7 624	165 365
286	Ecv-Base Excess	10 376	165 082
287	B-Tyrosin	3 057	165 047
288	P-Vit D (1,25-(OH)2-Kalcitriol)	829	164 674
289	Spz-spermier, levende	2 054	158 363
290	P(aB)-pO2	9 841	156 570
291	P-Antitrombin aktivitet (FXa-basert reagens)	2 841	153 584
292	P-Karnitin	710	149 540
293	Spytt-Kortisol	2 759	149 152
294	P-Karnitin, fritt	708	149 119
295	P-T3	6 765	146 733
296	P-Insulin (fPt)	6 891	146 693
297	P-Kalsitonin	1 899	146 413
298	P-Ceruloplasmin	1 893	145 950
299	P-NSE	4 150	136 369
300	B-Bly	2 634	135 686

Tabell 2: De 300 analysene innen medisinsk biokjemi med høyest total refusjon i Norge i 2018, sortert etter total refusjon.