

**Implementering av fremre neseprøve ved testing av
COVID-19 på Drammen teststasjon –
et kvalitetsforbedringsprosjekt**



Hamida Achour, Marie Bechensteen Bjørnerud, Åslaug Dahl, Helene Laastad, Anna Grasdal
Lunde, Nguyen Nguyen

UNIVERSITETET I OSLO

Høsten 2021

Sammendrag/Abstrakt

Problemstilling:

Folkehelseinstituttet (FHI) anbefaler bruk av fremre neseprøve istedenfor bakre neseprøve ved testing av COVID-19. Drammen kommunes teststasjon har uttalt i lokalavisen at de ikke ønsker å bruke fremre neseprøve til PCR da denne er mindre sensitiv. I denne oppgaven undersøker vi muligheten for innføring av fremre neseprøve ved Drammen teststasjon, gjennomgår relevant litteratur og skisserer en plan for gjennomføring av endringer.

Kunnskapsgrunnlag:

Vi gjennomførte søk i kunnskapspyramiden i McMaster Plus, og identifiserte artikler i kunnskapsbaserte oppslagsverk og retningslinjer. Anerkjente oppslagsverk som UpToDate og graderte retningslinjer fra eksempelvis IDSA gir ingen klar anbefaling om valg av testmetode. FHI anbefaler likevel bruk av fremre neseprøve. Derfor har vi gjennomgått relevante systematiske oversiktsartikler og primærstudier, og vurdert FHIs kildehenvisninger. En overvekt av artiklene peker mot at fremre neseprøve har god sensitivitet og spesifisitet sammenlignet med bakre neseprøve. En bakre neseprøve er likevel en bedre undersøkelse ved deteksjon av virus ved lavere virusmengder. Fordeler ved fremre neseprøve er mindre ubehag, færre komplikasjoner og enklere gjennomføring.

Endringsforslag og prosess:

Vi planlegger å danne en prosjektgruppe ledet av smittevernoverlege og fagsykepleier, samt holde et informasjonsmøte hvor testpersonell informeres om prosjektet og kunnskapsgrunnlaget. Vi foreslår å bruke en prosessindikator, i form av antall dype versus fremre neseprøver, for å vurdere grad av måloppnåelse. Dette vil vurderes én og tre måneder etter implementering.

Konklusjon:

Vi anbefaler å implementere bruk av fremre neseprøve til testing av COVID-19 ved Drammen teststasjon, basert på oppdatert kunnskap og i tråd med FHI sine anbefalinger. Endringen er billig å gjennomføre og forårsaker mindre ubehag og komplikasjoner hos pasientene.

Innholdsfortegnelse

Sammendrag/Abstrakt	2
1. Innledning	4
1.1 Tema/problemstilling	5
2. Kunnskapsgrunnlag	6
3. Mikrosystem, dagens praksis, tiltak og indikatorer:	10
3.1 Beskrivelse av mikrosystemet	10
3.2 Dagens praksis ved Drammen teststasjon	11
3.3 Tiltak	13
3.4 Kvalitetsindikatorer	14
3.5 Valg av indikator	14
4. Prosess, ledelse og organisering	15
4.1 Forberedelse	16
4.2 Planlegging	18
4.3 Utførelse	18
4.4 Evaluering og oppfølging	18
4.5 Motstand	19
5. Diskusjon	19
6. Konklusjon	21
7. Referanser	22

1. Innledning

Sars-cov-2 (COVID-19) pandemien har preget det offentlige og private rom i Norge siden beslutningen om nedstenging av samfunnet 12. mars 2020. Den etterfølgende perioden bar preg av usikkerhet, med begrenset informasjon om viruset og dets utbredelse. Testing av borgere i forbindelse med smitteutbrudd har vært en av metodene nasjonalt og internasjonalt som har blitt brukt for å overvåke virusets spredning og dødelighet. Antallet positive tester og den relative andelen av positive sykehusinnlagte gir verdifull informasjon til myndigheter om behov for tiltak på samfunnsnivå. Begrepet “massetesting” blir brukt om jevnlig testing av store grupper, og er en av strategiene som har blitt brukt i Norge for å opprettholde normal drift av barnehager, skoler og arbeidsplasser tidligere i pandemien (1, 2). I flere land hvor vaksinedekningen er mindre utbredt enn i Norge, benyttes regelmessig testing som inngangsbillett til sosiale arrangementer, tilgang til offentlige bygninger og ved reise (3). Massetesting av symptomatiske borgere er en av de foreslåtte strategiene for å redusere smittespredning i samfunnet tidligere, og dermed unngå flere smittebølger (4, 5).

Den hyppigst brukte testen under pandemien har vært en PCR-test som detekterer viralt RNA etter prøvetaking av sekret fra nasofarynks og bakre del av hals. Prøven sikres ved innføring av en tynn vattpinne i halsen mot tonsillene, ganebuen og bakre svelgvegg, og deretter inn i et av neseborene, langs nesegulvet til bakre nesevegg. Her skal prøvepinnen roteres mot neseveggen i minst 10 sekunder. Denne prøvetakingsmetoden kalles derfor ofte for nasofarynksprøve, “dyp neseprøve” eller “bakre neseprøve” i motsetning til en “fremre neseprøve”. En dyp neseprøve vil for mange pasienter oppfattes som kortvarig ubehagelig og kan utløse nysing, hoste, eller i sjeldne tilfeller, blødning.

Ved en fremre neseprøve skal en tykk testpinne føres inn i begge fremre neseborene, ca. 1-2 cm inn i nesen. Pinnen roteres langs innsiden av neseboret i minst 10 sekunder. En annen prøvetakingsmetode som tidvis går inn under fremre neseprøve-begrepet i litteraturen er en midt-nasal prøve hvor pinnen føres vertikalt i nesen til man kjenner lett motstand. Felles for disse prøvetakingsmetodene er generelt mindre ubehag for pasienten da man ikke treffer nerver i bakre nasofarynks (6). Den primære begrunnelsen for å foretrekke fremre neseprøve fremfor dyp neseprøve er at det bryter ikke-skade prinsippet å fortsette med en smertefull praksis dersom det finnes et godt og mer skånsomt alternativ.

1.1 Tema/problemstilling

Fremre neseprøve er anbefalt som testregime av Folkehelseinstituttet (FHI) ved smittevern hensyn (etter eksponering eller ved lette symptomer), testing ved opphør av karantene eller ved reise. Flere testsentre har i løpet av sommeren og høsten 2021 gått over til bruk av fremre neseprøve som anbefalt. I forbindelse med dette havnet Drammen kommunes testpraksis i nettavisa DRM24, fordi de har valgt å fortsette å bruke dyp neseprøve til de fleste testformål, med mindre pasienten uttrykker et annet ønske (7). Smittevernoverlegen i Drammen, Einar Sagberg, begrunner dette slik: *“Det er fortsatt slik at den dype neseprøven er mer følsom og bør benyttes der det er viktig med så sikkert resultat som mulig. Det kan være utfordrende i en praktisk hverdag å skille mellom hvem som skal ha hvilken prøvemethode, og fremre neseprøve krever også fortrinnsvis at man benytter en annen prøvetakingspensel som er tykkere.”* Han sier samtidig at praksisen skal evalueres fortløpende.

Selv om Norge er tilnærmet fritt for restriksjoner i skrivende stund, er det flere land i verden som krever koronatest før innreise. Det kan også være hensiktsmessig å fortsette å teste seg ved symptomer, selv etter vaksinasjon. Flere studier har vist avtagende antistoffkonsentrasjon etter vaksinerings allerede seks måneder etter vaksinasjon (8, 9). Testing for COVID-19 ved symptomer eller nærkontakt kommer til å fortsette å være nødvendig i lang tid fremover. Derfor anses det som viktig at det gjennomføres kvalitetsforbedringsprosjekter knyttet til testing. Eksempelvis kan en mindre ubehagelig test føre til at befolkningen blir mer velvillig til å delta i massetestingstrategier dersom dette blir nødvendig. Drammen kommunes teststasjon dekker et stort område, og har tidligere hatt flere smittebølger med behov for intensivering av testing. Samtidig er det enda ikke innført fremre neseprøve til PCR som anbefalt av FHI.

Denne oppgaven omhandler et kvalitetsforbedringsprosjekt i Drammen kommunes teststasjon hvor vi undersøker muligheten for innføring av fremre neseprøve istedenfor dagens praksis med bruk av dyp neseprøve. Med denne problemstillingen ønsker vi å belyse en fremgangsmåte for praksisendring i et mikromiljø hvor det allerede foreligger kunnskap om anbefalt praksis, men hvor det samtidig ikke er enighet om kunnskapsgrunlaget tilstrekkelig understøtter anbefalingen.

I oppgaven vil personer som testes omtales som “pasienter”, selv om disse ikke hører til gruppen som er innlagt ved en helseinstitusjon eller skal motta annen behandling. Personalet på teststasjonen omtales som “testpersonell” og personer med overordnet ansvar for personal, testrutiner og øvrig drift av teststasjonen omtales som “ledelse/administrasjon.”

2. Kunnskapsgrunnlag

Bruk av fremre neseprøve til testing av COVID-19 er et godt dokumentert alternativ til bakre neseprøve i flere internasjonale studier (10-12). De nasjonale anbefalingene fra FHI baserer seg i stor grad på de samme studiene. Dette kvalitetsforbedringsprosjekt tar utgangspunkt i FHIs anbefaling, senest oppdatert i juli 2021, om bruk av fremre neseprøve ved prøvetaking til PCR (13, 14). Fra Folkehelseinstituttets informasjonsside om prøvetaking:

«Anbefalte prøvetakingslokalisasjoner, i foretrukket rekkefølge.

Ved screening og testing for smittevernformål ved ingen/lette symptomer (f.eks av asymptomatiske nærkontakter, ved smittesporing, ved innreise, jevnlig testing, eller testing for koronasertifikat, adgangstesting eller unntak fra karantene) bør lite invasive prøvetakingsmetoder foretrekkes:

- 1. Fremre neseprøve*
- 2. Saliva hvis tilgjengelig (avtal med lokalt laboratorium) (ikke antigenester)*
- 3. Nasofarynksprøve*
- 4. Svelg (ikke antigenester)» (14)*

FHI er et norsk statlig forvaltningsorgan underlagt Helse- og omsorgsdepartementet. De fleste norske teststasjoner følger retningslinjer og anbefalinger utarbeidet av FHI. I oppgaven undersøker vi hvorvidt det er konsensus i internasjonale forskningsmiljø som understøtter anbefalingen ved å gjøre systematiske litteratursøk.

2.1 Søkestrategi og informasjonskilder

Vi har utført søk etter retningslinjer og systematiske oversikter i McMaster PLUS, samt gjennomgått flere originalartikler og metaanalyser etter søk i PubMed. Vi har i tillegg vurdert kildehenvisningene i FHIs anbefaling, samt relevante primærstudier fra de systematiske oversiktene. For å kunne foreta et systematisk søk, formulerte vi et PICO-spørsmål som skulle være veiledende ved valg av søkeord og fraser.

P: Pasienter som skal testes for COVID-19

I: Fremre neseprøve

C: Bakre neseprøve

O: Testens sensitivitet og spesifisitet, komplikasjoner i forbindelse med testing.

Spørsmålet vi skal forsøke å svare på i denne delen av oppgaven er: «Har vi grunnlag for å innføre fremre neseprøve ved prøvetaking av pasienter ved Drammen teststasjon?».

2.2 Søk i databaser

Vi brukte søkeordene «COVID AND testing», OR «COVID AND test AND procedure» og «COVID AND anterior nasal swab» som ga oss totalt 50 treff i kliniske oppslagsverk ved søk i McMasterPlus, hvorav én adresserte problemstillingen. Ellers fant vi åtte treff blant kunnskapsbaserte retningslinjer, hvorav én var relevant. Hverken det kliniske oppslagsverket eller retningslinjen ga en klar anbefaling om bruk av prøvetakingsmetode, annet enn at PCR-undersøkelser anbefales for de fleste formål. I systematiske oversikter fantes det syv treff hvorav én av disse var relevant. Ved ytterligere søk i PubMed brukte vi søkeordene: «Sars-Cov-2 AND testing AND nasopharynx AND anterior nasal swab AND sensitivity AND specificity» og «Covid AND testing» som totalt ga oss to systematiske oversiktsartikler.

Vi ekskluderte artikler som omhandlet litteratur som inneholdt bruk av fremre neseprøve ved antigen hurtigtesting eller serologi. Artikler som utelukkende omhandlet en pediatrik populasjon, definert som under 18 år ble ekskludert. Flere treff omtalte spesifikke komplikasjoner og komorbiditet ved COVID-19, og ble dermed også ekskludert. Studier som ikke ytterligere spesifiserer metoden for prøvetaking, men definerer denne som “nasal swab”, ble inkludert.

2.3 Overordnede anbefalinger

Oppslagsverk som UpToDate er anerkjent og inneholder retningslinjer basert på oppdaterte forskningsartikler. Disse vil som regel komme med generelle og graderte anbefalinger. I UpToDate er det ikke en klar anbefaling om hvilken prøvetakingsmetode som foretrekkes ved PCR. Nasofarynksprøve, saliva, orofarynksprøve og fremre neseprøve presenteres som mulige alternativ uten skilnad forøvrig (15). Retningslinjen fra IDSA gir til tross for lav evidens en sterk anbefaling om at symptomatiske pasienter bør ta en PCR-test ved moderat til høy forekomst av COVID-19 i samfunnet. Fremre neseprøve nevnes som ett av flere alternativ for sikring av prøvemateriale, men metodene graderes ikke etter sensitivitet, og det er ikke gitt en anbefaling om foretrukket prøvetaking. Det skilles heller ikke mellom prøvetakingsmetode av pasienter med ingen eller lette symptomer og pasienter med alvorlige symptomer (16).

2.4 Sensitivitet og spesifisitet

I følge UpToDate er nucleic acid amplification testing (NAAT), hyppigst ved revers polymerase kjedereaksjon (RT-PCR), den foretrukne diagnostiske metoden for å påvise SARS-CoV2 RNA fra øvre luftveier (17). NAAT er vist å være en svært sensitiv test i prøver med lav mengde COVID-RNA, men klinisk kan effekten være noe varierende. Sensitiviteten avhenger av hvilken prøve som

tas, kvaliteten på denne og tidspunktet for prøvetaking. Hittil finnes det ikke en diagnostisk test for COVID-19 som påviser alle tilfeller og dermed er “gullstandard” for å kunne sammenligne ulike prøvetakingsmetoder (15). Generelt er det vist at prøver fra nedre luftveier har større virusmengde, men er invasive og utføres kun på sykehus (15). Nasofarynkstest, dersom utført korrekt, har lenge vært standardundersøkelsen for COVID-19 både i og utenfor sykehus, og prøvematerialet inneholder en høyere virusmengde enn materiale hentet fra munnhule, saliva eller fremre nese (15). Dermed er denne metoden sammenligningsgrunnlaget for mange studier som undersøker sensitivitet og spesifisitet fra fremre nese, noe som kan føre til bias da dette ikke tar hensyn til pasienter som ikke tester positivt ved nasofarynksprøver, eller de få med falskt positive tester.

En systematisk oversikt av Tsang et al. viser at sensitiviteten til fremre neseprøve tilsvarer omtrent 86% av sensitiviteten til en nasofarynksprøve, men dersom kombinert med en orofarynksprøve øker sensitiviteten til 97% (12). Gadenstaetter et al. rapporterer et større intervall, 67,5%-96,2%, men inkluderer også mindre studier, fra ti eller flere deltakere. Studien med en estimert sensitivitet på 67,5% inneholder ti deltakere, og større variasjon innad i datamaterialet kan påvirke resultatet. De fleste studiene med større populasjoner i oversiktsartikkelen har sensitivitet opp mot 90% eller høyere (10).

Lee et al. skiller seg fra de andre systematiske oversiktsartiklene ved at studien sammenligner bakre og fremre neseprøve ved å undersøke studier hvor begge testene er blitt utført samtidig på pasienten, og antall positive pasienter for hvert av prøvetakingsmetodene deles på det totale antallet positive tester (11). De har også undersøkt hvor stor andel av pasientene som fikk utslag på begge testene. Vi gjenfinner et lignende sensitivitetsestimat på omtrent 82%. Studien fant ingen forskjell på prøvetaking av fremre eller midtre neseprøve. Ved bruk av sensitive PCR-assay med nedre mulige deteksjonsgrense for virus-RNA ved PCR (limit of detection eller LoD) < 1000 viruskopier/ml falt sensitiviteten til fremre neseprøve ned til 61% [CI 40-79%], mens bakre neseprøve hadde en sensitivitet på 97% [CI 92-100%] (11). Dette forklares av mindre viralt RNA i nesehulen sammenlignet med nasofarynks (18).

Forfatter, årstall	Studiedesign	Sensitivitet og spesifisitet for fremre neseprøve sammenlignet med bakre neseprøve
Gadenstaetter et al. (2021)	Systematisk oversikt med 18 studier (hvorav 12 med FN)	<i>Sensitivitet:</i> 67,5% - 96,2 % <i>Spesifisitet:</i> 97,9% -100 %
Tsang et al. (2021)	Systematisk oversikt med 23 studier (hvorav 8 med FN)	<i>Sensitivitet:</i> 86% (CI 77-93) <i>Spesifisitet:</i> 99% (CI 96-100)
Lee et al. (2021)	Systematisk oversikt med 46 studier (hvorav 11 med FN)	<i>Sensitivitet:</i> 82% (CI: 73 - 90)

Tabell 1: Systematiske oversikter brukt i vårt kunnskapsgrunnlag

FN = fremre nese

Variasjoner mellom studier i metaanalysene kan til dels forklares av ulike assay brukt til PCR. Callahan et al. har forsøkt å definere en nedre grense for positiv deteksjon av COVID-19-viruset ved ulike prøvetakingsmetoder, og fant LoD til å være 1000 viruskopier per ml transportmedium ved fremre neseprøve (19). PCR-assay med deteksjonsevne på under 1000 kopier/ml, og pasienter med lav virusmengde vil ved fremre neseprøve kunne få en falsk negativ test. Ved slike tilfeller vil en fremre neseprøve være langt mindre sensitiv enn bakre (19). Dersom assayet har en høyere deteksjonsgrense er det bedre samsvar mellom bakre og fremre neseprøve, men da også større fare for flere falske negative ved begge testmetodene (20). Ved virusmengde over 1000 viruskopier/ml vil fremre neseprøve teoretisk sett være godt egnet (19). Testens effektivitet vil da også variere ut i fra tidspunktet for testing. Virusmengden er teoretisk sett størst nært opp mot symptomdebut, og synker jo flere dager det går fra symptomdebut (21). Lees oversiktsartikkel viser noe bedre sensitivitet av fremre neseprøve dersom den tas under syv dager siden symptomdebut med 88% [CI 74-95%], sammenlignet med over syv dager med 76% [CI 60-87%]. Dersom testing skal utføres i stor skala i en frisk befolkning for å screene for potensielle smitteførende individer er fremre neseprøve tilstrekkelig for formålet (19).

2.5 Andre fordeler ved fremre neseprøve

En fordel ved fremre neseprøve ved påvisning av COVID-19 er at testen kan gjennomføres av pasienten selv eller ufaglærte. Dette i motsetning til nasofarynksprøve som *kun* kan utføres av faglært helsepersonell. I en amerikansk studie publisert i JAMA i juli 2020 ble selvtesting i fremre nese sammenlignet med nasofarynksprøve utført av helsepersonell. Av 185 testdeltakere, testet 41 positivt for SARS-CoV-2. Resultatene viste at selvtesting i fremre nese versus nasofarynksprøve utført av helsepersonell, hadde en sensitivitet på 80% [CI, 63 – 91%] og en spesifisitet på 97,9%

[CI, 94% -99,5%] (22). Dette samstemmer med resultatene i de systematiske oversiktene nevnt ovenfor.

En annen studie undersøkte om sensitiviteten for blant annet fremre neseprøve tatt av pasienten selv, var like god som ved utførelse av helsepersonell. Man forsøkte at pasienter som ikke hadde hoste, selv fikk ta test fra blant annet fremre nese. Det man så da var at det ikke var signifikant forskjell i sensitiviteten på testingen dersom pasientene testet seg selv sammenlignet med når testpersonalet gjorde det (23).

Selv når nasofarynksprøven utføres korrekt, kan den forårsake ubehag og noen ganger alvorlige komplikasjoner hos pasienten. Som hovedregel er nasofarynks en trygg prøve å ta. Det er dog funnet noen tilfeller som beskriver en svært lav risiko for komplikasjoner som epistaxis, brukket testpinne, svelget testpinne og i ett tilfelle, skallebasisfraktur. Fremre neseprøve er assosiert med færre komplikasjoner (24, 25).

Nasofarynkstesting kan føre til motstand fra pasienten, brekninger, nysing og hosting under prøvetaking, noe som kan øke sjansen for smitte til testpersonell (26). Retningslinjer og instruksjoner for utførelsen av nasofarynksprøve kan variere, og dette kan føre til inkonsekvent grad av testkvalitet (27, 28). Fremre neseprøve er enklere å utføre, og er et mer behagelig alternativ for COVID-testing, særlig ved behov for gjentatt testing.

3. Mikrosystem, dagens praksis, tiltak og indikatorer:

3.1 Beskrivelse av mikrosystemet

Drammen kommune ligger i Viken fylke. Etter kommunesammenslåingen i januar 2020 består Drammen kommune i dag av de tre tidligere kommunene Nedre Eiker, Drammen og Svelvik. Per 2. kvartal i 2021 var innbyggertallet i Drammen kommune på 102 210 mennesker (Statistisk sentralbyrå, tabell 07459).

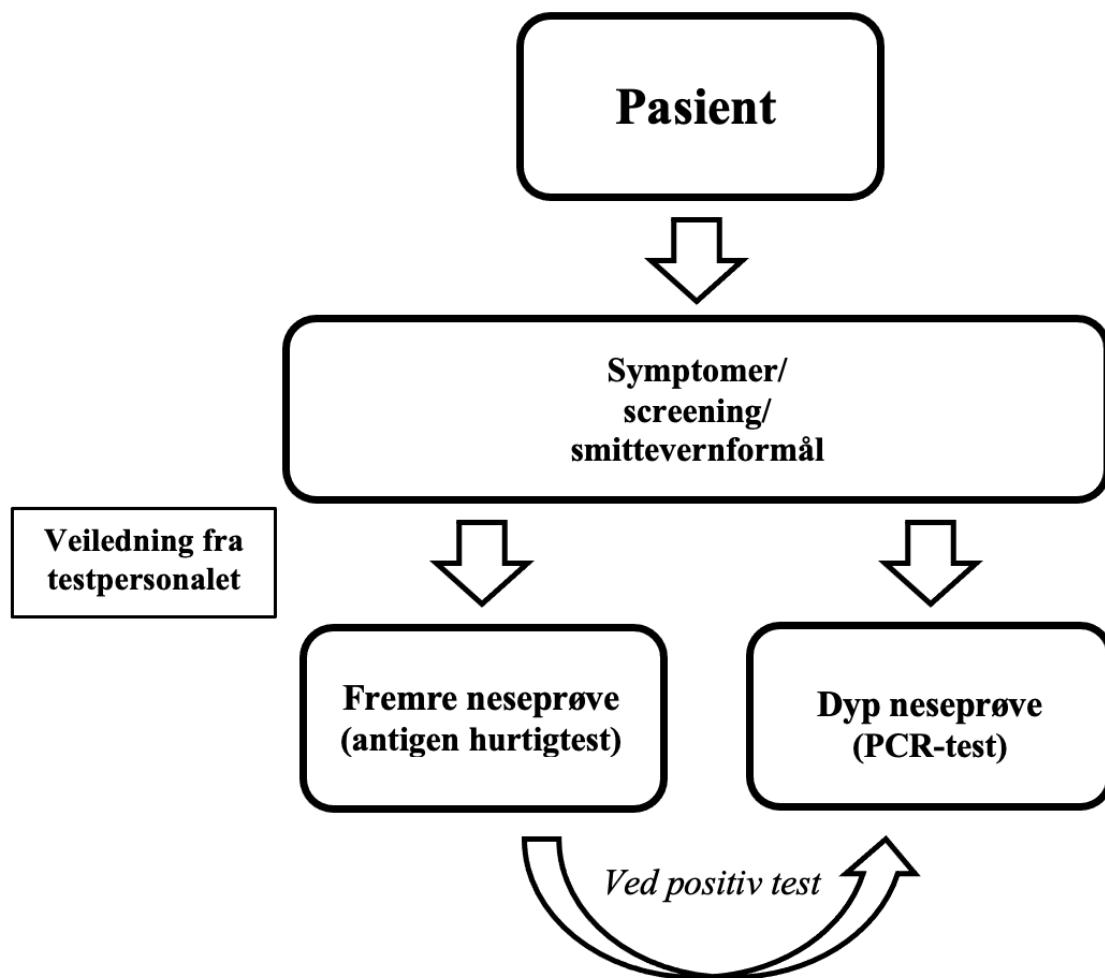
Fra pandemiens start i mars 2020 er det ifølge FHI 5828 registrerte tilfeller av COVID-19 i Drammen kommune (per 11. oktober 2021). Kommunens teststasjon er en gammel toghall lokalisert på Sundland i Drammen. Antallet personer som tester seg på den kommunale teststasjonen hver uke har variert enormt i løpet av hele pandemien. Ifølge avdelingslederen på teststasjonen har det på det travleste blitt testet omlag 8000 mennesker i uken, mens det i roligere

perioder ligger på omtrent 1200 i uken. De siste ukene i oktober 2021 er det sett en økende smittetrend nasjonalt (29).

3.2 Dagens praksis ved Drammen teststasjon

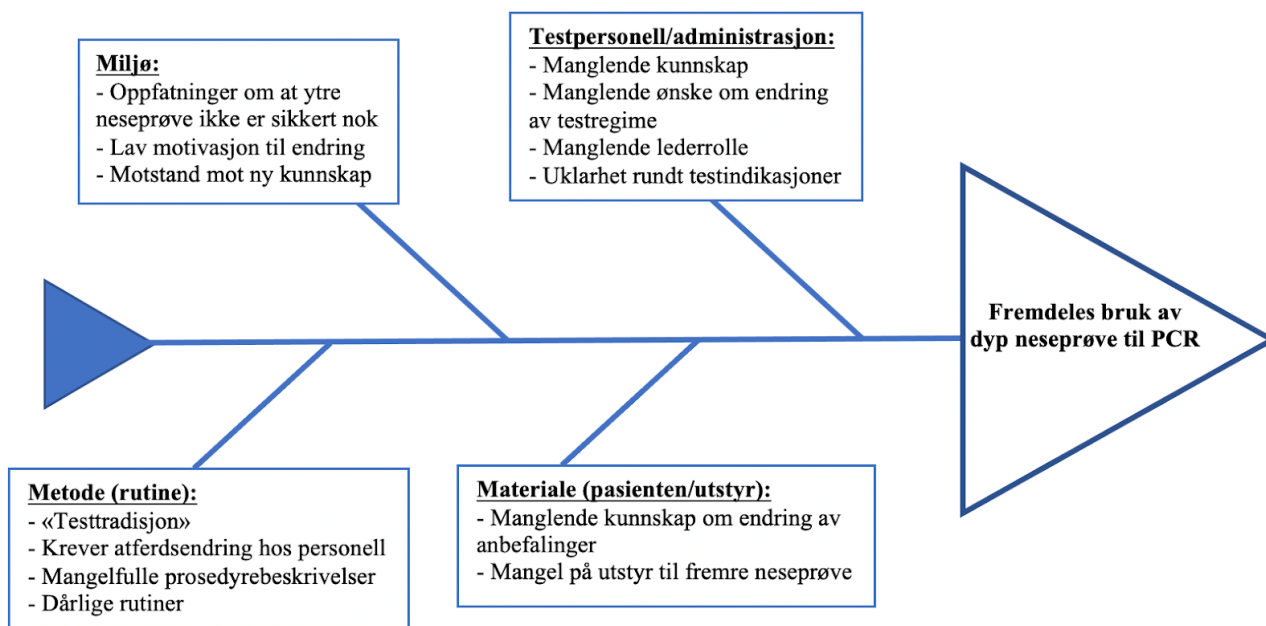
På teststasjonen er det plass til 14 biler fordelt på to spor, og testingen utføres mens pasientene sitter i bilene sine. Ved timebestilling og ankomst ved teststasjonen må pasientene oppgi årsaken til testing. Enten på grunn av symptomer på COVID-19 eller grunnet screening/smittevernformål. Antall testteam på jobb avhenger av smittetrykket. I tillegg til teststasjonen har kommunen en testbil, som tidligere i pandemien har hatt faste ruter rundt om i byen, men i dag står på Drammen torg en kort periode midt på dagen. Et testteam reiser også rundt til de som har behov for dette, enten det er til privatpersoner eller for eksempel til sykehjem. Personalet til teststasjonen består av mange ulike yrkesgrupper, blant annet ambulansesfagarbeidere, helsesekretærer, flyvertinner og en stor del sykepleierstudenter. De får alle opplæring i både smittevern og testing.

Teststasjonen har siden starten av pandemien utelukkende tatt i bruk dyp neseprøve til PCR i forbindelse med testing for COVID-19. I anbefalingen til FHI fra juli 2021 er det anbefalt dyp neseprøve kun ved utpregede symptomer, men ved ingen/lette symptomer, screening eller testing for smittevernformål anbefales det mindre invasive prøvetakingsmetoder. Drammen teststasjon har i forbindelse med de nye anbefalingene endret sin praksis til en viss grad. Pasientene som kommer til teststasjonen kan nå velge mellom en PCR-test, som hos dem alltid tas som en dyp neseprøve, eller en antigen hurtigtest som tas fra fremre nese (Figur 1). Hurtigtesten kan også tas av pasienten selv hjemme, men er for eksempel ikke gyldig ved legebesøk, reiser eller andre situasjoner hvor det kreves fremvisning av negativ test. Vi får ikke oppgitt konkrete tall, men ifølge Drammen teststasjon er dyp neseprøve den mest anvendte metoden per i dag. Årsaken til dette skyldes at pasientene blir anbefalt å velge denne metoden fremfor en fremre neseprøve, da teststasjonens praksis kun er en antigen hurtigtest ved testing fra fremre nese. Vi har vært i kontakt med laboratoriet som analyserer prøvene fra ulike teststasjoner, inkludert Drammen. De kan utføre PCR uavhengig om prøvene er tatt fra fremre eller bakre nese. Det er derfor mulighet for Drammen teststasjon å tilby fremre neseprøve til PCR, noe som gjøres ved andre teststasjoner i Oslo-området. Teststasjonen forsvarer praksisen med at metoden med dyp neseprøve til PCR gir sikrere resultat, og at positiv hurtigtest fra fremre nese alltid skal retestes med prøve fra nasofarynx.



Figur 1: Flytskjema over dagens praksis ved Drammen teststasjon

PCR er den foretrukne metoden for påvisning av COVID-19, og pasienter som ønsker en slik test må etter Drammen teststasjon sin praksis utføre en dyp neseprøve. De nasjonale anbefalingene for bruk av mindre invasive testmetoder gjelder både ved bruk av PCR og ved antigen hurtigtest (14). Til tross for at Drammen teststasjon har gjort noen endringer i sin praksis etter de nye anbefalingene, tilbyr de fortsatt ikke PCR-test i form av en fremre neseprøve. Fiskebeinsdiagrammet illustrerer mulige årsaker til denne praksisen.



Figur 2: Fiskebeinsdiagram. Mulige årsaker til at det fremdeles kun brukes dyp neseprøve til PCR på Drammen teststasjon.

3.3 Tiltak

Med utgangspunkt i evidensgrunnlaget ved litteraturgjennomgangen og anbefalinger fra FHI, foreslår vi å endre testprosedyrene ved Drammen teststasjon. Den mest skånsomme prøvetakingsmetoden akseptabel for formålet bør foretrekkes. For de fleste formål, er prøvetaking fra fremre nese tilstrekkelig. Fremre neseprøve anbefales også hos personer med morbus Osler og de som kan oppleve stort ubehag knyttet til prøvetakingen (14).

For å få erstattet konvensjonell prøvetaking fra dyp til fremre nese, er det viktig å skape en god dialog med ledelsen av smittevernsteamet. Det er her vi må sette fokuset vårt med tanke på at det er ledelsen som bestemmer innholdet i lokale testregimer, og det er her vi høyst sannsynlig vil møte på motstand mot endring. Betragtninger rundt nåværende praksis diskuteres med belegg i oppdatert kunnskap. Vi må formidle om ønskede endringer på en oversiktlig måte og hvordan disse i praksis skal følges. Informasjonen bør være nøktern og konsis. Dette kan gjennomføres ved et planlagt informasjonsmøte (omtales i punkt 4).

En av utfordringene for testpersonellet ved teststasjonen handler om å kunne velge riktig testmetode til rett formål. Samtidig vil fraværet av leger ved teststasjonen gjøre vurderingene utfordrende. Gjennomføring av fremre neseprøve krever dessuten bruk av en annen type prøvetakingspensel, og er avhengig av at testpersonellet er oppmerksomme på dette. I en hektisk hverdag kan dette være krevende. Det kan dermed virke enklere å anvende dyp neseprøve på alle som kommer til teststasjonen slik det gjøres i dag. Basert på kunnskapsgrunnlaget, mener vi at det foreligger belegg

for å anbefale PCR-test fra fremre nese på teststasjonen fordi tiltaket forenkler testprosessen for testpersonellet og gir mindre ubehag for pasientene. Riktig prøvetakingsteknikk og bruk av rett utstyr er avgjørende for å oppnå representative prøvesvar. Fremre nese er en enklere metode å gjennomføre, og legger til rette for at pasientene skal kunne utføre denne selv.

3.4 Kvalitetsindikatorer

For å måle effekt av tiltakene ved gjennomføring av et kvalitetsforbedringsprosjekt er det hensiktsmessig å bruke kvalitetsindikatorer. En kvalitetsindikator bør være relevant med henblikk på det som skal måles. I tillegg bør den være pålitelig, sensitiv for endring og svaret må være lett å tolke. Kvalitetsindikatorer kan deles inn i tre grupper (30):

- Strukturindikatorer omtaler tilgjengelige ressurser og rammer som i denne sammenhengen omhandler ledelsens kompetanse, tilgjengelig testpersonell og testutstyr.
- Prosessindikatorer angir konkrete aktiviteter i pasientforløpet og innbefatter blant annet diagnostikk og behandling som i dette tilfelle handler om bruk av fremre eller dyp neseprøver.
- Resultatindikatorer omfatter målbar gevinst i form som i denne konteksten kan være i form av økt pasienttilfredshet eller økt testoppslutning etter innføring av tiltak.

3.5 Valg av indikator

Prosessindikatoren oppfattes som av størst betydning i dette kvalitetsforbedringsprosjektet ettersom den kan forklare hvor endringen bør foreligge (30). Indikatoren er relevant fordi man kan telle direkte hvor mange pasienter som fremdeles får utført dyp neseprøve kontra fremre neseprøve etter implementering av tiltaket. Målet er at fremre neseprøve anvendes ved testing på teststasjonen. Reduksjonen i antallet dype i forhold til fremre neseprøver vil indikere at endring i rutine har effekt. Indikatoren beskriver også om pasientene mottar anbefalt metode for diagnostikk.

Daglig leder ved teststasjonen er pålagt å rapportere til smittevernsoverlegen om antall pasienter som daglig takker nei til dyp neseprøve. Ved implementering av tiltaket, kan vi dermed se for oss at vedkommende fremdeles bør ha det overordnede ansvaret for registrering av hvilken testmetode som blir brukt. Ettersom vedkommende kjenner rutine godt, og gitt at personen er konsekvent med å registrere hva slags prøvetakingsmetode som anvendes, kan resultatet regnes som pålitelig.

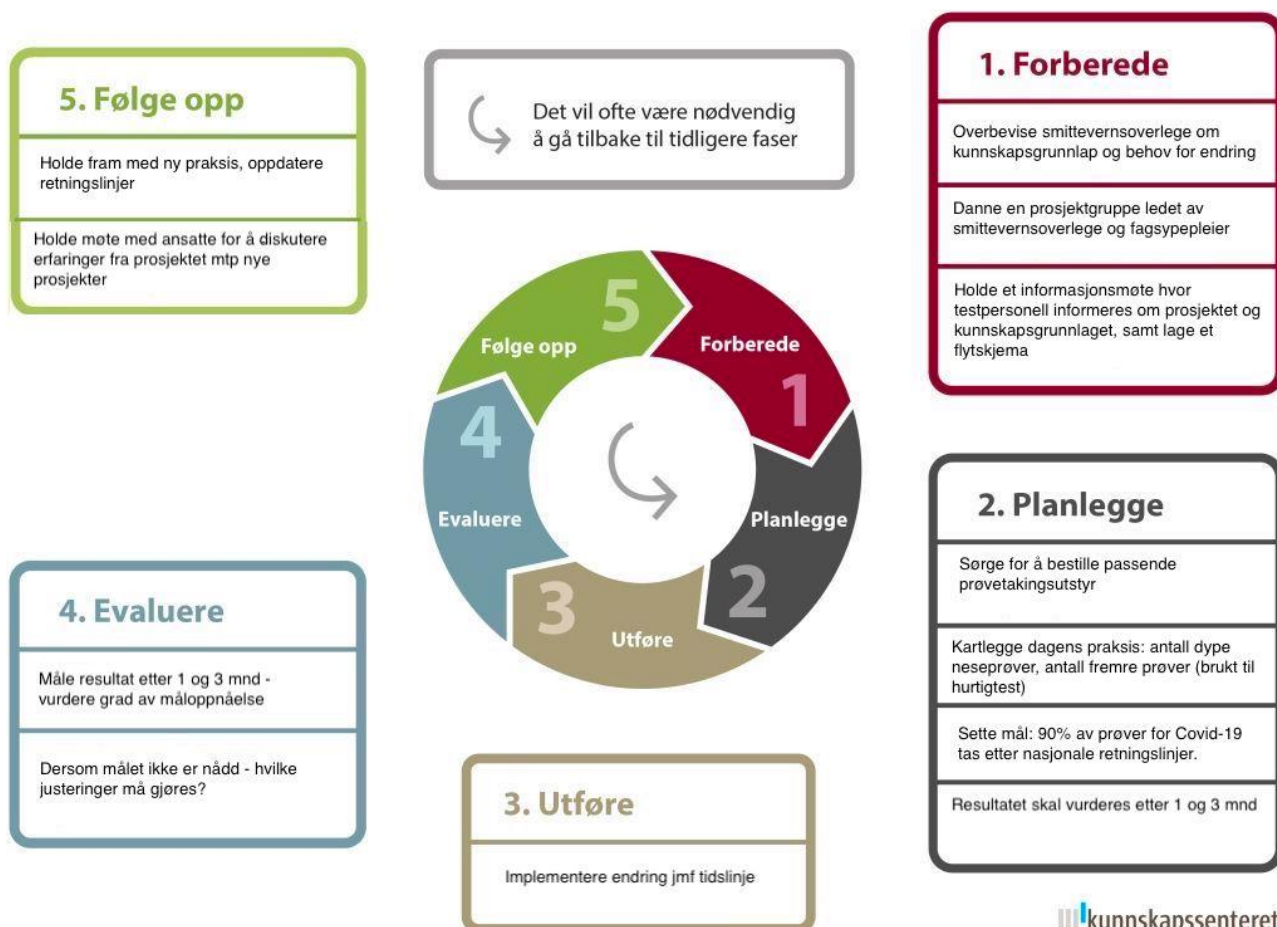
Bruk av resultatindikator er mindre aktuelt i dette tilfellet. Det er vanskelig å måle direkte om innføringen av en mindre invasiv testmetode vil føre til at befolkningen tester seg oftere enn tidligere, da dette påvirkes av en fluktuerende smittesituasjon og andre forhold. Det er heller ikke

hensiktsmessig å kartlegge pasienttilfredshet, da de fleste pasienter sannsynligvis vil foretrekke det minst invasive alternativet gitt at metodene er tilnærmet likestilte. Testpersonnellets og ledelsens oppfatning om rutineendringen kan betraktes som en resultatindikator, og måles ved spørreskjemaer. Dette er mindre objektivt, men kan gi et inntrykk om hvorvidt endringen vil vedvare.

Man forventer ikke hundre prosent etterlevelse de første ukene etter implementering av tiltaket da testpersonnellet vil trenge tid til å innarbeide de nye rutinene. Vurdering av tiltakene bør derfor gjøres én og tre måneder etter innføring.

4. Prosess, ledelse og organisering

Vi har tatt utgangspunkt i modellen for kvalitetsforbedring til Kunnskapscenteret for å gjennomføre prosjektet. Det er flere ulike trinn i en slik prosess og dette verktøyet øker sannsynligheten for at prosjektet forankres hos de involverte og blir gjennomført som planlagt (31). Som figuren under viser består modellen av fem ulike faser, som igjen har underpunkter.



Figur 3: Modell for kvalitetsforbedringsprosjektet (31)

4.1 Forberedelse

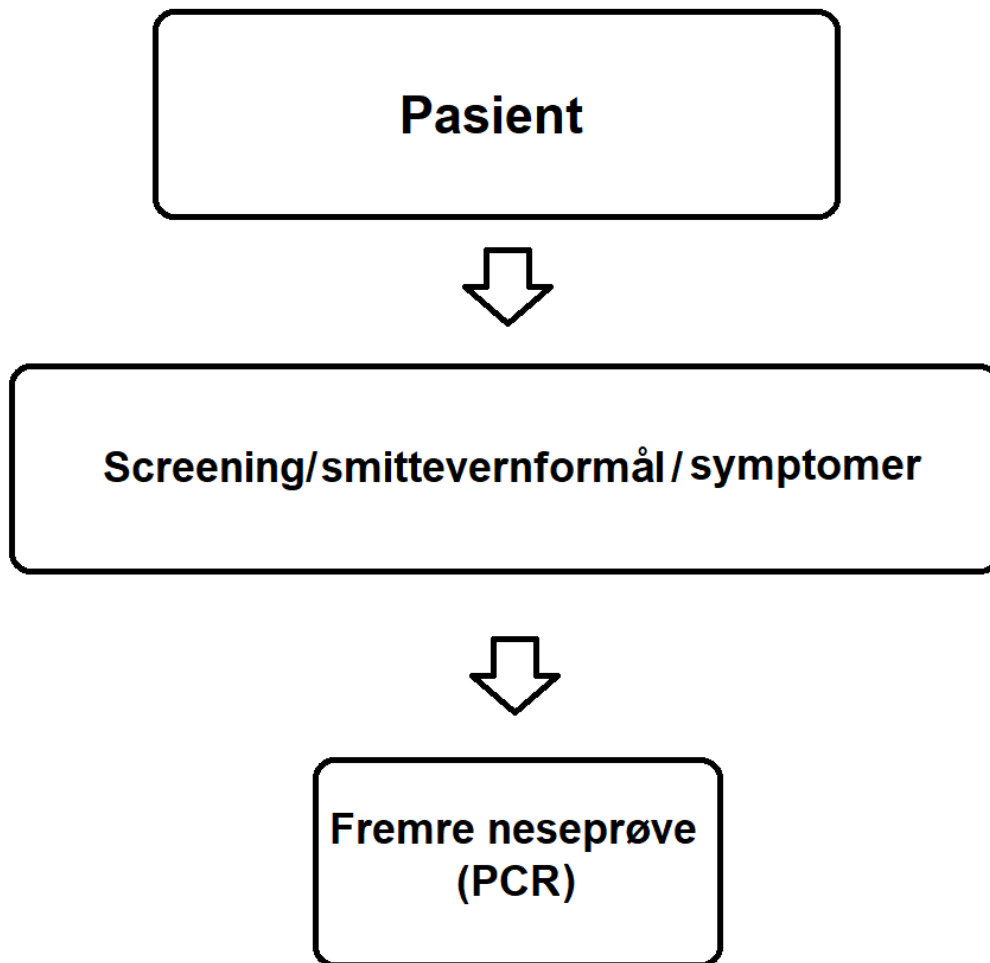
Etter modellen inneholder forberedelsesfasen tre punkter: Felles erkjennelse av behovet for forbedring, forankre og organisere forbedringsarbeidet og klargjøre kunnskapsgrunnlaget.

Vi anser det som mest naturlig at ansvarlig fagsykepleier ved teststasjonen har hovedansvar for gjennomføringen av prosjektet, sammen med smittevernsoverlege. Det vil være helt sentralt å presentere kunnskapsgrunnlaget (beskrevet i punkt 2) bak endringen for smittevernsoverlegen i kommunen, da han har det overordnede ansvaret for testingen. Dette kan gjøres i et møte med ham og eventuelt fagsykepleier, for å starte endringsprosessen. Det vil også være nyttig at ansvarlig sykepleier eller lege presenterer kunnskapsgrunnlaget (beskrevet i punkt 2) og da må disse først være overbevist, for å igjen kunne motivere ansatte til endring. Denne informasjonen vil også gjentas på en felles e-post som sendes til personalet som gjennomfører COVID-testing.

A. Informasjonsmøte. På møtet skal ledelsen og testepersonell ved teststasjonen informeres om kunnskapsgrunnlaget de nye nasjonale anbefalingene er basert på, og hvorfor det er anbefalt å endre nåværende praksis. Det er viktig å belyse at dagens praksis er i konflikt med gjeldende anbefalinger, der valg av testmetode ikke er til pasientens beste. Møtet er en mulighet til å skape en god dialog der man i fellesskap kan bli enige om best mulig måte å gjennomføre endring av rutinene. Et slikt samarbeid vil kunne virke motiverende og styrke opprettholdelse av de nye rutinene. Det er viktig å vektlegge fordelene ved endringen, spesielt det faktum at man setter pasientens trygghet først. Likeledes er det å fremme ideen om at metoden på sikt faktisk kan frigjøre mer tid og øke testkapasiteten under travle perioder, da fremre neseprøve er mindre krevende å utføre. Selvprøvetaking kan være et alternativ for å redusere bruk av beskyttelsesutstyr (14). Samtidig vil valg av en mindre invasiv prøvetakingsmetode tenkes å kunne oppnå høyere oppslutning over tid. Det vil i etterkant av fagmøtet bli sendt ut e-post til ansatte, også til de som ikke kan delta på fagmøtet, med informasjon om de avtalte endringene i form av et møtereferat.

B. Bruk av flytskjema. Siden valg av riktig testmetode ofte kan være krevende med henblikk på symptombildet, vil vi på informasjonsmøtet, i samarbeid med de ansatte, utarbeide et flytskjema som kan forenkle denne prosessen basert på kunnskapsgrunnlaget og anbefalinger. Flytskjemaet bør være i fysisk format og stå synlig fremme på ulike steder på teststasjonen slik at testpersonell og pasienter kan følge dette. Et enkelt fremstilt flytskjema vil være hensiktsmessig som en påminnelse om nye rutiner. Dette kan også være til fordel for vikarer eller nyansatte som ikke har god kjennskap til de nye testrutinene.

Flytskjema over ønsket endring:



Fordeler med fremre neseprøve sammenlignet med nasofaryngsprøve:

Mindre ubehagelig alternativ enn nasofaryngsprøve.

Prøven kan tas av pasienten selv, eventuelt under veiledning. I tillegg kan det utløse mindre hosting/nysing, som i sin tur reduserer risiko for smitte under prøvetaking.

Sannsynlighet for komplikasjoner, eksempelvis neseblødninger, reduseres.

Mindre bruk av smittevernutstyr.

Mindre behov for helsepersonell.

Mindre tidkrevende.

4.2 Planlegging

I denne fasen skal dagens praksis og behov kartlegges, for å klargjøre hva som må endres og hvordan dette kan oppnås uten at det går ut over annen drift. Man må også klargjøre hva målet med forbedringen skal være og målet bør være spesifikt, målbart, realistisk og tidsbestemt. For at man skal kunne si noe om måloppnåelse må man også velge spesifikke indikatorer og forbedringstiltak (beskrevet i punkt 3). Målet i vårt prosjekt vil være at prøvetaking for COVID-19 følger nasjonale retningslinjer i minst 90% av tilfellene i en periode på én og tre måneder.

4.3 Utførelse

Prosjektgruppen bør beskrive en plan for prosjektet som inneholder tiltak som skal implementeres, hvordan resultater skal evalueres og tidslinje for dette.

<p>Én uke før implementering</p> <ul style="list-style-type: none">● Informere relevant personell om grunnlaget for endring i prosedyren, særlig smittevernsoverlege.● Åpne for tilbakemeldinger fra personell om vanskeligheter, samt spørsmål.● Oppdatere retningslinje/prosedyre.● Lage enkelt flytskjema som kan brukes til å avgjøre hva slags prøve som bør tas.● Lage informasjonsplakater som henges opp på relevante steder: Der man henter prøvetakingsutstyr, lunsjrom, arbeidsområde.
<p>Ved implementering</p> <ul style="list-style-type: none">● Sende mail siste virkedag før oppstart, oppstartsdagen, samt én uke etter oppstart for å minne om ny prosedyre.
<p>Én og tre måneder etter implementering</p> <ul style="list-style-type: none">● Prosjektgruppen gjennomgår spørreskjema og registrerte opplysninger om prøvem metode for å vurdere måloppnåelse.● Dersom mål ikke er oppnådd – hva er grunnen til det?● Utfordringer underveis som har vanskeliggjort prosessen?

4.4 Evaluering og oppfølging

Man bør avholde et møte etter prosjektperioden for å evaluere resultatet, samt diskutere endringen med de ansatte. Opplevs forbedringen som positiv for de ansatte? Er det noe som kunne vært gjort annerledes fra prosjektgruppens side for å bedre forankre prosjektet? Dersom ansatte opplever

forbedringsprosjektet som en ekstra byrde i hverdagen, er det noe som kan gjøres for at det blir lettere å opprettholde ny rutine etter at prosjektet er ferdig?

4.5 Motstand

Man må forvente motstand ved igangsettelse av forbedringsprosjekter. Ved å forutse mulige utfordringer og planlegge ut ifra disse, øker sannsynligheten for at prosjektet blir vellykket.

Endringen vi foreslår vil mest sannsynlig møte mindre motstand enn andre, da testen ikke er mer komplisert for personell å utføre, samt mindre ubehagelig for pasienter. En stor utfordring med akkurat dette prosjektet, vil være å overbevise smittevernsoverlegen i Drammen kommune om å endre testrutinene. Han har tidligere uttalt til Drammen Live 24 at *“Det er fortsatt slik at den dype neseprøven er mer følsom og bør benyttes der det er viktig med så sikkert resultat som mulig”* i en artikkel hvor han ble spurt om hvorfor Drammen teststasjon ikke følger FHI's anbefaling for testing (7). Da han er medisinsk ansvarlig, vil han være en nøkkelperson å overbevise (se mer under “forberedelse”). Det kan tenkes at personalet også har slike innvendinger, noe som adresseres på informasjonsmøte.

Endring til fremre neseprøve gjør det også mulig å gå over til at pasienter tar testen selv og dette vil føre til behov for færre ansatte og gjøre at testingen går raskere. Man kan i så fall vurdere å bygge testingen inn i et annet, allerede eksisterende tilbud og dermed minske behovet for en egen teststasjon og spare utgifter.

5. Diskusjon

Testing for COVID-19 har en avgjørende rolle i håndteringen av pandemien og det stilles dermed store krav til testens gjennomføring og nøyaktighet. Som beskrevet er RT-PCR den foretrukne metoden for deteksjon av viruset. Det er derimot ikke konsensus om optimal lokalisasjon for prøvetaking. I pandemiens forløp har rutiner for diagnostikk endret seg i tråd med økende kunnskap om prøvetakingsmetoder.

En rekke nyere studier har sammenlignet nasofarynksprøve med prøver tatt ved andre metoder, eksempelvis fremre nese, saliva og orofarynksprøver. Det er variasjon i sensitivitet mellom de ulike prøvetakingsmetodene i ulike studier, men de fleste systematiske oversikter rapporterer høy sensitivitet og spesifisitet for fremre neseprøve (10-12). Utfordringen med å gi en tydelig anbefaling om prøvetakingspraksis er blant annet at det er stor heterogenitet i primærstudiene som ligger til grunn for de systematiske oversiktene hva gjelder testpopulasjon og utstyr. Som nevnt kan assay ha

store innvirkninger på samsvaret mellom resultatene fra en fremre og bakre neseprøve som igjen kan påvirke den relative sensitiviteten til fremre neseprøve. I tilfeller hvor testsenteret har tilgang til et sensitivt assay med nedre deteksjonsgrense til under 1000 viruskopier/ml vil det kanskje være mest hensiktsmessig å benytte seg av en bakre neseprøve for pålitelig resultat (19). For pasienter med høy virusmengde, definert til over 1000 viruskopier/ml, antar vi at det være tilnærmet like godt med fremre neseprøve (20). Vaksinerte og uvaksinerte er i en studie i The Lancet funnet til å ha omtrent like høy virusmengde ved infeksjon, slik at man ikke trenger å ta hensyn til dette ved teststasjonen (32). I et utvalg av friske pasienter med symptomer på COVID-19 vil fremre neseprøve være godt nok. For å kunne gi en nyansert anbefaling til Drammen teststasjon, ønsket vi å finne LoD ved laboratoriet som behandler prøvene fra teststasjonen. Vi fikk oppgitt at laboratoriet bruker samme assay til begge prøver, men uten ytterligere informasjon. Dersom assayet ikke er særlig sensitivt, bør testsenteret i hvert fall ta i bruk fremre neseprøve, da den i disse tilfellene er like god som bakre.

Fremre neseprøve er noe mindre sensitiv enn nasofarynksprøve og dette kan være en årsak til at enkelte testsentre fremdeles utelukkende velger å bruke nasofarynksprøve. Et alternativ til dette er å kombinere en orofarynksprøve med fremre nese, som er vist å øke sensitiviteten (11). Eventuelt kan gjentatt testing ved sterk mistanke om COVID-19 og primært negativt svar sørge for at man får tatt prøver av pasienten i et tidspunkt hvor virusmengden er høy og dermed få positivt utslag. Nasofarynksprøven har vist å ikke være en gullstandardundersøkelse, da pasienter kan få falskt negativt prøvesvar tidlig i forløpet. Dersom pasienten skal testes flere ganger er det høy sannsynlighet for at fremre neseprøve vil være en god undersøkelse, og vil spare pasienten for unødvendig ubehag. Dersom det er snakk om en forlenget symptomperiode med over 7 dagers varighet viser Lee et al. at nasofarynksprøve er en bedre undersøkelse (11).

Endring av testregimet bygger dog på mer enn testens sensitivitet alene. Det er en rekke fordeler ved bruk av fremre neseprøve. Ettersom fremre neseprøve er mindre invasiv, oppleves denne mindre ubehagelig, og det kan tenkes at pasienter tester seg oftere og kanskje tidligere i sykdomsforløpet. Fremre neseprøve er i tillegg mindre assosiert med komplikasjoner som epistaxis og smerter i etterkant av prøvetaking. Risikoen for alvorlige komplikasjoner ved testing fra nasofarynks er svært liten, men ettersom det utføres millioner av tester vil antallet pasienter som opplever komplikasjoner være relevant. Det bør derfor tas stilling til hvorvidt pasienter som testes skal utsettes for denne risikoen da det finnes mindre invasive alternativer. Dersom gevinsten eller risikoen ved et falskt negativt svar har stor betydning for individet, bør kanskje den mest sensitive

testmetoden foretrekkes. Dermed vil det fremdeles være hensiktsmessig å bruke bakre neseprøve i sykehus, slik FHI også anbefaler (14, 19).

Ved overgang til bruk av fremre neseprøve er det viktig å være klar over hvilke begrensninger dette innebærer, men samlet sett er det en bedre praksis for pasientene. Hovedutfordringen med praksisendringen er å formidle evidensgrunnlaget for bruk av fremre neseprøve, hvor det finnes motstand i miljøet som kan begrunnes. Forøvrig, er selve implementeringen enkel, billig og potensielt ressursbesparende på sikt.

Det er behov for økt kunnskap om faktorer som kan øke sensitiviteten til fremre neseprøve, andre mindre invasive prøvetakingsmetoder og disse i kombinasjon. Transportmedium, børsteutforming og optimalt tidspunkt for testing er eksempler på faktorer som kan undersøkes nærmere.

6. Konklusjon

Kvalitetsforbedringsprosjektet er enkelt og billig å implementere, og innebærer mindre ubehag for pasientene. Det er uforsvarlig å fortsette med smertefull praksis der endringer mot et mer skånsomt alternativ er mulig. Vi anbefaler derfor å implementere bruk av fremre neseprøve for testing for COVID-19 ved Drammen teststasjon basert på dagens kunnskap.

7. Referanser

1. Raffle AE, Pollock AM, Harding-Edgar L. Covid-19 mass testing programmes. *BMJ*. 2020;370:m3262.
2. Regjeringen. Increased use of mass testing in order to reopen society. Government.no: Ministry of Health and Care Services; 2021.
3. Rough E. Mass asymptomatic Covid-19 testing: Strategy and accuracy [Internet]. UK Parliament; 2021 [updated 12.05. Available from: <https://commonslibrary.parliament.uk/research-briefings/cbp-9223/>.
4. López Seguí F, Estrada Cuxart O, Mitjà I Villar O, Hernández Guillaumet G, Prat Gil N, Maria Bonet J, et al. A Cost-Benefit Analysis of the COVID-19 Asymptomatic Mass Testing Strategy in the North Metropolitan Area of Barcelona. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2021;18(13):7028.
5. Panovska-Griffiths J, Kerr CC, Stuart RM, Mistry D, Klein DJ, Viner RM, et al. Determining the optimal strategy for reopening schools, the impact of test and trace interventions, and the risk of occurrence of a second COVID-19 epidemic wave in the UK: a modelling study. *The Lancet Child & Adolescent Health*. 2020;4(11):817-27.
6. Lindberg MR, Lamps LW. Pharynx. In: Lindberg MR, Lamps LW, editors. *Diagnostic Pathology: Normal Histology (Second Edition)*: Elsevier; 2018. p. 188-9.
7. Jansen A. Derfor bruker Drammen fortsatt «tortur-testen» - mot FHI's anbefaling [Internet]. DRM24; 2021 [cited 2021 03.11]. Available from: <https://www.drm24.no/corona/derfor-bruker-drammen-fortsatt-tortur-testen---mot-fhis-anbefaling/110342>.
8. Naaber P, Tserel L, Kangro K, Sepp E, Jürjenson V, Adamson A, et al. Dynamics of antibody response to BNT162b2 vaccine after six months: a longitudinal prospective study. *The Lancet Regional Health - Europe*. 2021:100208.
9. Pouwels KB, Pritchard E, Matthews PC, Stoesser N, Eyre DW, Vihta K-D, et al. Effect of Delta variant on viral burden and vaccine effectiveness against new SARS-CoV-2 infections in the UK. *Nature Medicine*. 2021.
10. Gadenstaetter AJ, Mayer CD, Landegger LD. Nasopharyngeal versus nasal swabs for detection of SARS-CoV-2: a systematic review. *Rhinology journal*. 2021;0(0):0-.
11. Lee Rose A, Herigon Joshua C, Benedetti A, Pollock Nira R, Denking Claudia M, Humphries Romney M. Performance of Saliva, Oropharyngeal Swabs, and Nasal Swabs for SARS-CoV-2 Molecular Detection: a Systematic Review and Meta-analysis. *Journal of Clinical Microbiology*. 2021;59(5):e02881-20.
12. Tsang NNY, So HC, Ng KY, Cowling BJ, Leung GM, Ip DKM. Diagnostic performance of different sampling approaches for SARS-CoV-2 RT-PCR testing: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Infectious Diseases*. 2021;21(9):1233-45.
13. Folkehelseinstituttet(FHI). Rutinemessig test for covid-19 kan nå tas fra fremre nese (neseboret) [Internet]. 2021 [updated 06.07.2021. Available from: <https://www.fhi.no/nyheter/2021/rutinemessig-test-forcovid-19kan-na-tas-fra-fremre-nese/>.
14. Folkehelseinstituttet(FHI). Prøvetaking - praktisk gjennomføring [Internet]. 2020 [updated 03.09.2021; cited 2021 20.10]. Available from: <https://www.fhi.no/nettpub/coronavirus/testing/provetaking/?term=&h=1>.
15. Caliendo AM, Hanson KE. COVID-19: Diagnosis. In: Hirsch MS, editor. *UpToDate*2021.
16. KE H, AM C, CA A, MK H, JA E, MJ L, et al. Infectious Diseases Society of America Guidelines on the Diagnosis of COVID-19: Molecular Diagnostic Testing 2020 [Version 2.0: [Available from: <https://www.idsociety.org/practice-guideline/covid-19-guideline-diagnostics/>.
17. Patel A, Jernigan DB, Abdirizak F, Abedi G, Aggarwal S, Albina D, et al. Initial Public Health Response and Interim Clinical Guidance for the 2019 Novel Coronavirus Outbreak — United States, December 31, 2019–February 4, 2020. *MMWR Morbidity and Mortality Weekly Report*. 2020;69(5):140-6.

18. Pinninti S, Trieu C, Pati SK, Latting M, Cooper J, Seleme MC, et al. Comparing Nasopharyngeal and Midturbinate Nasal Swab Testing for the Identification of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2. *Clinical Infectious Diseases*. 2021;72(7):1253-5.
19. Callahan C, Lee RA, Lee GR, Zulauf K, Kirby JE, Arnaout R. Nasal-Swab Testing Misses Patients with Low SARS-CoV-2 Viral Loads. *medRxiv*. 2020:2020.06.12.20128736.
20. Arnaout R, Lee RA, Lee GR, Callahan C, Yen CF, Smith KP, et al. [Preprint] SARS-CoV2 Testing: The Limit of Detection Matters. *bioRxiv*. 2020:2020.06.02.131144.
21. He X, Lau EHY, Wu P, Deng X, Wang J, Hao X, et al. Temporal dynamics in viral shedding and transmissibility of COVID-19. *Nature Medicine*. 2020;26(5):672-5.
22. McCulloch DJ, Kim AE, Wilcox NC, Logue JK, Greninger AL, Englund JA, et al. Comparison of Unsupervised Home Self-collected Midnasal Swabs With Clinician-Collected Nasopharyngeal Swabs for Detection of SARS-CoV-2 Infection. *JAMA Network Open*. 2020;3(7):e2016382-e.
23. Hanson KE, Barker AP, Hillyard DR, Gilmore N, Barrett JW, Orlandi RR, et al. Self-Collected Anterior Nasal and Saliva Specimens versus Health Care Worker-Collected Nasopharyngeal Swabs for the Molecular Detection of SARS-CoV-2. *Journal of Clinical Microbiology*. 58(11):e01824-20.
24. Fabbris C, Cestaro W, Menegaldo A, Spinato G, Frezza D, Vijendren A, et al. Is oro/nasopharyngeal swab for SARS-CoV-2 detection a safe procedure? Complications observed among a case series of 4876 consecutive swabs. *American Journal of Otolaryngology*. 2021;42(1):102758.
25. Paquin R, Ryan L, Vale FL, Rutkowski M, Byrd JK. CSF Leak After COVID -19 Nasopharyngeal Swab: A Case Report. *The Laryngoscope*. 2021;131(9):1927-9.
26. Moisset X, Gautier N, Godet T, Parabère S, Pereira B, Meunier E, et al. Nasopharyngeal swab-induced pain for SARS-CoV-2 screening: A randomised controlled trial of conventional and self-swabbing. *European Journal of Pain*. 2021;25(4):924-9.
27. Hiebert NM, Chen BA, Sowerby LJ. Variability in instructions for performance of nasopharyngeal swabs across Canada in the era of COVID-19 – what type of swab is actually being performed? *Journal of Otolaryngology - Head & Neck Surgery*. 2021;50(1):5.
28. Itamura K, Wu A, Illing E, Ting J, Higgins T. YouTube Videos Demonstrating the Nasopharyngeal Swab Technique for SARS-CoV-2 Specimen Collection: Content Analysis. *JMIR Public Health and Surveillance*. 2021;7(1):e24220.
29. Folkehelseinstituttet(FHI). Statistikk om koronavirus og covid-19 [Internet]. 2021 [updated 03.11.2021; cited 2021 03.11.2021]. Available from: <https://www.fhi.no/sv/smittsomme-sykdommer/corona/dags--og-ukerapporter/dags--og-ukerapporter-om-koronavirus/>.
30. Mainz J. Defining and classifying clinical indicators for quality improvement. *International Journal for Quality in Health Care*. 2003;15(6):523-30.
31. Folkehelseinstituttet(FHI). Modell for kvalitetsforbedring [Internet]. Helsebiblioteket; 2015 [updated 20.08.2015; cited 2021 10.20]. Available from: <https://www.helsebiblioteket.no/kvalitetsforbedring/metoder-og-verktoy/modell-for-kvalitetsforbedring>.
32. Singanayagam A, Hakki S, Dunning J, Madon KJ, Crone MA, Koycheva A, et al. Community transmission and viral load kinetics of the SARS-CoV-2 delta (B.1.617.2) variant in vaccinated and unvaccinated individuals in the UK: a prospective, longitudinal, cohort study. *The Lancet Infectious Diseases*. 2021.