

gens effekt kan bestemmes ved hjælp af sandsynlighedsregning.

Erlangs metode er testet i næsten 50 studier i sundhedsvæsenet (søgning på *queuing theory* i PubMed-databasen; se f.eks. Zonderland *et al* [9], Zai *et al* [10] og McManus *et al* [11]), og metoden kan med fordel udbredes yderligere i forbindelse med planlægningen af vagtberedskab, sengekapaцитet, sygehusbyggerier m.m.

Derfor slutter denne artikel samme sted, som den begyndte. Ethvert system er perfekt designet til at give de resultater, som det giver [1], og det danske behandlingssystem giver ventetid [2].

KORRESPONDANCE: Jørgen Ejler Pedersen, Lean-staben, OUH – Odense Universitetshospital og Svendborg Sygehus, Sdr. Boulevard 29, 5000 Odense C. E-mail: joergen.ejler.pedersen@ouh.regionsyddanmark.dk

ANTAGET: 17. november 2010

FØRST PÅ NETTET: 21. marts 2011

INTERESSEKONFLIKTER: ingen

LITTERATUR

1. Berwick DM. Improvement, trust, and the healthcare workforce. *Qual Health Care* 2003;12:i2-i6 doi:10.1136.
2. www.Sundhed.dk (→ Behandling → Ventetider) (30. sept 2010).
3. Erlang AK. The theory of probabilities and telephone conversations. *Nyt Tidsskrift for Matematik B* 1909;20:33-9.
4. Erlang AK. Solution of some problems in the theory of probabilities of significance in automatic telephone exchanges. *Elektrotekniker* 1917;13:5-13.



FAKTABOKS

Ventetid er et hyppigt fænomen i det danske behandlingssystem.

Med »køteorien« som referenceramme kan der opnås detaljeret viden om ventetidens anatomi og fysiologi med henblik på evidensbaseret intervention.

Referencerammen kan give et svar på, hvad der skal til, hvis der ønskes en ventetid af en bestemt længde, f.eks. fem, 14 eller 30 dage.

Yderligere udbredelse af referencerammen kan anbefales.

5. Khintchine AY. Sur la loi des grandes nombres. Paris: l'Academie des Sciences, 1929.
6. Kolmogorov A. Grundbegriffe der Wahrscheinlichkeitsrechnung. Berlin: Julius Springer, 1933.
7. Little JDC. A proof of the queueing formula $L = \lambda W$. *Operations Research* 1961;9:383-7.
8. Markov AA. Extension of the limit theorems of probability theory to a sum of variables connected in a chain. Reprinted in Appendix B of Howard R. *Dynamic Probabilistic Systems, volume 1: Markov Chains*. New York: John Wiley and Sons, 1971.
9. Zonderland ME, Boer F, Boucherie RJ *et al*. Redesign of a university hospital pre-anesthesia evaluation clinic using a queueing theory approach. *Anesth Analg* 2009;109:1612-21.
10. Zai AH, Farr KM, Grant RW *et al*. Queueing theory to guide the implementation of a heart failure inpatient registry program. *J Am Med Inform Assoc* 2009;16:516-23.
11. McManus ML, Long MC, Cooper A *et al*. Queueing theory accurately models the need for critical care resources. *Anesthesiology* 2004;100:1271-6.

Den hæmatologiske biobank er en infrastruktur til kvalitetssikring, udvikling og forskning

Hans E. Johnsen, Linda Pilgaard, Anne Dirks Højfeldt, Torben Lüth Andersson, Alexander Schmitz, Katrine Hindborg Gade, Kirsten Fogd, Mette Nyegaard, Martin Bøgsted & Karen Dybkær

Nye metoder har givet kendskab til molekylærbiologiske og genetiske variationer blandt patienter med samme diagnose [1-3]. Disse teknologiske landvindinger har synliggjort behovet for biobanker, der indeholder patienthenførbart materiale [4]. Med kendskabet til det enkelte patientforløb via de kliniske databaser bliver biobanken en guldgrube for sundhedsvæsenet med et stort potentiale ved kvalitetssikring, effektvurdering og forskning.

Et begrænset kendskab til biobankers betydning gør sig gældende, når strategiske og politiske midler til forskningsrelaterede infrastrukturer skal fordeles til de afdelings- og patientnære funktioner. I den kliniske forskning er disse komponenter en nødvendighed for at leve op til de eksisterende regelsæt om-

kring god klinisk praksis [5]. Alligevel overser man ofte selv i nationale rapporter betydningen af den velorganiserede basisfunktion i form af f.eks. biobanker [6, 7]. Dog er der de senere år foregået et intensivt arbejde med etablering af en Dansk CancerBiobank [8], som delvist er støttet af midler udmøntet af de nationale kræftplaner.

Betydningen af biobanker i alle specialer er åbenbar og kan anvendes både ved indsamling af materiale fra patienter med godartede såvel som ondartede diagnoser. Biobanken bør være en infrastruktur for klinisk forskning på alle universitetstilknyttede afdelinger.

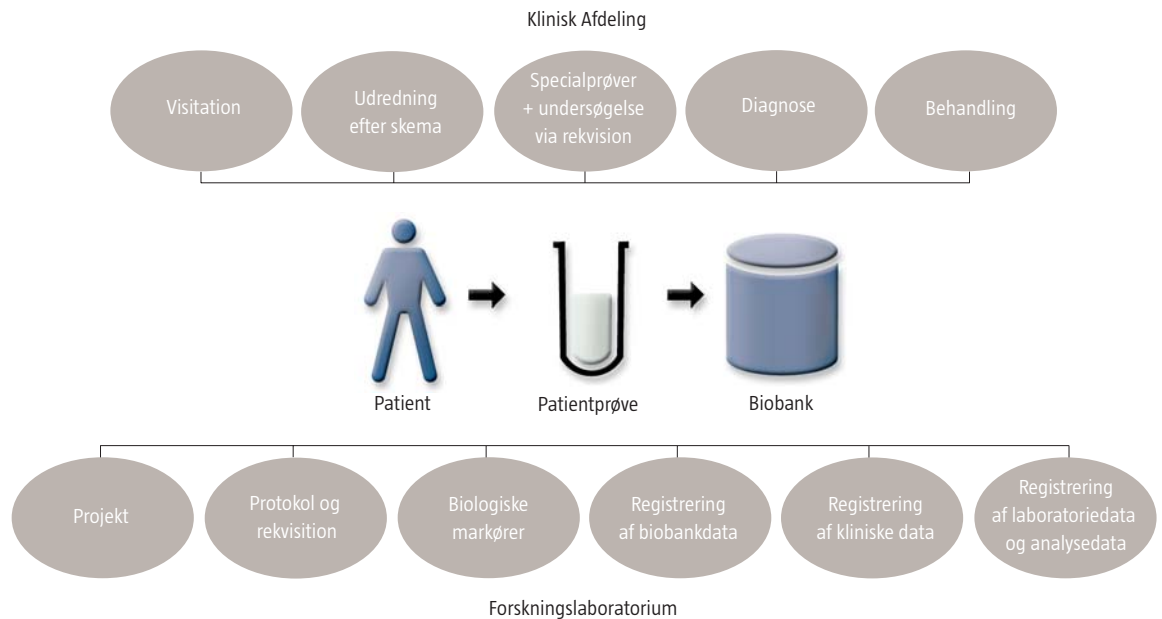
Biobanken er som emne tidligere behandlet i statusartikler med fokus på de fysiske og tekniske krav

STATUSARTIKEL

Hæmatologisk Afdeling,
Medicinsk Center, Aarhus
Universitetshospital,
Aalborg Sygehus


FIGUR 1

Fundamentet for klinisk forskning er, at patienten til enhver tid kommer igennem sygdomsforløbet med den bedst mulige behandling samtidig med, at der genereres viden til gavn for fremtidige patienter. Figuren illustrerer, at det samlede patientforløb og forskningen støttes af konventionel diagnostik og behandling samt systematisk registrering af forsøgsresultater via veldefinerede kliniske protokoller, der tillader opsamling af biologisk materiale.



[9] samt videnskabetiske forhold [10]. Der sættes her fokus på betydningen af konsekutivt opsamlet materiale samt på de vigtige ansvars- og servicefunktioner – herunder biobankens registreringsdatabase – som danner grundlag for at understøtte ny diagnostik, faglig udvikling og forskning.

DEN KLINISKE BIOBANKS STRUKTUR OG MATERIEHÅNDTERING

Fundamentet for klinisk forskning er, at patienten altid kommer igennem sygdomsforløbet med den bedst mulige behandling samtidig med, at der genereres viden til gavn for fremtidige patienter (**Figur 1**). Der tages udgangspunkt i det samlede patientforløb, og forskningen støttes af konventionel diagnostik, behandling og systematisk registrering af forsøgsresultater via veldefinerede protokoller. Den Hæmatologiske Biobank er både en klinisk biobank og en forskningsbiobank. Det betyder, at det arkiverede biologiske materiale både kan anvendes til udvidet diagnostik og til forskning i velbeskrevne projekter efter fastlagte kriterier [11]. Modsat en forskningsbiobank, hvor materialet i en skriftlig aftale med patienten er reserveret til et klinisk orienteret behandlingsforsøg eller til patogeneseforskning, udnyttes materialet i den kliniske biobank oftest til retrospektive valideringsstudier. For at opfylde alle retslige forhold oplyses patienten skriftligt om den kliniske biobank allerede ved den første kontakt til afdelingen. Informationen gives som beskrevet i sundheds-, persondata- og komitéloven samt efter retningslinjer i

centralstyrelsesloven og andre regulativer om patientens rettigheder.

Den praktiske håndtering af biologisk materiale i den Hæmatologiske Biobank gennemgår fire faser: 1) modtagelse og registrering, 2) præparation og analyse, 3) indfrysning og arkivering samt 4) udlevering (**Figur 2**). Ved biobankens etablering er prøvehåndtering og registrering standardiseret med henblik på at fremtidssikre kvaliteten og brugbarheden af det arkiverede materiale. Hver måned modtages prøver fra hundredvis af patienter, og materialet spænder fra normalt væv til diagnostisk materiale såsom blod, knoglemarvsaspirater og lymfeknudebiopsier.

BIOBANKENS DATAOPBEVARING – REGISTRERINGSDATABASEN

I 2002 udkom den vigtige Biobankredegørelse. Her vurderede en arbejdsgruppe nedsat af Indenrigs- og Sundhedsministeriet, at persondataloven i samspil med den relevante sundheds- og forskningslovgivning på tilstrækkelig vis regulerer de fleste sider af biobankerne [12]. Arbejdsgruppens anbefalinger blev fulgt, idet der senere blev lovgivet via sundhedslovens kapitel syv om selvbestemmelse over biologisk materiale, som afgives i forbindelse med behandling. Det betyder, at patienten i et centralt vævsanvendelsesregister har mulighed for at sige fra over for ikkebehandlingsrelateret anvendelse af biologisk materiale. Samtidig skal alle forskningsprojekter og registerforskningsprojekter, der involverer biologisk materiale, anmeldes til det regionale videnskabetiske

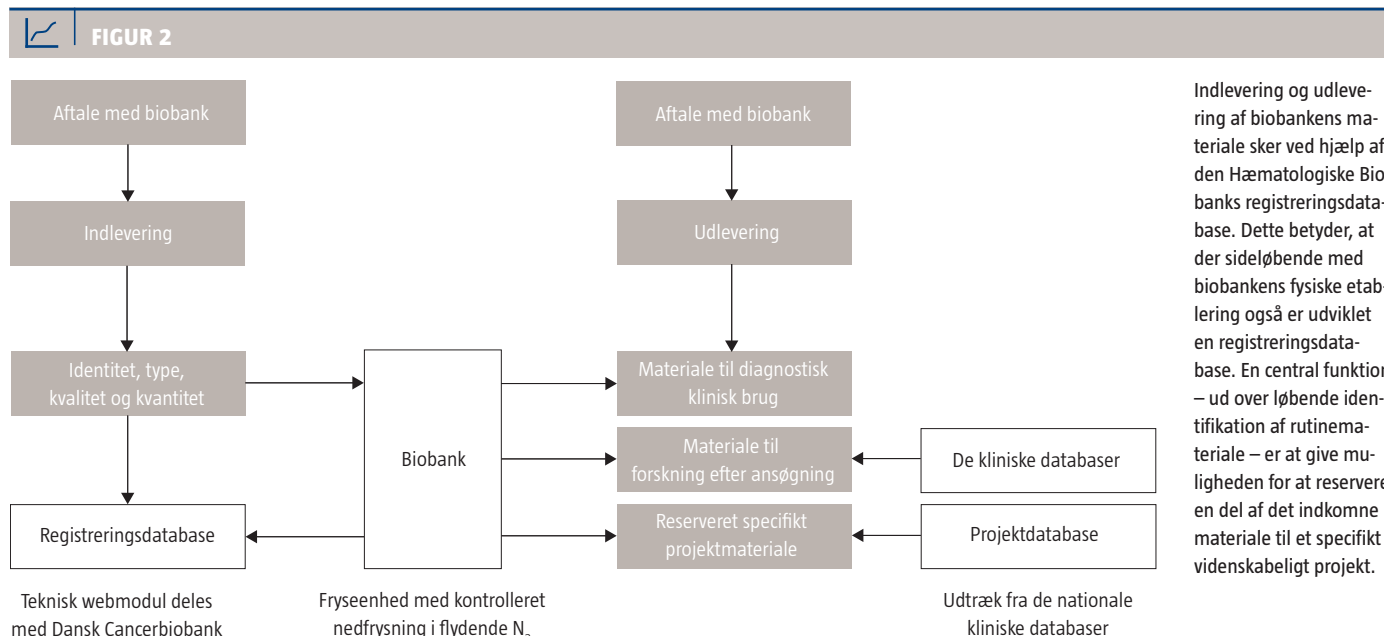
komitesystem. Det grundlæggende sigte med redegørelsen og lovforslagene er, at det biologiske materiale anvendes til andre formål end de, patienten er blevet informeret om og udtrykkeligt eller stiltiende har accepteret. Redegørelsen har resulteret i, at både de vævsafgivende personers integritet og samfundets behov tilgodeses i en ordning, der er enkel, forståelig og fremtidssikret. Biobanker omfattes af persondatalovens definition af »et register« og vil derfor være omfattet af sikkerheds- og beskyttelsesregler ved nedsettelse af en lægefaglig styregruppe for hver biobank. Biobankens dataansvarlige skal derfor træffe de fornødne tekniske og organisatoriske sikkerhedsforanstaltninger for at undgå, at oplysninger hændeligt eller ulovligt tilintetgøres, tabes eller forringes. Sideløbende med biobankens fysiske etablering udvikles derfor også registreringsdatabaser (Figur 2). Databasernes funktion er at registrere identitet, type, kvantitet og kvalitet af indkomne biologiske materialer samt at overvåge materialeopbevaringen og håndtere udleveringen. En anden central funktion er at give mulighed for at reservere materiale til et specifikt videnskabeligt projekt. Reservation kan kun ske til projekter, der er godkendt af den videnskabetiske komité og kræver informeret samtykke fra de involverede patienter eller komiteens tilladelse til at undlade dette i forbindelse med registerprojekter.

IMPLEMENTERING AF NYE BIOMARKØRER I KLINISK PRAKSIS

Implementering af nye biomarkører i klinisk praksis sker sjældent [13] og lider af mangel på et formalise-

ret trinvist system svarende til de kliniske faser af behandlingsafprøvning. Analogt hertil er det foreslået, at nye diagnostiske biomarkører eller prædiktive test skal passere igennem trin, der svarer til lægemiddelafprøvnings fase I-IV, inden de bliver valideret. Trin 1 omfatter identifikationen og etablering af laboratoriemetoden, hvor specificitet, sensitivitet, reproducerbarhed og nøjagtighed vurderes. Trin 2 skal afdække de første retrospektive enkeltcenterdata, som dokumenterer betydningen via effektmål. I trin 3 samarbejder flere centre i retrospektive undersøgelser. Sidst, i trin 4, udføres prospektive multicenterstudier, som genererer data med standardiseret teknik og giver anledning til rekommandationer for brug af metoden. Tidligere erfaringer viser, at denne ideelle strategi sjældent gennemføres uden en biobank med et veldefineret biologisk materiale og kliniske data. Disse to faktorer tillader nemlig, at de retrospektive studier i trin 1-3 udføres hurtigt og effektivt. Således kan det prospektive trin 4-valideringsstudium påbegyndes ved hjælp af en specifik forskningsbiobank og derved målrettet understøtte sundhedsvæsnets faglige udvikling.

De eksponentielt stigende lægemiddeludgifter i kræftbehandlingen kræver en effektvurdering for at blive fagligt og økonomisk rationelle. Indikationer for et nyt lægemiddel burde gøre brug af de potentielle biomarkører, der allerede eksisterer, for at identificere de af patienterne, der kan drage fordel af de nye behandlinger. Det er her værd at tænke på, at de fleste studier, der dokumenterer et nyt kræftlægemidlets effektivitet, i bedste fald forbedrer overlevelsen





FAKTABOKS

Ansvarsfordeling

Daglig prøvehåndtering, registrering og kvalitetssikring af procedurer samt løbende vedligeholdelse af apparatur varetages af *bioanalytiker* og *bioingeniør*.

Funktionen af registreringsdatabaser og dokumentationssystem for procedurer og retningslinjer samt løbende opdatering varetages af datamanager, som derved har det persondataretslige ansvar og er underlagt tilsyn fra Datatilsynet og Sundhedsstyrelsen.

En *faglig styregruppe* er ansvarlig for oprettelse og drift af biobanken samt opbevaring af biologisk materiale heri og udnævner en biobankansvarlig for daglig drift. Styregruppen nedsættes af sygehuseledelsen, som derved sikrer opfyldelse af de retslige forhold, som er beskrevet i sundhedsloven, persondataloven og komitéloven, centralstyrelsesloven og andre regulativer.

Den *biobankansvarlige* har personligt ansvar for løbende at kontakte Vævsanvendelsesregisteret i Sundhedsstyrelsen, når der skal ske anvendelse af biologisk materiale til f.eks. kvalitetssikring, metodeudvikling, undervisning og forskning. I den forbindelse undersøges det, hvorvidt der er registreret et ønske om, at materialet kun må anvendes til patienten selv.

Styregruppen skal give mulighed for oprettelser af forskningsbiobanker til biomedicinsk forskning og kontrollere, at der foreligger relevante anmeldelser af det biomedicinske forskningsprojekt til Datatilsynet og en regional videnskabsetisk komité med tilladelser.

Den *kliniske forsker* har ansvaret for at aftale indleverings- og udleverings kontrakter baseret på forskningsprojekters kliniske protokoller, der er udfærdiget i overensstemmelse med kravene til god klinisk praksis.

med 5-10%, hvilket indikerer, at 90-95% af patienterne ikke drager fordel af den nye behandling. Hvorfor ikke vurdere alle nye behandlinger, der er indført i hæmatologisk praksis over de seneste ti år prospektivt via globale teknologier og bioinformatiske analyser med det mål at identificere prædiktive biomarkører? Biobankens rolle er her uvurderlig, og udgifterne er minimale i forhold til de besparelser implementering af prædiktive algoritmer vil kunne give.

BIOBANKENS INTERNATIONALE OG ETISKE ASPEKTER

Der har ikke været tradition for, at firmainitierede kliniske lægemiddelforprøvnings har opsamlet biologisk materiale til arkivering og udnyttelse i prædiktiv sammenhæng ved forsøgets afslutning. Som anført ovenfor er der dog nu opstået et tiltagende behov herfor i forbindelse med investigatorinitierede kliniske afprøvnings, der i disse år især i europæiske samarbejder, tiltager i antal. Med en velfungerende infrastruktur i de deltagende afdelinger vil en klinisk protokol blot skulle indeholde et afsnit om arkivering af materialetype og håndtering, en sikker beskrivelse af registreringen og selvfølgelig oplysning om samtykke – således at den kliniske protokol ved godkendelse i det videnskabsetiske komitesystem ydermere tillader kontrakt med den enkelte biobanks styregruppe om opbevaring af materialet til det specifikke projekt.

Det internationale samarbejde har tidligere været problematisk, specielt hvad angår præanalytisk standardisering af materialehåndtering samt det for-

hold, at vi har erfaret, at biobanklovgivningen i flere europæiske lande ikke tillader materialeforsendelse over landegrænser med henblik på forskningsanalyser. Dette har i de seneste år medført europæisk samarbejde for harmonisering støttet af Kommissionen og ikke mindst nationale midler [14, 15].

Hertil kommer de mange etiske og juridiske spørgsmål, som opbevaringen uvægerligt medfører, når man ønsker at foretage analyser, der afdækker arvelige komponenter for sygdomsudviklingen [16]. Dette har medført unødige besværligheder for genombaseret forskning, og det drøftes i øjeblikket, om dette kan løses via reguleringer af gældende praksis, eller om det kræver harmonisering i Europa.

STATUS OG PERSPEKTIV

Målsætningen for den Hæmatologiske Biobank burde være, at mere end 90% af alle nydiagnosticerede patienter ved de hæmatologiske universitetsafdelinger skal have materiale arkiveret under behandlings- og kontrolforløbene, og at samlingen skal anvendes med henblik på: 1) forbedring af patientforløb, 2) udvikling af nye laboriemetoder, 3) forbedret diagnostik og forudsigelse af behandlingseffekt samt 4) sikring af materiale til fremtidige retrospektive specialestudier til validering af nye biomarkørprofiler. De hæmatologiske biobanker bør være en naturlig del af den nationale kræftbiobank, således at de kvaliteter, der er udviklet over de seneste år i specialitet, bliver en del af succeskriteriet for det nationale projekt. Med sufficient økonomisk støtte til personale og driftsudgifter vil et nationalt netværk muliggøre deltagelse i samarbejder omkring den højteknologiske sundhedsfaglige udvikling, der pågår i øjeblikket. Hertil kommer, at biobankens materiale vil være et nyt stort aktiv for fremsynede sygehuse med mulighed for økonomisk indtjening ved markedsføring af klinisk understøttet biologisk materiale til firmaer med interesse i nye diagnostika eller konstruktion af nye lægemidler.

KORRESPONDANCE: Hans E. Johnsen, Hæmatologisk Afdeling, Forskningsafsnittet. Forskningshus, Sdr. Skovvej 15, 9000 Aalborg. E-mail: haej@rn.dk

ANTAGET: 7. september 2010

FØRST PÅ NETTET: 18. april 2011

INTERESSEKONFLIKTER: ingen

LITTERATUR

- Wellmann A, Thieblemont C, Pittaluga S et al. Detection of differentially expressed genes in lymphomas using cDNA arrays: identification of clusterin as a new diagnostic marker for anaplastic largecell lymphomas. *Blood* 2000;96:398-404.
- Seibert V, Ebert MPA, Buschmann T. Advances in clinical cancer proteomics: SELDI-ToF-mass spectrometry and biomarker discovery. *Brief Funct Genomic Proteomic* 2005;4:16-26.
- Craig FE, Foon KA. Flow cytometric immunophenotyping for hemato-logic neoplasms. *Blood* 2008;111:3941-67.
- Riegman PH, Morente MM, Betsou F et al. Biobanking for better healthcare. *Mol Oncol* 2008;2:213-22.
- ICH Topic E6 (R1). Guidelines for Good Clinical Practice. European Medicines

- Agency, 2002. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/includes/document/document_detail.jsp?webContent-tid=WC500002874&url=enus/document_library/document_library.jsp&mid=WC0b01ac058009a3dc (1. juni 2010).
6. Medicinsk sundhedsforsknings vilkår og fremtid – med særligt henblik på sygehusområdet. Rapport fra udvalget om rammebetingelser for medicinsk sundhedsforskning (MESUF-rapporten). København: Forskningsministeriet og Sundhedsministeriet, 1999. <http://vtu.dk/publikationer/1999/medicinsk-sundhedsforsknings-vilkaar-og-fremtid/> (1. juni 2010).
7. Klinisk kræftforskning i Danmark, konkrete tiltag til understøttelse af kræft-handlingsplanen (KOF-rapporten). København: Forskningsstyrelsen, 2004. <http://www.fi.dk/publikationer/2004/klinisk-kræftforskning-i-danmark-konkrete-tiltag/klinisk-kræftforskning-i-danmark-2013-konkrete> (1. juni 2010).
8. Modin C, Bjerregaard B, Ørntoft T et al. Etablering af Dansk Cancer-Biobank. Ugeskr Læger 2010;172:1446.
9. Tjønneland AM, Olsen A. Hvilke krav skal man stille til en biologisk bank? Ugeskr Læger 2003;165:1686-8.
10. Agger SJ, Færgeman O. Biobanker – hvad er god latin? *Medicus* 2004;2:21-3.
11. Loiborg S, Brøndum-Nielsen K, Daasnes C et al. Redegørelse om bio-banker – Forslag til retlig regulering af biobanker inden for sundhedsområdet. København: Indenrigs- og Sundhedsministeriet, Betænkning 1414, 2002.
12. 2001/20/EF. Direktiv om indbyrdes tilnærmelse af medlemsstaternes love og administrative bestemmelser om anvendelse af god klinisk praksis ved gennemførelse af kliniske forsøg med lægemidler til human brug. Bruxelles: Europaparlamentet og Rådet for den Europæiske Union, 2001.
13. Ludwig JA, Weinstein JN. Biomarkers in cancer staging, prognosis and treatment selection. *Nat Rev Cancer* 2005;5:845-56.
14. Yuille M, van Ommen GJ, Bréchet C et al. Biobanking for Europe. *Brief Bioinform* 2008;9:14-24.
15. Deplanque D, Birraux G, Bertoye PH et al. Collections of human biological samples for scientific purposes. Why do current regulation need to be clarified and how? *Thérapie* 2009;64:259-67.
16. Hansson MG. Ethics and biobanks. *Br J Cancer* 2009;100:8-12.

Endoftalmitis er en akut synstruende øjensygdom

Ulrik Frydkjær-Olsen, Srishamanthi Sriskandarajah & Anne Katrin Sjølie

Endoftalmitis er en tilstand med inflammation i øjeæblet. Inflammationen, som kan være lokaliseret til forreste øjenafsnit, bageste øjenafsnit eller begge samtidig [1], medinddrager ikke sclera. Ved inddragelse af sclera og orbita, kaldes tilstanden panoftalmitis [2].

Endoftalmitis er en af de farligste og mest frygtede komplikationer inden for oftalmologien. Manglende eller for sen behandling kan føre til blindhed eller endog fjernelse af det afficerede øje, hvorfor tidlig diagnostik og øjeblikkelig behandling er essentielt.

INDELING OG FOREKOMST

Endoftalmitis kan inddeles i to overordnede grupper: eksogen og endogen endoftalmitis. Den eksogene kan yderligere inddeles i posttraumatisk og postoperativ endoftalmitis, hvor sidstnævnte kan underinddeles i en akut, *delayed onset* og en blebassocieret form [3, 4] (bleb er den cystiske pude, der opstår efter glaukomoperationen trabekulektomi). Akut postoperativ endoftalmitis opstår inden for seks uger efter intraokulær kirurgi og *delayed onset* efter seks uger postoperativt [3, 5, 6]. Den endogene endoftalmitis er yderst sjælden og forekommer under fungæmi eller bakterieæmi ved hæmatogen metastasering til øjet.

Incidensen af endoftalmitis er geografisk meget varierende med fleste tilfælde i de mindre udviklede lande på grund af manglende præventive tiltag [6]. Den hyppigste form er akut postoperativ endoftalmitis [7], herunder især endoftalmitis efter kataraktoperation, hvilket forekommer med en incidens på

0,265% [8]. Incidensen har været faldende gennem det 20. århundrede, men herefter synes den dog at stige frem til 2003 [8].

Endogen endoftalmitis optræder i ca. 2-8% af alle tilfælde af endoftalmitis, mens et traume danner grundlag for endoftalmitis i ca. 25% af tilfældene [7].

I denne artikel sættes der fokus på den akutte endoftalmitis og vigtigheden af hurtig diagnostik og behandling.

ÆTIOLOGI

Bakterier, svampe og parasitter kan alle være udløsende årsager til akut postoperativ endoftalmitis. Den bakterielle endoftalmitis er langt den hyppigste [7] og forekommer i ca. 90% af alle tilfældene [9] med klar overvægt af grampositive bakterier. I det hidtil største studie, Endoftalmitis Vitrektomi Studiet (EVS), som omhandlede akut postoperativ endoftal-



STATUSARTIKEL

Øjenafdeling E, Odense Universitetshospital

Øjet ses med voldsom blandingsrødme, uklar hornhinde og antydningssvis hypopyon.