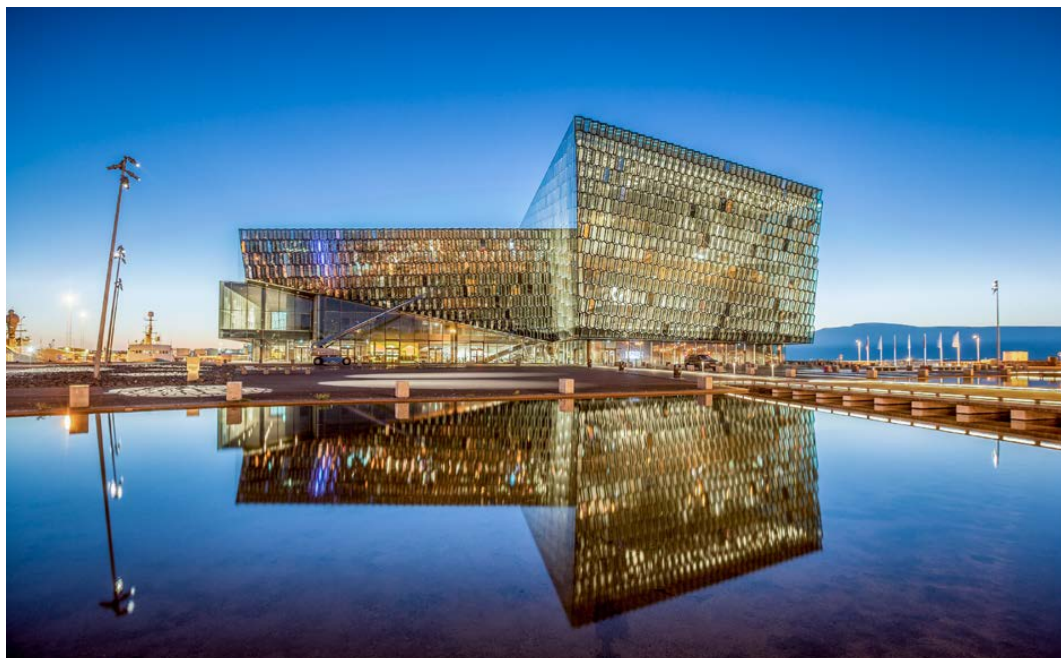


Klinisk Biokemi i Norden



Challenging perspectives on 25-OH Vitamin D testing

Turn the page, refresh the picture

Challenge the thinking of what is available today "is good enough" for Vitamin D testing. A number of factors affecting test accuracy are shared in a comprehensive e-book, along with 87 references for further information.

Driven by the most recent publications this e-book encourages a rethink of Vitamin D methodology and its impact on patient assessment.

- 8 topics
- 87 references
- 20 minute read



Download the e-book at
thermofisher.com/cascadion



ThermoFisher
SCIENTIFIC

INDHOLD

Leder: Reviderad tidsplan för In Vitro Diagnostic Regulation (IVD-R)	4
<i>Anders Larsson</i>	
Formandens spalte	7
<i>Henrik L. Jørgensen</i>	
Nordic Congress in Medical Biochemistry 2022	10
<i>Ólöf Sigurðardóttir</i>	
Call for abstracts: the Astrup Prize 2022.	11
<i>Lars Melholt Rasmussen</i>	
Quality Hike.	12
<i>Anna Linko-Parvinen</i>	
Internal communication in your lab - NFKK course on Helene, 2022.	14
<i>Per Simonsson</i>	
Glykæmiske markører og kontinuerlig glukosemonitorering hos dialysepatienter med type 2-diabetes	16
<i>Tobias Bomholt, Linda Hilsted, Anders Larsson, Marianne Rix, Bo Feldt-Rasmussen, Mads Hornum</i>	
Finska coronahundar i samhällets tjänst	24
<i>Anna Hielm-Björkman, Heli Niuro</i>	
Non-HDL kolesterol	30
<i>Anne Tybjærg-Hansen</i>	
SKUP: CLINITEST Rapid COVID-19 Antigen Test	35
<i>Anne Christin Breivik</i>	

Front page:

The venue of the Nordic congress 2022 will be at the beautiful Harpa Concert Hall and Conference Centre in Reykjavik.

Ledare: Reviderad tidsplan för In Vitro Diagnostic Regulation (IVD-R)

Anders Larsson



Både vi på laboratorierna och våra instrument/reagensleverantörer har varit djupt oroadade över tidsplanen för införandet av det nya IVD-R direktivet som skulle vara helt genomfört den 26. maj nästa år, dvs om lite drygt ett halvt år. De metoder som ej är godkända enligt

IVD-R direktivet skulle då i de flesta fall ej längre få användas. Problemet är att vi under en längre tid kunnat konstatera att det ej finns tillräckligt många godkända granskningsmyndigheter (*notified bodies*). I Oktober 2021 fanns det 6 godkända notified bodies (NBs) representerande 3 länder inom EU. Det finns inga NBs i Skandinavien. Dessa NB är inte bara NBs för IVD-R utan för flera andra EU regelverk. Det gör att de inte enbart kan ägna sig åt IVD-R granskningar. Man uppskattar att ca 24 000 "medical devices" kommer att behöva granskas av NBs. För stunden har ca 1300 "medical devices" certifierats av NBs. Det innebär att 95% av metoderna ännu inte är godkända. Enligt diagnostikabolagen så säger man att det tar ca 9 mån att få ett godkännande enligt det gamla systemet (IVD) och det nya regelverket är mer omfattande, dvs ansökningstiderna kommer vara längre än 9 månader. Med tanke på att det återstår ca 6 månader till slutdatumet för IVD-R så har det varit ganska uppenbart att den här matematiken inte går ihop sig. Det gör att EU nu har reviderat och förlängt tidsplanen för införandet av IVD-R.

IVD-R innebär en hel del förändringar jämfört med IVD direktivet. För närvarande, enligt IVD var det bara ett relativt litet antal metoder som omfattades av kontrollen från NB (cirka 8 %). Enligt NYA IVD-R-förordningen kommer cirka 80% av analyserna omfattas av kontroll av NB. Tillverkarens svaret breddas och gäller nu även importörer och distributörer av reagens. Man har infört en riskbaserad klassificering med 4 olika nivåer från A till D. Riskklasser sträcker sig från klass A för enheter med låg risk till klass D för metoder med hög risk för patient och samhälle. Huvuddelen av våra metoder på kliniskt kemiska laboratorierna kommer

att tillhöra klass B där risken för individ och samhälle bedöms som låg till måttlig. Den högsta riskklassen är klass D och den omfattar tex HIV, Syfilis, Chagas, Epstein-Barr virus, Dengue feber, Zika virus, Malaria, SARS-CoV-2, Ebola, Marburg, Lassa och Hepatit B, C och D. Det innebär att det är framförallt mikrobiologiskt inriktade tester i den högsta riskklassen och att det är få analyser på våra kliniskt kemiska laboratorier som kommer att placeras i denna klass. IVD-R innebär också ett ökat krav på dokumentering av metodernas kliniska evidens och prestanda baserat på patientstudier (i första hand multicenterstudier). För mig är det lite svårt att för närvarande genomskåda vad det innebär. Om vi tar exempel som CRP och glukos, vad innebär det i praktiken? Kan firmorna hänvisa till några tusen artiklar som säger att glukos är en bra markör vid diabetes och sedan göra metodjämförelser med befintliga metoder, krävs det nya multicenterstudier (storlek?) för att visa att glukos är högre hos diabetiker eller krävs det hårda endpoint som att de patienter som har högt blodglukos med den nya metoden också kommer att få diabeteskomplikationer om 10–20 år? Samma sak med CRP, som vi i Skandinavien använder på en mängd olika patientgrupper. Räcker det att dokumentera på en patientgrupp, eller behöver det finnas underlag för varje sjukdom där CRP används?

För mig finns det alltså fortfarande en del obesvarade frågor som våra diagnostikafirmor kommer att behöva lösa i dialog med NBs. Det kändes som en väldigt kort tid till 26 maj 2022 för att få allt på plats framförallt med tanke bristen på granskningsorgan.

Bristen på NBs har medfört att EU har tagit fram ett förslag om reviderad tidsplan för införandet av IVD-R. Den nya föreslagna tidsplanen innebär att man delar upp regelverket utifrån klass och begär att analyser med högst riskklass kommer att vara de som först omfattas av det nya direktivet.

Förslaget till EU kommissionen är följande datum för metoder som omfattas av kravet på granskning av NBs:

- Klass D metoder 26 maj 2025
- Klass C metoder 26 maj 2026
- Klass A och B metoder 26 maj 2027

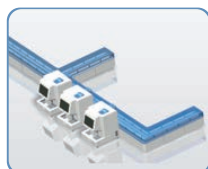
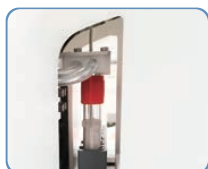
Biossays™ E6

Welcome to the Fully-automatic
New Era of iCa^{2+} Solution



Biossays™ E6

- Throughput: 60 S/H
- Cap-piercing pipettor, gives you walk-away analyzing
- Connectable to total laboratory automation system (TLA/LAS)[▲]
- 5 electrodes as per request of any combination



Using cap-piercing pipettor to break through the rubber, avoiding loss of CO_2 during sample handling lowering the calcium ion concentration in vitro from what it was in vivo.

[▲]Available in the near future

Biossays™ is trademark of Snibe. All other product names and trademarks are the property of their respective owners.





Foto: Henrik Alfthan.

Vi kan nog räkna med att detta förslag går igenom. Även om senareläggningen av införandet underlättar införandet, så kommer det sannolikt ändå behövas fler NBs. Ett gradvis införande där man börjar med de analyserna med störst risk låter också positivt. Erfarenheten för Covid-19 tydliggör att det är betydligt svårare att bedöma kvaliteten på ett Covid 19 test än tex en ASAT analys. Det innebär att utöver att vara klassade som högriskanalyser ur patient och samhällets perspektiv så är analyserna mer komplexa och man kan befara att sensitivitet och specificitet varierar mer mellan olika tillverkare än om vi jämför tex glukosresultat från olika tillverkare.

I IVD-R finns en särskild del som omfattar egenutvecklade tester. Det är tester som inte säljs vidare eller överförs inte till andra juridiska personer och som inte är CE-märkta. Dessa tester skall följa de allmänna säkerhets- och prestandakraven. Laboratoriet skall också följa ett antal villkor. Bland annat måste laboratoriet ha ett lämpligt kvalitetsledningssystem, följa den internationella standarden som anger kvalitets- och kompetenskraven för medicinska laboratorier (EN ISO 15189) eller andra nationella bestämmelser, och måste motivera att patientgruppens specifika behov inte kan uppfyllas av en likvärdig in vitro-diagnostik som finns tillgänglig på marknaden. Tillämpningen av dessa villkor är uppskjutet till 26. maj 2024 och krav på motivering av att det inte finns någon likvärdig CE-märkt utrustning tillgänglig för att uppfylla patientgruppens specifika behov föreslås skjutas upp ytterligare, till den 26 maj 2028. Exakt hur dessa regler kommer att tillämpas är ännu så länge oklart.

Grundregelverket skrevs också innan COVID-19 pandemin. Pandemin kom under den period då nya metoder skulle vara registrerade enligt det nya IVD-R direktivet. Vi kan bara konstatera att de metoder som utvecklades internt respektive köptes in för diagnostiken inte hann bli IVD-R godkända innan de togs i bruk. Med tanke på vikten av att testa för COVID-19 infektioner respektive immunsvär så kan man förstå att ingen granskningsmyndighet gick ut och förbjöd Covid testning med icke IVD-R godkända metoder. Om diagnostikabolagens uppgifter stämmer så tar det närmare ett år att få en produkt IVD-R godkänd. Det skulle innebära att vi inte skulle ha kunnat utföra några COVID tester förrän framåt sommaren 2021. Det hade varit politiskt och medicinskt omöjligt. Samtidigt har man då skapat ett prejudikat som säger att i vissa lägen kan det vara OK att marknadsföra och använda tester som ej är IVD-R godkända. Är det upp till oss på laboratorierna att bestämma, eller vem bestämmer detta? Vem bedömer om patientgruppens specifika behov inte kan uppfyllas av ett IVD-R godkänt test? Är det patientföreningarna? Granskningsmyndigheterna kommer sedan att granska och eventuellt stoppa icke-godkänd användning, men här vet vi inte heller var gränserna kommer att gå. Min känsla är ändå att COVID-pandemin kommer innebära ett ökat utrymme för egenutvecklade metoder.

För de som önskar fördjupa sig i vilka analyser som tillhör de olika klasserna så finns en hel del information via nedanstående länk: https://ec.europa.eu/health/sites/default/files/md_sector/docs/md_mdcg_2020_guidance_classification_ivd-md_en.pdf

Formandens spalte

Henrik L. Jørgensen

Formand i NFKK



NFKK bestyrelsesmødet i Middelfart den 8 oktober var, som nævnt på denne plads i forrige nummer af KBN, første gang, at bestyrelsen mødtes fysisk i to år. Jeg håber, at dette møde bliver startskuddet til relanceringen af alle vores øvrige aktiviteter, som også har været på

pause i denne periode.

Den vigtigste af disse aktiviteter er uden tvivl den kommende 38. nordiske kongres i Reykjavik. Leifur Franzson gjorde på mødet rede for den Islandske organisationskomités arbejde med kongressen, som er langt fremskredent. Det bliver en meget spændende kongres i flotte omgivelser i koncert- og konferencebygningen Harpa på havnefronten i Reykjavik.

Der har været en del tvivl i sindet hos nogle, om kongressen blev til noget, men det er der absolut ingen grund til at have. Den bliver afholdt som planlagt! Reservér derfor allerede nu plads i kalenderen 10 – 13 maj 2022. Det bliver en fantastisk mulighed til igen at møde kollegerne fra de andre nordiske lande, fra industrien og til at høre faglige indlæg af høj kvalitet i en virkelig sal frem for på en computerskærm. Jeg opfordrer så mange som muligt til at sende abstracts til kongressen, så vi igen får en mulighed for at se og diskutere den nyeste forskning indenfor klinisk biokemi.

De to traditionsrige priser, Eldjarn prisen og Astrup prisen vil som vanligt blive uddelt på kongressen efter foredragskonkurrencer. Vinderne af Astrup prisen findes blandt yngre forskere, som har indsendt abstracts



NFKKs bestyrelse med Den Gamle Lillebæltsbro i baggrunden

til konkurrencen. De tre bedste bliver derefter udvalgt til mundtlig præsentation på kongressen, hvorefter bedømmelseskomitéen udpeger vinderne af 1., 2. og 3. pladsen. De sidste mange år har Siemens Healthineers sponsoreret Astrup prisen, hvilket de skal have en stor tak for! Prisen uddeles for at hædre professor Poul Astrup, Danmarks første professor i klinisk kemi, som faget hed den gang.

Eldjarn prisen uddeles fra en fond stiftet af den norske professor, Lorentz Eldjarn, og hans hustru Torunn. Prisen uddeles til førsteforfattere af de tre bedste artikler fra *Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation*, igen efter en mundtlig præsentation på kongressen. Finalisterne findes af en bedømmelseskomité blandt de 20 mest citerede artikler i tidsskriftet publiceret indenfor de seneste fem år før kongressen. Læs mere om de to priser på NFKKs hjemmeside og her i KBN.

For at hjælpe med planlægningen af kongressen besluttede vi på bestyrelsesmødet, at der skulle udsendes en uforpligtende og anonym spørgeskemaundersøgelse til medlemmerne i alle de nordiske lande. I undersøgelsen bliver man kun spurgt, om hvorvidt man planlægger at deltage i kongressen og om hvilket land, man kommer fra. Jeg opfordrer alle til at svare på denne undersøgelse. Har man ikke allerede

modtaget den, så spørg bestyrelsen i den nationale forening om at få den tilsendt.

En anden vigtig aktivitet, som vi ser meget frem til at genoptage, er NFKKs kurser. Tre af disse planlægges afholdt i løbet af det kommende år, nemlig Helene kurset i Sverige, det Nordiske Kursus i Danmark og et nyt kursus i Finland, Quality Hike. Læs mere om både Helene kurset og Quality Hike i dette nummer af KBN. Information om det Nordiske Kursus i Danmark kommer i næste nummer af KBN.

Bestyrelsesmødet i Middelfart havde indlagt tid til både til en gåtur i det naturskønne område ved Den Gamle Lillebæltsbro (som forbinder de to landsdele Fyn og Jylland), hvor det første billede blev taget og til en såkaldt bridgewalking, hvor vi i selskab med en meget vidende guide kom både bag og ikke mindst over kulisserne til denne smukke bro.

Endelig kan jeg rapportere fra bestyrelsesmødet, at Line Rode, efter mange års arbejde som kasserer for NFKK, for KBN og som national dansk repræsentant i NFKKs bestyrelse har valgt at træde tilbage. Ny på disse poster bliver Nikki Have Mitchell fra Danmark. På formandsposten skal der også skiftes ud, da jeg har siddet fire år som formand, når vi når frem til den nordiske kongres på Island. Der vil Per Bjellerup fra Sverige overtage formandskabet for NFKK.



NFKKs bestyrelse på Bridgewalking på Den Gamle Lillebæltsbro.

Allergy and autoimmunity testing – on a robust automated platform

Phadia™ Laboratory Systems offers LAS* connection of Phadia™ 250 and Phadia™ 1000 instruments to the main LAS suppliers

Regardless of your choice, our fully automated systems increase your operational efficiency in every way.

- 550+ ImmunoCAP™ allergen sIgE tests
- 100+ ImmunoCAP™ allergen component sIgE tests
- 20+ EliA™ autoimmunity tests
- ImmunoCAP™ Tryptase
- ImmunoCAP™ Specific sIgG
- ImmunoCAP™ Specific IgG4



We can connect with
major LAS suppliers*

Find out more at thermofisher.com/phadia

ThermoFisher
SCIENTIFIC

*Consult your local Thermo Fisher Scientific representative for information about availability of specific connections in your market.

© 2020 Thermo Fisher Scientific Inc. All rights reserved. All trademarks are the property of Thermo Fisher Scientific and its subsidiaries unless otherwise specified. 121619.SY.EU6.EN.v1.2020

Nordic congress 2022 in Reykjavik, Iceland

Ólöf Sigurðardóttir – Chairman of the Icelandic Society for Clinical Chemistry

On behalf of the NFKK2022 Organising Committee, I'm proud and happy to invite you to the XXXVIII Nordic Congress in Clinical Chemistry, which will take place on May 10-13, 2022 in Reykjavik, Iceland (www.nfkk2022.is). The Congress will be held in Harpa Congress and Conference Hall (www.harpa.is) which is located by the old harbour in downtown Reykjavik.

The Scientific and Organising Committee is planning the program in cooperation with our colleagues from the other Nordic countries. We will include parts of the program from the 2020 Nordic congress that was meant to take place in Norway, but cancelled due to the pandemic. We would therefore like to thank the 2020 Nordic congress organizers.

This will be a conventional congress, with seminars, plenary sessions, workshops and company-sponsored lunch seminars. Lecturers will be from Iceland and other Nordic countries as well as World leading researchers and laboratory professionals. Posters will be displayed in close proximity to the seminar rooms and the diagnostic companies exhibi-

tion will be held in the congress hall throughout the congress. As usual, the program will include the Astrup and Eldjarn Prize seminars. The social program will be exciting and is a good opportunity to meet old colleagues and make new friends.

The programme will be published soon on the website www.nfkk2022.is where you can see deadline for abstract submission, registration and more.

Harpa Concert Hall and Conference Center was first opened in May 2011. The building features a distinctive colored glass facade inspired by the basalt landscape of Iceland. Harpa has received numerous awards, both for its architecture and as a Concert and Conference Center. It is the home for the Iceland Symphony Orchestra, Icelandic Opera and Reykjavik Big Band. Harpa is located downtown in a walking distance from the city center where you can find many hotels, restaurants, museum and shops. See www.visitreykjavik.is www.reykjaviktouristinfo.is and www.visiticeland.com

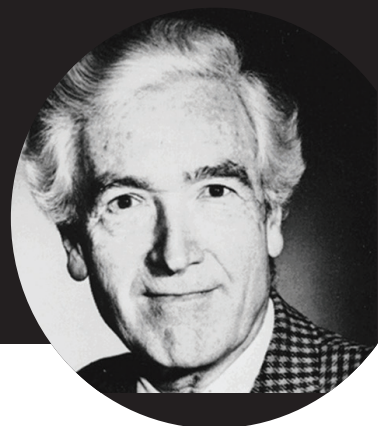
We are looking forward to seeing you and we want to encourage you all to come to Iceland.



Harpa Concert Hall and Conference Centre.

The Astrup Prize 2022

Call for abstracts



Lars Melholt Rasmussen – Chairman of the Astrup prize committee
lars.melholt.rasmussen@rsyd.dk

The Nordic Society for Clinical Chemistry rewards contemporary Nordic research work related to the field of clinical chemistry by the Astrup Prize. The award presentation takes place every second year in connection with the Nordic Congress in Clinical Chemistry, to be held in Reykjavik, Iceland 7th – 13th May, 2022.

The Astrup Prize is an educational grant which is awarded by the Astrup Foundation and which has been donated by Siemens Healthineers during the last many years. Scientists (below the age of 40 years), who have not previously received the Astrup 1st Prize and who are working in one of the Nordic countries, are invited to submit an abstract of a recent scientific work with a maximum length of 1 000 words (including references) and not more than two illustrations. The work must be either unpublished or recently published (defined as published on Pub Med after May 2021).

Abstracts, stating name and affiliation of the author, should be e-mailed to Lars Melholt Rasmussen, Chairman of the prize committee at e-mail: lars.melholt.rasmussen@rsyd.dk

All abstracts must include the applicant's CV also stating date of birth. Deadline for receipt of abstracts

is Monday the 7th March 2022. In March 2022 a Nordic prize committee will select up to three of the submitted contributions to be presented by the authors at 38th Nordic Congress in Clinical Chemistry, Reykjavik, Iceland, 2022. The individual presentation should not exceed 20 minutes and will be followed by a free discussion.

Congress fee, travel costs (within the Nordic countries) and accommodation during the congress will be covered. The three nominated scientists are invited to publish their presentation, either as a Regular paper or as part of a Review in The Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation. The manuscript must be submitted before the 1st October, 2022.

Based on the scientific value of the paper, and the quality of the oral presentation, the prize committee will award 3 educational grants from the Astrup Foundation and donated by Siemens Healthineers at a value of respectively DKK 60 000, DKK 30 000 and DKK 10 000 for 1st, 2nd and 3rd prize.

Please address questions regarding the Astrup prize to Lars Melholt Rasmussen.

SIEMENS
Healthineers

Quality Hike

Anna Linko-Parvinen

The Finnish Society of Clinical Chemistry launches a new course, Quality Hike, under the NFKK. Quality Hike will be organised in 8.-11. September 2022 in North-East Finland, Oulanka national park, Kuusamo, Finland.

The course, as its name would suggest, will focus on quality in laboratory medicine. The bottom line is to have group works, open discussions and case presentations on technical and interpretive quality management emphasizing clinical relevance. Some of the group works will be organised as walking meetings in the national park. The topics planned are:

- Autovalidation rules in haematology and automated chemistry
- Discussions of whether to report or not to report (e.g. haemolysed samples)
- Sharing experiences of how to get most out of EQA
- How to maintain quality in small volume tests
- Open discussions of getting toward universal pre-analytics (e.g. storage times, sample tube selection, transportation)

The course location offers great possibilities for short hikes and outdoor activities. Thereafter, some of the group works will be organised during a 12 km hike called Pieni Karhunkierros on Friday. After the hike, the attendants will enjoy dinner at Kammi (kåta). On Saturday we will offer easy river rafting together with the continued group works.

Kuusamo is located in rural Finland, but there should be flight connections from Helsinki. The connections, however, have been limited due to Covid-19 pandemic, and further info regarding transportation will follow. The accommodation will take place in comfortable cottages mainly in double rooms. Due to the nature and the location of the course, the maximum number of attendants will be 39. Laboratory specialists with background either in medicine or in biochemistry are most welcome!

We will update the course info in KBN and present the course in NFKK2022 in Reykjavik.

With warm welcome, we wish to see many Nordic colleagues in the course!



Foto: Alexandra Alfthan



GLP SYSTEMS AUTOMATION

Automation Reinvented, Flexibility Redefined

To help your laboratory thrive now and in the future, Abbott is pleased to introduce GLP Systems – An innovative total laboratory automation solution, offering you proven technology with more flexibility and options to meet your goals.



FREEDOM
TO CHANGE

Reduce the risk of implementing a long-term solution with an innovative track design.



SIMPLICITY
THROUGH INTUITIVE DESIGN

Relieve the pain of change that often comes with adopting a new automation system.



EXCELLENCE
IN PERFORMANCE

Focus on critical laboratory tasks, not maintaining uptime.

Learn more about how proven, innovative automation technology can help your laboratory thrive.

corelaboratory.abbott/glp-systems

© 2021 Abbott. All rights reserved. All trademarks referenced are trademarks of either the Abbott group of companies or their respective owners. Any photos displayed are for illustrative purposes only. Any person depicted in such photos may be a model. ADD-133635-EMEA-EN 07/21

Internal communication in your lab

– NFKK course on Helene, 2022

Per Simonsson – per.simonsson@med.lu.se

The proud ship Helene of Ystad will sail on and NFKK has approved a new course in 2022. This time the theme will be on how internal communication, in a challenging environment, can be used in the leadership of our speciality to deliver results. Focus will be on how to transform visions and goals into actions on a daily level.

There will be seminars, workshops and role plays putting the participants in action on a number of important aspects. New technologies will be discussed.

If you want to read more about a previous course on the sailing vessel Helene please see Klinisk Biokemi i Norden nr 4, 2019 Logbook from a sail in Öresund <https://www.nfkk.org/wp-content/uploads/kbn-2019-4.pdf>

Doctors and biochemists, preferably during training, who are working in laboratory medicine are welcome to join the crew.

Learning goals

- Learn different strategies, tools and pitfalls in communication to achieve your visions and goals.
- Learn what different methods and channels to apply in communication, and when to use them effectively.
- Gain practical experience in communicating to different groups of coworkers in the lab.
- Understand the importance of planning and evaluation of communication.
- Understand how communication is an integrated part of daily work in the lab.

Workshops will be arranged with practical training in different situations. There will be a lot of opportunities for discussions and networking.

The course will be held under basic conditions onboard the sailing vessel Helene and include shorter sailing trips in the waters off Malmö, Sweden. No naval experience is needed, but bring your rainproof



The galeas Helene of Ystad. (Photo: Ystad Segelfartygsförening)



Seminar on deck 2019 (Photo: Per Simonsson)

gear! Professional crew is responsible for maritime passages and safety. Accommodation will also be onboard (don't forget your sleeping bag).

A maximum of 12 students can be admitted, so register early!

Dates: Thursday 220825 - Sunday 220828

Place: Öresund, with departure from Malmö, Sweden. Malmö can easily be reached by train or by air, via Copenhagen Airport.

Registration fee: 3 000 Danish kroner, including board and lodging. The Course is financially supported by NFKK.

Registration deadline is 1st April 2022. But, for the planning, please mail today to show your preliminary interest!

The seminars and workshops will be led by four colleagues with long experience of leading clinical laboratories:

Lena Dillner, MD, PhD. Previously Head of Department for Infectious Diseases, Karolinska University Hospital, Stockholm. Departments of Bacteriology,

Karolinska University Hospital, and Clinical Microbiology, Skåne, Sweden.

Bess Margrethe Frøyshov, MD, MBA from University of Oslo. Senior consultant at Department of Medical biochemistry, Vestre Viken, Norway. Previously Director of Telemark Hospital and of Department of Medical diagnostics, Vestre Viken.

Dunja Rogić, PhD, EuSpLM, MBA from Zagreb University and London School of Economics. Head of Department of Laboratory Diagnostics, University Hospital Center Zagreb, and professor at School of Pharmacy and Biochemistry, University of Zagreb, Croatia.

Per Simonsson, MD, PhD. Writer and sailor. Previously Head of Departments of Laboratory Medicine, and of Clinical Chemistry, Malmö University Hospital, and Sweden.

For further information please contact Per Simonsson, per.simonsson@med.lu.se, +46730868915.

Information on agenda and registration can be found on the NFKK homepage.

All hands on deck!

Glykæmiske markører og kontinuerlig glukosemonitorering hos dialysepatienter med type 2-diabetes

Tobias Bomholt¹, Linda Hilsted^{2,3}, Anders Larsson⁴, Marianne Rix¹, Bo Feldt-Rasmussen^{1,3} og Mads Hornum^{1,3}

1. Nefrologisk afdeling, Rigshospitalet, Københavns Universitet, København, Danmark
2. Afdeling for Klinisk Biokemi, Rigshospitalet, Københavns Universitet, København, Danmark
3. Institut for Klinisk Medicin, Københavns Universitet, København, Danmark
4. Klinisk Kemi, Uppsala Universitet, Uppsala, Sverige

tobias.bomholt@regionh.dk



Baggrund

På verdensplan modtager cirka to millioner mennesker dialysebehandling, primært i form af hæmodialyse (HD) mens en mindre gruppe modtager peritonealdialyse (PD). Diabetes er den hyppigste enkeltstående årsag til tab af nyrefunktion (1–3). Hæmoglobin A1c (HbA1c) udgør, sammen med kapillærmålinger af plasmaglukose, hjørnestenen i den traditionelle tilgang til glykæmisk monitorering. HbA1c dannes ved glukoses binding til beta-kæden i hæmoglobin og afspejler dermed koncentrationen af plasmaglukose over de foregående tre til fire måneder. Tilstande som påvirker hæmoglobin eller erythrocytter tænkes derfor at have indflydelse på tolkningen af målt HbA1c. Dette er velkendt hos eksempelvis gravide og hæmatologiske patienter, men studier tyder også på en påvirkning af HbA1c hos patienter i dialyse (4–6). Overvejende viser studier af dialysepatienter, at HbA1c-måleresultater underestimerer den reelle gennemsnitlige plasmaglukose-koncentration sammenholdt med alternative metoder til glukosemonitorering, herunder måling af fructosamin eller glykeret albumin og kontinuerlig glukosemonitorering (engelsk: Continuous Glucose Monitoring, (CGM)) (7,8).

HbA1c blev identificeret for mere end 50 år siden, og analysemetoden har undergået en betydelig udvikling over tid, og følger, bl.a. i Norden, nu anbefalinger fra The International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (IFCC), eller (bl.a. i USA) The National Glycohemoglobin Standardization Program (NGSP), hvilket sikrer en ensartet tilgang og en høj kvalitet i analysen af HbA1c (4). IFCC-værdier angiver HbA1c-måleresultatet med enheden mmol/mol (mmol A1c af mol hæmoglobin), NGSP-måleresultatet angives med enheden procent. Endnu en landvinding i fortolkningen af HbA1c var ADAG-studiet (A1c-Derived Average Glucose study) hvor HbA1c (målt i procent) blev undersøgt hos 507 deltagere og sammenholdt med tre måneders glukosemålinger fra CGM eller kapillærmålinger (9). Fra dette studie var det muligt at lave en regressionsmodel, hvor HbA1c blev omregnet til et estimeret middel-plasmaglukose (eMP-GA1c) udtrykt i mmol/L.

I nefrologien refereres ofte til guidelines fra Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO-guidelines) (10). I disse guidelines er HbA1c-bestemmelse fortsat anbefalet til estimering af middel-

plasmaglukose hos dialysepatienter med diabetes, men samtidig understreges upålideligheden af dette estimat hos denne patientgruppe, og der angives ingen anbefalede glykæmiske mål. Årsagen til denne upålidelighed er ikke endeligt afklaret, men behandling med erythropoietin (EPO) samt en generelt reduceret erythrocytlevetid hos patienter med svært nedsat eller ophørt nyrefunktion formodes at være centrale årsagsmekanismer (11). HbA1c stiger ikke bare med den gennemsnitlige koncentration af glukose, men også med en erythrocyts levetid, forkortet erythrocytlevetid vil derfor reducere HbA1c-værdien. EPO-behandling øger frigivelsen af unge erythrocytter som derved formodes at reducere HbA1c-værdien.

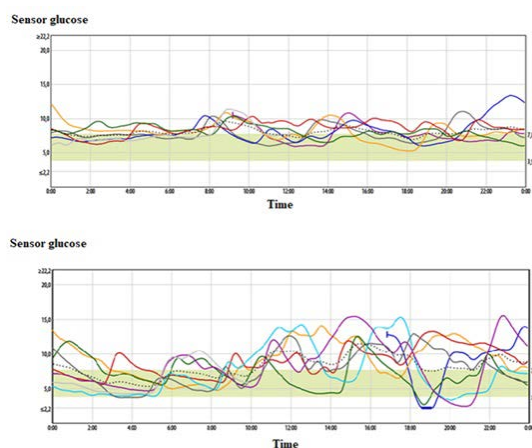
De ovenfor nævnte udfordringer ved anvendelse af HbA1c-måling hos dialysepatienter giver anledning til overvejelser om alternative metoder til glykæmisk monitorering hos dialysepopulationen. Glykeret albumin og fructosamin er glykæmiske markører, som ikke påvirkes af de hæmatologiske faktorer, der kan påvirke HbA1c. Glykeret albumin måler glykering af albumin (måles i %), mens fructosamin (måles i $\mu\text{mol/L}$) udtrykker glykeringen af en række proteiner i plasma, hvor albumin dog udgør cirka 60-70% (12,13). Glykeret albumin og fructosamin afspejler plasmaglukose-koncentrationerne i de foregående to til tre uger.

CGM er et alternativ til de glykæmiske markører og giver et direkte mål for plasmaglukose. CGM benyttes udbredt blandt personer med type 1-diabetes og i mindre grad hos personer med type 2-diabetes. Ved CGM anvendes en lille måler (Figur 1), som påsættes huden og består af en sensor og en transmitter. Transmitteren sender glukosemålingerne til en receiver (f.eks. en smartphone). Ved CGM benyttes en intradermal sensor, som måler interstitiel glukose, der ekvilibrerer med plasmaglukose i løbet af få minutter, hvorved CGM-målingen bliver et indirekte mål for plasmaglukose (14). De fleste CGM-modeller måler interstitiel glukose hvert femte minut og påsættes i 7 til 14 dage. Måles eksempelvis syv dage med målinger hvert femte minut, vil det give over 2000 målinger og således en detaljeret karakteristik af patientens glukoseprofil (Figur 2).

Med henblik på validering af HbA1c har kun få studier sammenlignet HbA1c-værdier med glukosemålinger fra CGM, fructosamin eller glykeret albumin. Fælles for disse studier er kort varighed



Figur 1. Ved hjælp af en inserter (nederst til venstre) påsættes sensor og transmitter (nederst i midten) på huden. Sensordata sendes til en modtager, som kan være enten en smartphone, smartwatch eller egentlig modtagerenhed, hvor sensordata ses. Denne model er Dexcom G6.



Figur 2. CGM-målinger, der viser to patienter med næsten samme middel sensor-glukose (8,1 mmol/L øverst og 8,2 mmol/L nederst), men stor forskel i glukosevariationer og forekomst af hypoglykæmi.

af CGM (2 til 7 dage), hvorimod seneste guidelines anbefaler målinger over 14 dage. Overvejende viser studierne, at HbA1c-målinger underestimerer plasmaglukose hos dialysepatienter; dog er den korte varighed af CGM en væsentlig begrænsning i tolkningen af disse studier.

Formål

Formålet med vore studier var at validere HbA1c hos henholdsvis PD-patienter (Studie 1) og HD-patienter (Studie 2) ved at benytte langvarige CGM-målinger til at fastslå estimater for, i hvor stort omfang HbA1c underestimerer plasmaglukose i dialysepopulationen. I tillæg blev HbA1c sammenlignet med fructosamin. I et substudie (Studie 3) undersøgtes erythrocytlevetiden hos HD-patienter med type 2-diabetes sammenlignet med nyrerask kontrolpatienter med type 2-diabetes, idet dette kan repræsentere en central årsag til ændrede HbA1c-værdier.

Metode

Studiedesign:

Studie 1: Inklusion af patienter i kronisk PD (n=23) med type 2-diabetes og en kontrolgruppe (n=23) bestående af personer med type 2-diabetes og en estimeret glomerulær filtrationsrate (eGFR) over 60mL/min/1,73m². Grupperne blev matchet på alder og køn. CGM (Ipro2, Medtronics) blev påsat abdomen dag 0 og dag 8, hvorved der blev målt i cirka 14 dage. HbA1c og fructosamin blev målt på dag 16 og sammenlignet med sensor-glukose fra CGM fra de forrige 14 dage (15).

Studie 2: Inklusion af patienter i kronisk hæmodialyse behandling (n=30) med type 2-diabetes og en kontrolgruppe (n=36) af personer med type 2-diabetes og eGFR over 60mL/min/1,73m². CGM blev påsat i 7 dage ved baseline og uge 4, 8, 12 og 16 med HbA1c og fructosamin målt i uge 17. HbA1c blev sammenholdt mod sensor-glukose fra hele studieperioden, mens fructosamin blev sammenholdt med målingen af sensor-glukose i uge 16 (8).

Studie 3: Inkluderede patienter i hæmodialyse (n=13) med type 2-diabetes og kontrolpatienter (n=10) med type 2-diabetes og eGFR over 60mL/min/1,73m². Ved baseline blev blod udtaget og inkuberet med Chromium-51 (⁵¹Cr) og reinjiceret i forsøgsdeltageren. ⁵¹Cr binder sig non-kovalent til hæmoglobin i erythrocytterne. Herefter blev blod udtaget to gange ugentligt i tre til fire uger, og radioaktiviteten (counts per min, cpm) blev målt. Hurtigt fald i cpm udtrykker clearance af ⁵¹Cr fra kroppen og bliver derved et indirekte mål for erythrocytdestruktion. Ud fra de gentagne målinger kunne halveringstiden beregnes og via et tabelmateriale omsættes til en estimeret erythrocytlevetid (16).

Analysemetoder til HbA1c:

HbA1c blev analyseret på en Tosoh Automated Glycohaemoglobin Analyzer (HLC-723G8, Tosoh Corporation, Bioscience division, Japan, Tokyo) som benytter high-performance liquid chromatography (HPLC). HPLC adskiller hæmoglobinfraktionerne (HbF, A1a, A1b, A1c og A0), hvorved der kan genereres et kromatogram af de individuelle hæmoglobinformer. Hver fraktion omdannes til en arealprocent af det samlede areal og A1c-koncentrationen beregnes automatisk baseret på kalibreringsparametrene (17).

Til studie 2 blev HbA1c også analyseret på Cobas 8000 med Tina-Quant haemoglobin A1c Generation 3 reagens (Cobas, Roche Diagnostics Tyskland, Mannheim). Fuldblod blev opbevaret ved -20°C. Metoden benytter et immunoassay, hvor HbA1c-antistof tilsættes og reagerer med HbA1c i hæmolysatet og danner et opløseligt antigen-antistofkompleks. Der tilsættes polyhapten, som binder til de resterende HbA1c-antistoffer, der således danner et uopløseligt antistof-polyhapten-kompleks, der kan kvantificeres ved turbidimetri (18).

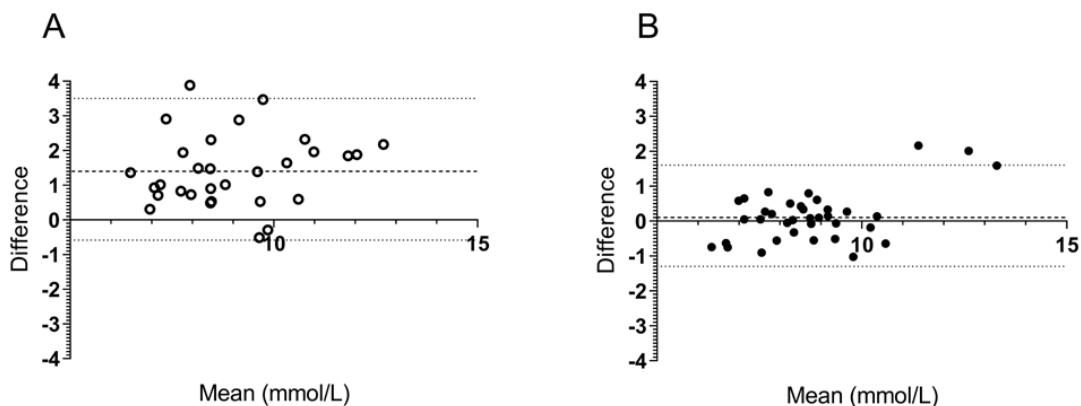
Analysemetode til fructosamin:

Fructosamin blev analyseret ved hjælp af Diazyme Glycated Serum Protein assay (DZ112B-K, Diazyme, Poway, USA). Analysen blev udført ved Klinisk Biokemisk afdeling, Uppsala Universitet, Uppsala, Sverige. Alle serumprøver blev opbevaret ved -80°C. Diazyme-assay indeholder en protease, der spalter glykerede serumproteiner til glykerede proteinfragmenter. Under denne proces dannes quinon, og farveintensiteten af quinon (dets absorptions) er proportional med glukosekoncentrationen (19).

Resultater:

Studie 1: Sensor-glukose fra CGM var 0,98 (95 % CI 0,43–1,54) mmol/L højere end det estimerede plasmaglukose ud fra HbA1c-målinger i PD-gruppen, hvorimod forskellen i kontrolgruppen var -0,05 (95 % CI -0,35–0,25) mmol/L (P=0,002). Associationen mellem sensor-glukose og fructosamin viste ingen forskel i hældning og intercept de to grupper imellem (20).

Studie 2: I HD-gruppen (Figur 3) var sensor-glukose 1,4 (95 % CI 1,0–1,8) mmol/L højere i HD-gruppen, mens forskellen i kontrolgruppen var på 0,1 (95 % CI -0,1–0,4) mmol/L (P<0,001). HbA1c-resultaterne var lavere i HD-gruppen (-7,3 mmol/mol (95 % CI:



Figur 3. Hæmodialyse (HD) gruppe (A) og kontrolgruppe (B). Y-aksen er sensorglukose fra CGM, fratrullet det estimerede plasmaglukose fra HbA1c. X-aksen er middelværdien af de to med limits of agreement (LoA). A: HD-gruppe (bias = 1,4 mmol/L (LoA: -0,6 til 3,5)); B: kontrolgruppe (bias = 0,1 mmol/L (LoA: -1,3 til 1,6)) ($p < 0,001$) [8].

-10,0-[-4,7])) end i kontrolgruppen ($P < 0,001$). Associationen mellem sensor-glukose og fructosamin var ens for begge grupper og uden forskel i intercept (8). **Studie 3:** Patienter med type 2-diabetes i HD havde en signifikant kortere median erythrocytlevetid på 49,7 (IQR 44,1-58,6) dage sammenlignet med 64,2 (IQR = 62,6-83,5) dage i kontrolgruppen ($P < 0,001$) med en forskel mellem medianer på 14,5 (CI 95% 8,1-38,8) dage. Der kunne ikke påvises nogen sammenhæng mellem erythrocytlevetiden og markører for hæmolyse, inflammationsniveau eller uræmi (16).

Diskussion

HbA1c valideret mod sensor-glukose målt ved CGM, viste i to separate studier af PD- og HD-patienter, at HbA1c underestimerer middel-plasmaglukose med henholdsvis 0,98 mmol/L og 1,4 mmol/L. Det kan diskuteres, om den målte forskel repræsenterer en klinisk relevant forskel. Det skal dog bemærkes at forskellen hos enkelte patienter var væsentlig højere, hvilket vil have en større klinisk betydning (Figur 3a). Aktuelt findes der ikke metoder til at identificere, hos hvilke patienter HbA1c-estimatet afviger fra den reelle plasmaglukose-værdi, og der er derfor en betydelig usikkerhed forbundet med brugen af HbA1c hos dialysepopulationen. I studie 2 blev HbA1c analyseret ved både HPLC og immunoassay for at sikre, at resultaterne ikke skyldtes interferens fra uræmiske toksiner. HbA1c analyseret ved disse to

metoder viste nær samme resultat og understøtter en formodning om, at analysemetoderne er adækvate til dialysepatienter.

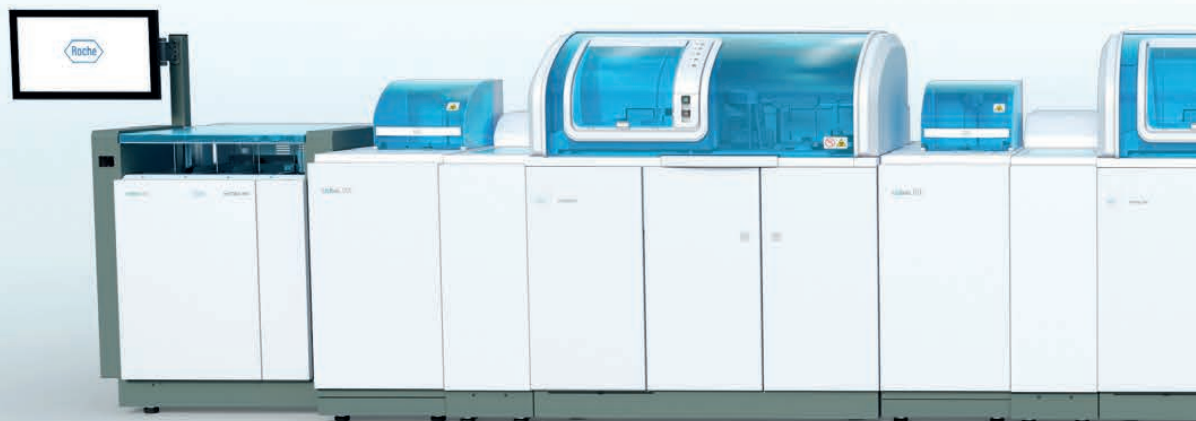
Enkelte studier har foreslået korrektionsformler for HbA1c, hvor variabler som hæmoglobin og albumin samt brugen af EPO medinddrages (20). Disse formler har dog ikke vundet klinisk udbredelse, muligvis fordi dialysepatienter har en meget vekslende hæmoglobin-koncentration grundet f.eks. fluktuation i hydreringsgrad og EPO-behov, hvilket gør det svært at benytte korrektionsformler.

De glykæmiske markører glykeret albumin og fructosamin er i flere studier vist at være mere pålidelige markører, men har også en række fejlkilder. Både proteinuri, inflammation, leverpåvirkning og hypothyroidisme har været vist at kunne påvirke værdierne. Rent metodeteknisk er der, i modsætning til HbA1c, ikke et internationalt referencesystem (som NGSP og IFCC), der kunne sikre et ensartet mål for glykeret albumin og fructosamin. Mere udbredt brug af disse markører vil kræve yderligere studier med henblik på standardisering af analysemetoder og etablering af et normalområde samt undersøgelser af, hvordan eksempelvis proteinuri påvirker resultaterne.

CGM er en teknologi i stor udvikling. I ovennævnte studier benyttedes en CGM-model, der krævede daglige kapillærmålinger til kalibrering, men de nyeste modeller kræver ikke denne type kalibrering, hvilket øger brugervenligheden.

cobas® pro integrated solutions

Simplicity meets Excellence



**Automated
maintenance**



**Predictive
loading list**

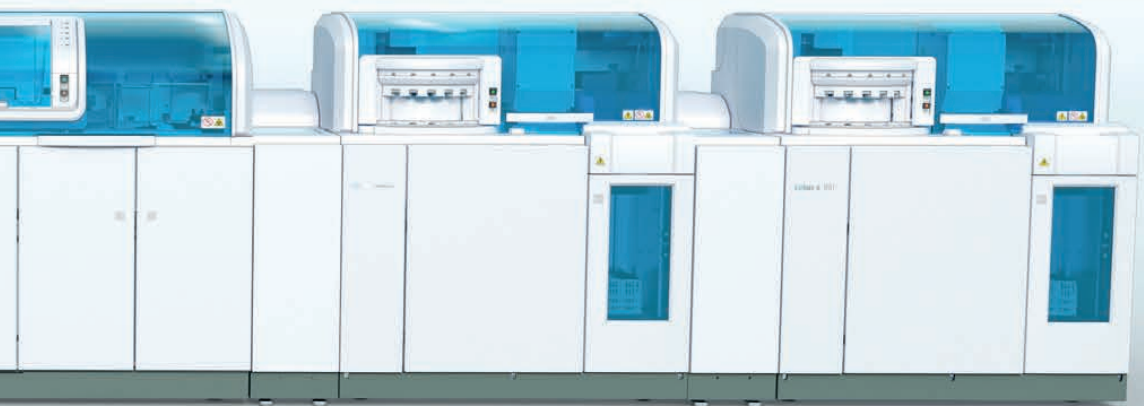


**cobas®
SonicWash**

Roche Diagnostics A/S
Industriholmen 59
DK - 2650 Hvidovre
Tlf. 36 39 98 98

www. Roche.dk/diagnostics

MC-DK-00084



**Loading
on the fly**



**cobas[®]
AutoCal**



**cobas[®]
mobile solution**

Derudover kan visse modeller afgive alarmer ved hypo- og hyperglykæmi, og dette er en stor hjælp i den glykæmiske monitorering. Til forskningsbrug findes også "blindedede" modeller, der muliggør glykæmisk monitorering uden patientens intervention. Aktuelt benyttes CGM udbredt blandt personer med type 1-diabetes og der findes en række indikationer for økonomisk tilskud, men dialyse er aktuelt ikke inkluderet.

Konklusion

Flere studier viser, at HbA1c-målinger til beregning af middel-plasmaglukosekoncentrationer underestimerer disse hos dialysepatienter, men HbA1c-måling indgår fortsat som standardmetode til glukosemonitorering i de seneste KDIGO-guidelines. Hvorvidt underestimering af plasmaglukose ved HbA1c-måling

er af klinisk betydning for alle dialysepatienter kan diskuteres, men hos enkelte er afvigelsen så stor, at den potentielt har betydning for patienternes anti-diabetiske behandling. CGM måler plasmaglukose hvert femte minut i den periode CGM'en appliceres, er upåvirket af dialyse og giver et detaljeret mål for plasmaglukose. Den angiver, udover en middelglukoseværdi, også et mål for glukosevariabilitet over døgnet. Glykeret albumin og fructosamin er upåvirkede af de hæmatologiske faktorer, der menes at påvirke HbA1c. Det kunne tænkes, at disse ville kunne bruges som alternative glykæmiske markører, men flere studier er påkrævet for at afdække eventuelle fejlkilder. HbA1c er således formentlig ikke en valid markør hos dialysepatienter. Det er relevant at identificere den optimale glukosemonitoreringsmetode for dialysepopulationen og her kunne CGM have en plads.

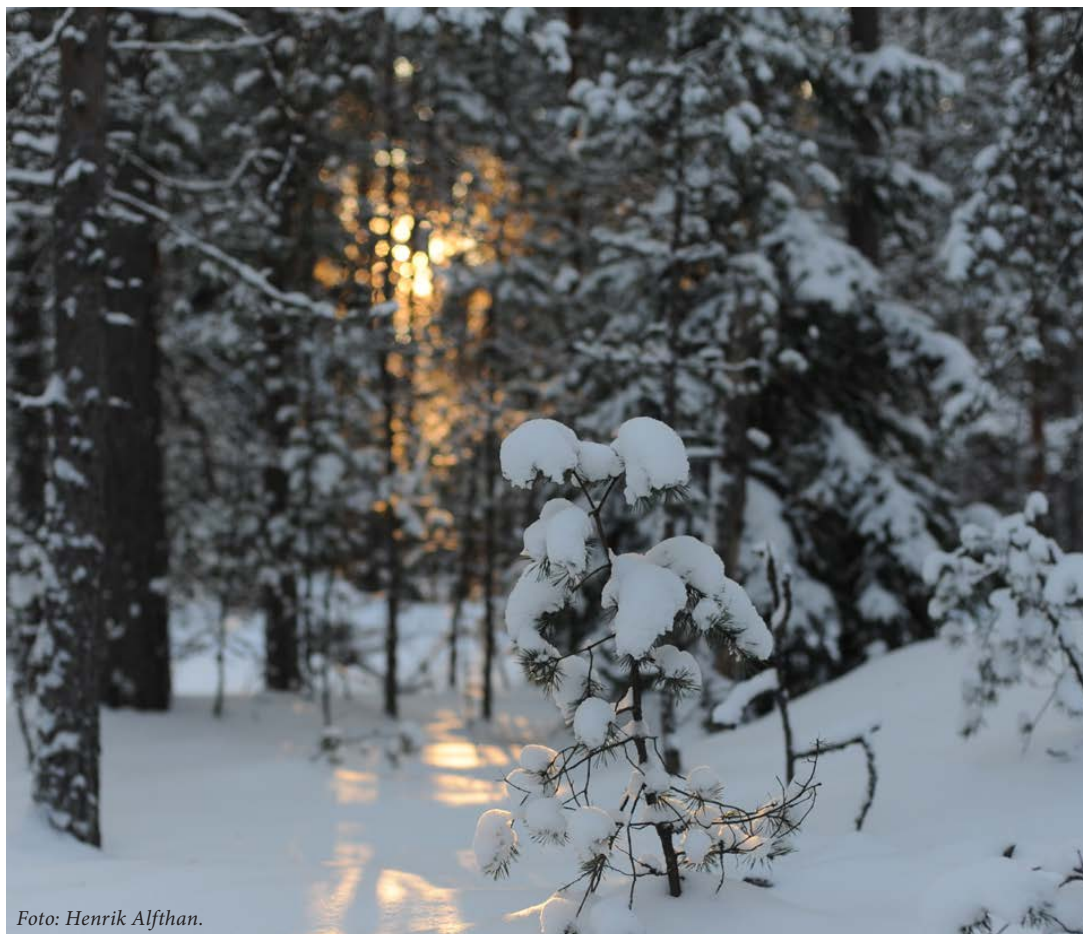


Foto: Henrik Alfthan.

Referencer

1. Couser WG, Remuzzi G, Mendis S et al. The contribution of chronic kidney disease to the global burden of major noncommunicable diseases. *Kidney Int* 2011;80:1258–70.
2. US Renal Data System 2019 Annual Data Report: Epidemiology of Kidney Disease in the United States EXECUTIVE SUMMARY. 2019. Available from: <https://usrds.org/media/2371/2019-executive-summary.pdf>
3. Dansk Nefrologisk Selskabs Landsregister (DNSL) Danish Nephrology Registry (DNR) Landsdaekkende database for patienter med kronisk nyresvigt. 2017.
4. Gallagher EJ, Le Roith D, Bloodgarden Z et al. Review of hemoglobin A1c in the management of diabetes. *J Diabetes* 2009;1:9–17.
5. Nielsen LR, Ekblom P, Damm P et al. HbA1c Levels are significantly lower in early and late pregnancy. *Diabetes Care* 2004;27:1200–1.
6. Smaldone A. Glycemic Control and Hemoglobinopathy: When A1C May Not Be Reliable. *Diabetes Spectr* 2008;21:46–9.
7. Hayashi A, Takano K, Masaki T et al. Distinct biomarker roles for HbA1c and glycated albumin in patients with type 2 diabetes on hemodialysis. *J Diabetes Complications* 2016;30:1494–9.
8. Bomholt T, Rix M, Almdal T et al. The Accuracy of Hemoglobin A1c and Fructosamine Evaluated by Long-Term Continuous Glucose Monitoring in Patients with Type 2 Diabetes Undergoing Hemodialysis. *Blood Purif*. 2021;Sep28:1–9.
9. Nathan DM, Kuenen J, Borg R et al. Translating the A1C assay into estimated average glucose values. *Diabetes Care* 2008;31:1473–8.
10. Disease K, Global Outcomes Diabetes Work Group I. KDIGO 2020 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease. 2020
11. Vos FE, Schollum JB, Coulter C V et al. Red blood cell survival in long-term dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2011;58:591–8.
12. Yang C, Li H, Wang Z, et al. Glycated albumin is a potential diagnostic tool for diabetes mellitus. *Clin Med* 2012;12:568–71.
13. Malmström H, Walldius G, Grill V et al. Fructosamine is a useful indicator of hyperglycaemia and glucose control in clinical and epidemiological studies - Cross-sectional and longitudinal experience from the AMORIS cohort. *PLoS One* 20149:e111463.
14. Battelino T, Danne T, Bergenstal RM et al. Clinical Targets for Continuous Glucose Monitoring Data Interpretation: Recommendations From the International Consensus on Time in Range. *Diabetes Care* 2019 Aug;42:1593–603.
15. Bomholt T, Feldt-Rasmussen B, Butt R et al. Hemoglobin A1c and Fructosamine Evaluated in Patients with Type 2 Diabetes Receiving Peritoneal Dialysis Using Long-Term Continuous Glucose Monitoring. *Nephron* 2021 (online ahead of print).
16. Bomholt T, Oturai P, Rix M et al. Reduced erythrocyte lifespan measured by chromium- 51 in patients with type 2 diabetes undergoing long-term hemodialysis. *Hemodial Int*. 2021;25:198–204.
17. Tosoh Automated Glycohemoglobin Analyzer HLC-723G8 Product information [Internet]. [cited 2020 Aug 21]. Available from: <https://www.tosoh.com/our-products/bioscience/clinical-diagnostics>
18. Tina-quant® HbA1c Gen. 3 Product information [Internet]. [cited 2020 Aug 21]. Available from: <https://diagnostics.roche.com/global/en/products/params/tina-quant-hba1c-gen-3.html>
19. Abidin D, Liu L, Dou C et al. An improved enzymatic assay for glycated serum protein. [cited 2020 Aug 21]; Available from: www.diabetes.org
20. Hoshino J, Mehrotra R, Rhee CM et al. Using hemoglobin A1c to derive mean blood glucose in peritoneal dialysis patients. *Am J Nephrol* 2013;37:413–20.

Finska coronahundar i samhällets tjänst

Anna Hielm-Björkman¹, Heli Niuro²

¹vet med dr. docent i klinisk forskning, Helsingfors Universitet

²Wise Nose – ordförande i Finska Luktseparationsförbundet (Suomen hajuerottelu r.y.)

anna.hielm-bjorkman@helsinki.fi



Hundar har hjälpt människor i årtusenden. Coronahunden är endast en ny tillämpning av brukshunden. Enligt internationell forskning kan coronahundar undervisas på 4-8 veckor, och deras känslighet och noggrannhet är mellan 90-100% hos de

flesta hundar. Resultaten i Finland är helt i linje med vad som rapporterats annorstädes. Men för att få hundarna omedelbart tillgängliga nästa gång det blir aktuellt med att hjälpa till vid en pandemi, behövs det medel för verksamheten, liksom också snabbare och effektivare utförd provtagning.

Hunden har bott tillsammans med människor i över 10 000 år. Genom historien har hundens luktsinne använts för mänsklig nytta: När människor fortfarande strövade omkring som små jägare-samlare samhällen, spårade hunden redan då bytet som hjälprea åt en jägare, hämtade bytet från besvärliga platser åt sin ägare, vädrade rovdjur på avstånd och kunde varna det sovande lägret. Under de senaste hundra åren har nya och mer specifika luktbaserade yrken utvecklats för hundar: Specialiserade vakthundar, grotthundar, fågelhundar, björnhundar, droghundar, bombhundar, matsmugglingshundar, sökhundar, likhundar, hundar vid utredning av eldsvådor, varningshundar vid sjukdomsattacker och nu,



Foto: Henrik Alfthan

sist men inte minst, screeningshundar för sjukdomar, som cancer och corona.

Processen med "forskning och utveckling", eller Resarch and Development (R&D), av hundens näsa och luktsinne började för miljontals år sedan, redan innan det fanns däggdjur. Således kan vi konstatera att R&D-processen för en hund har tagit betydligt längre tid än till exempel R&D-tidslinjen för en masspektrometer, en e-näsa eller PCR-maskin. Hunden är bara ett djur bland många andra med ett luktsinne som är tusentals gånger bättre än hos en människa. Hundar har 200-300 miljoner luktreceptorer i näsan, medan människor har 5 miljoner. Hundar har också betydligt fler gener som kodar för luktinformation än människor. Av de cirka 1300 gener som är inblandade i hundens luktsinne är bara cirka 18% så kallade pseudogener som inte längre kodar för någonting när 64% av de 660-900 luktrelaterade generna hos människor är pseudogener (1). Och när det talas om en hund som en persons bästa vän, är det förmodligen helt naturligt att det just är hundarna som skänker sin hjälp åt oss människor. Vi vet hur vi ska lära hundarna saker, de bor hos oss och de är allmänt accepterade i vårt samhälle.

Wise Nose-föreningen grundades för cirka 6 år sedan för att göra luktseparation mha hundar känd i Finland. Föreningens dåvarande verkställande direktör kontaktade Helsingfors Universitet 2014. Samarbetet mellan Wise Nose och Helsingfors universitet för att göra hundluktdifferentiering känd, både när det gäller utbildning av lukthundar för sjukdomar och forskning om deras färdigheter, är nu inne på sitt sjätte år.

Användningen av hundar för att kontrollera COVID-19 började i Finland, och runt om i världen, ungefär samtidigt, tidigt på våren 2020. PCR-kapaciteten var som lägst och CoV-SARS-2 viruset spred sig hänsynslöst. Den 11 mars 2020 meddelade WHO att en global pandemi hade börjat. I alla länder sökte man sätt för att skydda sina gränser. I lutforskningsinstitutet för lukthundar, vilka tidigare huvudsakligen bedrivit forskning om lukthundar i cancerdiagnostiken, insåg man att hundar skulle kunna användas för corona-screening. I Finland upprättades ett samarbete mellan Helsingfors Universitetsjukhus (HUS), Haartmaninstitutet, Helsingfors universitet och Wise Nose-föreningen för att få ett etiskt forskningstillstånd och därmed kunna samla prover för hundarna.

Under våren 2020 erbjöds alla Wise Nose hundeki-

page (hunden och dess förare) att avsluta deltagandet i bröstcancerstudien och fortsätta med corona. Förståeligt nog tog få tillfället i akt då, eftersom det fanns lite forskning om till exempel hur man hanterar och lagrar positiva Corona-prover, och inom Wise Noses verksamhet fanns det också många som tillhörde riskgrupperna. Således fortsatte Wise Noses arbete på två platser: en studie inriktad på bröstcancer hos hundar vid hundlaboratoriet i Vik och en coronahundstudie vid det nya hundlaboratoriet i Vanda och på Helsingfors flygplats. Ett försök gjordes att få finansiering för coronahundarna så att de som gick in på heltid kunde ta ledigt eller säga upp sig från sina egna jobb. Detta skulle göra det möjligt för dem att träna sina hundar på heltid och sedan flytta till flygplatsens sniffpunkt för att arbeta med sina hundar. Veterinärkedjan Evidensia erbjöd vänligt en första insats för att få lönerna för de första månaderna utbetalda. Finska Kennelklubben gav forskningsfinansiering till Helsingfors universitet för att initiera validering (känslighet och noggrannhet hos hundens corona-separeringsprov). Sedan dess har Finlands kulturstiftelse ytterligare hjälpt till med kostnaderna för provtagning och valideringsarbete för valideringsstudien. Och slutligen är vi väldigt nära målet: Den sista testdagen i valideringsstudien var den 28 april 2021 och manuskriptet har nu skickats in till en internationell journal.

Hur skolar man coronahundar?

Hundar som tränas för att skilja sjukdomar lärs genom positiv operant konditionering. På ungefär samma sätt som Pavlovs hundar började dregla när de hörde en klockan ringa, så börjar coronahundarna dregla när de hittar ett koronaprov. De har lärt sig med en "klicker", en liten dyna i plast som gör ett klickande ljud då man trycker ner en knapp på den. Dessa används för att kunna klicka precis då hunden gör rätt. Man lär dem att varje gång det kommer ett klick får de också en hundgodis. Sedan börjar man klicka då de intresserar sig för ett koronapositivt prov och fortsätter så med "sniff, klick och mata". Så småningom kan de välja ut de positiva proven bland de negativa.

Syftet är att öka hundens känslighet och att hela tiden kontrollera hundens färdigheter så att när den initialt identifierar alla coronaliknande förhållanden, skulle den i slutskedet av träningen inte längre uttrycka någonting annat än de koronapositiva, det

vill säga de som också fastnar i ett PCR -test.

Men en hund är ingen maskin. Det betyder främst att dess luktbild av en sjukdom, till exempel corona, ständigt förändras. Anledningen till detta förorsakas av proverna. För att hundar ska lära sig att ”känn igen det här” men ”känn inte igen det där” krävs ett stort antal prover, som också måste ha PCR -resultat (corona-positivt eller corona-negativt). Dessutom krävs medicinsk historikinformation: har personen i fråga drabbats av corona tidigare? Har han blivit utsatt? Finns det andra i familjen eller hemmet som lider av corona som bäst eller som redan har drabbats av det? När smittades personen? Är han en asymptomatisk bärare eller har han haft några symptom? Vilka är symptomen? Har man möjligtvis hittat någon annan andnings- eller tarmsjukdom eller snitobärare som förorsakat dessa? Vilken corona-variant bär han på? Har han vaccinerats? Med vilket vaccin?

Endast genom att samla in sådan information kan vi förverkliga hundarnas fulla potential. Hittills har vi inte haft tillräckligt med prover här i Finland för att kunna träna till exempel en hund att inte markera vaccinerade personer och sedan att i ett valideringstest kunna visa att det inlärdas har mottagits. Men vi hoppas på fler samarbetserbjudanden från diagnostikfältet så att vi kan fortsätta att få in prover dagligen för hundarna. När virusvarianterna förändras och det kommer nya vacciner på marknaden, behöver vi ständigt nya ”uppdaterade” prover.



Validering av coronahundar

Finska coronahundar nosade på passagerare ute på Helsingfors-Vanda flygfält i sju månader. De nosade på lite över 10 000 passagerare och cirka 1 000 av dem var med i valideringsstudien som var ett samarbete mellan Helsingfors universitet, Wise Nose rf, Luftfartverket Finavia och Nose Academy Ab. Dessutom har forskningsprover samlats in utanför flygplatsen med hjälp av Vanda stad, HUS, HUSLAB och akutvårds- och sjuktransportföretaget 9-lives. Den finska forskargruppen DogRisk slutförde valideringen av fyra hundar den sista veckan i april, och resultaten är helt i linje med dem som rapporterats i vetenskapliga artiklar från andra länder, träffsäkerheten var mestadels mellan 90-100%, både i känslighet och noggrannhet. Testet utfördes på flygfältet, mitt bland byggnadsarbetens borrarjud och flygplatsens corona högtalare, ibland var ljudet så högt att vi inte kunde höra varandra under valideringen. Men hundarna klarade sig bra. Varje hund erbjöds 420 prover i slumpmässig ordning. Under sju dagar snusade hundarna varje dag på 60 prover. Proven lades framför nosen på hundarna, 3 burkar i taget. Av dessa 3 burkar kunde antingen en eller ingen vara PCR-testat positiv, medan resten var PCR-testat negativa. Protokollat var uppbyggt så att i båset där hunden utförde testet fanns bara hunden, hundföraren samt en assistent av vilka ingen visste antalet positiva prover, än mindre ordningsföljden på dem. Till vänster om båset fanns kontrollören, som alltid informerade föraren om han fick belöna hunden eller inte, det vill säga om svaret från föraren hade varit rätt eller fel. På samma sida fanns ännu huvudutvärderaren av testet, som använde tre kameraskärmar för att spela in vad hunden gjorde och vilket svar instruktören gav. En tredje extern bedömare (en pensionerad polishundskollärare) övervakade att allt gick enligt protokollet. Han kunde hålla reda på vad alla validerarna gjorde med hjälp av kamerorna. Inne i båset fanns 2 luckor: från vänster skickades 20 prov-banor in, hunden sniffade, hundföraren meddelade hundens resultat, och prov-banan skickades ut genom luckan till höger. Eftersom hundens luktsinne är så bra, snusar hundarna inte alltid på varje burk, utan kan omedelbart gå till ett positivt prov och markera det direkt. Detta är tillåtet för våra brukshundar, för när de sällar till exempel hundratals passagerare på fältet eller hundratals byggarbetare i ett hundlaboratorium är det inte ändamålsenligt att hundarna nosar på varje burk en



Foto: Henrik Alfthan

efter en, utan att deras skarpa näsa hittar de positiva proverna eller personerna, om det finns några.

Saker att se upp för när det gäller ett hundtest

Det viktigaste är att förstå att hunden lär sig vad man lär den. Med andra ord måste det finnas ett stort antal prover, så mycket information som möjligt måste vara tillgänglig om dem, och särskild uppmärksamhet måste ägnas åt deras insamling och lagring. Det är viktigt att man får både positiva och negativa prover för hundtestet från samma platser. Detta har dock varit lite utmanande eftersom nästan alla passagerare har varit negativa i och med att ett PCR -negativt resultat krävs för inresa. Det vill säga att mycket negativt har kommit från fältet. Men både negativa och positiva har sedan kommit från andra håll.

Man måste också se till att positiva och negativa prover samlas i exakt likadana påsar, med samma etiketter och samma markörer och lagras under exakt samma förhållanden, men så långt ifrån varandra att de positiva provpåsarerna inte kan luktkontaminera de negativa proverna. En klok hund kan i misstag börja leta efter någon annan särskiljande faktor i proverna. Det kan till exempel vara en person som har rört på påsarerna (t.ex. om en chaufför som bara hämtar de positiva skulle vara en annan än den som hämtar de negativa), plastpåsarernas märke eller till och med lukten av en bil där ett prov transporteras som en del av ett projekt. Ett annat alternativ är att ingen uppmärksamhet alls ägnas åt insamling eller lagring av provet, men då bör allting alltid göras slumpmässigt. I det första alternativet lär hunden sig lukten av corona ganska snabbt, men den associerar den alltid med samma andra dofter som lukten av lagret, lukten av påsen mm. Det andra alternativet är att lära "ut" alla dessa distraktioner, för när de fluktuerar hela tiden måste hunden hitta den exakta coronalukten från alla andra luktkavalkader, och det kan ta lite längre tid, men är det kanske bättre? Detta är exempel på grundläggande saker som måste utforskas nu och under en lång tid framöver.

Det är också möjligt att reda ut vilken molekylär cocktail hunden känner igen som corona, och märker. Med hjälp av metoder som masspektrometri, NMR, artificiell intelligens och hundar, kan en särskild kombination av corona-lukt hittas och kan sedan kommersialiseras för hundar och tekniska olfaktometrar för att underlätta inlärning av corona-sällning. En sådan prototyp av coronalukt har redan kommit ut på marknaden i USA.

Forskning ute i världen

De första internationella forskningsresultaten publicerades som förpublicationer redan i juni förra året (2, 3) och de första artiklarna kom också redan sommaren 2020 (4). Två nya förpublicationer har kommit ut i år (5, 6). Det som talar för att coronalukten är lätt för hundar att känna igen är att det har rapporterats över hela världen att träning av en coronahund tar cirka 4-8 veckor, och att känsligheten och noggrannheten hos alla hundar i alla grupper har varit över 70%, i allmänhet mellan 90% och 100%. Det har också funnits hundar i alla grupper som har uppnått 100% känslighet och noggrannhet. Vi vet redan också att hundar kan tränas med den nya kommersiella Corona pseudo-lukten, att vaccinationer och nya varianter måste "vidareutbildas" o.s.v. Vi samlar också data från alla grupper till en gemensam pool, en slags meta-analys.

Redan i juni 2020 bildade vi en internationell Whats-up-grupp som inkluderade alla corona hundtränare i världen vid den tiden: Frankrike, Tyskland, Storbritannien, USA, Iran, Förenade Arabemiraten, Mexiko, etc. Artiklar som redan har publicerats, manuskript och pågående studier har redan presenterats på flera coronahunds-forskningskongresser. På detta sätt har alla grupper kunnat dra nytta av andra gruppers problem, lösningar och relaterade innovationer.

Vad borde göras innan nästa "corona"?

Coronahundverksamheten avslutades den 30 april 2021 på flygplatsen när valideringen hade gjorts. Forskare, instruktörer, tjänsteleverantörer och hundar vill tacka alla som stöttat aktiviteterna på flygplatsens coronahundar. Coronahundverksamheten fortsätter nu på byggarbetsplatser, stora företag samt med forskning.

Lärdomar måste dock dras av vart och ett av forskningsarbeten. Det hade varit fullt möjligt att skicka ett dussintal coronahundar till gränsen redan i april 2020. Men det var inte möjligt att genomföra det i Finland våren 2020. Förra årets arbete har visat oss 1) vikten av One Health och snabba inrättanden av tvärvetenskapliga forskargrupper, 2) behovet av att samla in och använda prover från dag ett, d.v.s. att skapa någon form av "snabbspår" som tillåter patienter att ta prover på eget initiativ för forskning, dvs. samla in och distribuera prover till innovativa forskargrupper och, genom dem, att utveckla innovationer på den tekniska sidan, (3) att forskning och

operativa lukthundar bör få offentliga medel för att bedriva forskning i hela landet, och för att upprätta och utbilda en lukthundsreserv för krissituationer; 5) nästa kris, där hundar kan vara till hjälp, förvarnar oss inte förrän den slår till, så för att få ett stort antal hundar och deras förare att arbeta omedelbart bör det finnas någon form av budget redan planerad som på kort varsel kan göras tillgänglig, och slutligen, 6) om det krävs en lagändring som tillåter hundar att skрина sjukdomar, så bör den lagändringen göras nu, och inte när vi redan är mitt i nästa kris.

Avslutningsvis kan vi konstatera att våra hundar som redan före COVID-19 pandemin kunde visa oss prover från människor som hade en viss sjukdom (t.ex bröstcancer), de hade lätt för att lära sej den nya SARS-CoV-2 doften. Istället för 4-8 veckor med en polis- eller tullhund, tog det 1-2 veckor. Detta betyder att vi borde ha en hel "sjukdomsdofthundareserv" att tillgå vid behov. De kunde dofta tex diabetes, smärta, epilepsi, alzheimer och cancer som dagsjobb och som sedan skulle kunna omskolas på ett par veckor för att tjänstgöra vid flygplatser, hamnar, sjukhus, skolor samt åldringshem. Då skulle vi få igång ett första försvar mot ett nytt virus snabbt och behändigt. Den hemmalevande dofthunden är en underanvänd resurs.

Artikeln har tidigare publicerats på finska i Klinilab nr. 2 2021.

Referenser

1. Quignon P, Rimbault M, Robin S, et al. Genetics of canine olfaction and receptor diversity. *Mamm Genome* 2012;23:132-43
2. Grandjean D, Sarkis R, Lecoq-Julien C, et al. Can the detection dog alert on COVID-19 positive persons by sniffing axillary sweat samples? A proof-of-concept study. *Plos one* 2020;10:1-19.
3. Eskandari E, Marzaleh M, Roudgari H, et al. Sniffer dogs as a screening/diagnostic tool for COVID-19: a proof of concept study. *BMC Infect Dis* 2021;21:243-50.
4. Jendrny P, Schulz C, Twele F, et al. Scent dog identification of samples from COVID-19 patients – a pilot study. *BMC Infect Dis* 2020;20:536-42.
5. Grandjean D, Al Marzooqi D, Lecoq-Julien C, et al. Use of canine olfactory detection for COVID-19 testing study on U.A.E. trained detection dog sensitivity. Preprint 2021.
6. Jendrny P, Twele F, Meller S, et al. Scent dog identification of SARS-CoV-2 infections, similar across different body fluids. Preprint 2021.

Foto: Henrik Alfthan



Non-HDL kolesterol

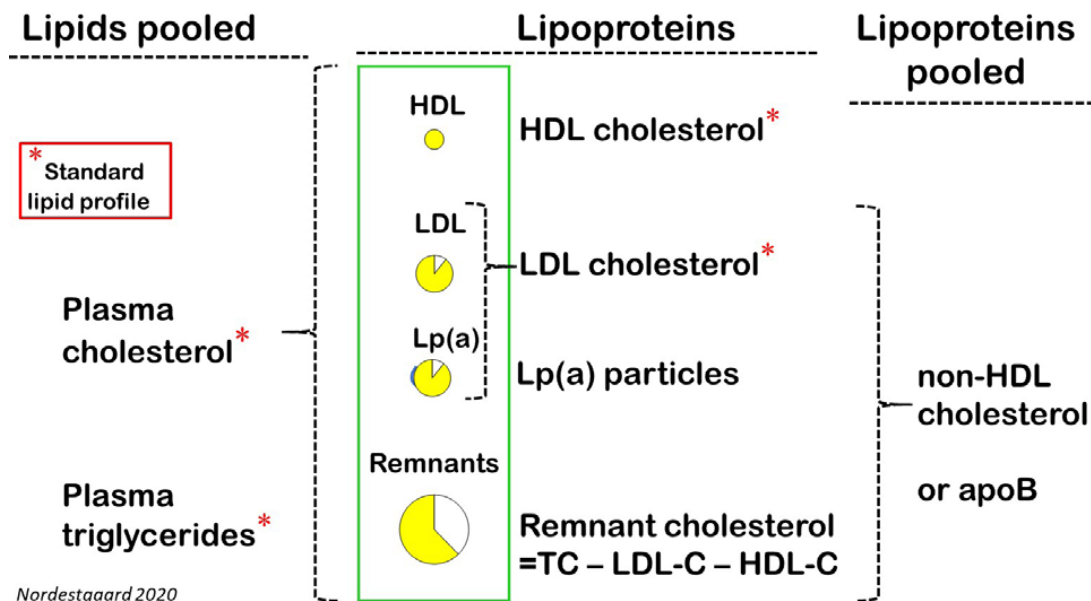
Anne Tybjærg-Hansen, Klinisk Biokemisk Afdeling, Rigshospitalet, Københavns Universitetshospital, og Institut for Klinisk Medicin, Det Sundhedsvidenskabelige Fakultet, Københavns Universitet
anne.tybjærg.hansen@regionh.dk



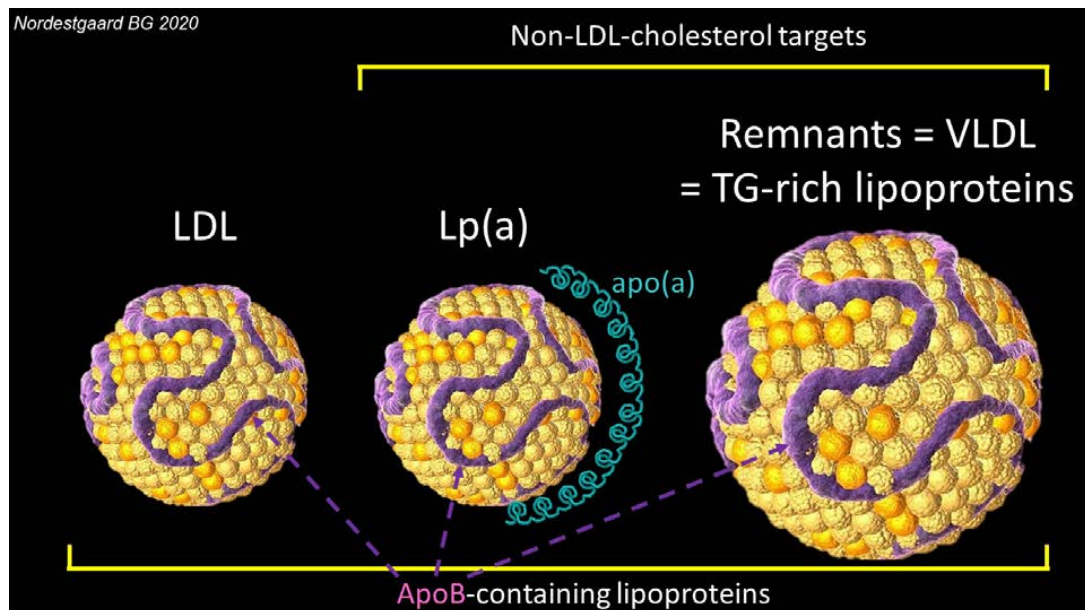
Hyperkolesterolemia er den vigtigste kausale risikofaktor for atherosklerotisk kardiovaskulær sygdom (ASCVD), og low-density lipoprotein (LDL) kolesterol er det primære behandlingsmål for lipidsænkende behandling i de amerikanske, canadiske, og europæiske guidelines (1-3). Ved udelukkende at fokusere på LDL kolesterol som behandlingsmål, overser man imidlertid den residuale risiko for ASCVD forårsaget af andre atherogene lipoproteiner: triglyceridholdige lipoproteiner [=restpartikler, =very-low density lipoproteiner (VLDL) og intermediate density lipoprotein (IDL)] og

lipoprotein(a) [Lp(a)]. Residual risiko for ASCVD, selv ved optimal sænkning af LDL kolesterol, bør også vurderes ved beregning af non-HDL kolesterol eller måling af apoB, specielt hos patienter med moderat forhøjede triglycerider (2-10 mmol/L) eller diabetes (1). Derfor er non-HDL kolesterol et sekundært behandlingsmål i alle ovennævnte guidelines, og apoB desuden et sekundært behandlingsmål i de europæiske og canadiske guidelines (1,3).

I en standard lipidprofil til at vurdere risiko for ASCVD bør indgå total kolesterol, triglycerider og beregning af kolesterol i triglyceridholdige restpartikler (=remnant kolesterol; beregnet som total kolesterol – LDL kolesterol – HDL kolesterol),



Figur 1. Standard lipidprofil, lipoproteiner, non-HDL kolesterol og apolipoprotein B. HDL=high density lipoprotein; LDL=low density lipoprotein, Lp(a)=lipoprotein(a); TC=total kolesterol; apoB=apolipoprotein B.



Figur 2. Non-LDL kolesterol targets og lipoproteiner, som indeholder apolipoprotein B. LDL=low density lipoprotein, Lp(a)=lipoprotein(a); apo(a)=apolipoprotein(a); VLDL=very low density lipoprotein; remnants=restpartikler; TG=triglycerider; apoB=apolipoprotein B.

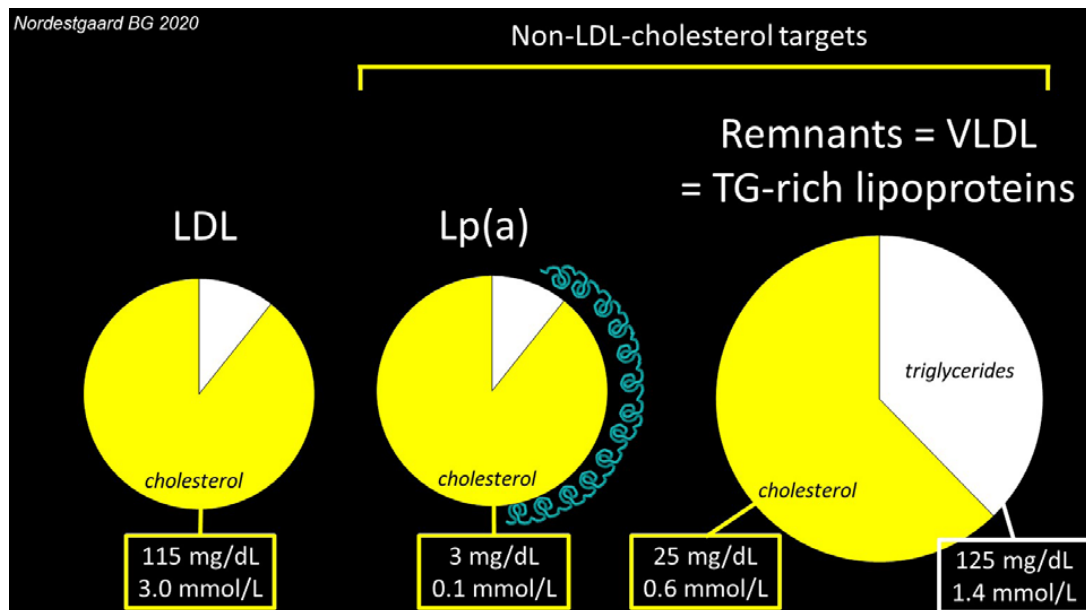
high-density lipoprotein (HDL) kolesterol, LDL kolesterol og non-HDL kolesterol (beregnet som total kolesterol – HDL kolesterol) (Figur 1). Herudover bør Lp(a) måles mindst en gang. Plasma kolesterol er kolesterolindholdet i alle lipoproteiner, men afspejler normalt primært LDL kolesterol, medmindre triglycerider er forhøjede. På samme måde afspejler plasma triglycerider triglyceridindholdet i alle lipoproteiner, men primært i de triglyceridholdige restpartikler, medmindre triglycerider er udtalt forhøjede (>10 mmol/L), hvor de overvejende findes i kylomikroner og store VLDL partikler. HDL kolesterol er kolesterolindholdet i HDL partikler, og LDL kolesterol er kolesterolindholdet i LDL partikler og i Lp(a), da kolesterolindholdet i Lp(a) medmåles i LDL kolesterol (4).

Non-HDL kolesterol beregnes som total kolesterol minus HDL kolesterol. Non-HDL kolesterol repræsenterer kolesterolindholdet i alle lipoproteiner, som er årsag til ASCVD, d.v.s. LDL, restpartikler (VLDL og IDL), og Lp(a) under faste; i ikke-fastende tilstand desuden kylomikroner og kylomikron restpartikler. Non-HDL er en bedre

risikomarkør end LDL kolesterol, da non-HDL kolesterol foruden kolesterol i LDL også indeholder kolesterol i restpartikler (5). Non-HDL kolesterol kan imidlertid ikke erstatte remnant kolesterol, fordi non-HDL kolesterol ikke skelner mellem kolesterol i restpartikler, LDL kolesterol og kolesterol i Lp(a).

ApoB måles endnu ikke som standard, men er et mål for antallet af de samme lipoproteiner som ovenfor, da der findes eet molekyle apoB per LDL partikel, per restpartikel, og per Lp(a) partikel. Så mens non-HDL kolesterol er et mål for kolesterolindholdet i alle potentielt atherogene partikler, er apoB et mål for antallet af disse partikler (Figur 1 og 2).

Hos en gennemsnitsdansker er LDL kolesterol ca. 3 mmol/L (omtrentlig median i Herlev-Østerbundersøgelsen) (Figur 3). Den tilsvarende median for Lp(a) er omkring 10 mg/dL, men kun godt 1/3 af massen svarende til godt 3 mg/dL eller ca. 0.1 mmol/L udgøres af kolesterol, som medmåles i LDL kolesterol. Heraf følger, at Lp(a) i plasma skal være svært forhøjet på ca. 120 mg/dL for at



Figur 3. Omtrentligt indhold af kolesterol og triglycerider i LDL, Lp(a) og restpartikler hos en gennemsnits-dansker. Median LDL kolesterol=3,0 mmol/L. Median Lp(a)=10 mg/dL, heraf ca. 3 mg/dL kolesterol [Lp(a) (mg/dL)x0.30] eller knapt 0.1 mmol/L [Lp(a) (mg/dL)x0.0078]. Se (4) for omregninger. Median niveau af triglycerider 1.4 mmol/L, heraf kolesterol i restpartikler 0,6 mmol/L. Data er fra Herlev-Østerbroundersøgelsen (Copenhagen General Population Study). LDL=low density lipoprotein, Lp(a)=lipoprotein(a); VLDL=very low density lipoprotein; remnants=restpartikler.

bidrage med 1 mmol/l til plasma LDL kolesterol (for omregning se 4). I den forbindelse er det væsentligt at nævne, at risikoen for iskæmisk hjertesygdom forårsaget af Lp(a) sandsynligvis ikke udelukkende skyldes åreforkalkning forårsaget af kolesterolindholdet i Lp(a) partiklen, men desuden eller måske navnlig en indirekte prothrombotisk effekt via inhibition af fibrinolyse (6). Medianen for plasma triglycerider er tilsvarende 1.4 mmol/L, hvoraf ca. 0,6 mmol/L udgøres af kolesterol. Heraf følger, at triglycerider skal være ca. 2.3 mmol/L for at bidrage med 1 mmol/L til total kolesterol i plasma, men kan bidrage meget selv ved moderat forhøjede værdier mellem 2-10 mmol/L. Desuden er triglyceridholdige partikler, i modsætning til LDL kolesterol, inflammatoriske p.g.a. nedbrydning af restpartikler via lipoprotein lipase og frigivelse af frie fede syrer (7).

Både LDL, restpartikler og Lp(a) kan trænge ind i arterievæggen og afhængig af størrelsen blive "fanget" i arterievæggen, hvor partiklerne optages i makrofager, som omdannes til skumceller

og med tiden til åreforkalknings-læsioner. Mens restpartikler kan optages direkte af makrofagerne, skal LDL partikler omdannes (oxideres) inden de kan optages. Patologien af de dannede plaques er mere stabile plaques ved forhøjet LDL kolesterol, inflammatoriske, ustabile plaques ved forhøjede triglycerider og restpartikler, og måske primært thrombose ovenpå allerede eksisterende plaques ved forhøjet Lp(a).

Ved triglycerider over ca. 10 mmol/L (findes hos ca. 1 ud af 1000 personer) findes disse overvejende i kylomikroner og store VLDL. Kylomikroner og store VLDL kan ikke eller kun i ringe grad trænge ind i karvæggen, da diameteren er > 80 nm. De er derfor ikke associeret til ASCVD, men til gengæld kan de fremkalde inflammation i pankreas og er en vigtig, men ofte overset, årsag til akut pankreatit.

Non-HDL kolesterol kan behandles (sænkes) med eksisterende lipidsænkende farmaka (statiner mm.), og der er en direkte sammenhæng mellem graden af sænkning af non-HDL kolesterol og

reduktion af risiko for ASCVD i meta-analyser og randomiserede forsøg med statiner og andre lipidsænkende farmaka (4,8,9). De (sekundære) behandlingsmål for sænkning af non-HDL kolesterol er ifølge de europæiske guidelines <2.2 , <2.6 og <3.4 mmol/L for personer med meget høj, høj, og moderat-risiko for ASCVD (1).

Non-HDL kolesterol kan beregnes ikke-fastende og kræver ikke at triglycerider er under 4 mmol/L som beregnet LDL kolesterol. Man skal dog være opmærksom på, at ved triglycerider > 10 mmol/L vil den beregnede non-HDL kolesterol værdi være tiltagende unøjagtigt p.g.a. unøjagtig direkte måling af HDL kolesterol (4). Til trods for denne begrænsning, bidrager non-HDL kolesterol med en mere nøjagtig risiko klassifikation end både Friedewald LDL kolesterol og direkte målt LDL kolesterol, og også med mere konsistente risiko scores ved brug af forskellige producenters assays til direkte måling af HDL kolesterol ved beregning af non-HDL kolesterol (4,9).

Som anført ovenfor er LDL kolesterol det primære behandlingsmål i kolesterol guidelines, mens non-HDL kolesterol og apoB er sekundære behandlingsmål. I kohorte studier, hvor man har brugt såkaldt diskordansanalyse p.g.a. interkorrelationen mellem apoB, non-HDL kolesterol og LDL kolesterol, er det vist, at risikoen for ASCVD tracker bedre med apoB og non-HDL kolesterol end med LDL kolesterol (10-12). Det er biologisk plausibelt, eftersom total apoB og non-HDL kolesterol - udover apoB og kolesterol i LDL partiklerne - også indeholder apoB og kolesterol fra de triglyceridholdige restpartikler, mens apoB i Lp(a) bidrager til total apoB, og kolesterol i Lp(a) medmåles i LDL kolesterol og bidrager til non-HDL kolesterol (Figur 1 og 3). Hos statin-behandlede patienter, hvor udfordringen kan være residual risiko trods optimal sænkning af LDL kolesterol, er diskordansen mellem apoB og non-HDL kolesterol versus LDL kolesterol større, fordi statiner sænker LDL kolesterol mere end apoB og non-HDL kolesterol (13). Hos sådanne patienter er høje værdier af non-HDL kolesterol og apoB, men ikke LDL kolesterol, associeret til øget mortalitet og risiko for myokardieinfarkt (13). Disse resultater er af klinisk betydning, fordi de kan bruges til at identificere patienter, som forsat er i høj risiko, trods velbehandlet LDL kolesterol.

I samme studie af statinbehandlede patienter som ovenfor kunne man desuden ved diskordan-

sanalyse vise, at apoB hos statin-behandlede var en bedre markør for total mortalitet end både non-HDL kolesterol og LDL kolesterol, og en bedre risikomarkør for myokardieinfarkt end LDL kolesterol, men ikke bedre end non-HDL kolesterol (13).

Der kan altså være mere specielle situationer, hvor måling af apoB kan bidrage til vurdering af risiko udover beregning af non-HDL kolesterol. Det gælder specielt for patienter med moderat forhøjede triglycerider (2-10 mmol/L), diabetes, overvægt eller metabolisk syndrom, eller med meget lavt LDL kolesterol <1.8 mmol/L, tilstande hvor antallet af apoB-holdige lipoproteiner bedre afspejler residual risiko.

En standard lipidprofil bør udover total kolesterol, triglycerider, LDL kolesterol, og HDL kolesterol altid omfatte beregning af remnant kolesterol og non-HDL kolesterol. Lp(a) bør måles mindst een gang, da Lp(a) næsten udelukkende er genetisk bestemt, og apoB bør være tilgængelig på alle klinisk biokemiske afdelinger som speciel analyse.

Referencer

1. Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al. 2019 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J* 2020;41:111-88.
2. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA guideline on the management of blood cholesterol: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2019;73:e285-350.
3. Anderson TJ, Gregoire J, Pearson GJ, et al. 2016 Canadian Cardiovascular Society guidelines for the management of dyslipidemia for the prevention of cardiovascular disease in the adult. *Can J Cardiol* 2016;32:1263-82.
4. Langlois MR, Nordestgaard BG, Lang-

sted A, et al. Quantifying atherogenic lipoproteins for lipid-lowering strategies: consensus-based recommendations from EAS and EFLM. *Clin Chem Lab Med* 2020;58:496-517.

5. Nordestgaard BG. Triglyceride-rich lipoproteins and cardiovascular disease: new insights from epidemiology, genetics, and biology. *Circ Res* 2016;118:547-63.
6. Boffa MB, Kochinsky ML. Lipoprotein(a): truly a direct prothrombotic factor in cardiovascular disease? *J Lipid Res* 2016;57:745-57.
7. Nordestgaard BG, Varbo A. Triglycerides and cardiovascular disease. *Lancet* 2014;384:626-35.
8. Silverman MG, Ference BA, Im K, et al. Association between lowering LDL-C and cardiovascular risk reduction among different therapeutic interventions: a systematic review and meta-analysis. *J Am Med Assoc* 2016;316:1289-97.
9. Van Deventer HE, Miller WG, Myers GL, et al. Non-HDL cholesterol shows improved accuracy for cardiovascular risk score classification compared to direct or calculated LDL cholesterol in a dyslipidemic population. *Clin Chem* 2011;57:490-501.
10. Mora S, Buring JE, Ridker PM. Discordance of low-density lipoprotein (LDL) cholesterol with alternative LDL-related measures and future coronary events. *Circulation* 2014;129:553-61.
11. Nordestgaard BG, Langsted A, Mora S, et al. Fasting is not routinely required for determination of a lipid profile: clinical and laboratory implications including flagging at desirable concentration cut-points – a joint consensus statement from the European Atherosclerosis Society and European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine. *Eur Heart J* 2016;37:1944-58.
12. Nordestgaard BG. A test in context: lipid profile, fasting versus nonfasting. *J Am Coll Cardiol* 2017;70:1637-46.
13. Johannesen CDL, Mortensen MB, Langsted A, et al. Apolipoprotein B and non-HDL cholesterol better reflect residual risk than LDL cholesterol in statin-treated patients. *J Am Coll Cardiol* 2021;77:1439-50.



Foto: Henrik Alfthan

Summary of an evaluation organised by SKUP

Anne Christin Breivik, on behalf of Scandinavian evaluation of laboratory equipment for point of care testing (SKUP)
anne.breivik@noklus.no



CLINITEST Rapid COVID-19 Antigen Test

Background

CLINITEST Rapid COVID-19 Antigen Test (Figure 1) is an in vitro diagnostic test for detection of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) antigen in nasopharyngeal and nasal swab specimens. The test is intended for professional use. CLINITEST Rapid COVID-19 Antigen Test is manufactured by Healgen Scientific LLC and was launched into the Scandinavian market in October 2020. The SKUP evaluation was carried out from March to June 2021 at the request of Siemens Healthineers in Norway.

The aim of the evaluation

The aim of the evaluation was to assess the diagnostic performance and user-friendliness of CLINITEST COVID-19 Antigen Test when using nasopharyngeal swab specimens under real life conditions by intended users at a dedicated COVID-19 testing centre.

Materials and methods

The evaluation was carried out in a COVID-19 respiratory outpatient clinic in Oslo. 672 subjects (≥ 16 years) exposed to individuals with confirmed SARS-CoV-2 infection were included within 10 days



Figure 1. CLINITEST Rapid COVID-19 Antigen Test

Table 1. Diagnostic sensitivity of CLINITEST COVID-19 Antigen Test measured in nasopharyngeal specimens.

	Number of positive results PCR	Number of true positive results CLINITEST	Number of false negative results CLINITEST	Diagnostic sensitivity, % (90 % CI)
Total	73	39 ¹	34 ²	53 (44-63)
Symptomatic				
No	25	11	14	44 (29-60)
Yes	48	28	20	58 (46-69)
≤ 5 days	26	17	9	65 (49-79)
> 5 days	4	3	1	*
Unknown	18	8	10	44 (27-63)
Ct values				
<33	58	37	21	64 (53-73)
<30	40	30	10	75 (62-85)
<25	24	20	4	83 (67-93)

*n <8; not reported due to high degree of uncertainty in the estimated sensitivity.

¹Median ct value for the true positive results = 24,9 (range: 18,8-34,4)

²Median ct value for the false negative results = 31,4 (range: 22,6-36,5).

Table 2. Diagnostic specificity of the CLINITEST COVID-19 Antigen Test measured in nasopharyngeal specimens.

	Number of negative results PCR	Number of true negative results CLINITEST	Number of false positive results CLINITEST	Diagnostic specificity % (90 % CI)
Total	593	589	4	99,3 (98,5-99,7)
Symptomatic				
No	424	424	0	100 (99,5-100)
Yes	169	165	4	97,6 (94,7-99,1)
≤ 5 days	122	120	2	98,4 (94,9-99,7)
> 5 days	17	17	0	100 (89,5-100)
Unknown	30	28	2	93,3 (81-98,5)

of exposure. Two nasopharyngeal swab samples were taken from separate nostrils from each participant.

One of the nasopharyngeal swabs was measured directly on the CLINITEST COVID-19 Antigen Test and the other was sent to an in-house real time polymerase chain reaction (RT-PCR) comparison method at Oslo University Hospital, Norway. The diagnostic sensitivity and specificity of the CLINITEST COVID-19 Antigen Test were calculated by comparing the test results with the RT-PCR results, for the total population and stratified on clinical subgroups and relevant cycle threshold (ct) values. The overall diagnostic performance was compared with the World Health Organization (WHO) minimum performance requirements of $\geq 80\%$ sensitivity and $\geq 97\%$ specificity [1]. User-friendliness was assessed using a questionnaire with three ratings: satisfactory, intermediate and unsatisfactory, and with the quality goal of a total rating of satisfactory.

Results

The prevalence of SARS-CoV-2 infection among the participants was 11 % (73 out of 666). The overall diagnostic sensitivity of the CLINITEST COVID-19 Antigen Test was 53 % with a 90 % confidence interval (CI) of 44-63 % (table 1). Out of 34 false negative results, 23 had ct values ≥ 30 . When only the participants with ct values below 30 were considered, the sensitivity increased to 75 % (CI: 62-85 %). Symptoms were reported by 33 % of the participants. Among those with symptoms, the sensitivity was 65 % (CI: 46-69 %). For participants without symptoms the sensitivity was 44 % (CI: 29-60 %). The diagnostic specificity was 99,3 % (CI: 98,5-99,7 %) (table 2). The positive predictive value of the test was 91 % and the negative predictive value was 94,5 %. The user-friendliness was rated as satisfactory.

Conclusion

In this evaluation, WHO's suggestion of minimum performance requirement of $\geq 80\%$ sensitivity compared to a reference assay was not met by CLINITEST COVID-19 Antigen Test when used under real-life conditions and with a prevalence of 11 %. WHO's suggested minimum performance requirement of $\geq 97\%$ specificity was met. The results emphasize the importance of a careful evaluation of the target population before implementing an antigen test for

SARS-CoV-2. The quality goal for user-friendliness was fulfilled.

The complete evaluation report (SKUP/2021/127) is available at www.skup.org including comments from Siemens Healthineers.

Referencer

1. WHO. Antigen-detection in the diagnosis of SARS-CoV-2 infection. Interim guidance, 6 October 2021, <https://www.who.int/publications/i/item/antigen-detection-in-the-diagnosis-of-sars-cov-2infection-using-rapid-immunoassays>



Foto: Henrik Alfthan.

Til manuskriptforfattere

Utfyllende forfatterinstruksjoner finnes på hjemmesiden, <http://www.nfkk.org/klinisk-biokemi-i-norden/instruksjoner>. Litteraturhenvisninger (maksimalt 20) nummereres i den rekkefølge de angis i manuskriptteksten og skrives i Vancouver-stil, men med bare de tre første forfatterne. Dersom artikkelen har mer en tre forfattere listes de tre første etterfulgt av "et al". Forfatterens etternavn skrives først, deretter initialer (for og mellomnavn), forfatterne skilles ved komma og punktum settes etter siste forfatters initialer evt. etter "et al". Punktum brukes også etter tittel på artikkelen. Journalnavn forkortes som angitt i Pubmed, liste over forkortelser finnes i LinkOut Journals. Etter journalforkortelsen følger et mellomrom, årstall for publikasjonen, et semikolon, volum nummer, et kolon og sidetall. Overflødige sidetall fjernes, som vist i eksempelet 1989;49:483-8. Personlige meddelelser (inkludert fullt navn og årstall) og produkt informasjon skal ikke stå i referanselisten men refereres i manuskriptteksten. Dersom det er flere enn 20 referanser, må forfatteren velge ut de 20 viktigste som skal stå i bladet. De øvrige skal nummereres kronologisk i teksten, men leserne må kontakte forfatteren for å få dem.

Eksempler

Journal artikkel med inntil tre forfattere:

1. Vermeersch P, Mariën G, Bossuyt X. A case of pseudoparaproteinemia on capillary zone electrophoresis caused by geloplasma. Clin Chem 2006;52:2309-11.

Journal artikkel med mer enn tre forfattere:

2. Fiechtner M, Ramp J, England B, et al. Affinity binding assay of glycohemoglobin by two-dimensional centrifugation referenced to hemoglobin Alc. Clin Chem 1992;38:2372-9.

Abstrakt:

3. Hortin GL, King C, Kopp J. Quantification of rhesus monkey albumin with assays for human microalbumin [Abstract]. Clin Chem 2000;46:A140-1.

Bok kapitler:

4. Rifai N, Warnick GR. Lipids, lipoproteins, apolipoproteins, and other cardiovascular risk factors. In: Burtis CA, Ashwood ER, Brunis DE, eds. Tietz textbook of clinical chemistry and molecular diagnostics. 4th Ed. St. Louis: Elsevier Saunders 2006:903-81.

PhD teser:

5. Houghton MA. Immunonephelometric measurement of vitamin D binding protein [MAppSci thesis]. Sydney, Australia: University of Technology, 1989:87pp.

On-line publisert artikkel som ennå ikke er trykt:

6. Milbury CA, Li J, Makrigiorgos GM. PCR-based methods for the enrichment of minority alleles and mutations. [Epub ahead of print] Clin Chem February 6, 2009 as doi:10.1373/clinchem.2008.113035.

Supplement:

7. Castelli WP. Lipids, risk factors and ischaemic heart disease. Atherosclerosis 1996;124 Suppl:S1-9.

Internett kilde:

8. American Association for Clinical Chemistry. AACC continuing education. <https://www.aacc.org/education-and-career/continuing-education> (Tilgjengelig april 2020).

Se også NFKK's og KBN's hjemmeside: www.nfkk.org

Nordisk Forening for Klinisk Kemi (NFKK)

NFKK har som oppgave å arbeide for utviklingen av det nordisk samarbeide innen klinisk kjemi med spesiell fokus på forskning, faglig utvikling og utdanning. Den består av medlemmene i de vitenskapelige foreningene for klinisk kjemi i Danmark, Finland, Island, Norge og Sverige. Aktiviteten i NFKK foregår i like arbeidsgrupper og komiteer. Foreningen har det vitenskapelige ansvar for Scandinavian Journal of Laboratory and Clinical Investigation (SJCLI), har ansvar for utgivelse av Klinisk Biokemi i Norden, og står bak arrangering av de nordiske kongresser i klinisk kjemi.

Det nåværende styret består av: Mads Nybo (Odense), Nikki Have Michell (København), Anna Linko-Parvinen (Turku), Eeva-Riitta Savolainen (Oulu), Ólöf Sigurdardóttir (Akureyri), Leifur Franzson (Reykjavík), Yngve Thomas Bliksrud (Oslo), Per Bjellerup (Västerås), Mads Ohlson (Göteborg), Bess Margrethe Frøyshov (Larvik). **Formann i NFKK:** Henrik L. Jørgensen (København).

Redaktionen för Klinisk Biokemi i Norden

Hovedredaktør: Helle Borgstrøm Hager · Tryk: Clausen Grafisk



Danmark

Overlæge Linda Hilsted
Klinisk biokemisk afd. KB
Rigshospitalet
Blegdamsvej 9
DK-2100 København Ø
Telefon: +45 35 45 20 16
linda.hilsted@rh.regionh.dk



Island

Överläkare Ingunnur Þorsteinsdóttir
Department of Clinical Biochemistry
Landspítali - University
Hospital Hringbraut
IS-101 Reykjavík
Telefon: +354 543 5033
ingunnth@landspitali.is



Finland

Sjukhuskemist Henrik Alfthan
Helsingfors Universitetscentralsjukhus
HUSLAB
Topeliusgatan 32
FIN-00290 Helsingfors
Telefon: +358 50 4271 457
henrik.alfthan@hus.fi



Norge

Overlege Helle Borgstrøm Hager
Sentrallaboratoriet
Sykehuset i Vestfold, Postboks 2168
3003 Tønsberg
Telefon: +47 33 34 30 53
helle.hager@siv.no



Sverige

Professor Anders Larsson
Avdelningen för klinisk kemi
Akademiska sjukhuset
S-751 85 Uppsala
Telefon: +46 18 6114271
anders.larsson@akademiska.se



NFKK

Professor Henrik L. Jørgensen
Klinisk Biokemisk Afdeling
Hvidovre Hospital/Københavns
Universitet
hlj@dadlnet.dk

A vital leap forward in cardiac testing

Speed meets accuracy
where it matters most -
the wait is over for hs-cTnI
at the point of care.



When ruling out a potential myocardial infarction (MI), every minute spent waiting on test results comes at a cost. Patients and their families are anxious, and clinicians and laboratory professionals are pressured to identify the problem quickly and accurately. Increased time to results adds congestion to an already busy emergency department. But what if ED staff had access to high-sensitivity troponin right at the point of care?

Consider the value of adding a new tool at the clinician's disposal that can provide high-sensitivity troponin I (hs-cTnI) results in just 8 minutes from a single fingerstick and patient interaction.

The solution is intuitive, easily integrates into the existing workflow, and gives laboratory partners centralized control over decentralized testing, so ED throughput can be improved for efficiency and confidence.

The Atellica® VTLi Patient-side Immunoassay Analyzer, powered by Magnotech® Technology, will transform your chest pain assessment process to benefit patients, clinicians, and your operational workflow. Because when it comes to assessing patients with symptoms of an MI in the ED, trust, time, and resources aren't just valuable—they're vital.

siemens-healthineers.com/cardiac