

Klinisk Biokemi i Norden



Docrates Cancersjukhus – en internationell spetsenhet inom cancervård

Docrates erbjuder individanpassad cancervård genom hela behandlingskedjan – från diagnostik till uppföljning, utan remiss och väntetid. Vi tar emot patienter från hela världen, både i Helsingfors och på vår mottagning i Stockholm.

Läs mer på
docrates.mehilainen.fi



Meliva bygger framtidens vård

Framtidens vård är inte bara digital, datadriven och effektiv. Den är mänsklig, lokal och hållbar. Därför sätter vi på Meliva arbetsmiljö, ledarskap och kompetens i centrum – inte i marginalen.

Meliva är en bred vårdgrupp med vårdcentraler, BVC, specialistvård och företagshälsa som växer på den svenska marknaden.

Läs mer på meliva.se



INDHOLD

Leder: Språksorg	4
<i>Helle B. Hager</i>	
Ordförandespalten	6
<i>Per Bjellerup</i>	
The 40 th Nordic Congress in Clinical Biochemistry 2026 – see you soon in Aarhus!	8
<i>The Congress Committee</i>	
The winners of the Helsing Prize for 2025 are Ian Wilhelm Hägerström from Finland and Trine Baur Opstad from Norway	10
<i>Helle B. Hager</i>	
Steroidmetabolitter i urinen – analyse og klinisk anvendelse	11
<i>Trine Holm Johannsen, Lau Romlund Halgreen, Susan Herrmann, Line Rode</i>	
Beslutningskurveanalyse	16
<i>Arne Åsberg</i>	
Absent gel-mediated separation of plasma from blood cells in a patient with IgG kappa multiple myeloma	20
<i>Kasper Birch Kristensen, Claus Antonio Juel Jensen</i>	
Referensvärden för FIB-4.	22
<i>Anders Larsson</i>	
Collaboration on a shared analysis hall and shared sample logistics – From Silos to Synergy.	24
<i>Anja Høegh Brüggmann, Betina Samuelson Sørensen, David Fugsang-Damgaard, Jan Nybo, Birgitte Sandfeld Paulsen</i>	
DESERT projektet.	28
<i>Ivan Brandslund, Claus Lohman Brasen</i>	
Privat och offentlig laboratorieverksamhet i Skandinavien – ulikheter, möjligheter och framtida samspel	32
<i>Anders Larsson</i>	
Meliva: Ny utveckling inom svensk hälso- och sjukvård	33
<i>Kaisla Lahdensuo, Ron Liebkind, Renske Altena</i>	
Problem med analysinstrument som är låsta till en enda reagensleverantör.	36
<i>Anders Larsson</i>	
PhD: Kunstig intelligens i det kliniske laboratorie - hvordan sikres kvaliteten?	38
<i>Eline Sandvig Andersen</i>	

Forsiden: Språkforvirring mellom nordiske naboer (les mer om dette i lederen side 4).
Figuren er generert med Microsoft Copilot.

Leder: Språksorg

Helle Borgstrøm Hager

”Jeg sørger fordi et språkhistorisk kapittel går mot slutten: Den fellesnordiske språkforståelsen er snart en saga blott. Noen ber meg tørke tårene. De sier at jeg er nostalgisk, og at det er mye mer praktisk om vi snakker engelsk med danskene og svenskene.”



”Dette skrev Helene Uri, norsk språkviter, professor og forfatter, i Aftenposten (en av Norges største riksdekkende dagsaviser) 29. september 2025 (1). Jeg er enig. Jeg feller også en tåre over denne utviklingen.

Jeg har også tidligere vært innom denne tematikken i lederspaltene (KBN nr. 4 2020). Da hadde jeg nylig oppdaget radioprogrammet eller podcasten ”Norsken, svensken og dansken” der ”norsken” Hilde Sandvik samtaler med svensken Åsa Linderborg og dansken Hassan Preisler om ulike saker fra nyhetsbildet og avisene i de tre landene, annonsert som såkalt ”pan-skandinavisk familieterapi”. Noen ganger har de også besøk av finnen Johan Strang. I radioprogrammet snakker alle sitt morsmål (finnen snakker ”finlandssvenska”) og de forstår hverandre. Noen ganger misforstår de hverandre eller må forklare ord på de andre språk for lytterne fra eget land, andre ganger velger de å legge til alternative ord slik at de andre ikke skal misforstå. Ikke ulikt slik vi har kommunisert i redaksjonen i Klinisk Biokemi i Norden i alle år. På redaksjonsmøtene snakker vi norsk, svensk og dansk. Vi må anstrenge oss litt for å forstå de andre og må snakke litt tydeligere og velger kanskje andre ord enn det som faller naturlig, for å være sikker på ikke å bli misforstått. Akkurat som i radioprogrammet, blir det noen ganger likevel feiltolkninger og gode historier av språklige misforståelser, og vi får kanskje ikke med oss alle nyanser. Men vi øker vår språklige- og kulturelle forståelse og lærer nye ord på de andre skandinaviske språk. Det gjør vi ikke ved å snakke engelsk.

Helene Uri vil ha mer undervisning i nabosprå-

kene i skolen. Da jeg var vokste opp, så vi mer på svensk enn norsk TV. Filmer og programmer fra de andre skandinaviske landene ble alltid vist på originalspråket. Jeg fant – og leste – både svenske og danske bøker i bokhyllen hjemme hos mine foreldre. I dag eksponeres vi i mindre grad for de andre skandinaviske språk. Barnefilmer dubbes ofte til eget språk og det er varierende hvor mye nabo-språkundervisning det er i skolen. Dansker forstår ikke svensk, men forstår litt norsk hvis vi taler langsomt. Svensk er, sammen med finsk, ett av Finlands to offisielle språk, men bare ca. 5% av befolkningen har svensk som morsmål. Finland var en del av Sverige frem til 1809, da Sverige måtte avstå Finland til Russland etter Finskekrigen. Svensk forble lenge det offisielle språket innen administrasjon og utdanning. I dag undervises det i svensk som andrespråk i finskspråklige skoler, og omvendt. Studier viser at unge finskspråklige har dårlige svenskkunnskaper og svensk oppleves som noe de ”må lære seg” samtidig som engelsk har fått en dominerende rolle i utdanning og media i Finland (2).

Historisk har en stor del av Nordens innbyggere kunnet forstå hverandres morsmål. Dette språklige fellesskapet er med på å knytte Norden sammen kulturelt, og dette fellesskapet har sin bakgrunn i både språklige og historiske forhold. De nordiske landene har i flere hundre år vært knyttet sammen gjennom ulike unioner og fellesskap. Dette har skapt sterke språklige og kulturelle bånd, særlig mellom Danmark, Norge og Island, samt Finland og Sverige. Relasjonene ble ytterligere styrket gjennom unioner og riksfellesskap som Danmark–Grønland–Færøene og Finland–Åland. Norge ble selvstendig i 1905, Finland i 1917 og Island i 1944. Siden disse landene tidligere hadde dansk eller svensk som administrasjons- og undervisningsspråk og delte en felles litteraturhistorie, var det naturlig å bevare et språklig og kulturelt fellesskap – så langt folk og nasjoner ønsket det.

Kan vi ikke bare gå over til engelsk, spør du kanskje? Da må alle bruke samme fremmedspråk, alle kan forstå hverandre og vi slipper å anstrenge oss for å forstå og gjøre oss forstått?

Kanskje så mye som 80-90% av danske, svensk og norske ord er identiske eller likner på hverandre, slik at vi kan forstå hverandre med minimal trening. Språk er en bærer av kultur, historie og identitet. Hvis vi slutter å bruke våre egne språk i nordisk samarbeid, svekkes den kulturelle tilknytningen og mangfoldet. Felles språkforståelse er en unik ressurs som skiller Norden fra mange andre regioner og bidrar til tettere og nærmere samhandling mellom de nordiske landene. Tenk at over 20 millioner nordboere kan kommunisere med hverandre på skandinavisk!

Foreningen Norden har siden opprettelsen i 2019 vært en pådriver for nordisk samarbeid, gjennom fokus på språk, kultur, historie og samfunnsliv. Foreningen deler hvert år ut en språkpris for å hedre personer eller institusjoner som har bidratt til økt språkforståelse på tvers av landegrensene i Norden. I 2022 fikk Dronning Margrethe av Danmark tildelt prisen. Et av hennes budskap har lenge vært at yngre mennesker i Norden bør bruke skandinaviske språk i møte med hverandre. I 2024 fikk Radioprogrammet Norsken, svensken og dansken – og programlederne

Hilde Sandvik, Åsa Linderborg og Hassan Preisler – tildelt prisen. "Nordisk kontakt og meningsutveksling får en stadig større betydning, særlig sett i lys av uroen i omverden. Norsken, svensken og dansken har gjort et enestående arbeid med å forsterke og synliggjøre det nordiske samholdet, og vi er svært glade for å kunne anerkjenne dette med årets pris", sa generalsekretær Espen Stedje i Foreningen Norden.

Ingen dør av litt språklig forvirring! Øv opp ditt språkøre ved å lytte til "Norsken, svensken og dansken", og sist, men ikke minst - engasjer deg i nordisk samarbeid innen klinisk kjemi!

Referanser

1. <https://www.aftenposten.no/kultur/kommentar/i/MnO4Vo/jeg-graater-det-haster>
2. <https://www.helsinkitimes.fi/themes/themes/education/25953-english-dominates-education-in-finland-as-swedish-skills-decline.html>



Nordiske naboer har problemer med å forstå hverandres språk. Figuren er generert med ChatGPT.

Ordförandespalten

Per Bjellerup

Chairman of NFKK



NFKK board meeting in Västerås

At the latest board meeting in Västerås, two central topics were discussed: the upcoming Nordic Congress in Aarhus and our current financial situation, which is very good. We have recovered well from the challenges during the pandemic, including the cancellation of congresses with loss of income. We also decided that the 2028 congress will be organized by our colleagues in Bergen – excellent news!

At the same time, *Klinisk Biokemi i Norden (KBN)* is facing financial difficulties due to the loss of sponsorships and less advertisements. At the recent board meeting, we decided to ask members whether they prefer to receive the journal in print or digitally. Only a small number responded, but among those who did, the majority preferred the digital version. We will therefore ask all societies to distribute the digital journal to their members. However, we will continue to send KBN in print to those who want it, at least for a while longer.

Congratulations to our Hellsing prize winners!

For the first time, we have two recipients of the prize! Both the Norwegian and the Finnish contributions are forward-looking and highlight what the future of clinical chemistry may bring. We are entering a new era in molecular biology, enabling disease detection – especially cancer – long before clinical symptoms appear. Most recently, I read about a new test that can detect *Borrelia* infection from skin samples using molecular biological techniques. It is especially likeable that we, for the first time, have a Finnish winner!

The Nordic Congress 2026

Our colleagues in Aarhus have already made remarkable progress and have prepared an exceptionally strong scientific program. You can visit their website via the address: <https://conferences.au.dk/nordic-congress-in-clinical-biochemistry>

For the second time, we will present the NYRA – the NFKK Young Researcher Award. You can find its announcement at www.nfkk.org.

Laboratory automation

In this issue, Anders Larsson describes the risks associated with being entirely dependent on a single supplier. Today, most automation procurements favour a single-supplier model. During my time as Head of Laboratory Medicine Västmanland, we used a “cherry-picking” approach: one supplier for general chemistry, another for immunochemistry, and a third for serology. This strategy was based on input from other laboratories and our own experience of the strengths and weaknesses of different suppliers. I still believe this is the best way to ensure high analytical quality, robust instrumentation, and a broad test menu.

These are turbulent times in the world around us. Our support goes to our Danish friends, and my intuition tells me that we may see a new informal leader “over there” in 2026.

I wish you a pleasant late winter! By the next edition of KBN, spring will be here.

Hälsningar Per med Morriss 🐾



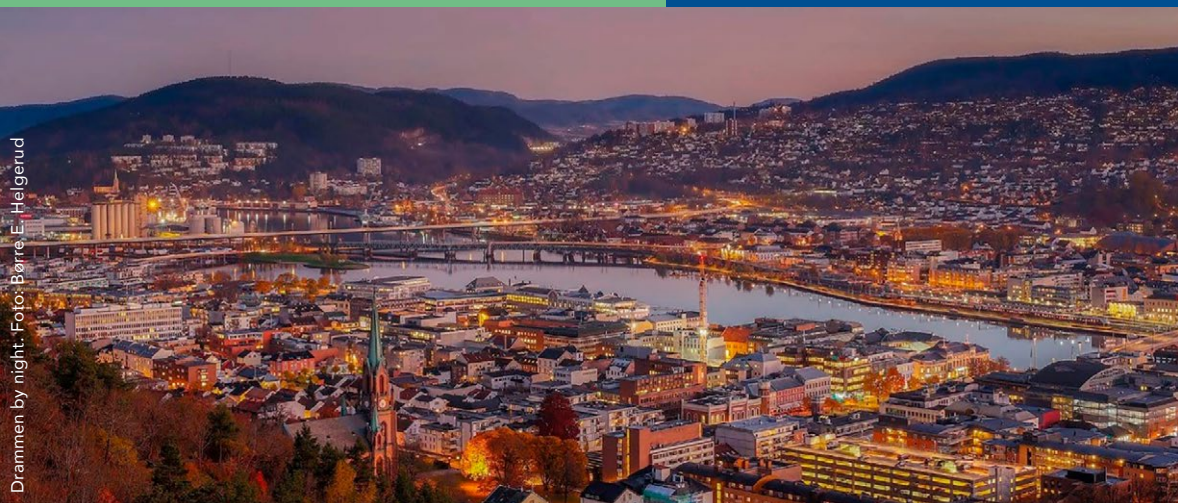
Three of the board members in NFKK are taking a little rest after the board meeting in Västerås, Morten Lindberg, Joakim Eikeland and Per Bjellerup. Photo: Helle B. Hager.

NORSK VÅRMØTE I DRAMMEN

med spennende program

22.-24.
APRIL
2026

Drammen ligger ca. 45 km
sør for Oslo og kan nås
på ca. en time med tog fra
Oslo lufthavn



Drammen by night. Foto: Børre E. Helgerud

KJÆRE NORDISKE KOLLEGER!

Vi vil gjerne invitere dere til vårmøte i medisinsk biokjemi i Drammen, Norge **22.-24. april 2026**. Det blir et spennende program med mange ulike temaer og vi får gjesteforelesere fra blant annet Sverige og USA. Anders Grubb (Universitetssjukehuset i Lund) og Mark Cervinski (Dartmouth-Hitchcock Medical Center, New Hampshire, USA) skal forelese om henholdsvis cystatin C og pasientbasert intern kvalitetskontroll (PBRTQC) ved hjelp av AI.

Den første dagen holdes vårmøtet i Plenumssalen på det helt nye sykehuset i Drammen. Dag 2-3 foregår på Scandic Ambassadeur hotell i Drammen. Prisen for dagpakker er kun **1500 norske kroner (NOK)**, men det er også mulig å melde seg på middag og sosialt program på kvelden onsdag og torsdag. Påmelding mulig frem til **10. april**, men hotellrom må kanskje ordnes selv ved sen påmelding.

*Hilsen Arrangementskomiteen
Vestre Viken HF*

Se mer informasjon om faglig og sosialt program på denne nettsiden:
<https://gyroconference-nsmb-2026.eventsair.site/>

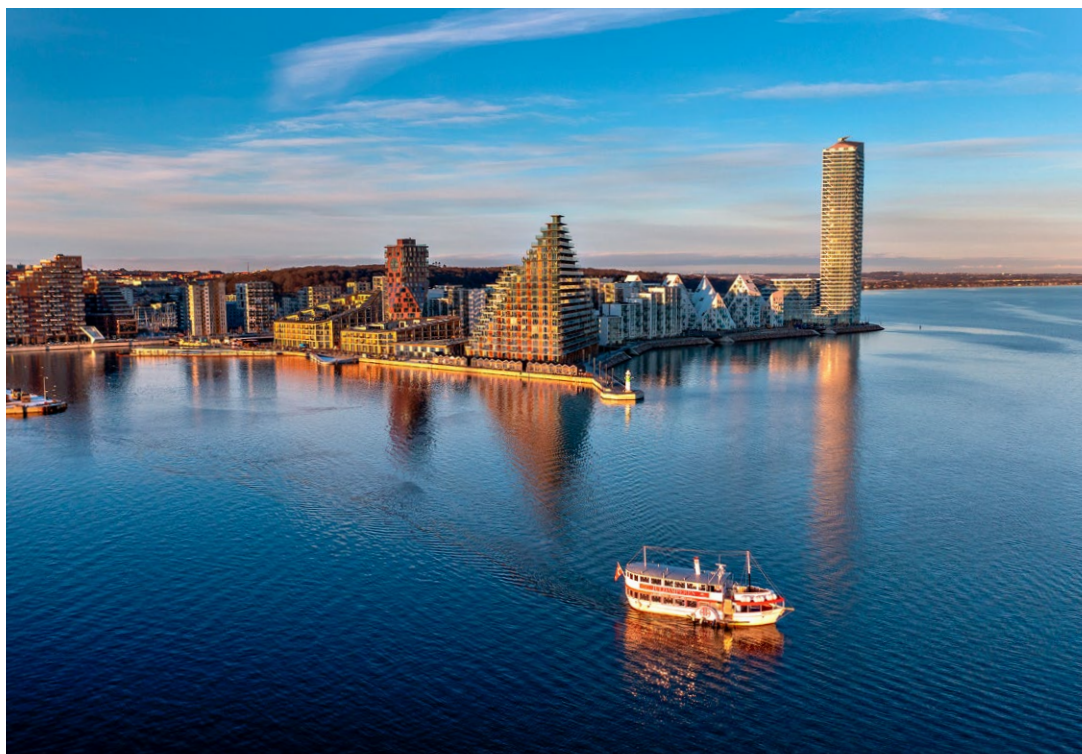


Image used with permission from Aros Cruises.

The 40th Nordic Congress in Clinical Biochemistry 2026 – see you soon in Aarhus!

On behalf of the Nordic Federation of Clinical Chemistry (NFKK) and the Danish Society for Clinical Biochemistry (DSKB), we are pleased to invite you to the 40th Nordic Congress in Clinical Biochemistry, taking place in Aarhus from 15–18 September 2026.

Call for abstracts and registration open on 1 March 2026

Both abstract submission and registration will open on 1 March 2026. We encourage participants to take advantage of early registration and to submit abstracts for poster presentations. There will be poster prizes for the three best posters, so take this opportunity to present your new and exciting results and be a part of the competition.

Important dates

- Abstract submission: 1 March – 30 May 2026
- Early Bird registration: 1 March – 30 May 2026
- Regular registration: 1 June – 15 August 2026
- Late registration: 16 August – 14 September 2026

Scientific program

The scientific program is nearing its final form and is based on contributions and ideas from a broad range of clinical and research environments across the Nordic countries. The aim is to offer a strong and relevant program that combines current clinical topics with perspectives on future developments in clinical biochemistry and laboratory medicine.

The program will include five plenary lectures,

27 parallel sessions, and the traditional scientific competitions The NFKK Young Researcher Award and The Lorentz Eldjarn Prize Competition for Best Publication. In addition, we are honored to host a plenary session featuring the winners of the prestigious UNIVANTS of Healthcare Excellence Award.

Networking and social events

As always, the Nordic Congress places strong emphasis on collegial interaction and networking. A varied social program will complement the scientific sessions and provide informal opportunities to meet colleagues from across the Nordic region.

The social program offers

- A welcoming Get-Together dinner
- A morning run and yoga
- A boat cruise around the harbor of Aarhus, offering a relaxed networking experience on the water
- A festive congress dinner

Welcome to Aarhus

We look forward to welcoming you to Aarhus for the 40th Nordic Congress in Clinical Biochemistry, combining high-level science, strong Nordic fellowship, and memorable social experiences.

Visit the official congress website for further information and registration: <https://conferences.au.dk/nordic-congress-in-clinical-biochemistry>

The Organizing Committee

Birgitte Sandfeld Paulsen

Holger Jon Møller, Chair of Scientific Committee

Mie Samson, President of Congress

Anne Winther Larsen



Abbott

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**



**SIMPLICITY
THROUGH INTUITIVE DESIGN**



**EXCELLENCE
IN PERFORMANCE**

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

corelaboratory.abbott/glp-systems

© 2024 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-151451-EMEA-EN 08/24

The winners of the Helsing Prize for 2025 are Ian Wilhelm Hägerström from Finland and Trine Baur Opstad from Norway

Helle Borgstrøm Hager

The Helsing Prize is awarded each year to the author or authors whom the editors consider to have written the best article in *Klinisk Biokemi i Norden* during the preceding year. Both the content and the language must be of particularly high quality. The prize was established in 2006 to honor the memory of KBN's founder, Kristoffer Helsing.

There were many strong articles in KBN in 2025, and the editors assigned an identical score to two of them. As a result, we have two prize winners: Ian Wilhelm Hägerström from Finland and Trine Baur Opstad from Norway.

- Ian Wilhelm Hägerström is the first author of the article *MicroRNAs as novel biomarkers in cardiovascular diseases* in issue number 4 2025. The three co-authors are Mikko Hänninen, Tuomas Mäntylä and Päivi Lakkisto. Ian is a doctoral researcher and medical student at the University of Helsinki. He has

been conducting research at the Minerva Foundation Institute for Medical Research in the Cardiovascular Research Group, focusing on non-coding RNAs in ischemic heart disease and heart failure.

- Trine Baur Opstad wrote the article *Telomere Length* in issue number 4 in 2025. She is a biomedical laboratory scientist and biologist, with a master's degree and a PhD in molecular biology, working as a senior scientist at the Oslo Center for Clinical Heart Research at Oslo University Hospital, Ullevål.

As usual, the prize consists of an artwork – which may perhaps inspire the recipients to write more high-quality articles for KBN. This year's Helsing Prize is the 18th to be awarded, and it is the first time that a Finnish author has received the honor. We congratulate both prize winners and once again thank them for two outstanding articles.



Ian Wilhelm Hägerström.



Trine in front of the PCR machine where she has measured telomere lengths.

Steroidmetabolitter i urinen – analyse og klinisk anvendelse

Trine Holm Johannsen, Lau Romlund Halgreen, Susan Herrmann, Line Rode

Afdeling for Klinisk Biokemi, Rigshospitalet, København

trine.holm.johannsen@regionh.dk



Kort opsummering

Steroidhormoner regulerer en lang række vitale processer, og forstyrrelser i steroidsyntesen kan give alvorlig sygdom. GC-MS-baseret analyse af steroidmetabolitter i døgurnin giver et samlet billede

af kroppens steroidproduktion og kan vise karakteristiske metabolitmønstre ved specifikke sygdomme. Metoden er særligt nyttig til diagnostik og differentiering af enzymdefekter i binyrernes steroidsyntese som f.eks. adrenogenitalt syndrom, binyrebarktumorer og Syndrome of Apparent Mineralocorticoid Excess. Urinsteroidprofilering fungerer dermed som et vigtigt supplement til blodprøver og billeddiagnostik ved komplekse endokrine problemstillinger.

Baggrund

Steroidhormoner er essentielle regulatorer af en lang række fysiologiske processer, herunder væske- og elektrolytbalance, stressrespons, pubertetsudvikling og reproduktion. Forstyrrelser i steroidsyntesen kan derfor medføre komplekse og ofte overlappende kliniske manifestationer, som spænder fra livstruende binyrebarkinsufficiens til mere subtile hormonelle ubalancer, der først manifesterer sig senere i livet. En præcis og helhedsorienteret biokemisk vurdering af steroidmetabolismen er derfor afgørende for korrekt diagnostik, differentiering og monitorering af disse tilstande.

Analyse af steroidmetabolitter i døgurnin omfatter en bestemmelse af urinudskillelsen af udvalgte steroidmetabolitter, se Figur 1. Analysen inkluderer både kvantificering af enkeltmetabolitter i steroidsyntesen og beregnede summer af mineralokortikoid-, glukokortikoid-, 17-OH-progesteron- og androgenmetabolitter. Steroidmetabolitter i urin analyseres ved en gaskromatografi-massespektrometri (GC-MS)-baseret metode, som muliggør samtidig analyse af et bredt spektrum af metabolitter med høj analytisk specificitet.

Analyse af steroidmetabolitter i døgurnin giver mulighed for en samlet vurdering af kroppens steroidproduktion over 24 timer og afspejler den integrerede aktivitet i både binyrer og perifere væv. I modsætning til enkeltstående plasmamålinger, der kan påvirkes af døgnavariation og pulsatil hormonsekretion, giver urinsteroidprofilering et mere stabilt og repræsentativt billede af den samlede steroidomsætning. Formålet med denne artikel er at give en oversigt over principperne bag GC-MS-analysen af steroidmetabolitter i døgurnin og belyse metodens kliniske anvendelse.

Analysemetode

I alt 10 mL af døgurninopsamlingen analyseres. Prøveforberedelsen forud for GC-MS-analyse består af fire overordnede trin, se Figur 2. Først oprenses prøven ved solid phase extraction (SPE), hvor steroider adskilles fra størstedelen af urinmatrix (trin 1). De isolerede steroider foreligger primært som sulfat- og glukuronid-konjugater og dekonjugeres derfor over tre dage ved hjælp af et enzym isoleret fra sneglen *Helix Pomatia* (trin 2). Herefter foretages yderligere oprensning ved SPE, hvilket resulterer i frie steroider med restmatrix (trin 3). For at muliggøre gaskromatografisk analyse derivatiseres steroiderne efterfølgende med tetramethylsilylimidazol (trin 4).

Efter injektion på GC-MS-instrumentet (trin 5) adskilles steroiderne på baggrund af flygtighed og

affinitet for den gaskromatografiske søjle. I massespektrometret detekteres metabolitternes masse og mængde, hvorefter toppe i kromatogrammet integreres og anvendes til kvantificering. Niveauer af enkeltmetabolitter, grupper af metabolitter samt ratioer mellem udvalgte metabolitter indgår herefter i den samlede biokemiske tolkning.

Den detaljerede kortlægning af steroidmetabolitter i døgnurin giver ikke blot indsigt i den samlede steroidproduktion, men muliggør også identifikation af karakteristiske metabolitmønstre ved specifikke sygdomstilstande. Urinsteroidprofilering kan således fungere som et værdifuldt supplement til konventionelle hormonmålinger og billeddiagnostik. Nedenfor gennemgås udvalgte kliniske scenarier, hvor metoden har særlig differentialdiagnostisk betydning.

Klinisk anvendelse

Enzymdefekter i binyrernes steroidsyntese

Adrenogenitalt syndrom (AGS) betegner en gruppe arvelige enzymdefekter i binyrernes steroidsyntese. AGS forekommer med en prævalens på 1:11.400 nyfødte piger og 1:20.000 nyfødte drenge (1). Den hyppigste årsag til AGS er patogene varianter i *CYP21A2*-

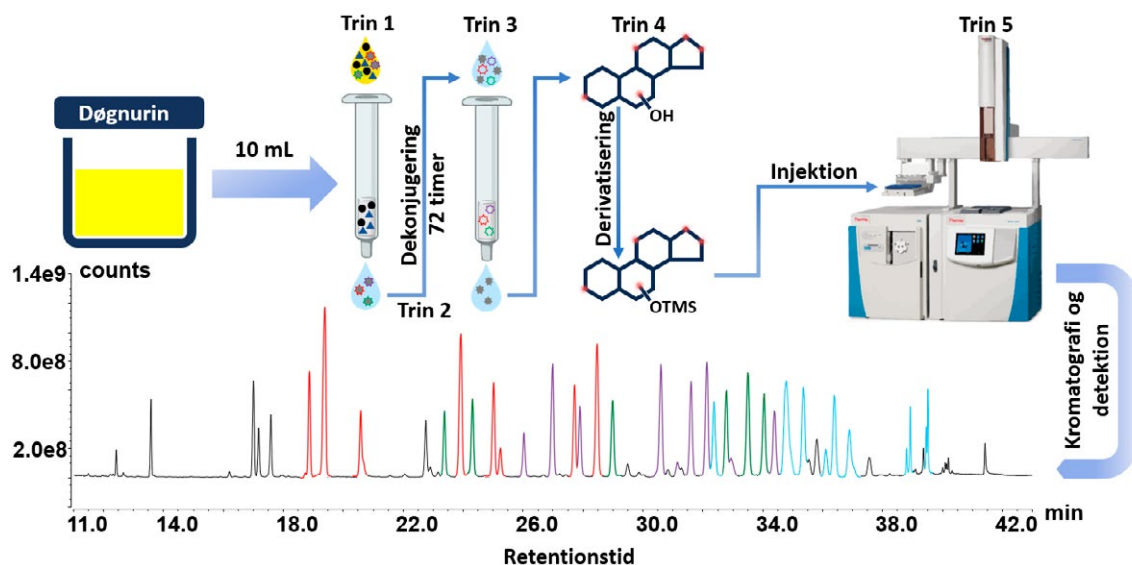
genet med nedsat 21-hydroxylaseaktivitet, hvilket medfører reduceret syntese af kortisol og ofte aldosteron. Dette resulterer i øget ACTH-stimulation, binyrebarkhyperplasi og øget androgenproduktion. Det kliniske spektrum spænder fra klassiske salt-tabende former med risiko for livstruende binyrebarkkrise i neonatalperioden til mildere, non-klassiske former, der manifesterer sig senere i barndom eller ungdom med tegn på øget virilisering. I nogle tilfælde opdages tilstanden først i voksenlivet ved udredning af infertilitet.

Mere sjældent skyldes AGS patogene varianter i gener, der koder for andre enzymer i steroidsyntesen (for eksempel 11 β -hydroxylase, 3 β -hydroxysteroid dehydrogenase og 17 α -hydroxylase/17,20-lyase) (2-4). Disse tilstande kan give anledning til meget varierende kliniske manifestationer, der spænder fra androgenoverskud med virilisering til androgenunderskud med undervirilisering, manglende pubertetsudvikling og i visse tilfælde hypertension. De biokemiske konsekvenser adskiller sig imidlertid markant og afspejles i karakteristiske steroidmønstre, som ofte ikke kan identificeres ved enkeltstående plasmamålinger.

Analyse af steroidmetabolitter i døgnurin afslører metabolitmønstre, der direkte afspejler den underlig-



Helix Pomatia. Enzym fra sneglen anvendes til dekonjugering af steroider forud for analyse af steroidmetabolitter.
Foto: Henrik Alfthan.



Figur 2. Oversigt over workflowet for gaskromatografi-massespektrometri (GC-MS)-baseret analyse af steroidprofil i døgnurin. Trin 1: Oprensning ved solid phase extraction (SPE), trin 2: Dekonjugering, trin 3: Oprensning ved SPE, trin 4: Derivatisering og trin 5: injektion på GC-MS. Farverne på metabolittoppene i kromatogrammet henviser til følgende overordnede steroidmetabolitgrupper: Grøn: Mineralokortikoider, lilla: Progesteroner, blå: Glukokortikoider og rød: Androgener.

gende enzymdefekt. Enzymdefekter i binyrernes steroidsyntese medfører ophobning af steroidforstadier og reduceret dannelse af produkter distalt for den enzymatiske blokade. Ved 21-hydroxylasemangel ses således øget udskillelse af 17-OH-progesteron-afledte metabolitter samtidig med reduceret udskillelse af kortisolmetabolitter. Da et enkelt substrat kan indgå i flere biosyntetiske veje, vil en isoleret enzymdefekt ofte påvirke hele steroidmetabolismen og resultere i karakteristiske ændringer i det samlede steroidmønster. For eksempel kan 17-OH-pregnenolon omdannes både til 17-OH-progesteron via 3 β -hydroxysteroid dehydrogenase og til dehydroepiandrosteron (DHEA) via 17,20-lyase. Analyse af steroidmetabolitter i døgnurin er særligt værdifuld ved milde og atypiske former for AGS og er skånsom i pædiatrisk regi, idet gentagne blodprøver kan undgås.

Binyrebarktumor

Tumorer i binyrebarken spænder fra små inaktive adenomer til store hormonproducerende adrenokortikale karcinomer og kan give ophav til et kontinuum fra subklinisk hyperkortisolisme til fuldt udviklet Cushings syndrom (5). Hos voksne har adenomer oftest et mildt, snigende forløb. Derimod er karcino-

mer typisk karakteriseret ved hurtig progression og produktion af flere forskellige steroidtyper (både kortisol-, androgen- og evt. mineralokortikoid-metabolitter), hvilket kan give et mere varieret klinisk billede med både Cushingoide træk og virilisering. Hos børn og unge dominerer de hormonproducerende karcinomer, især de kortisol- og androgenproducerende, mens non-funktionelle adenomer er sjældne (6).

Urinsteroide metabolitprofilering kan bidrage til at skelne mellem ACTH-afhængig (overproduktion af ACTH i hypofyse eller ektopisk væv) og ACTH-uafhængig (overproduktion af kortisol i binyrer) Cushings syndrom. Dexamethason er et potent glukokortikoid, som via negativ feedback undertrykker hypofysens ACTH-sekretion. Ved dexamethason-suppressionstest vil steroidmetabolitprofilen ved ACTH-afhængig Cushings syndrom typisk vise fald i både kortisol- og androgenmetabolitter, mens ændringerne ved ACTH-uafhængig Cushings syndrom er minimale. Ved adrenale former for Cushings syndrom kan en urinsteroide metabolitprofil på døgnurin bruges til både diagnostik og differentiering (7). Ved kortisolproducerende adenomer ses et højt og relativt 'rent' kortisolmetabolitmønster med begrænset udskillelse af forstadiemetabolitter. Karcinomer har typisk et

mere 'kaotisk' billede med kraftigt forhøjet udskillelse af forstadie-metabolitter (f.eks. 17-OH-progesteron-, pregnenolon- og 11-deoxykortisol-metabolitter) samt øget udskillelse af androgenmetabolitter. Dette afspejler umodne eller delvist defekte enzymesystemer (8,9).

Urinsteroïdmetabolitprofilering kan desuden anvendes præ- og postoperativt til at bekræfte tumorens 'steroidogene' signatur og til monitorering. Præoperativt kan et tumorsuspekt steroidmønster dokumenteres inden fjernelse af en hormonproducerende binyretumor, typisk ved ensidig adrenalectomi, og efterfølgende anvendes til påvisning af recidiv (10). Metoden udgør således et værdifuldt supplement til plasmaanalyser og billeddiagnostik ved udredning og monitorering af binyrebarktumorer.

Syndrome of Apparent Mineralocorticoid Excess

Syndrome of Apparent Mineralocorticoid Excess (SAME) er en arvelig form for pseudohyperaldosteronisme med svær hypertension, hypokaliæmi og metabolisk alkalose trods lav eller normal plasmakonzentration af mineralokortikoidet aldosteron. Tilstanden skyldes nedsat aktivitet af enzymet 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 2 (11 β -HSD2), hvilket medfører manglende inaktivering af kortisol til kortison. Det høje intrarenale kortisolniveau kan dermed aktivere mineralokortikoidreceptoren i distale nyretubuli og virke som et 'skjult' mineralokortikoid. Diagnosen SAME kan støttes ud fra urinsteroïdmetabolitprofilering, hvor ratioen mellem kortisol- og kortisonmetabolitter vil være forhøjet. En nedsat aktivitet af 11 β -HSD2 medfører således øget ratio mellem udskillelse af kortisolmetabolitterne tetrahydrokortisol (THF) og allo-tetrahydrokortisol (allo-THF) og kortisonmetabolitten tetrahydrokortison (THE) ((THF+allo-THF)/THE) (11). Kendskab til denne mekanisme er klinisk relevant, idet erhvervet pseudohyperaldosteronisme, som følge af lakridsindtag, kan medføre hypertension, ødemer og hypokaliæmi. Disse effekter skyldes indholdsstofferne glycyrrhizinsyre og carbenoxolon fra lakridsrod, der begge hæmmer 11 β -HSD2.

Konklusion

Med stigende fokus på individualiseret endokrin diagnostik repræsenterer urinsteroïdprofilering et vigtigt redskab i udredningen af steroidrelaterede sygdomme. Metoden giver et integreret billede af steroidomsætningen og er særligt anvendelig ved komplekse eller uklare endokrine problemstillinger.

Referencer

1. Berglund A, Ornstrup MJ, Lind-Holst M, et al. Epidemiology and diagnostic trends of congenital adrenal hyperplasia in Denmark: a retrospective, population-based study. *Lancet Reg Health Eur*. 2023;28:100598.
2. Gurpinar Tosun B, Guran T. Rare forms of congenital adrenal hyperplasia. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2024;101(4):371-385.
3. Johannsen TH, Mallet D, Dige-Petersen H, et al. Delayed diagnosis of congenital adrenal hyperplasia with salt wasting due to type II 3 β -hydroxysteroid dehydrogenase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90(4):2076-80.
4. Finkelstein GP, Vieites A, Bergadá I, Rey RA. Disorders of sex development of adrenal origin. *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. 2021;12:770782.
5. Braun LT, Osswald A, Zopp S, et al. Delineating endogenous Cushing's syndrome by GC-MS urinary steroid metabolotyping. *EBioMedicine*. 2024;99:104907.
6. Michalkiewicz E, Sandrini R, Figueiredo B, et al. Clinical and outcome characteristics of children with adrenocortical tumors: a report from the International Pediatric Adrenocortical Tumor Registry. *J Clin Oncol* 2004;22(5):838-45.
7. Athimulam S, Grebe S, Bancos I. Steroid profiling in the diagnosis of mild and overt Cushing's syndrome. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2021;35(1):101488.
8. Arlt W, Biehl M, Taylor AE, et al. Urine steroid metabolomics as a biomarker tool for detecting malignancy in adrenal tumors. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(12):3775-84.
9. Nakamura Y, Yamazaki Y, Felizola SJ, et al. Adrenocortical carcinoma: review of the pathologic features, production of adrenal steroids, and molecular pathogenesis. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2015;44(2):399-410.
10. Trolle C, Holt P, Ebbelhøj AL, et al. NBV: Binyreincidentalomer. *Dansk Endokrinologisk Selskab* 2024. https://endocrinology.dk/nbv/hypofyse-og-binyresygdomme/binyreincidentalomer/#elementor-toc_heading-anchor-7
11. White PC, Mune T, Agarwal AK. 11 β -hydroxysteroid' dehydrogenase and the syndrome of apparent mineralocorticoid excess. *Endocr Rev*. 1997;18(1):135-56.

Beslutningskurveanalyse

Arne Åsberg

Pensjonert overlege

arneaasb@gmail.com

Diagnostiske tester måles etter hvor gode de er til å skille mellom ulike helsetilstander. Dette kalles diagnostisk nøyaktighet. Den kliniske nytteverdien måles som regel ikke, men det kan gjøres med beslutningskurveanalyse.



Diagnostisk nøyaktighet

Når man skal undersøke den diagnostiske nøyaktigheten av en test, trenger man data fra en klinisk relevant populasjon, dvs. en populasjon av pasienter med klinisk mistanke om den tilstanden som testen skal påvise. I tillegg til prøvesvar fra den aktuelle testen, trenger man en sikker diagnose for alle individer i populasjonen. Diagnosen må være stilt uten kjennskap til prøvesvarene fra

testen. Så finner man testens sensitivitet (andel med sant positivt testresultat) og spesifisitet (andel med sant negativt testresultat) hvis det er tale om en binær test, eller man regner ut arealet under testens "Receiver operating characteristic curve" (ROC-kurve) hvis det er tale om en kvantitativ test (1). Dette er mål på diagnostisk nøyaktighet.

Klinisk nytteverdi

Med *klinisk nytteverdi* mener jeg den nytteøkning testbruken gir pasienten, for eksempel økt kvalitetsjustert levetid. God diagnostisk nøyaktighet er en nødvendig, men ikke tilstrekkelig, betingelse for god klinisk nytteverdi. Hvis testen er god til å finne tilstander uten kjent behandling, kan den kliniske nytteverdien være liten. For noen pasienter kan bruk av en slik test endatil være skadelig, fordi vissheten om uhelbredelig sykdom er tung å bære.



Skiller testen syke fra friske?

Diagnostisk nøyaktighet

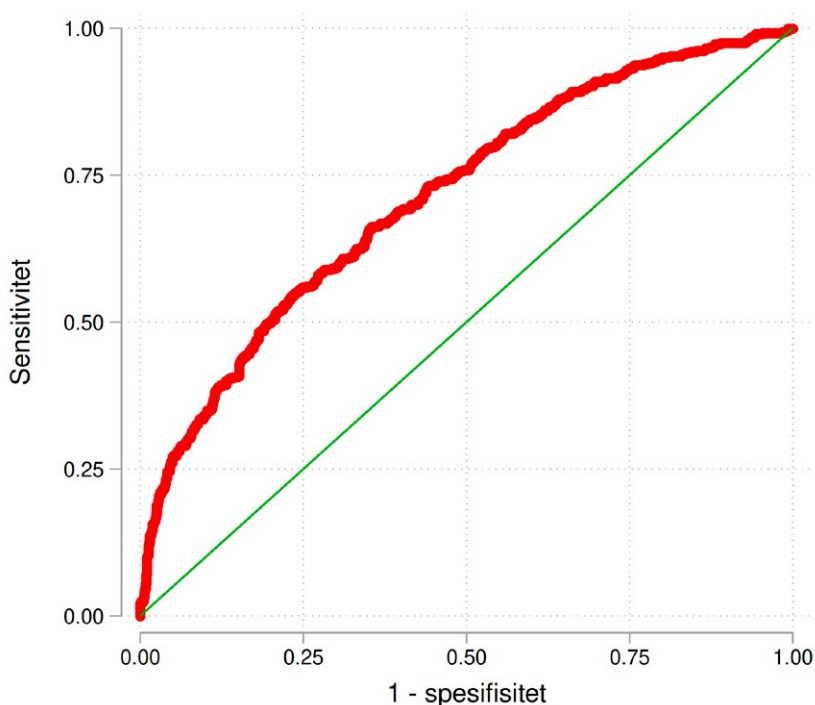


God nøyaktighet er nødvendig – men ikke tilstrekkelig



Hjelper testen pasienten?

Klinisk nytteverdi



Figur 1: Diagnostisk nøyaktighet: ROC-kurve for CRP, testkombinasjonen prokalsitonin CRP, laktat og forholdet mellom nøytrofile granulocytter og lymfocytter i diagnostikk av bakteriell sepsis.

Hvordan kan man måle testbrukens nytte for pasienten? Helst burde man randomisere pasientene til bruk eller ikke-bruk av testen, og se om dette hadde noen betydning for deres helse. Av etiske og praktiske grunner blir det nesten aldri gjort. En annen metode er å lage en teoretisk modell av sykdomsforløpet, med kvantitering av nytten og kostnaden av de ulike tiltakene som følger av ulike prøvesvar. Det er et meget omfattende arbeid. En tredje mulighet er en forenklet beslutningsanalyse som på engelsk kalles “Decision curve analysis” (2,3). Her er uttrykket direkte oversatt til “beslutningskurveanalyse”.

En fordel med beslutningskurveanalyse er at datagrunnlaget er lik det som trengs for analyse av diagnostisk nøyaktighet. Man må ha en database med minimum 2 variabler fra hver pasient i en klinisk relevant populasjon: prøvesvar fra testen og en sikker diagnose stilt uavhengig av prøvesvarene. I tillegg må man ha noe klinisk innsikt. Forskeren som analyserer den diagnostiske nøyaktigheten kan lett analysere også den kliniske nytteverdien, i hvert fall hvis man har egnet programvare. Den får man tak i på nettsiden <https://mskcc-epi-bio.github.io/decisioncurve-analysis/dca-tutorial.html>.

Eksempel

Jeg tar utgangspunkt i et publisert tallmateriale fra en svensk undersøkelse av den diagnostiske nøyaktigheten til 4 biomarkører: Prokalsitonin (PCT), CRP og laktat i blodplasma, og forholdet mellom antall nøytrofile granulocytter og lymfocytter i blod (NLR) (4). Tilstanden som skulle diagnostiseres var alvorlige bakterielle infeksjoner, som for eksempel sepsis. Forfatterne gir data om 1572 episoder med voksne pasienter fortløpende innlagt på sykehus under mistanke om sepsis. De undersøkte den diagnostiske nøyaktigheten til testene for flere diagnoser, men i dette eksemplet vil jeg bare bruke diagnosen “bakteriell sepsis ifølge sepsis-3-kriteriene”. Tallmaterialet hadde komplette data om diagnosen og de 4 biomarkørene for 531 med positiv diagnose og 948 med negativ diagnose. Den diagnostiske nøyaktigheten, gitt som arealet under ROC-kurvene, var 0,68 for PCT, 0,67 for NLR, 0,61 for laktat og 0,59 for CRP. Samlet man de 4 biomarkørene til én testkombinasjon ved hjelp av logistisk regresjon, bidro alle med noe selvstendig informasjon. ROC-kurven til testkombinasjonen er vist i figur 1. Arealet under ROC-kurven var 0,71. Den kliniske nytteverdien av

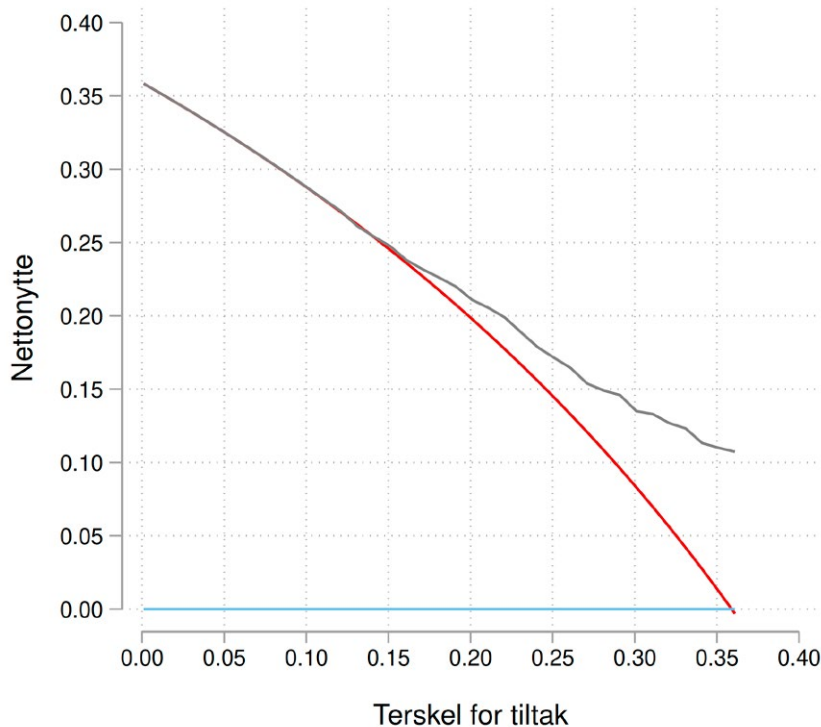
testkombinasjonen fremgår av figur 2. Jeg brukte Stata, versjon 16, med tilleggsprogrammet "dca" til disse analysene og grafene.

Fortolkning

Den diagnostiske nøyaktigheten til testkombinasjonen, et areal under ROC-kurven på 0,71, må karakteriseres som bare middels god, siden utfallsområdet er fra 0,5 til 1. ROC-kurven (figur 1) viser andelen med sant positive testresultater som funksjon av andelen med falskt positive testresultater når grensen for positivt testresultat varierer. Arealet under kurven kan tolkes som sannsynligheten for at testen gir den mest patologiske verdien til pasienten med sykdom når den blir "presentert" for en lang rekke par av pasienter, en med sykdommen og en uten.

Tolking av beslutningskurveanalysen (figur 2) er ikke fullt så enkel. Y-aksen viser nettonytte for pasienten av 3 handlinger: Behandle ingen, behandle alle uten testing, samt teste alle og behandle dem med positivt testresultat. X-aksen viser terskel for tiltak (TT), det vil si den minste sannsynlighet for sepsis som må foreligge før man vil starte antibiotikabe-

handling. Her trenger man klinisk forståelse. Tallmaterialet fra (4) inneholder ikke noen informasjon om nytte og kostnad av antibiotikabehandling for pasienter med bakteriell sepsis. Slik informasjon er heller ikke så lett å finne i farten. Men TT kan beregnes som $1 / (1 + N / K)$, der N er nettonytten av å behandle en pasient som virkelig har sykdommen og K er kostnaden av feilaktig behandling av en pasient som ikke har sykdommen (5). N og K er verdier på samme helserelaterte skala, for eksempel kvalitetsjustert levetid. Basert på generell medisinsk innsikt må man tro at forholdet mellom nytte (mulig livreddende antibiotikabehandling) og kostnad (bivirkninger av antibiotikabehandling) er meget høyt, sikkert over 100. I så fall er TT mindre enn $1 / (1 + 100) \approx 0,01$. Ved den terskelen, helt til venstre på x-aksen i figur 2, er nettonytte av å bruke testkombinasjonen og behandle dem med positivt testresultat på samme nivå som å behandle alle uten testing. Det betyr at den kliniske nytteverdien av testing er omtrent null, til tross for at testkombinasjonen har en diagnostisk nøyaktighet som er bedre enn loddtrekning. Overraskende er dette ikke, for man avventer ikke prøvesvar på



Figur 2: Klinisk nytteverdi: Beslutningskurveanalyse av testkombinasjonen prokalsitonin, CRP, laktat og forholdet mellom nøytrofile granulocytter og lymfocytter i diagnostikk av bakteriell sepsis. Den grå, ujevne kurven viser nettonytte av handlingen "bruk testkombinasjonen og behandle dem med positivt testresultat". Den røde kurven viser tilsvarende kurve for handlingen "behandle alle uten testing" og den nederste, lyseblå kurven representerer "behandle ingen". Terskelen for tiltak er den minste sannsynlighet for bakteriell sepsis som må foreligge før man vil starte antibiotikabehandling.

laboratorietester før start av antibiotikabehandling av en meget syk pasient som innlegges med mistanke om bakteriell sepsis. Først når terskelen for tiltak overstiger 0,15, ser man at forutgående testing blir bedre enn å gå rett på behandling.

Y-aksen viser altså nettonytte, som er nytte etter at kostnaden er trukket fra. Nettonytte beregnes slik når selve testingen er uten risiko (2):

$$\text{Nettonytte} = \text{antall sant positive}/n - (\text{antall falskt positive}/n) \times [\text{TT}/(1 - \text{TT})]$$

Når TT går mot null, går man i retning av å behandle alle pasienter. Samtidig går nettonytten mot prevalensen (antall sant positive/ n) fordi $[\text{TT}/(1 - \text{TT})]$ går mot null. Maksimal nettonytte er derfor lik prevalensen, her $531 / (531 + 948) \approx 0,36$. Vi ser at beslutningskurveanalysen avhenger av sykdomsprevalensen i pasientpopulasjonen. Vurderingen gjelder strengt tatt bare for den undersøkte populasjonen, så det er meget viktig at populasjonen er klinisk relevant og gjenkjennelig. Dette synes jeg er underkommunisert i litteraturen (2, 3).

Et annet viktig aspekt er hvordan kvantitative prøvesvar skal tolkes. Hva er grensen for positivt testresultat? Jo, det er den verdien som gir posttestsannsynlighet over eller lik TT (2), gitt pretest-sannsynlighet (prevalens). Hver TT (x-verdi i figur 2) har sin egen grenseverdi for positivt testresultat. Programvaren for beslutningskurveanalyse har ingen problemer med det, og tolker alltid testresultatet optimalt. Slik programvare er imidlertid ikke laget for klinisk bruk. Legen som leser forskningsartikkelen kan, teoretisk sett, bruke kunnskapen i sin egen, tilsvarende pasientpopulasjon. Men da må legen også tolke testresultatet slik det er gjort i forskningsartikkelen. Det betyr at legen må vurdere både pretestsannsynlighet (prevalens) og TT for pasienter i sin egen kliniske populasjon, og deretter beregne grensen for positivt testresultat for hver TT. Da trenger legen en matematisk funksjon som gir sannsynlighetsratio ("likelihood ratio") og dermed posttestsannsynlighet for hvert testresultat. En slik funksjon kan utledes med logistisk regresjon (6), men den blir nok ikke brukt i klinisk praksis. Jeg tror heller at de forskerne som gjør en beslutningskurveanalyse bør oppgi et klinisk relevant TT-intervall, der TT er beregnet på grunnlag av klinisk velfunderte forhold mellom nytte og kostnad. Et tilhørende sett av grenser for positivt testresultat bør også oppgis hvis testen har noen nytteverdi i det klinisk relevante

TT-intervallet. I eksemplet med testkombinasjonen av de 4 biomarkørene blir konklusjonen meget enkel: Den har ikke noen klinisk nytteverdi i beslutningen om oppstart av antibiotikabehandling.

I 2019 skrev Vickers et al. (3) at man de siste årene hadde sett en eksplosjonsartet økning i interessen for beslutningskurveanalyse og i praktisk bruk av dette verktøyet. Beslutningskurveanalyse hadde da også blitt anbefalt brukt i flere lederartikler i kjente tidskrifter som JAMA, BMJ, Annals of Internal Medicine, Journal of Clinical Oncology og PLoS Medicine (3). Jeg tror dette er en riktig utvikling. I siste instans er det den kliniske nytteverdien pasientene merker (7). Laboratorieleger som undersøker den diagnostiske nøyaktigheten av en test, bør også undersøke den kliniske nytteverdien.

Referanser

1. Metz CE. Basic principles of ROC analysis. *Semin Nucl Med* 1978;8:283-98.
2. Vickers AJ, Elkin EB. Decision curve analysis: a novel method for evaluating prediction models. *Med Decis Making* 2006;26:565-74.
3. Vickers AJ, van Calster B, Steyerberg EW. A simple, step-by-step guide to interpreting decision curve analysis. *Diagn Progn Res* 2019;3:18.
4. Ljungström L, Pernestig AK, Jacobsson G, et al. Diagnostic accuracy of procalcitonin, neutrophil-lymphocyte count ratio, C-reactive protein, and lactate in patients with suspected bacterial sepsis. *PLoS One* 2017;12:e0181704.
5. Pauker SG, Kassirer JP. Therapeutic decision making: a cost-benefit analysis. *N Engl J Med* 1975;293:229-34.
6. Albert A. On the use and computation of likelihood ratios in clinical chemistry. *Clin Chem* 1982;28:1113-1119.
7. Rao S, Li Y, Mamouei M, et al. Refined selection of individuals for preventive cardiovascular disease treatment with a transformer-based risk model. *Lancet Digit Health* 2025;7:100873.

Absent gel-mediated separation of plasma from blood cells in a patient with IgG kappa multiple myeloma

Kasper Birch Kristensen, Claus Antonio Juel Jensen

Department of Clinical Biochemistry

North Zealand Hospital

kasper.birch.kristensen@regionh.dk



Gel-based plasma separation is a cornerstone of routine biochemical analysis, yet its failure can signal profound pathophysiological changes. We report a case in which absent gel-mediated separation in a lithium heparin tube revealed markedly elevated plasma protein concentration, ultimately attributable to IgG kappa multiple myeloma. This observation underscores the diagnostic significance of pre-analytical anomalies and their mechanistic link to altered plasma density in paraproteinemia.

Biochemistry

We received a lithium heparin blood collection tube with gel for analysis of a broad panel of blood tests due to suspected multiple myeloma. Following centrifugation, the gel was observed to be displaced to the top of the sample (see Figure 1). Consequently, we aspirated the plasma beneath the gel into a new empty tube, in which we detected an elevated plasma protein concentration of 157 g/L (ref: 64-79 g/L), of which 98 g/L represented immunoglobulin G (ref: 6.7-22.4 mg/L). The elevated protein content likely increased the plasma's density (normally $\sim 1025 \text{ g/cm}^3$) above

the density of the gel ($\sim 1040 \text{ g/cm}^3$), resulting in the gel being displaced to the top of the plasma (1). Measurement of M-protein was not possible because plasma was not properly separated from blood cells.

The patient, a 70-year comorbid patient, was subsequently recalled for a blood collection using a tube

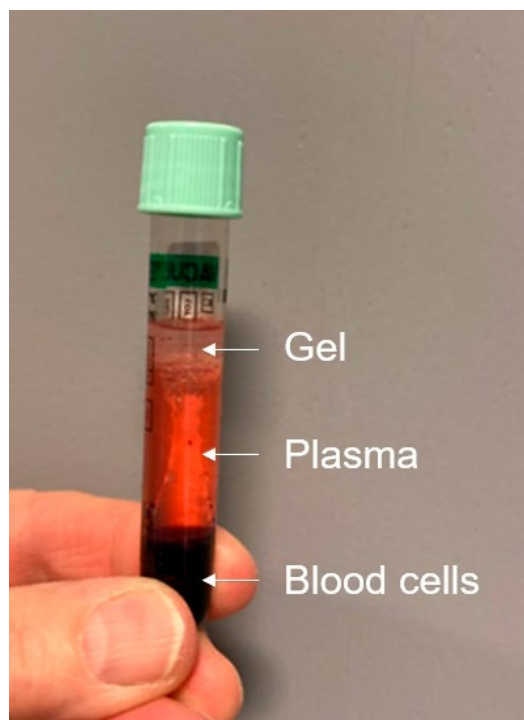


Figure 1: 3.5 mL lithium heparin tube with gel separator. The gel was observed to be positioned above the plasma rather than between the plasma and the blood cells, as it normally should be.

without gel and on the same day underwent further medical examination. The blood tests indicated kappa light chain multiple myeloma and elevated plasma protein and immunoglobulin G levels were confirmed.

Clinical Presentation

The patient complained of shoulder and stomach pain and had had undergone unintended weight loss over a period of 6 months. Additional clinical biochemistry analysis indicated anaemia (Hb: 6.7 mmol/L (ref: 8.3-10.5 mmol/L), deterioration of chronic nephropathy (eGFR: 33 mL/min (ref: >60 mL/min)) and positive M-protein. Subsequent bone marrow biopsy showed moderate hypercellular bone marrow with 50% infiltration of kappa monoclonal plasma cells consistent with multiple myeloma.

The patient was referred to a cancer care pathway at the Haematology Department. A few days later the patient was admitted to the hospital due to sudden onset back pain during a light lift. MRI confirmed the diagnosis multiple myeloma with findings of extensive myeloma heterogeneous bone marrow, myeloma-suspicious change in two vertebrae and collapse of one vertebra possibly secondary to a myeloma.

Background

Multiple myeloma is the second frequent haematological cancer in Denmark (2). Most patients, who are diagnosed with multiple myeloma are over 60 years old. The disease is characterized by a neoplastic proliferation of plasma cells that produce monoclonal antibodies (3). The plasma cells are proliferating in the bone marrow and may result in bone destruction (3). Furthermore, the plasma cells replace the normal bone marrow cells, which may result in anaemia, infection susceptibility, and bleeding tendency. Thus, multiple myeloma is often suspected when one or more of these clinical manifestations are present (3):

- Bone pain associated with radiologically demonstrated areas of bone destruction (CT, PET/CT, and/or MRI)
- Elevated concentration of total protein in serum and/or detection of monoclonal protein in urine or serum
- Systemic signs or symptoms raising suspicion of cancer such as unexplained anaemia
- Hypercalcaemia
- Renal failure

Multiple myeloma is diagnosed based on 1) detection of M-protein in serum and/or urine, regardless of concentration, 2) presence of more than 10% clonal plasma cells in the bone marrow, or a plasmacytoma confirmed by histologic tumour biopsy, and 3) evidence of myeloma-related organ or tissue involvement (assessed using the CRAB criteria: Calcium, Renal, Anaemia, Bone). The primary treatment of multiple myeloma includes chemotherapy, biological agents, stem cell transplantation if appropriate, radiotherapy if indicated, prophylaxis against bone disease, other supportive care, and rehabilitation (2).

The occurrence of absent gel separation due to multiple myeloma has been reported previously (1,4). Thus, absent gel separation should raise suspicion of multiple myeloma.

The article was previously published in Danish in DSKB-NYT No. 3, 2025 (the member magazine of the Danish Society for Clinical Biochemistry).

References

1. Fatás M, Franquelo P, Franquelo R. Anomalous Flotation of Separator Gel: Density or Viscosity? Clin Chem 2008;54:771–72.
2. Myelomatose, Lægehåndbogen: <https://www.sundhed.dk/sundhedsfaglig/laegehaandbogen/blod/tilstande-og-sygdomme/knoglemarvssygdom/myelomatose/>
3. Laubach JP. Multiple myeloma: Clinical features, laboratory manifestations, and diagnosis, UpToDate: <https://www.uptodate.com/contents/multiple-myeloma-clinical-features-laboratory-manifestations-and-diagnosis>
4. Maire B, Schlüter K. A problem with the separating gel in a blood sample tube in a patient with multiple myeloma. Dtsch Arztebl Int 2017;114:507

Referensvärden för FIB-4

Anders Larsson

Klinisk Kemi och Farmakologi, Uppsala



Fibrosis-4 (FIB-4) indexet är en icke-invasiv biomarkör som används mer och mer för att bedöma graden av leverfibros hos individer med kroniska leversjukdomar (1,2). Det är ett enkelt poängsystem som beräknas utifrån laboratorieparametrarna P-aspar-

tat aminotransferas (ASAT), P-alanin aminotransferas (ALAT) och B-trombocytantal i kombination med patientens ålder. Det här är vanligt förekommande analyser och det är lätt att lägga upp algoritmer som automatiskt rapporterar FIB-4 när de ingående komponenterna analyserats.

FIB-4 är ett sammansatt mått där varje komponent har en klinisk betydelse. P-ASAT och P-ALAT är leverenzymerna som frisätts vid hepatocellulär skada, medan trombocytantalet är omvänt relaterat till graden av portal hypertension. Trombocytopeni uppstår ofta vid splenomegali orsakad av portal hypertension och är vanligare vid avancerad fibros. Dock är FIB-4 inte specifik för leversjukdom – till exempel kan förhöjda P-ASAT-nivåer orsakas av alkoholbruk, muskelskador eller myopatier, och trombocytopeni kan uppstå vid infektioner eller benmärgspåverkan. Därför måste FIB-4 alltid tolkas i sitt kliniska sammanhang.

FIB-4 används i stor utsträckning i klinisk praxis tack vare att det är lätt att beräkna och billigt och kan minska behovet av leverbiopsier. Det används ofta inom primärvården och på leveravdelningarna för att avgöra när en leverbiopsi är motiverad (3). Ett lågt FIB-4-värde indikerar att patienten inte har någon fibros, medan ett högt värde är associerat med en ökad sannolikhet för cirros, vilket motiverar vidare utredning. Ett högre FIB-värde har också associerats med ökad leverrelaterad morbiditet och mortalitet vid flera leversjukdomar.

FIB-4-indexet utvecklades ursprungligen av Sterling et al. (2006) som ett icke-invasivt verktyg för att prediktera leverfibros hos patienter med HIV/HCV-infektioner (1). Studien introducerade formeln

och validerade användningen av FIB-4 för att uppskatta fibrosgraden. Sedan dess har indexet fått en mycket bredare tillämpning vid kroniska leversjukdomar. Tyvärr saknas uppgifter om vilka metoder som ursprungligen användes för P-ASAT, P-ALAT och B-trombocyter och vi vet inte om ASAT och ALAT reagensen hade tillsats av vitamin B6. Om patienten har brist på B6 och ASAT och ALAT reagenset inte har tillsats av B6 så kommer ASAT och ALAT värdet bli lägre vilket då kommer påverka FIB-4 värdet. De moderna ASAT och ALAT reagens som vi använder i Skandinavien innehåller som regel B6 tillsats. De allmänt använda beslutsgränserna för FIB-4 är oberoende av metod:

- <1,3: låg risk för avancerad fibros
- 1,3–2,67: intermediär zon (kräver vidare utvärdering)
- >2,67: hög risk för avancerad fibros eller cirros (överbäg biopsi eller elastografi).

Värdena justeras vanligen inte för ålder, vilket är en begränsning eftersom ålder är en av komponenterna i FIB-4 formeln och FIB-4 stiger naturligt med ökande ålder och därmed kan överskatta fibros hos äldre. Dessutom saknas referensdata för personer yngre än 35 år.

Nya riktlinjer för vård av patienter med Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease (MASLD) har nyligen publicerats och betonar vikten av tidig upptäckt med icke-invasiva metoder, livsstilsförändringar, metabol kontroll samt nya terapier mot fibros. MASLD är den nya benämningen för vad som tidigare kallades non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD, icke-alkoholrelaterad fettleversjukdom).

En relativt färsk studie har visat på att leverfibros är vanligare än tidigare antaget och förekommer hos cirka 1,5 % av den europeiska befolkningen. Det ökar givetvis intresset för att screena för leverfibros med FIB-4.

Ett problem med beslutsgränserna för FIB-4 är att de är framtagna i en population med en hög andel sjuka patienter samtidigt som det är väldigt frestande

att använda FIB-4 som en bred screeninganalys för cirrhos pga. enkelheten i FIB-4. Det är tex inget större problem att automatiskt rapportera FIB-4 på samtliga prover där man beställt ASAT, ALAT och trombocyter. Eftersom dessa är vanliga analyser så kommer det generera ett mycket stort antal FIB-4 resultat och då ofta på en population med låg cirrhosrisk. Vi tog därför fram referensvärden för FIB-4 baserade på Nordiska referensintervallsprojektet [4].

Tabell 1. Referensintervall för FIB-4 baserat på NORIP materialet.

		FIB-4 referensvärden
Alla kvinnor,	n=611	0,307 - 2,501
Kvinnor 18-39,9 år	n=218	0,266 - 1,110
Kvinnor 40-59,9 år	n=260	0,451 - 1,988
Kvinnor 60-90 år	n=133	0,831 - 4,264
Alla män	n=550	0,306 - 3,343
Män 18-39,9 år	n=193	0,266 - 1,373
Män 40-59,9 år	n=214	0,562 - 2,176
Män 60- 85 år	n=143	0,932 - 4,315
Alla	n=1161	0,305 - 3,002
Alla 18-39,9 år	n=411	0,271 - 1,225
Alla 40-59,9 år	n=474	0,490 - 2,047
Alla 60- 90 år	n=276	0,922 - 4,232

I åldersgruppen över 60 år låg 7,5 % av kvinnorna och 18,2 % av männen över gränsen 2,67, som är gränsen för hög risk för avancerad fibros. I samma åldersgrupp hade 84,2 % av kvinnorna och 77,6 % av männen FIB-4-värden över 1,3, vilket motsvarar intermediär risk och indikation för vidare utredning. Dessa mycket höga andelar innebär att en stor del av patienterna får falskt positiva resultat när testet används i populationer med låg sjukdomsprevalens. Om man antar en prevalens på 10 % leverfibros bland äldre kvinnor och testar 100 individer, skulle 84,2 % av de 90 friska individerna (76 personer) få ett falskt positivt resultat, medan de 10 sjuka skulle identifieras korrekt (givet perfekt testprestanda). Detta innebär att 88 % av de positiva resultaten skulle vara falskt positiva. Så höga andelar falskt positiva resultat är

ej rimligt att ha. FIB-4 tenderar att överskatta fibros hos äldre patienter (>65 år) på grund av åldersfaktorn i formeln, medan den kan underskatta fibros hos yngre individer (<35 år). Detta överensstämmer med den starka ålderseffekten på referensvärden som sågs i NORIP materialet. Det innebär att vi inte kan använda FIB-4 för bred screening med de allmänna beslutsgränserna. Antingen får vi begränsa användningen till populationer med högre cirrhosfrekvens eller också anpassa beslutsgränserna dels genom att använda högre beslutsgränserna och att införa en åldersjustering med högre gränser för äldre personer.

Sammanfattningsvis, eftersom FIB-4 bygger på enkla, billiga och lättillgängliga laboratorieparametrar (ålder, P-ASAT, P-ALAT och B-trombocytantal) lämpar det sig väl för screening inom både primärvård och specialistvård. Dess styrka ligger i att identifiera patienter med låg risk för avancerad fibros som inte behöver vidare utredning, samt att flagga dem med högre risk som bör genomgå mer specifika undersökningar. Eftersom detta ofta innebär att man testar grupper med lägre prevalens sjukdom bör man se över beslutsgränserna.

Referenser

1. Sterling RK, Lissen E, Clumeck N et al. Development of a simple noninvasive index to predict significant fibrosis in patients with HIV/HCV coinfection. Hepatology 2006;43(6):1317-1325.
2. Sterling RK, Vilar-Gomez E, Wilson LA et al. Diagnostic Ability of Simple Noninvasive Blood Tests to Predict Increased Liver Stiffness in People Living With HIV and Steatotic Liver Disease. Am J Gastroenterol 2024;119(8):1483-1495.
3. Anastasaki M, Papadakis S, Gergianaki IN et al. Development and pilot evaluation of an evidence-based algorithm for MASLD (formerly NAFLD) management in primary care in Europe. Front Med 2024;11:1383112.
4. Hamelius L, Nordin G, Bjellerup P, Larsson A. Age- and sex-specific reference values for FIB-4 derived from the Nordic Reference Interval Project (NORIP). Scand J Clin Lab Invest 2025;85(6):462-467.

Collaboration on a Shared Analysis Hall and Shared Sample Logistics – From Silos to Synergy

Anja Høegh Brüggmann¹, Betina Samuelsen Sørensen², David Fuglsang-Damgaard³, Jan Nybo⁴, Birgitte Sandfeld Paulsen⁵

¹ Department of Pathology, Aalborg University Hospital

² Department of Clinical Immunology, Aalborg University Hospital

³ Department of Clinical Microbiology, Aalborg University Hospital

⁴ Department of Molecular Diagnostics, Aalborg University Hospital

⁵ Department of Clinical Biochemistry, Aalborg University Hospital

birgitte.paulsen@rn.dk



The five laboratory departments at Aalborg University Hospital have established a shared sample logistic and Analysis Hall to streamline logistics, modernise workflows, and strengthen collaboration. Despite maintaining their individual specialist laboratories and professional responsibilities, the departments now share equipment, automation, and daily operations where it makes practical sense. The move to the new Hospitalsbyen campus further supports this cultural and organisational breakthrough by bringing the diagnostic departments physically closer together.

At Aalborg University Hospital's new campus, *Hospitalsbyen*, which is currently being phased into use, our five departments share sample logistics, analytical equipment, and laboratory facilities. We have two shared Sample Receptions for external and internal samples respectively, as well as a shared Analysis Hall, which we staff, operate, and develop jointly. In addition, we collaborate on general sample logistics, including the new hospital's pneumatic tube system, which will be used for transporting patient samples and blood products.

The Sample Reception for external samples and Analysis Hall have already been in operation since before the summer of 2025, when we moved external samples from general practitioners in the North Denmark Region, as well as blood samples for testing blood components, to the new hospital. This autumn, the laboratory departments have fully or partially relocated to the new hospital, and when inpatients begin to be admitted and treated in Hospitalsbyen during the first half of 2026, the shared Sample Reception for internal samples and the overall internal sample logistics will be fully implemented.

The Department of Clinical Immunology, the Department of Molecular Diagnostics, the Department of Clinical Microbiology, the Department of Pathology, and the Department of Clinical Biochemistry still maintain their own specialist laboratories with equipment that is not shared. However, wherever it is practical, professionally sound, and logistically sensible, we share systems and equipment and collaborate as much as possible.

The collaboration between the laboratories has been developed and consolidated over the past five years, beginning with the procurement process for equipment for the Analysis Hall. The vision of a shared laboratory area and a oneentry concept was jointly formulated by Deputy Director Jan Nielsen and the then (now retired) Chief Physician of the Department of Clinical Biochemistry, Annebirthe Bo Hansen, and was later politically endorsed by the regional council. The realisation of this vision began with gathering input from our departments regarding requirements and conditions for the tender material. The Department of Clinical Biochemistry led the work and the procurement process, and unsurprisingly, the other departments viewed this with a certain and healthy degree of scepticism about whether Clinical Biochemistry would be able to distribute benefits fairly. It quickly became clear that a more concrete involvement of the four other departments and a clearer organisation of the collaboration was needed. It also became evident that the vision of a shared laboratory area was challenged by a traditional and deeprooted scepticism toward “the

others”, a scepticism that ran across all five departments and their staff.

Organisation

To ensure a solid framework for collaboration across the entire shared diagnostic area, a “Board for the Shared Diagnostic Area” was established referred to simply as “the Board”. It consists of one chief physician and one chief medical laboratory technologist from each of the five departments. The Board received a mandate from the hospital management, which has since kept a respectful distance from the Board’s day-to-day work, trusting that the departments could manage the collaboration themselves.

The mandate outlines that the Board’s task is to ensure effective implementation, operation, and ongoing development of the shared diagnostic analysis area. Through many regular meetings, we have developed a shared understanding of what it means to collaborate on the Analysis Hall, Sample Reception, and related functions, and how these facilities should be operated, managed, and staffed on a daily basis. We have agreed on cost-sharing models for various



The Shared Analysis Hall.

expense categories and aligned our communication strategies toward staff and external stakeholders.

The procurement and implementation of both the Analysis Hall and the Sample Reception were supported by a project manager who used the Board as a central decision-making and sparring forum. The Board also established a “Working Group for Sample Logistics” and a “Working Group for the Analysis Hall,” where key personnel from all departments contributed detailed input on practical workflows.

Collaboration in Practice – Not Your Samples or My Samples, but Your and My Results

A core principle of our collaboration is the shared understanding that the professional responsibility for analyses and their quality remains with each individual department, even within the new shared setup. Microbiological expertise, for example, can only reside within the Department of Clinical Microbiology. But this does not prevent us from sharing analytical equipment and automation in the Analysis Hall. Nor does it prevent us from handling each other's samples within the daily workflow.

In practice, this means that daily quality controls for microbiology are approved by staff from that department. But once samples enter the analytical workflow, the laboratory technologist assigned to that workstation handles them regardless of which department the samples belong to. Final approval of results and release to the requesting clinician remains with the department responsible for the analysis.

The shared diagnostic area (internal and external Sample Receptions and Analysis Hall) has a Head Biomedical Laboratory Technologist who is organisationally affiliated with the Department of Clinical Biochemistry but functionally reports to the Board. The Analysis Hall is staffed by biomedical laboratory technologists from Clinical Biochemistry, Clinical Immunology, and Molecular Diagnostics, in proportions that roughly reflect each department's share of the analyses performed. Staff from these departments support each other in the daily workflow, and no one works only with “their own” samples.

Similarly, the Sample Reception for external samples is staffed by Clinical Biochemistry, Pathology, and Clinical Microbiology, again in proportions reflecting their share of incoming samples from general practitioners.

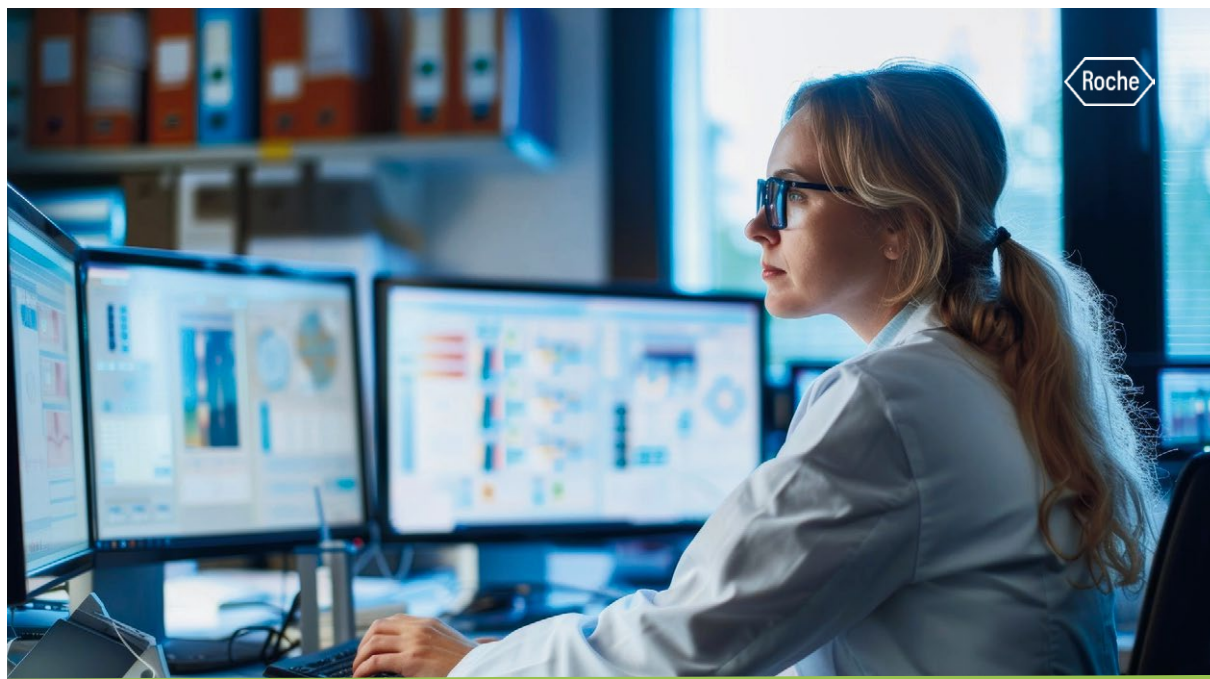
Potential of the Shared Sample Reception and Analysis Hall

A key point is that the potential efficiency gains, economies of scale, and development opportunities offered by the shared diagnostic setup at Aalborg University Hospital can be realised without compromising the professional environments or deep expertise of the individual laboratory specialties. One might assume that merging departments would be necessary to achieve this, but it is not. We have demonstrated that extensive practical collaboration across laboratory specialties is possible without organisational mergers.

The close daily collaboration in the Analysis Hall, Sample Reception for external samples, and soon for Sample Reception for internal samples already inspires reflection on our own practices. The previously pronounced silo mentality and limited insight into neighboring departments are fading. We learn from and support each other professionally and organisationally, while still safeguarding our own specialist identities. The collaboration is expected to evolve further. With the move to Hospitalsbyen, the diagnostic departments become physical neighbours, opening new opportunities on many fronts.

The establishment of a shared diagnostic setup in Hospitalsbyen has undoubtedly been a technical achievement made possible by the dedicated efforts of many highly skilled employees. But just as importantly, it has been an organisational and cultural breakthrough. Our five departments, with five different cultures, traditions, and starting points, now work closely together, while maintaining the professional identities and environments. Efficiency improvements, modernisation, and development are driven by professionals and grounded in what makes sense in everyday practice.

The article was previously published in Danish in DSKB-NYT No. 4, 2025 (the member magazine of the Danish Society for Clinical Biochemistry).



Din nemme indgang til innovation og driftsmæssig værdi med robust datafortrolighed og -sikkerhed



navify® digitale løsninger fra Roche Diagnostics forbinder sundhedssektoren og giver hurtigere adgang til innovation og indsigt.

Ved at anvende analyser på forbundne data leverer **navify**® indsigt, der skaber medicinsk, driftsmæssig og økonomisk værdi på tværs af sundhedsområderne for at understøtte rettidige og velbegrundede beslutninger.

navify® digitale økosystemer sikrer nem tilslutning og muligheder med robust datafortrolighed og datasikkerhed.

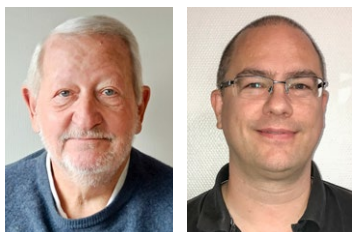
Få mere at vide på **navify.roche.com** eller scan QR-koden.

Roche Diagnostics AS, Flaskehalsen 17, 4. sal, 1799 København V
MC-DK-02746



DESERT projektet

Ivan Brandslund, Claus Lohman Brasen
Biokemi og Immunologi, Sygehus Lillebælt
ivan.brandslund@rsyd.dk



*Ordet DESERT er et akronym for **Diagnostic Expert Systems Enter Real Time** og handler om at undersøge, om kunstig intelligens kan bruges til beregning af risiko for et event, outcome, risiko eller en given sygdom hos en patient.*

Baggrund

Historien starter egentlig tilbage i 2008 hvor Vejle Sygehus indførte pakkeforløb for udredning af kræft og mistanke om alvorlig sygdom, efter henvisning fra de praktiserende læger. Palle Wang havde i et udvalgsarbejde defineret en række analyser, der ville være nyttige at have til rådighed når de praktiserende læger henviste til udredning. Vi gennemgik det sammen og optimerede så godt som vi kunne, ud fra et specialist guess, en pakke på 25 analyser som de praktiserende læger skulle bestille og udtage på patienterne, før de kom til udredning på hospitalet.

I flere år snakkede vi om muligheden for at undersøge om denne pakke havde den ønskede effekt og nytte uden at det blev til et konkret projekt. Men under en jagt hos vores lokale hudlæge var salgschefen for SAS Institute med, og han mente jo nok at deres analysesystemer, som blandt andet omfattede et nyt AI modul kaldet Viya, kunne være nyttigt. På det tidspunkt havde vi komplette data fra ca. 6.600 patienter fra almen praksis og besluttede derfor at undersøge om kunstig intelligens kunne beregne sandsynligheden for at patienten havde cancer. Dette var baseret på en formodning om at en cancer ville

påvirke proteiner og metabolitters koncentration i blodet hos patienterne på en karakteristisk vis, hvilket der var enkeltstående observationer der pegede på. Så spørgsmålet var, om ændringer i opad eller nedadgående retning også indenfor normalområdet kunne bruges til at sandsynliggøre risiko/sandsynlighed målbart fra 0-100%, og om der var sandsynlighed for at patienten kunne have en cancer. De tidligere undersøgelser havde blot undersøgt om cancerpatienter modtaget til udredning havde flere værdier uden for normalområdet, så det nye i vores tilgang var at undersøge de faktiske værdier uanset referenceintervallet. De valgte biomarkører og kræftdiagnoser fremgår af artiklen (1).

Prædiktation af kræft risiko

Der blev i AI systemet bygget modeller til pattern recognition med maskinlæring og brug af forskellige statistiske modeller, inkl. neuralt netværk. Vi opnåede area under the curve (AUC) i ROC-analyser på 81% i valideringskohorten og næsten det samme i en prospektiv kohorte.

Det viste sig at patienter med AI risikovurdering fra 5 til 15% rent faktisk havde en øget risiko for at få eller have cancer. Med AI-risc 15-50% havde de en reel sandsynlighed på cirka 20% og patienter med en risk-score på 50-100%, havde en gennemsnitlig risiko for cancer indenfor 90 dage, på over 40% for alle og cirka 75% i gennemsnit. Med en score på under 10% havde få af 987 patienter i valideringskohorten cancer. Dette kan derfor bruges til at udelukke behov for invasive undersøgelser for cancer og dermed spare ressourcer. Omvendt kan en høj score sikre at patienterne kommer først ind i et pakkeforløb til hurtig udredning og dermed bedre sandsynlighed for overlevelse. (1)

AI til vurdering af akutte patienter

Disse resultater gav os mod til at undersøge om systemet, med et tilstrækkeligt antal kliniske data og laboratoriedata, straks efter ankomst af akutte

patienter, kunne bruges til at udelukke at patienterne havde alvorlig fysisk sygdom men også beregne deres risikoniveau og sandsynlighed for visse sygdomme og outcomes, herunder risiko for død indenfor den næste måned.

Baseret på amerikanske og danske undersøgelser som viste både en høj dødelighed og en høj fejlrate for diagnostik af akutte patienter i mødet med sundhedsvæsenet, besluttede vi at udfører et storskala projekt ved at kombinere akutte vitale parametre ved akut modtagelse af patienter med et meget større analyserepertoire på cirka 260 analyser, på såvel Vejle som Kolding Sygehus. Behovet for diagnostisk støtte og for hurtigere varetagelse samt sikrere varetagelse af patienterne var i mellemtiden steget, da antallet af akutte var steget fra cirka 60.000 til 80.000 patienter om året.

Et problem var at IT-systemerne og deres indbyrdes snitflader samt hele IT- infrastrukturen ikke var

gearet til 24/7 funktion med respons tid på sekunder. Blandt andet var det nye Systematic EPJ System godt nok søgbart men ikke programmerbart til at sende udvalgte kliniske observationer og data til den endnu ikke eksisterende analytical base table (ABT). Desuden skulle systemet SAS Viya installeres til procesering af over 260 forskellige analyse resultater og andre data, og levere data indenfor 60 minutter for at være relevant i den akutte situation som støtte til lægerne. Dette blev dog gennemført for en udgift i flere millioner kroners klassen via Region Syddanmarks IT-afdeling og funktionaliteten testet. Kliniske datas informationer blev standardiseret, og anvendte diagnosekoder blev ensrettet af cheflægerne på de 2 akutafdelinger. Forudsætningen for nytten var, at alle analyser kunne udføres på standardapparatur inden 60 minutter. Forudsætningen herfor var vor egen opfindelse, Tempus 600 PTS systemet (2).

De mange analyser var bekostelige at udføre inden-



Vejle Sygehus: en del af Sygehus Lillebælt med Kolding og Middelfart Sygehuse.

for de krævede 60 minutter men en henvendelse fra direktøren fra Danske Regioner sikrede en støtte fra Digitaliseringsstyrelsen på 8,5 mio. kroner så projektet kunne gennemføres, i perioden 2020 til 2021. Herefter forestod et stort analysearbejde med specialister fra SAS Institute som havde indgående kendskab til AI systemet, modelopbygning og statistik.

Under den praktiske gennemførelse fik lægerne kun resultaterne fra det sædvanlige akut repertoire på cirka 30 analyser, men kunne bestille yderligere eller direkte slå op på de øvrige der var udført som en del af projektet. De anførte bagefter, at alene dette, at der var adgang til det fulde repertoire, sparede 1-2 timer i varetagelsen af hver patient, fordi man ikke først skulle bestille nye analyser, vente på prøvetagning og svar, og herefter gå tilbage til patienten, opdatere sig på patienten og derefter revurderer patienten. Samtidig viste vores statistik at antal af ny prøvetagninger på samme patient indenfor 24 timer faldt med 27% (3). En væsentlig arbejdslettelse for laboratorie personalet.

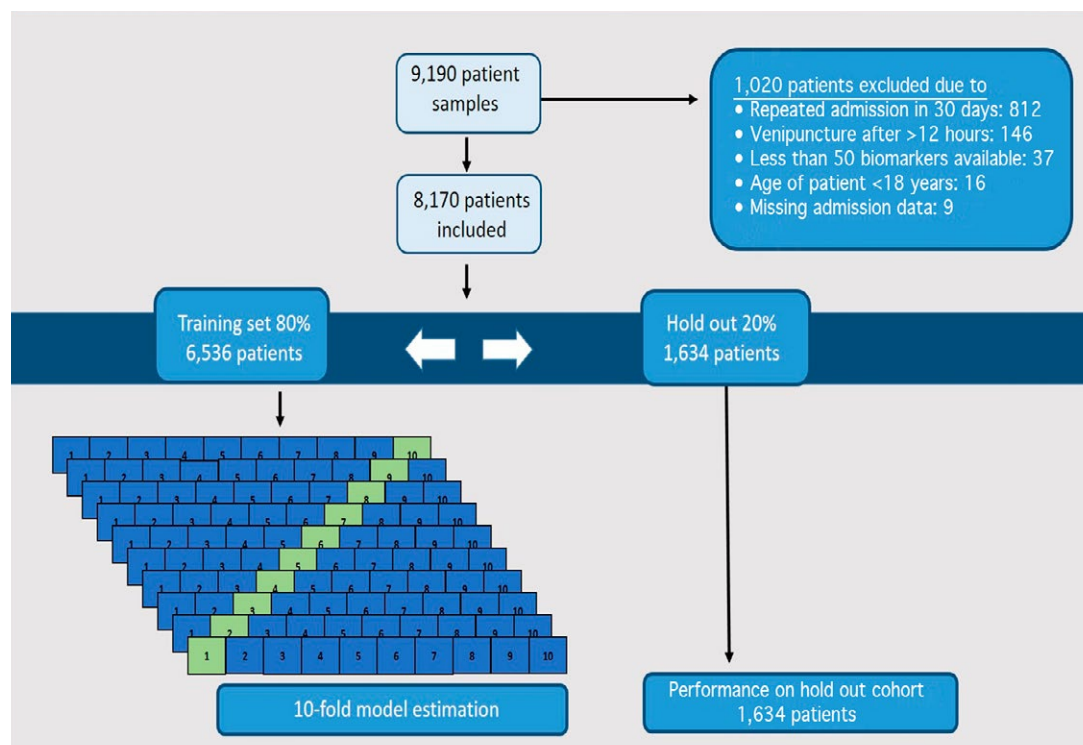
Evalueringen af resultaterne blev igen baseret på area under the curve analyse i ROC statistik. Samtidig vurderedes de indgående analyser og data for deres value addition, ved at fjerne én ad gangen og undersøge for hver enkelt outcome eller diagnose, hvor meget AUC faldt. Kravet var maks 1-2%. På denne måde kunne vi skære cirka 180 analyser væk så der var 62 informations givende analyser tilbage.

Et af fundene var manglende værdi af 2 nu højt profilerede ny inflammationsmarkører i forhold til CRP.

Dette vil vi betegne ikke som "choosing wisely" men "choosing right", vælg rigtigt princip. På den måde blev projektet ikke alene en vurdering af AI men også af analysers værdi.

9.190 patienter blev konsekutivt inkluderet. Der blev udformet en DPIA i henhold til GDPR-reglerne med skriftlig orientering til patienterne, men undersøgelsen blev i øvrigt, med tilladelse fra myndighederne, gennemført uden at opnå informeret samtykke forud, fra de inkluderede patienter.

Der blev anvendt forskellige modeller hvor såvel



Figur fra (3) som viser flow for udvikling af maskinlæringsmodeller, der først viser eksklusionskriterierne og derefter 80/20%-opdelingen for trænings- og holdout-kohorter.

maskinlæring, neurale netværk, og regressionsanalyser blev undersøgt i henhold til deres ydeevne. I nogle tilfælde var neurale netværk til modelopbygningen ikke bedre end almindelige regressionsanalyser, men uden en fast gennemskuelig sammenhæng til den pågældende prædiktions. Der blev opnået AUC værdier på mellem 80 og 97%, hvor blandt andet prædiktions for død inden 30 dage var på 91,3% og for sepsis på 90,1%. Ikke mindst kunne systemet frikende patienter for alvorlig fysisk sygdom med en prædiktionsværdi på 87,3% (3,4).

For at indføre dette i klinikken blev ny snitflader skabt i IT arkitekturen, så resultaterne fra den enkelte patient kunne meddeles både i BCC LIMS systemet, EPJ og på Cetrea skærme i akutafdelingerne. Efter samråd med klinikerne blev de enkelte diagnosers kalkulerede risiko angivet i procent, men afhængigt af alvorligheden og akut situationen, med cut off eller begyndelse for risiko beregninger på henholdsvis >3% for sepsis og op til >16% for KOL (4).

Beregning af sandsynlighed for kræft hos akutte patienter

Efter den primære publikation udførte vi desuden en modelopbygning for prædiktions af at kræft fundet på patienten akut eller inden for 90 dage. Også her var AUC højt med 81% men der blev også vist et gennemsnit i frekvensen hos alle af cancer var 10%. Sensitiviteten blev med en risk cut off på 10% beregnet til 69% og specificiteten 80%, og hermed PVpos 20% og PVneg 97%. På basis af et valgt cut off for grønt svar på 15%, kunne de 6000 patienters udelukkes for risiko for kræft. I gult svar område med en risiko på 15-50% befandt sig 1600 patienter med en risiko fundet på omkring 25%. Og i den røde gruppe med score > 50% med krav om yderligere invasive undersøgelser og scanning, 400 patienter med en faktuel risiko på 75% i gennemsnit. Det giver en økonomi hvor det synes fornuftigt, dels i den akutte varetagelse og dels i det videre patientforløb, at udføre scanninger og andre undersøgelser for at finde canceren., baseret på risiko score fra AI-systemet (Ikke publiceret, i manuskript).

Fremtidig situation

Vi har nu planlagt en randomiseret prospektiv kontrolleret undersøgelse med en sample size beregning for at påvise en mulig reduktion i dødelighed på 20%, og en nedsat genindlæggelsesprocent på 10%. Dette kræver 16.000 patienter i 2 grupper hvor lægerne

kun modtager analyseresultaterne i den 1. gruppe men ingen maskinlærings risikovurdering. Mens den 2. gruppe på 8.000 får såvel adgang til samtlige analyseresultater som en udmeldt risiko for de valgte outcomes.

Vi har netop indsendt en ansøgning om finansiering, til Kræftens Bekæmpelse, med henblik på at få finansieret udgifterne til de nødvendige analyser. Vejle Sygehus bidrager med det øvrige beløb, ved at stille personale til rådighed. Desværre har vi ikke fået støtte fra fonde endnu. Digitaliseringsstyrelsen har meddelt at der ikke findes budgetmæssige grundlag for at støtte en sådan undersøgelse, da politikerne i øjeblikket primært støtter innovative løsninger, og ikke dokumentation af løsningernes effekt.

Referencer

1. Soerensen P D, Christensen H, Laursen S G W, et al. Using artificial intelligence in a primary care setting to identify patients at risk for cancer: a risk prediction model based on routine laboratory tests. Clin Chem Lab Med. 2022;60:2005-2016.
2. Andersen IB, Mogensen N, Brandslund I. Stability of Biochemical Components in Blood Samples Transported by Tempus600/Sysmex GLP Robot Reception System. J APP Lab Med, 2017;1:376-86.
3. Brasen CL, Andersen EA, Madsen JB, et al. Machine learning in diagnostic support in medical emergency departments. Sci Rep., 2024;14:17889.
4. Brandslund I, Hardahl C. Book contribution: Artificial Intelligence for Diagnostic Support of the Acute Patient (Kunstig Intelligens til diagnostisk støtte af den akutte patient) i Kunstig intelligens i Sundhed – eksempler på danske AI løsninger (Artificial Intelligence in Health – Examples of Danish AI Solutions) FADL's Forlag, 2025.

Privat och offentlig laboratorieverksamhet i Skandinavien – olikheter, möjligheter och framtida samspel

Anders Larsson

Huvuddelen av laboratorieverksamheten i Skandinavien är i dag statligt eller regiondrivet. Denna struktur har historiskt gett en stabil grund för diagnostik och laboratoriemedicin, och den offentliga driften är fortfarande central för den medicinska infrastrukturen. Samtidigt finns det en växande privat och bolagsdriven sektor, som på flera sätt kompletterar den offentliga.

De två sektorerna liknar varandra i många avseenden – de verkar inom samma regelverk, har liknande kvalitetskrav och möter liknande medicinska behov. Men det finns också betydande skillnader som påverkar hur verksamheterna organiseras, finansieras och utvecklas. Inom den offentliga sektorn präglas laboratordriften ofta av långsiktighet, stabilitet och bred täckning över hela vårdkedjan. Privat laboratorieverksamhet kan å sin sida ibland kännetecknas av större flexibilitet, snabbare anpassning till nya marknadsförutsättningar och en tydligare affärslogik.

I det dagliga arbetet har vi ofta en god inblick i hur den offentliga laboratoriemedicinen fungerar,

både organisatoriskt och praktiskt. Däremot har vi generellt sett mindre kunskap om den privata sektorn – hur den är uppbyggd, vilka strategier som driver utvecklingen där, och hur verksamheter i andra länder struktureras och finansieras. Denna kunskapslucka gör det desto mer intressant att närmare belysa bolagsdriven laboratorieverksamhet i Skandinavien.

Meliva utgör ett konkret och relevant exempel i detta sammanhang. Genom att studera deras verksamhet kan vi få en bättre förståelse för hur privata aktörer positionerar sig inom laboratoriemedicinen, hur de organiserar sin produktion, vilka utmaningar de möter och vilka möjligheter som finns i gränslandet mellan offentlig och privat drift.

Att synliggöra denna mångfald av driftsformer kan bidra till en mer nyanserad bild av laboratorielandskapet i Skandinavien – och öppna för diskussioner om hur olika modeller kan komplettera varandra för att stärka den framtida diagnostiken.



Figuren er generert med Microsoft Copilot.

Meliva:

Ny utveckling inom svensk hälso- och sjukvård

Kaisla Lahdensuo¹, Ron Liebkind², Renske Altena³

¹Affärsområdeschef, Meliva Specialistvård

²Medicinsk chef, Meliva

³Verksamhetschef, Docrates Sverige

kaisla.lahdensuo@mehilainen.fi



Sedan 2020 har Meliva snabbt expanderat sin verksamhet i Sverige. Företaget har utvecklats från en mindre aktör inom primärvården till att idag erbjuda ett brett spektrum av vårdtjänster, inklusive förebyggande hälsovård, specialistvård och kirurgi.

Meliva är en del av Mehiläinen, ett anrikt finskt vårdföretag grundat 1909. Mehiläinen verkar under namnet Meliva i flera länder, med sin bas i Finland där koncernen har en etablerad position inom både offentlig och privat vård. I december 2025 slutfördes förvärv av två vårdgivare i Rumänien och Serbien. Dessa förvärv, tillsammans med befintlig verksamhet, gör Mehiläinen Group till en av Europas större öppenvårdsfokuserade vårdgivare med ett nätverk av över 1 500 serviceställen i 7 länder, som betjänar över 5 miljoner patienter årligen. I Sverige driver Meliva 28 offentligt finansierade vårdcentraler med över 140 000 listade patienter.

Mehiläinens internationella expansion bygger på erfarenhet och expertis inom hälsovårdstjänster och verksamhetsmodeller, med aktivt utvecklande av digitalisering. BeeHealthy, ett dotterbolag till Mehiläinen, erbjuder en digital plattformslösning för hälso- och sjukvården som inkluderar bland annat en Digitalklinik, patientens hälsohistorik, uppföljning av längre vårdkedjor och elektronisk tidsbokning. Denna plattform säljs till vårdgivare i olika länder.

Moderföretaget har till skillnad från andra finska

vårdföretag en egen, omfattande laboratorieverksamhet. Denna är uppbyggd kring ett centrallaboratorium i Helsingfors samt ett hundratal lokala laboratorier med grundläggande kemisk och hematologisk analys på läkarcentraler runt om i landet. Användningen av laboratoriedata är integrerad i verksamhetskulturen och utgör ett verktyg för att utveckla både service och vårdkvalitet. Centrallaboratoriet i Helsingfors tilldelades 2024 EFLM:s certifikat "Green & Sustainable Laboratory" som första i Finland, vilket indikerar ESG-arbetets (**environmental, social, governance**) betydelse för organisationen. I Sverige utförs Melivas laboratorieanalyser huvudsakligen av lokala laboratorier.

Från primärvård till högspecialiserad kirurgi

Mehiläinen etablerade Meliva i Sverige 2020. Under de senaste fem åren har Meliva etablerat sig som en aktör inom svensk vård och är idag verksam inom primärvård, företagshälsovård och specialistvård.

Idag driver företaget cirka tio specialistkliniker i Stockholmsområdet, där man erbjuder mottagnings-tjänster inom bland annat barn- och ungdomsmedicin, gynekologi, öron-näsa-hals (ÖNH), ortopedi och handkirurgi. Inom dessa kliniker bedrivs även dagkirurgisk verksamhet, med sju egna operationssalar. Integrationen av vårdkedjan, från primärvård till specialistbedömning och eventuell operativ behandling, bidrar till kvalitet och kontinuitet i vården.

Patientsäkerhet och systematisk kvalitetsstyrning – med aktiv styrning av laboratoriebruk

Inom Mehiläinen-koncernen och Meliva-enheterna är patientsäkerhet och systematiskt kvalitetsarbete integrerade i verksamheten. Redan i planeringsfasen för nya verksamheter analyseras hur kvalitetsparametrar ska mätas och följas upp. Fokus ligger på vård-

resultat, processkvalitet och förebyggande insatser. Arbetet inkluderar laboratorieverksamheten, med målet att stödja effektiv laboratorieanvändning. Nya evidensbaserade undersökningar med rekommendationer införs, med information och handledning till beställare. Som kvalitetsmätare för laboratorieverksamheten används till exempel prestation i extern kvalitetskontroll och väntetider till provtagning samt genomgångstider.

Kaisla Lahdensuo, affärsområdeschef för Melivas specialistvård i Sverige, har mångsidig erfarenhet inom vårdkvalitet. Som tidigare medicinsk direktör för Mehiläinen-koncernen hade hon ansvar för patientsäkerheten i de länder där företaget verkar. Hon arbetar med att använda laboratedata som en indikator på vårdkvalitet.

”Vi följer exempelvis LDL- och HbA1c-värden hos patienter med kroniska sjukdomar för att bedöma behandlingseffektivitet. Hos fertila kvinnor är täckningsgraden för PAPA-undersökningar (gynekologisk cellprov) en kvalitetsindikator. Det är också viktigt att säkerställa att undersökningarna riktas till rätt åldersgrupper. Mätvärden bidrar till att styra resurser till rätt plats, i rätt tid”, säger Lahdensuo.

I Finland har Mehiläinen implementerat provtagning utan fasta som primärt alternativ för lipidundersökningar och infört non-HDL som en parameter i alla rapporterade lipidprofiler. Lipidundersökningar utan fasta är i linje med internationella rekommendationer, och erbjuder patienterna smidigare tjänster då de flesta laboratorieproven kan tas under samma besök. I ett land med eventuellt långa avstånd till serviceställena har tillvägagångssättet välkomnats bland kunderna. Lipidundersökningar utan fasta har efter Mehiläinens exempel även antagits av laboratorier inom den offentliga sektorn.

Laboratorieundersökningar och data som kvalitetsverktyg

Laboratoriemedicin har en roll i Melivas kvalitetsuppföljning. Detta gäller inte bara resultatvärden, utan också ordinationsmönstret och hela servicekedjan. Följer läkare och sjukskötare evidensbaserade riktlinjer? Får patienten rätt instruktioner, provtagning vid rätt tidpunkt och smidig tillgång till sina resultat? Bedömning av förändringen i patientresultat i uppföljningsarbetet ger också insikter i befolkningens hälsoläge och vårdens påverkan över tid. Analyser avslöjar, att företagshälsovårdens kun-

der representerar väl befolkningen i genomsnitt och exempelvis lipidnivåer motsvarar resultat från stora populationsundersökningar.

Melivas medicinska chef i Sverige, Ron Liebkind, ansvarar för det övergripande kvalitetsarbetet och ser laboratedata som en del av den dagliga styrningen.

”Vi använder datasystem som visualiserar och sammanställer data från elektroniska patientjournaler till strukturerad information som är viktig för kvalitetsarbetet. De ger oss möjlighet att analysera stora datamängder från primärvården – inklusive labvården, diagnoskoder och följsamhet till behandlingsriktlinjer. Med hjälp av aggregerad data kan vi jämföra med andra enheter och får verktyg för både kvalitetsutveckling och verksamhetsstyrning”, säger Liebkind.

”Vid sidan om data-analytik förutsätter goda vårdresultat och bra service också engagering av kliniker samt övrig vårdpersonal”, tillägger Kaisla Lahdensuo, som varit med om utvecklingen i Finland.

”Tilläggsutbildning kring användandet av laboratorieundersökningar är nödvändigt med tanke på branschens utveckling. Det är viktigt att stödja kliniker i att välja rätt undersökningar för olika situationer och att aktivt bedöma effekten av laboratorieundersökningar. Införandet av provtagning utan fasta och även utöver morgontider medför en lättnad för patienterna, men genomförandet av nya modeller kräver information till både patienter och beställare. Även datasystemen behöver förberedas för nya koder för icke-fastande prover”, säger Lahdensuo.

Nationella kvalitetsregister efterlyses

Meliva deltar i flera nationella kvalitetsregister i Sverige. Enheterna presterar över rikssnittet inom flera centrala områden. Nationella register ses inom Meliva som viktiga för jämförelse av kvaliteten.

Patienter ger Meliva positiva omdömen i flera kategorier. Ett exempel är Meliva Ortopedi och Handkirurgi, som har mottagningar i Farsta och Danderyd. I Farsta finns även egna operationslokaler. Den senaste rapporten från HAKIR (Handkirurgiskt kvalitetsregister) visar att patienterna är nöjda med delar av vårdkedjan – från bemötande och information till det kirurgiska resultatet och uppföljningen.

Docrates – ett tillskott i specialistvården

Ett steg i Melivas utveckling i Sverige är samarbetet med Docrates Cancer Center, ett privat sjukhus i

Helsingfors som är känt för sin högspecialiserade cancervård. Docrates är sedan hösten 2024 en del av Mehiläinen-koncernen och har nyligen etablerat närvaro även i Sverige. Samarbetet möjliggör vårdflöden för cancerpatienter, där diagnostik, behandling och uppföljning integreras. Samarbetet mellan Melivas primärvård, specialistkliniker och Docrates stärker vårdkedjan.

Vid Docrates kan Meliva erbjuda svenska patienter tillgång till avancerad onkologisk diagnostik och vård – med moderna behandlingar, individualiserade vårdplaner och ett multidisciplinärt arbetssätt. Docrates erbjuder individualiserade laboratorieundersökningar exempelvis i form av så kallade liquid biopsies och tumörers läkemedelskänslighets- och resistensbestämning. På avdelningen för patologi utförs även specialiserad immunhistokemi med snabb respons, vilket ofta är väsentligt för vården. Aktiviteterna inom cancerforskningen möjliggör snabbt ibruktagande av de nyaste evidensbaserade vårdformerna.

Mot en nationell närvaro

Meliva är en relativt ung aktör på den svenska marknaden, men bygger sin utveckling på erfarenhet från sitt finska moderbolag. Melivas ambition är att bli en rikstäckande aktör inom svensk sjukvård. Med fokus på kvalitet, evidensbaserad medicin och patientsäkerhet strävar företaget efter att skapa vårdmodeller som kombinerar nordisk vårdtradition med moderna arbetssätt och teknologi.

För laboratorieprofessionella innebär detta möjligheter till samverkan, innovation och påverkan. Meliva ser laboratorieverksamheten som en central del av vården – där datadriven kvalitet uppstår i mötet mellan klinisk expertis och mätbar evidens. Aktivt samarbete mellan kliniker och laboratorieprofessionella är grunden för effektiv diagnostik och vård. Företagets internationella expansion bjuder på nya möjligheter inom flera specialiteter förutom laboratorieverksamheten, där internationellt samarbete redan är vardag.



Mehiläinens centrallaboratorium i Helsingfors. Foto: Kristina Hotakinen.

Problem med analysinstrument som är låsta till en enda reagensleverantör

Anders Larsson

Klinisk Kemi och Farmakologi

Akademiska Sjukhuset, Uppsala

anders.larsson@akademiska.se



Tidigare var det främst antikropps-baserade tester av sandwich modell som var låsta till en viss instrumentleverantör. Typexempel var TSH på ett Roche immuninstrument eller ett instrument från Abbott eller Siemens. Eftersom firmorna använde olika detektor-system så föreföll det logiskt att det inte gick att sätta tex ett Abbott reagens på ett Roche instrument.

I motsats till immuninstrumenten så var i regel kemiinstrumenten öppna och det gick att sätta upp reagens från andra leverantörer på det instrument som gick dygnet runt. Det var tex om vi inte var nöjda med ett reagens från en leverantör och ville ha ett reagens från en annan leverantör istället. Vad vi nu ser är att även kemiinstrumenten blir mer och mer låsta till en viss leverantörs reagens. I grunden är det relativt små skillnader vad gäller de vanliga reagensen till våra instrument. Om vi tar kreatinin så var i princip alla Jaffe metoder snarlika och byggde på utfällning av kreatinin med pikrinsyra och utfällningen gav en absorbanstopp vid samma våglängd. I dag har vi nästan helt ersatt Jaffe metoderna med enzymatiska metoder, men reagensen är ändå ganska lika. De innehåller Kreatininaminohydrolas (Kreatinas), Kreatinkinase, Pyruvatkinase och Laktatdehydrogenas (LDH). Mängderna av de ingående enzymen kan säkert variera, men det blir samma typ av slutprodukt som kan mätas oavsett vilket kemiinstrument som vi använder. Utan alltför stora ansträngningar bör jag kunna ta ett reagens från en leverantör och modifiera metoden något så den passar på ett annat instrument. När instrumenten blir mer och mer låsta så får jag svårare att använda alternativa reagens. Vad gör jag då tex om instrumentleverantören inte kan leverera "sitt" reagens? Skall jag förklara att vi kan tyvärr inte analysera kreatinin under de närmaste 2

veckorna, eller skall jag skicka proverna till ett annat laboratorium med besvärande långa svarstider? Köra 1000 kreatinin om dagen på ett blodgasinstrument kommer kräva mycket personalresurser.

Jag kan förstå att firmorna gärna vill begränsa användningen av reagens till sina egna produkter, och det verkar som att alla företag går i den riktningen. Problemet med att diagnostikaföretag låser sina instrument så att de endast fungerar med företagets egna reagenser är mångfacetterat och påverkar både vårdgivare och patienter negativt:

1. Bristande konkurrens och högre kostnader

När ett företag begränsar användningen av reagenser till sina egna produkter skapas en inlåsningseffekt, vilket gör det svårt för laboratorier att välja billigare eller bättre alternativ från andra tillverkare. Detta kan leda till:

- **Högre kostnader** för laboratorier och vårdgivare, vilket i förlängningen kan påverka patientavgifter och sjukvårdsbudgetar.
- **Mindre flexibilitet** att välja den mest kostnadseffektiva eller vetenskapligt mest relevanta reagensen för en given analys.

2. Begränsad tillgång och risk för försörjningsproblem

Om ett företag har ensamrätt på reagenser för sitt instrument kan det skapa problem vid:

- **Leveransstörningar**, där laboratorier blir sårbara om företaget inte kan leverera i tid.
- **Utfasning av produkter**, där äldre instrument kan bli obrukbara om tillverkaren slutar sälja reagenser för dem.
- **Tekniska begränsningar**, där laboratorier hindras från att utveckla eller optimera metoder som kräver alternativa reagenser.

3. Försämrade innovation och metodutveckling

Låsta system hämmar forsknings- och utvecklingsmöjligheter inom klinisk diagnostik. Forskare och laboratorier får svårare att:

- **Jämföra olika reagenser** och optimera analysmetoder för bättre diagnostik.
- **Utveckla nya tester** på befintliga instrument, vilket begränsar medicinska framsteg.
- **Anpassa tester** till specifika behov, t.ex. vid sällsynta sjukdomar eller nya sjukdomsutbrott.

4. Risk för monopol och ojämlig vård

Om ett fåtal diagnostikföretag dominerar marknaden med låsta system kan det skapa monopol-liknande situationer där:

- **Prispressen minskar**, vilket driver upp kostnader.
- **Mindre laboratorier och sjukhus får sämre tillgång** till avancerad diagnostik, särskilt i låginkomstländer eller glesbygd.

Slutsats

Låsta diagnostiksystem gynnar företagen ekonomiskt, men kan leda till högre kostnader, minskad innovation och försämrade tillgång till diagnostik. För att förbättra sjukvården bör det finnas regleringar som möjliggör större kompatibilitet mellan instrument och reagenser, vilket bör gynna både laboratorier och patienter.

Mer och mer låsta diagnostiksystem är ingenting vi kan förhindra men vi kanske skall ha med det i våra tankar när vi upphandlar nya instrument. Ett rimligt krav i en upphandling tycker jag kan vara: Om företaget inte kan leverera ett specifikt reagens så åligger det företaget att snarast möjligt öppna upp instrumentet så vi kan applicera ett annat reagens på instrumentet utan att vi drabbas av extra avgifter för detta. Om det klart står i upphandlingen så borde det gå snabbare att öppna upp instrumentet och vi kan snabbare få in alternativa metoder.



Figuren er generert med Microsoft Copilot.

Ph.d.-afhandling:

Kunstig intelligens i det kliniske laboratorie – hvordan sikres kvaliteten?

Eline Sandvig Andersen^{1,2}

¹Biokemi og Immunologi, Sygehus Lillebælt, Vejle og Kolding, Danmark

²Institut for Regional Sundhedsforskning, Syddansk Universitet, Odense, Danmark

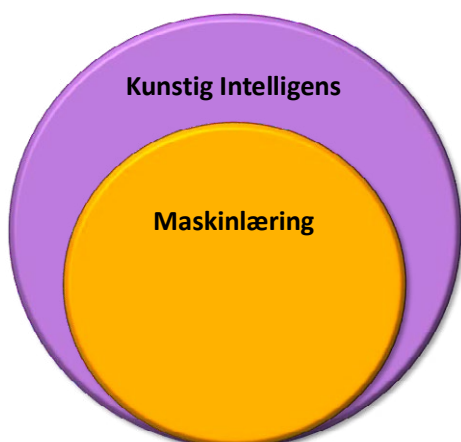
eline.sandvig.andersen@rsyd.dk



Kunstig intelligens (AI) har ikke stabil performance

Kunstig intelligens (AI, artificial intelligence) (figur 1) er på vej ind i sundhedsvæsenet i form af modeller til både kliniske problemstillinger og administrative funktioner. Modellerne valideres typisk inden

ibrugtagning, men trods dette, må man forvente at performance af modellerne vil falde over tid (1, 2). Tabet af performance sker fordi de omkringliggende sammenhænge, som modellerne arbejder med, ændres over tid (3). I nogle tilfælde ses et langsomt tab af performance, imens man i andre tilfælde vil se et pludseligt fald i performance og endnu andre modeller kan være stabile over lange perioder (figur 2) (2). Det er dog svært, hvis ikke umuligt, at forudsige hvilket forløb en models performance vil have, og det er derfor væsentligt at have metoder til at sikre performance af modellerne over tid.



Biokemiske laboratorier har betydning for kvaliteten af klinisk AI

På de biokemiske afdelinger kan vi selv gøre brug af AI, men laboratorierne vil også blive leverandører af data, som skal indgå i andres modeller. Da ændringer i kvaliteten af input data kan have stor betydning for kvaliteten af modellernes output og dermed performance, vil biokemiske afdelinger naturlig få en rolle at spille i at sikre stabil og sikker performance af klinisk AI.

Ph.d.-projektets formål

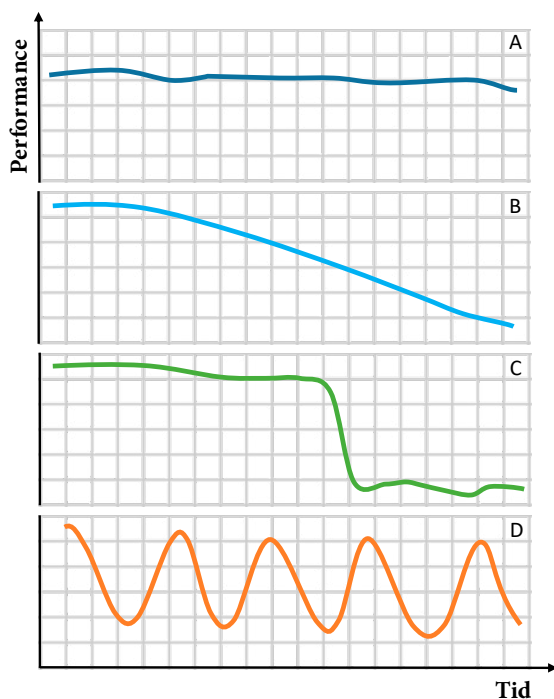
Formålet med projektet (4) var at undersøge metoder, som det kliniske laboratorie kan bruge til at forudsige, forebygge, opdage og håndtere faldende performance for modeller, der bruger klinisk biokemiske parametre som input.

Studie 1: AI og analytisk variation – et simulationsstudie

I dette projekt (5) undersøgte vi, hvordan analytisk variation påvirkede output af Model of End-Stage Liver Disease (MELD score), som er en simpel model

Figur 1: Definitionen af kunstig intelligens

Hvornår noget er kunstig intelligens (AI), er ikke veldefineret. Generelt betragtes machine learning som en undergruppe af AI, men machine learning omfatter også f.eks. logistisk regression og andre meget simple modeller. Derudover findes også forskellige typer af AI, som ikke er baseret på machine learning. Det er derfor ofte til diskussion, om en bestemt model er AI eller ej. Dog vil mange problemstillinger og løsninger være de samme for alle modeller og algoritmer - uanset om de kaldes AI eller noget andet. I denne artikel bruges begrebet AI om alle de nævnte modeller.



Figur 2: Typiske mønstre for hvordan performance af kunstig intelligens (AI) ændrer sig over tid

A: Stabil performance over tid. B: konstant, gradvist tab af performance. C: Pludseligt performance tab. D: Cykliske ændringer i performance. Figuren stammer fra Ph.d.-afhandlingen (4).

Studie 2: Metoder til overvågning af klinisk AI – et scoping review

I det første studie beskæftigede vi os med ændringer i modelperformance, som var forudsigelige. Der vil dog også altid være en risiko for at der sker ændringer, som ikke kan forudsiges af model-administratorer eller brugere. Derfor vil der være behov for løbende at evaluere, om modellerne fungerer som forventet. På den baggrund ønskede vi i studie 2 (6, 7) at skabe overblik over metoder til løbende monitorering af klinisk AI. Vi udførte et systematisk scoping review, hvor vi identificerede metoder og metrikker beskrevet i litteraturen til monitorering af klinisk AI.

Vi identificerede 39 kilder. Vi fandt at de hyppigst brugte metrikker til direkte monitorering af performance var velkendte mål inden for diagnostik herunder f.eks. areal under ROC-kurver, prædiktive værdier, sensitivitet og specificitet.

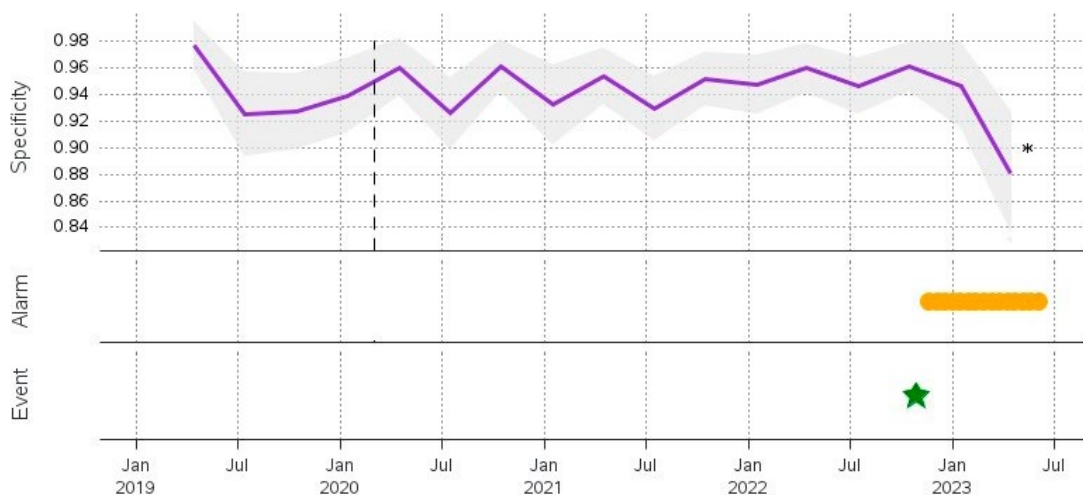
Vi fandt også beskrivelse af en række metoder til at monitorere risiko for performance fald, herunder mest hyppigt monitorering af input (f.eks. ændringer i niveau af input variable) og monitorering af output (f.eks. ændringer i antallet af positive prædiktioner) men også bl.a. monitorering af vægtningen af input i modellen og monitorering af produktet af mellemregninger i modellerne.

Vi fandt at hovedparten af de identificerede kilder bestod af enten simulationsstudier eller opinion papers/narrative reviews, imens der kun var én guideline på området. Denne guideline indeholdt meget sparsom vejledning om praktisk monitorering af klinisk AI.

Vi har med dette review givet et overblik over tilgængelige metoder, men samtidig identificeret en alvorlig mangel på vejledning i hvordan monitorering af klinisk AI skal struktureres i praksis.

baseret på machine learning. MELD score er en numerisk skala, der bruges til at vurdere sværhedsgraden af kronisk leversygdom og prioritere patienter til levertransplantation. Den beregnes ved hjælp af en formel baseret på resultaterne af bilirubin, kreatinin og INR. Vi simulerede forskellige niveauer af analytisk variation, ved at tilføje Gaussisk støj til modellens tre input variable (P-bilirubin, P-kreatinin og P-INR) på både ægte og simulerede dataset. Derefter studerede vi, hvilken effekt variationen havde på den endelige MELD score, for på den måde at kunne sætte relevante kvalitetskrav til input variablerne.

Vi fandt, at for denne model, var almindelige kvalitetskrav baseret på biologisk variation acceptable. Vi fandt dog også, at der forekom komplekse interaktioner imellem de forskellige input variable, som gjorde det uigennemskueligt, hvilken effekt en given kvalitetsændring ville medføre. Derfor foreslår vi simulation som et nyttigt redskab til at prædiktere effekten af ændringer i model input, i særdeleshed for komplekse modeller eller modeller, hvor selve den bagvedliggende algoritme ikke er tilgængelig. Derved kan større performance fald, som følge af på forhånd kendte ændringer i data forudsiges og forebygges.



Figur 3: Specificiteten af en cancer prædiktionsmodel med 95% konfidens intervaller

*markerer signifikant forskel i specificitet i forhold til det originale valideringsdataset. Den vertikale stiplede linje markerer overgangen fra de data der indgik i den originale validering af modellen og til de nye data, som blev indsamlet for at vurdere performance over tid. Orange cirkler markerer tidspunkter, hvor simpel inputmonitorering ville have alarmeret om muligt performance tab. Den grønne stjerne markerer det tidspunkt, hvor der blev indført ændringer i den bagvedliggende blodprøvepakke. Det ses at input monitorering i dette tilfælde, ville have alarmeret næsten øjeblikkeligt, og lang tid før ændringen kunne detekteres blot ved at monitorere specificitet. Figuren er en modificeret version af en figur i ph.d.-afhandlingen (4).

Studie 3: En model til prædiktation af cancer – ændringer i performance over tid

I studie 3 (4) undersøgte vi, hvordan performance af en prædiktionsmodel (8) havde ændret sig over tid. Modellen var udviklet til at prædiktere risikoen for cancer baseret på en bestemt blodprøveprofil, som kan tages i almen praksis ved uspecifik mistanke om cancer. Modellen var trænet og valideret på data fra 2011 til 2020. Modellen var aldrig taget i klinisk brug, og data fra 2020 og frem til 2023 kunne derfor bruges til at vurdere modellens performance over tid, uden risiko for at resultatet fra modellen havde påvirket det prædikterede outcome.

Vi fandt at modellen havde stabil performance i ca. 3 år, hvorefter der skete et signifikant fald i modellens specificitet (figur 3). Faldet i specificitet skyldtes en mindre ændring i den bagvedliggende blodprøvepakke, hvor enkelte analyser var blevet fjernet, eller kun blev udført baseret på resultatet af andre analyser.

Vi simulerede derefter, forskellige former for monitorering og fandt, at i dette tilfælde ville simpel monitorering af input kunne have alarmeret om

risiko for performance fald, næsten øjeblikkeligt efter ændringerne i blodprøvepakken blev foretaget.

Diskussion

Efterhånden som AI modeller i stigende grad finder anvendelse i klinikken, vil behovet for at kunne kontrollere deres performance ligeledes stige. Både U.S. Food and Drug Administration (FDA) i USA (9) og AI act i den Europæiske Union (EU) (10) stiller krav til at performance-fald af AI modeller i sundhedsvæsenet forebygges og monitoreres. De giver dog ingen vejledning i, hvordan det i praksis skal gøres.

I dette projekt har vi sammenfattet og demonstreret metoder til, hvordan performance af kliniske AI-modeller kan monitoreres. Vi demonstrerer også hvordan det kliniske laboratorium kan simulere ændringer i data, f.eks. i forbindelse med skift af analyseplatform, og derved forudsige og evt. forhindre eventuelle performance-fald, som følge heraf.

Tilbage står dog, at der endnu ikke er officielle retningslinjer for, hvordan kvaliteten af kliniske AI-modellers output i praksis bør sikres, endsige hvilken rolle og ansvar laboratoriet har i den sammenhæng.

Referencer

1. Lu J, Liu A, Dong F, et al. Learning under concept drift: A review. *IEEE transactions on knowledge and data engineering*. 2018;31(12):2346-63.
2. Vela D, Sharp A, Zhang R, et al. Temporal quality degradation in AI models. *Scientific Reports*. 2022;12(1):11654.
3. Subbaswamy A, Saria S. From development to deployment: dataset shift, causality, and shift-stable models in health AI. *Biostatistics*. 2019;21(2):345-52.
4. Andersen ES. Counteracting Performance Degradation of Artificial Intelligence in Healthcare [Ph.D. thesis]: Syddansk Universitet. Det Sundhedsvidenskabelige Fakultet; 2024.
5. Andersen ES, Röttger R, Brasen CL, et al. Analytical Performance Specifications for Input Variables: Investigation of the Model of End-Stage Liver Disease. *Clin Chem*. 2024;70(4):653-9.
6. Andersen ES, Birk-Korch JB, Röttger R, et al. Monitoring performance of clinical artificial intelligence: a scoping review protocol. *JBIM Evid Synth*. 2024;22(3):453-60.
7. Andersen ES, Birk-Korch JB, Hansen RS, et al. Monitoring performance of clinical artificial intelligence in health care: a scoping review. *JBIM Evid Synth*. 2024;22(12):2423-46.
8. Soerensen PD, Christensen H, Gray Worsoe Laursen S, et al. Using artificial intelligence in a primary care setting to identify patients at risk for cancer: a risk prediction model based on routine laboratory tests. *Clin Chem Lab Med*. 2022;60(12):2005-16.
9. U.S. Food and Drug Administration and Health Canada and United Kingdom's Medicines and Healthcare products Regulatory Agency. Good Machine Learning Practice for Medical Device Development: Guiding Principles. *fda.gov*2021.
10. Supervisor EDP. AI Act Regulation (EU) 2024/1689 – Regulation (EU) 2024/1689 of the European Parliament and of the Council of 13 June 2024 laying down harmonised rules on artificial intelligence and amending Regulations (EC) No 300/2008, (EU) No 167/2013, (EU) No 168/2013, (EU) 2018/858, (EU) 2018/1139 and (EU) 2019/2144 and Directives 2014/90/EU, (EU) 2016/797 and (EU) 2020/1828 (Artificial Intelligence Act) (Text with EEA relevance): Publications Office of the European Union; 2025.



To Manuscript Authors

Detailed author instructions can be found on the homepage: <http://www.nfkk.org/klinisk-biokemi-i-norden/instruktioner>. References (maximum 20) should be numbered in the order they appear in the manuscript text and written in Vancouver style, but with only the first three authors listed. If the article has more than three authors, list the first three followed by “et al.” The authors’ last names should come first, followed by initials (for first and middle names). Authors are separated by commas, and a period is placed after the last author’s initials or after “et al.” A period is also used after the article title. Journal names should be abbreviated as indicated in PubMed; a list of abbreviations can be found in LinkOut Journals. After the journal abbreviation, add a space, the publication year, a semicolon, the volume number, a colon, and the page numbers. Remove redundant digits in page numbers, as shown in the example: 1989;49:483–8. Personal communications (including full name and year) and product information should not appear in the reference list, but should be cited in the manuscript text. If there are more than 20 references, the author must select the 20 most important ones to be included in the journal. The remaining references should be numbered chronologically in the text, and readers must contact the author to obtain them.

Examples

Journal article with up to three authors:

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 article with more than three authors:

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.

Abstract:

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

Book chapter:

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

PhD thesis:

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

Online published article ahead of print:

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.

Online source:

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

See also NFKK's and KBN's homepage: www.nfkk.org

The Nordic Federation of Clinical Chemistry (NFKK)

NFKK's purpose is to promote the advancement of clinical chemistry, with a particular focus on Nordic collaboration in research, professional development and education. It comprises members from the national societies for clinical chemistry in Denmark, Finland, Iceland, Norway, and Sweden. The activities of NFKK are carried out through various project groups and working groups. The federation has scientific responsibility for the *Scandinavian Journal of Laboratory and Clinical Investigation (SJCLI)*, publishes *Klinisk Biokemi i Norden*, and organizes the Nordic Congresses in Clinical Chemistry together with the national societies – a key event for professionals in the region.

The current board members are: Mie Hesselund Samson (Aarhus), Nikki Have Mitchell (København), Tapio Lahtiharju (Helsinki), Eeva-Riitta Savolainen (Oulu), Ólöf Sigurdardóttir (Akureyri), Leifur Franzson (Reykjavík), Joakim Eikeland (Drammen), Henrik von Horn (Stockholm), Morten Lindberg (Tønsberg). **Chairman of NFKK:** Per Bjellerup (Västerås).

The Editorial Board of Klinisk Biokemi i Norden

Editor-in-Chief: Helle Borgstrøm Hager · Layout: www.engborggrafisk.dk · Print: Clausen Grafisk



Denmark

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



Norway

Senior Consultant Helle Borgstrøm Hager
Sentrallaboratoriet
Sykehuset i Vestfold, Postboks 2168
3103 Tønsberg
Telefon: +47 33 34 30 53
helle.hager@siv.no



Sweden

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



Finland

Senior Consultant Kristina Hotakainen
Vårdbolaget Mehiläinen
Laboratrieenheten
Norra Hesperia gatan 17 C
FIN-00270 Helsingfors
Telefon: +358 50 4904 181
kristina.hotakainen@helsinki.fi



NFKK

Senior Consultant Per Bjellerup
Laboratoriemedicin Västmanland
Västmanlands sjukhus
SE-721 89 Västerås
per.bjellerup@regionvastmanland.se



Norway

Senior Consultant Ingrid Hokstad
Avdeling for medisinsk biokjemi
Sykehuset Innlandet
Postboks 104
2381 Brumunddal
inghok@sykehuset-innlandet.no

Count on the Enhanced Liver Fibrosis (ELF™) Test

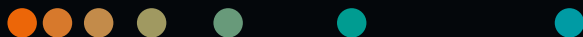
Assess the risk of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD)/ metabolic dysfunction-associated steatohepatitis (MASH) progression and liver-related events with a simple blood test.



Scan for more info



A non-invasive blood test that measures three direct markers of fibrosis: hyaluronic acid (HA), procollagen III amino-terminal peptide (PIIINP), and tissue inhibitor of matrix metalloproteinase 1 (TIMP-1). The ELF Test, in conjunction with other laboratory and clinical findings, can be used to assess the risk of progression to cirrhosis and liver related events in patients with chronic liver disease.



Sign up for latest news

