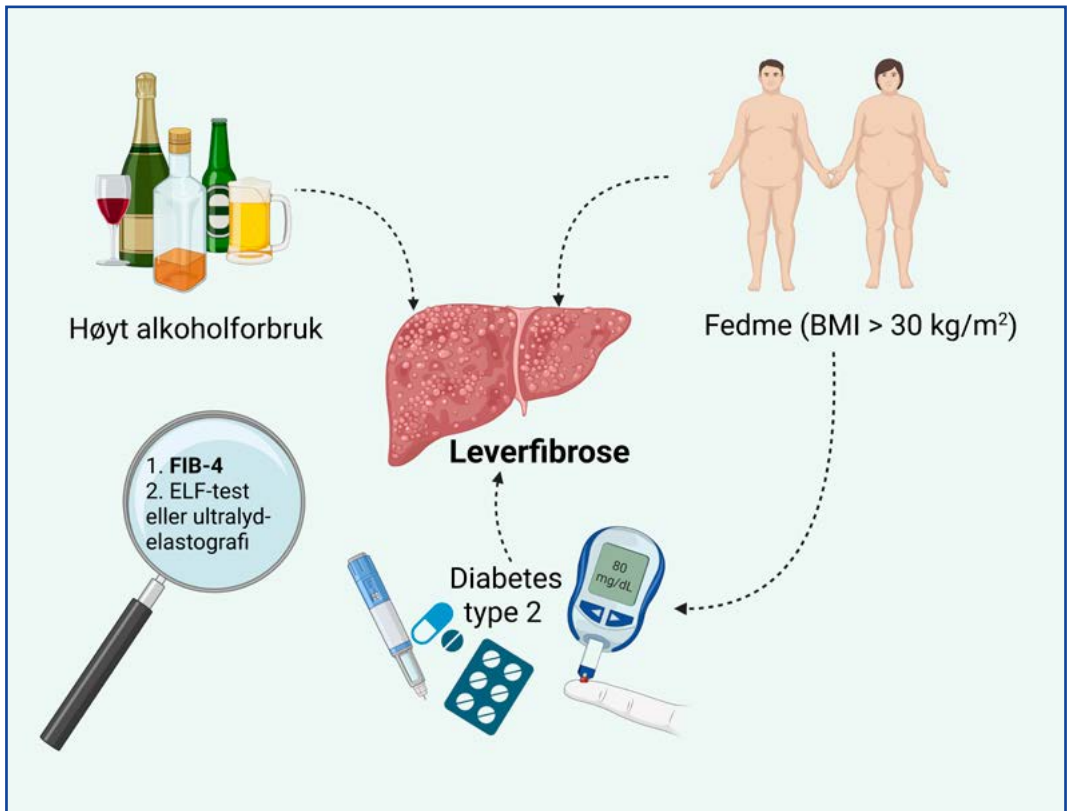


Klinisk Biokemi i Norden

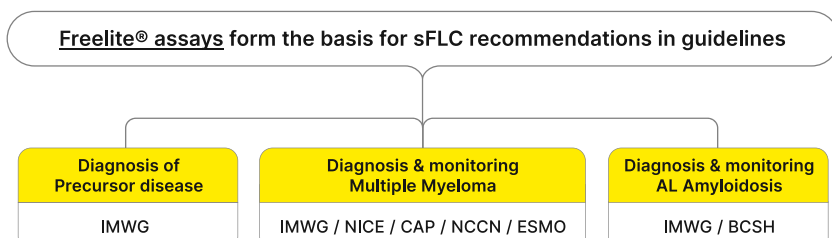


The choice of FLC assay matters

Why should you choose
Freelite® assays by Binding Site



Freelite assays were used to define the FLC values recommended in the guidelines*



* Where FLC measurement is used as an aid in the diagnosis and monitoring of monoclonal gammopathies

The benchmark for MG diagnosis and monitoring

"Our data [...] clearly indicate that clinical FLC thresholds published in guidelines and obtained with Freelite data, do not apply to the other FLC assays"

Fleming et al. Clin Chem Lab Med 2019

"Our study revealed five cases where the only means for diagnosis or detecting disease progression was FLC analysis, and where only one (Freelite from Binding Site) of the two parallel applied methods served to detect the relevant changes"

Veskovski et al. eJHaem 2024

"Based on our findings, the three different FLC assays should not be used interchangeably"

Schieferdecker et al. Blood Cancer Journal 2020

Trusted by the medical community worldwide

>3,800

Publications cite Freelite assays in scientific evidence and clinical studies

>1,000

Laboratories worldwide choose Freelite assays

>95%#

Globally renowned National Comprehensive Cancer Network choose Freelite assays

As of December 2024



Learn more about why the choice of FLC assay matters

Binding Site
part of Thermo Fisher Scientific

Freelite is a registered trademark of The Binding Site Group Limited (Birmingham, UK) in certain countries.

APRIL 2025 | PR014_0425
Not for use in China or USA

INDHOLD

Ledare: Funderingar om beslutsgränser för FIB-4	4
<i>Anders Larsson</i>	
Ordförandespalten	6
<i>Per Bjellerup</i>	
Nordic Congress in Clinical Biochemistry 2026	7
<i>Anne Winther Larsen, Birgitte Sandfeld Paulsen, Holger Jon Møller</i>	
Dags att sätta upp analys av Lp(a) på laboratoriet?	8
<i>Anders Larsson</i>	
Programmet for NordKoag 2025	10
<i>Emil List Larsen</i>	
Norsk veileder for utredning og oppfølging av leverfibrose	12
<i>Håvard Midgard, Mette Vesterhus</i>	
Manual leukocyte differential count: is it time for retirement?	16
<i>Konstantinos Dimopoulos</i>	
Superkrefter på 10 minutter: AI i laboratorieverdagen	21
<i>Ingrid Hokstad</i>	
Preanalytisk stabilitet av plasma-renin: Ingen påvisad kryoaktivering vid -20 eller -80 °C	26
<i>Olga Tagkalou, Martina Alriksson, Jenny Erlandsson, Ingela Nilsson, Kim Norell, Anders Isaksson, Ivar Tjernberg</i>	
Uninterpretable cerebrospinal fluid absorbance scans caused by antibiotic therapy	30
<i>Jan Miller</i>	
PhD-avhandling: Att hitta stroke med ett blodprov	34
<i>Karl Sjølin</i>	
Summary of an evaluation organised by SKUP: iaX-2101	39
<i>Silje Bryn Ekehaug, on behalf of SKUP</i>	

Forsidebilde: Figuren er laget i BioRender.com av Helle B. Hager og viser hvilke pasientgrupper som har særlig høy risiko for leverfibrose og bør få utført FIB-4 som første test. Les mer om FIB-4 og leverfibrose side 4 og side 12.

Ledare:

Funderingar om beslutsgränser för FIB-4

Anders Larsson



Jag sitter och granskar normalvärden för FIB-4 i NORIP-materialet och reflekterar över hur väl de beslutsgränser vi använder faktiskt fungerar.

För några år sedan införde kvinnokliniken en internationell beslutsgräns för fasteglukos, där en nivå över denna gräns innebär att kvinnan skulle genomgå en peroral glukosbelastning för vidare utredning av det förhöjda fasteglukosvärdet. Den beslutsgräns som infördes motsvarade medelvärdet för vårt referensintervall för fasteglukos. Att sätta en beslutsgräns mitt i referensintervallet innebär i praktiken att 50 % av befolkningen kommer att ligga över denna gräns. Dessutom finns begreppet graviditetsdiabetes, vilket innebär att många gravida kvinnor har något högre blodglukos än medelvärdet och vi har ett antal personer som inte är riktigt fastande. Detta leder till att över 50 % av alla gravida sannolikt skulle klassas som ha förhöjda värden.

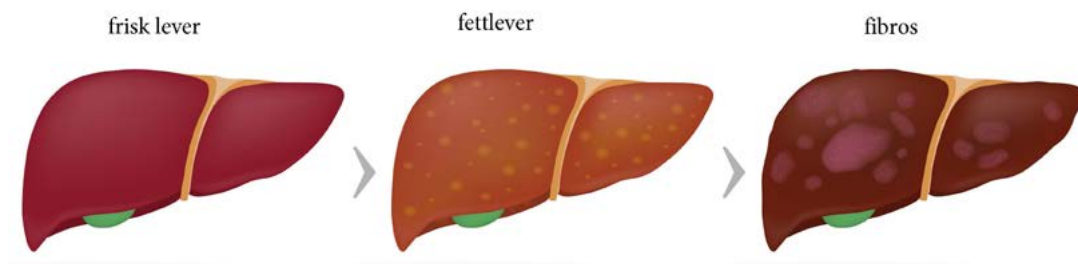
I Sverige har vi ungefär 100 000 graviditeter per år. Med den valda beslutsgränsen skulle mödravårdscentralerna behöva genomföra mellan 50 000 och 60 000 perorala glukosbelastningar per år. Varje sådan undersökning tar cirka tre timmar inklusive förberedelse och efterarbete. Det innebär en total arbetsin-

sats på omkring 180 000 timmar, motsvarande 4 500 arbetsveckor eller cirka 100 heltidstjänster. Med tanke på att det redan råder brist på biomedicinska analytiker och barnmorskor, vem skulle utföra detta arbete?

En enkel överslagsberäkning borde ha visat att detta inte var genomförbart redan innan implementeringen. Trots detta genomfördes den nya riktlinjen utan en sådan analys, och inom en månad konstaterade kvinnokliniken att systemet var ohållbart och slutade följa rekommendationen. Tyvärr verkar vi inte ha lärt oss av denna erfarenhet, eftersom vi nu står inför en liknande situation med FIB-4.

FIB-4 är en markör för leverfibros där ASAT, ALAT, trombocytantal och patientens ålder kombineras till ett index. Höga värden talar för ökad risk för leverfibros, och två beslutsgränser används: 1,3 och 2,67. Om en patient har ett värde över 1,3 klassificeras risken som intermediär, vilket leder till vidare utredning.

I teorin låter detta rimligt, men vad innebär det i praktiken? Om vi tittar på personer över 60 år i NORIP-kohorten hade 84,2 % av kvinnorna och 77,6 % av männen FIB-4-värden över 1,3. Vi kan dra två slutsatser: antingen hade nästan alla dessa individer leverfibros, eller så har vi en kraftig överdiagnostik. Med tanke på att ASAT- och ALAT-värdena i NORIP var normala, förefaller det senare vara det mest sannolika.



När FIB-4 ursprungligen utvecklades, gjordes det i små, selekterade patientgrupper med HIV och hepatit C, där prevalensen av fibros var hög och risken för falskt positiva resultat därför låg. Idag rapporteras FIB-4 automatiskt varje gång ASAT, ALAT och trombocyter beställs. Eftersom dessa analyser är vanliga, ökar antalet patienter som får ett FIB-4-resultat, vilket i sin tur leder till fler falskt positiva svar.

Många av våra patienter är över 60 år, vilket innebär att denna problematik påverkar en stor grupp. Om vi antar att vi har en population på 100 individer och en prevalens av leverfibros på 5 % i den grupp där vi rapporterar FIB-4, skulle det innebära att 84,2 % av de 95 individerna utan fibros (alltså 80 personer) ändå får ett FIB-4-värde över 1,3. Om vi förenklat antar att alla fem personer med fibros också har ett värde över 1,3, får vi totalt 85 positiva resultat, varav 80 är falskt positiva – en felaktig klassificeringsgrad på 94 %.

Är ett sådant test användbart? Som jag ser det måste vi antingen begränsa användningen av FIB-4 till populationer med en rimligt hög prevalens av fibros eller justera beslutsgränserna för äldre patienter.

Detta är i grund och botten en praktisk tillämpning av Bayes teorem – något vi lärde oss under grundutbildningen, men tycks ha glömt bort. Bayes teorem är en formel inom sannolikhetsteori som används för att beräkna sannolikheten för en händelse baserat på tidigare kunskap om relaterade händelser. Inom laboratoriemedicin används den för att beräkna sannolikheten att en patient har en sjukdom givet ett positivt testresultat, vilket i sin tur starkt påverkas av prevalensen av sjukdomen i befolkningen.

Om vi har en sjukdom med en prevalens på 1 % och ett test med 95 % sensitivitet och 5 % falska positiva, innebär det att trots att testet är relativt känsligt, är sannolikheten att en positivt testad individ faktiskt är sjuk endast cirka 16 %. Detta visar tydligt att när en sjukdom har låg prevalens, kan ett positivt testresultat fortfarande innebära en låg sannolikhet för att patienten verkligen är sjuk. Därför måste vi tolka medicinska tester i ljuset av sjukdomens prevalens och inte enbart förlita oss på testets sensitivitet och specificitet. Vi behöver också göra rimlighetsbedömningar av utfallet av olika beslutsgränser.



Automated blood
coagulation analysers

CN-Series

Power up your
haemostasis lab

www.sysmex.dk/haemostasis



Meet
us at NML
2025
Reykjavík,
Iceland

Ordförandespalten

Per Bjellerup

Chairman of NFKK



Dear KBN readers!

Turbulent times

We are currently experiencing a truly turbulent time worldwide. Right now, we are witnessing a struggle over the freedom of research and education from political interference in the USA. United States, since World War II has been Europe's most important partner in terms of security, democratic stability, and scientific and cultural exchange. All of this is now being reconsidered by the new administration in Washington. However, we have just received reports that Harvard University has rejected the demands placed on universities by the administration. In addition, 500 other universities and colleges have now joined in. Free and politically independent research is the foundation of a free and successful society. We therefore sincerely hope that Harvard and the other universities and colleges will succeed in their actions.

The value of looking for the future

I was recruited as head of Clinical Chemistry at the hospital in Västerås in 2006. A little later, I was tasked with merging all the clinical laboratories into a single unit, Laboratory Medicine Västmanland. It was a great vote of confidence and an exciting challenge to create a new common structure that would benefit all the laboratories: Clinical Chemistry, Microbiology, Pathology, and Transfusion Medicine. It was also important to engage everyone - or at least most of the staff - and motivate them to go along and contribute to the process. A process that took several years to complete. We worked hard, learned a lot, had tough battles, and also had a lot of fun. A key factor for success in my work to create a forward-looking Laboratory Medicine was trying to learn as much as possible about the various specialties' operations and finding sources to keep up with what developments had to offer. After twelve years as manager, it was time to return to my position as senior physician, but keeping up with developments

was something I continued to do. And it really is an exciting development in most medical specialties. Right now, I have read about something completely new to me. Using sequencing with NGS technology of a large amount of so-called micro-RNA (miRNA) in saliva samples, followed by analysis using machine learning algorithms (MLA), a test has been developed to diagnose endometriosis. The test, called "Ziwig Endotest[®]," has high sensitivity and specificity and will now be used in France, where it has been developed, at no cost to the patient (the test is expensive, about 10,000 SEK). Is this type of test perhaps something for Clinical Chemistry to take on in the future? Well, that remains to be seen. You can read more in an article by Sofiane Bendifallah et al. in the Journal of Clinical Medicine, <https://www.mdpi.com/2077-0383/11/3/612>.

Spring

Spring is early this year; March was a warm month and April dry with slightly lower temperatures. The magnolia in our garden (Edsviken, just north of Stockholm) has bloomed at least three weeks earlier than usual. I hope you have had a nice Easter holiday and a nice Walpurgis weekend!

Best regards,
Per



Late April 2025. Photo: Per Bjellerup.

Nordic Congress in Clinical Biochemistry

Join us in Aarhus for the Nordic Congress in Clinical Biochemistry 2026

We are delighted to invite you to the Nordic Congress in Clinical Biochemistry, which will take place in Aarhus September 15-18, 2026.

For the second time (first time was in 1975), Aarhus will host this important event, and we are proud to take up the gauntlet and welcome you to a congress that celebrates both professional excellence and Nordic unity.

This is a unique opportunity to meet colleagues from across the Nordic region in a setting that combines a high professional level with a laid-back and welcoming atmosphere.

The congress will be held right in the heart of Aarhus, at DGI-huset, The former State Railways Central Workshop.

All hotels, sessions, and social events are located within walking distance – giving you easy access to both the congress and the city's vibrant cultural life.

We are working on an ambitious scientific program, featuring 30 sessions with a broad clinical biochemical focus. We greatly appreciate the suggestions

and commitments we have received from our Nordic colleagues. While the details are still in the making, our goal is to create a sustainable event that encourages professional exchange, social interaction, and, not least, hyggelige moments.

In addition to the scientific content, we invite you to explore everything Aarhus has to offer – from world-class museums like ARoS and Moesgaard, to the charming Latin Quarter, forest trails, beaches, and lively cafés along the river.

We look forward to welcoming you to Aarhus in 2026!

Warm regards
Anne Winther Larsen,
Birgitte Sandfeld Paulsen and
Holger Jon Møller



Read more here:



Dags att sätta upp analys av Lp(a) på laboratoriet?

Anders Larsson



Traditionellt har det varit ett mycket begränsat intresse för att analysera Lp(a). Koncentrationerna är så pass höga så man kan analysera Lp(a) på våra vanliga kemianalysatorer, vilket gör att det är förhållandevis lätt att utföra analysen och det finns en klar koppling mellan Lp(a) nivåerna och kardiovaskulär risk. Trots det så har det varit ett lågt intresse kring analysen. Troligen beror det på att det ej funnits några effektiva behandlingar som sänker Lp(a) nivåerna. Nu är det nya läkemedel på gång som kan ge kraftiga sänkningar av Lp(a) nivåerna och då kanske det också är dags att fundera på om vi skall sätta upp Lp(a) analysen på det lokala laboratoriet.

För närvarande är det fem nya Lp(a) sänkande läkemedel under utveckling. Alla fem nya läkemedelskandidater har visat sig vara säkra i mindre tidiga studier och effektiva när det gäller att sänka Lp(a)-nivåer. Det som krävs nu är resultat på tusentals personer i mycket stora fas III-studier, men sådana är på gång.

Här är en uppdatering om läkemedlen under utveckling:

Pelacarsen: Denna studie blir den första att slutföras och beräknas vara klar i maj 2025. Under den tidigare fas II-delen sänkte läkemedlet Lp(a) med upp till 80 %. Ges som injektion en gång i månaden.

Olpasiran: Ges som injektion var tredje månad. Studien avslutas i december 2026. Den tidigare fas II-studien visade att det kunde sänka Lp(a) med mer än 95 %, med en bibehållen sänkning på 40–50 % nästan ett år efter sista dosen.



Lepodisiran: I en fas I-studie gav en enda injektion en varaktigt sänkning av Lp(a) på 94 % i nästan ett år. Av de fem läkemedlen är detta det enda som har inkluderat personer med högt Lp(a) som ännu inte haft en hjärtinfarkt eller stroke, vilket betyder att detta kan bli det enda läkemedel FDA överväger att godkänna för personer som ännu inte haft vad experter kallar en "första händelse." Resultaten dröjer dock – studien avslutas inte förrän 2029.

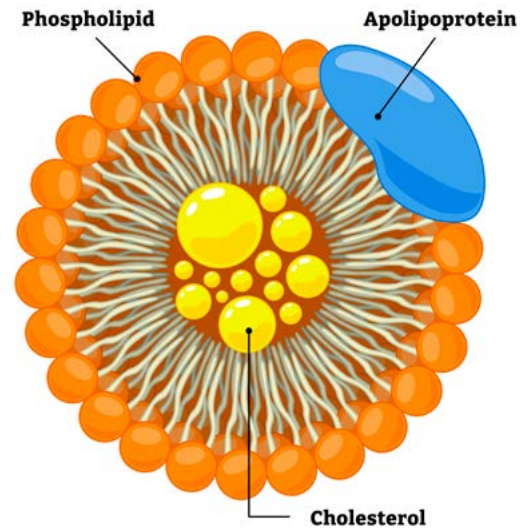
Zerlasiran: Fas II-studien har nyligen avslutats och visade att injektioner kan sänka Lp(a)-nivåer med nästan 86 %. Detaljer om fas III har ännu inte meddelats.

Muvalaplin: Den dagliga tabletten sänkte Lp(a)-nivåer med upp till 86 % under den 12 veckor långa fas II-studien. Detaljer om fas III har ännu inte meddelats.

Det är väl mycket osannolikt att alla fem studierna misslyckas, och även om bara en av fem studier är framgångsrik så kommer det sannolikt innebära en förändrad syn på Lp(a) testning.

Att analysera lipoprotein(a), eller Lp(a), är viktigt eftersom det kan ge värdefull information om en individs ärftliga risk för hjärt-kärlsjukdom, även om andra kolesterolvärden ser normala ut.

Flera organisationer, t.ex. European Atherosclerosis Society och National Lipid Association, rekommenderar att alla testas för Lp(a) minst en gång i livet – särskilt om det finns hjärt-kärlsjukdom i



släkten eller vid förtidig hjärtsjukdom (<55 år hos män, <65 år hos kvinnor) och vid upprepade hjärt-kärlhändelser trots behandling. Med tanke på att 50% av befolkningen dör i hjärt-kärlsjukdom, så är det vanligt att det finns hjärt-kärlsjukdom i släkten och om 20% av befolkningen har förhöjda nivåer så kommer vi att hitta många individer med förhöjda Lp(a). Det förefaller därför mycket sannolikt att Lp(a) kommer att bli en högvolymsanalys, frågan är bara när.

Rådet är att redan nu börja titta på möjligheterna att analysera Lp(a) för att ligga i startgroparna när de nya läkemedlen registreras.

Här är några skäl till varför Lp(a) bör analyseras

- Lp(a) är en oberoende riskfaktor för hjärt-kärlsjukdom. Detta gäller även hos personer som har normalt LDL-kolesterol och inga andra klassiska riskfaktorer.
- Förhöjda nivåer av Lp(a) ökar risken för Hjärtinfarkt, Stroke, Förträngningar i kranskärnen (kranskärlssjukdom) och Aortastenosis (förträngning av hjärtklaffen)
- Lp(a) nivåerna är ärftliga och påverkas inte av livsstil. Till skillnad från andra blodfetter påverkas inte Lp(a) särskilt mycket av kost, motion eller vikt. Nivåerna är i princip genetiskt bestämda och förändras inte mycket över livet.
- Majoriteten av patienter med höga Lp(a) vet inte om att de har höga nivåer, men uppskattningsvis 1 av 5 personer har förhöjda nivåer. Många får inte veta att de är i riskzonen förrän de drabbas av en hjärtinfarkt eller stroke.
- Lp(a) påverkar hur man bedömer total kardiovaskulär risk. Förhöjd Lp(a) kan förklara varför vissa individer drabbas av hjärtsjukdom trots att deras vanliga kolesterolpanel är "normal".

NORDCOAG COPENHAGEN



DSTH WELCOMES YOU TO THE 58N

SAVE THE DATE

10-12 SEPTEMBER 2025
IN COPENHAGEN
DENMARK



ARRANGED BY THE DANISH SOCIETY ON THROMBOSIS AND HAEMOSTASIS



10-12 SEPTEMBER DENMARK 2025

10th NORDIC COAGULATION MEETING



MORE INFO TO COME ...

Norsk faglig veileder for utredning og oppfølging av leverfibrose

Håvard Midgard¹, Mette Vesterhus²

¹Gatromedisinsk avdeling, Oslo universitetssykehus, og Institutt for klinisk medisin, Universitetet i Oslo

²Medisinsk avdeling, Haraldsplass diakonale sykehus, og Klinisk institutt 2, Universitetet i Bergen



En norsk tverrfaglig arbeidsgruppe har utarbeidet en faglig veileder for fibrosetesting ved alkoholrelatert eller metabolsk dysfunksjon-assosiert steatotisk leversykdom. Hovedbudskapet er anbefalingen om sekvensiell fibrosetesting i risikogrupper med FIB-4 som første test etterfulgt av ELF-test eller elastografi.

Behov for en ny fagorientering

Lever sykdom er nå den nest viktigste årsak til tapte arbeidsår i Europa og sykdomsbyrden drives i hovedsak av steatotisk leversykdom sekundært til skadelig alkoholkonsum og metabolsk syndrom (1). Europa har det høyeste alkoholkonsumet per innbygger i verden, og alkoholkonsumet er også økende i Norge. Metabolsk dysfunksjon-assosiert steatotisk leversykdom (MASLD) er nå den ledende indikasjonen for levertransplantasjon for flere aldersgrupper i USA og forventes å bli det også i Europa (2, 3). De siste 30 årene har insidensen av MASLD-relatert hepatocellulært karsinom blitt doblet.

Behovet for en ny og preventiv fagorientering i hepatologien kan understrekes av følgende:

- Tradisjonelt har hepatologien fokusert på kostbar sykehusbehandling av komplikasjoner til endestadium-sykdom
- De fleste tilfeller av avansert leversykdom kan forebygges med kostnadseffektive tiltak

- Tidlige og reversible stadier av leversykdom blir ofte oversett og underdiagnostisert
- Mangelfull samhandling mellom første- og andrelinjetjenesten fører til at feil pasienter henvises (både over- og underdiagnostikk)
- Stigma knyttet til leversykdom forsterker sosial ulikhet i helse

Internasjonalt etterlyses det derfor et paradigmeskifte med økt fokus på forebygging, «case-finding», tidlig deteksjon av leverfibrose, og tidlig behandling.

Hvorfor er deteksjon av leverfibrose viktig?

Leverfibrose er den klart viktigste prognostiske faktoren ved alkoholrelatert leversykdom og MASLD. Tidlig deteksjon av fibrose og avansert kronisk leversykdom er viktig både for å avklare prognose og potensialet for reversibilitet, men også for å kunne iverksette nødvendige tiltak for å redusere risiko for komplikasjoner og dermed bedre overlevelsen. Slike tiltak inkluderer etiologisk behandling av den underliggende leversykdommen, medikamentell og endoskopisk behandling av eventuell portal hypertensjon, overvåkning for hepatocellulært karsinom, samt behandling av eventuelle kardiometabolske risikofaktorer og ernæringsvikt.

Den etiologiske behandlingen av alkoholrelatert leversykdom baserer seg på tiltak for å redusere skadelig alkoholkonsum og behandling av eventuell alkoholavhengighet. Selv ved dekompensert alkoholrelatert leversykdom kan man oppnå betydelig reversibilitet dersom årsaken til leversykdommen fjernes.

Grunnpilarene i håndteringen av MASLD er fortsatt vektreduksjon, kostendring og reduksjon av skadelig alkoholkonsum, men det første legemiddelet – THR-B agonisten resmetirom – er nå godkjent i USA og forventes også å bli godkjent i Europa. Det

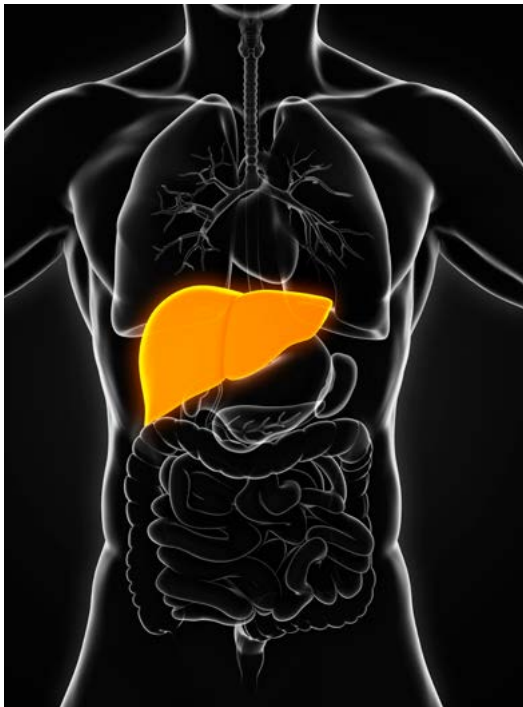
er dessuten knyttet stor optimisme til flere andre medikamenter (GLP-1/GIP analoger, PPAR agonister og FGF-21 analoger) som har vist svært lovende resultater i fase 2-studier. Det spås store endringer i fagfeltet de neste årene.

Hvem bør undersøkes?

Vi anbefaler at fibrosetesting utføres ved funn av leversteatose ved billeddiagnostikk eller ved vedvarende eller tilbakevendende forhøyede levertransaminaser i minst 3 måneder. Som ledd i utredningen ved disse funnene bør det gjøres grundig medikamentanamnese og kartlegging av alkoholforbruk, samt utføres blodprøver for å utelukke virale hepatitter og autoimmune leversykdommer.

Fibrosetesting bør i tillegg utføres i følgende risikogrupper for steatotisk leversykdom:

- Type 2 diabetes
- Fedme (BMI >30) med minst én kardiometabolsk tilleggsfaktor (prediabetes, hypertriglyceridemi, lav HDL, hypertensjon)
- Høyt alkoholforbruk (anamnestisk, AUDIT-C* ≥ 5 eller PEth >0,3 µmol/L)



*Alcohol Use Disorders Identification Test, screeningverktøy for identifisering av alkoholproblemer siste 12 måneder

To-trinns fibrosetesting

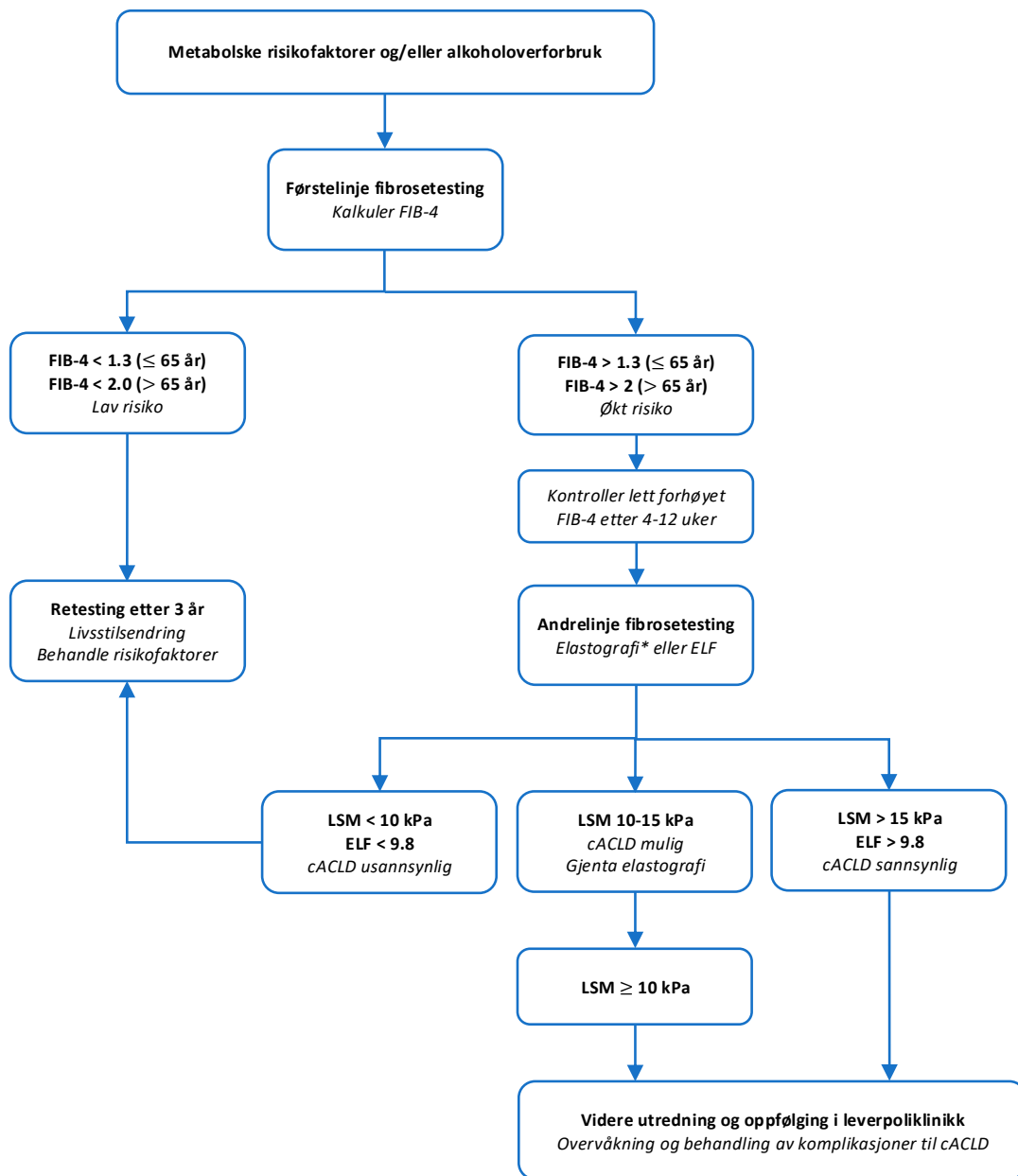
Treffsikkerheten til en diagnostisk test avhenger av prevalensen av sykdommen eller tilstanden det testes for i den populasjonen man undersøker (Bayes teorem). Non-invasive fibrosetester har generelt god evne til å utelukke avansert fibrose hvis prevalensen er lav (høy negativ prediktiv verdi), men genererer mange falske positive. Testens evne til å påvise avansert fibrose (positiv prediktiv verdi) stiger derimot med økende prevalens i populasjonen.

Vi anbefaler to-trinns testing med FIB-4 som første test, etterfulgt av elastografi eller ELF-test som andre test (Figur 1). Dette er i tråd med internasjonale retningslinjer (4, 5). Rasjonalet er at ved å bruke en enkelt tilgjengelig, billig test som FIB-4 med høy negativ prediktiv verdi som første test, vil man selektere en ny gruppe med høyere prevalens hvor en test med høyere spesifisitet kan utføres. Det er gjort flere studier som viser at slik sekvensiell testing reduserer overdiagnostikk og forbedrer kostnytte-forholdet (6-8).

ELF-test regnes om likeverdig med elastografi og er nå tilgjengelig ved ett privat laboratorium i Norge, Først medisinske laboratorium i Oslo. FibroScan og ultralyd-elastografi er tilgjengelig i alle helse-regioner, både i gastromedisinske og radiologiske avdelinger. Til tross for ulike teknologier med ulike testegenskaper og terskelverdier, mener vi at FibroScan og ultralydbasert elastografi for praktiske formål kan sidestilles.

For å redusere omfanget av falske positive tester anbefaler vi følgende:

- Fibrosetesting bør ikke utføres utenfor de definerede risikogruppene
- Fibrosetesting bør ikke utføres ved akutt alkoholisk hepatitt, interkurrent infeksjon eller når avvikende laborieprøver har andre åpenbare årsaker
- Hos pasienter med pågående høyt alkoholkonsum bør FIB-4 helst beregnes på blodprøver tatt minst 4-5 dager etter alkoholstopp
- Lett forhøyet FIB-4 bør kontrolleres etter 4-12 uker
- Leverstivhet i gråsonen for avansert leversykdom (10-15 kPa) bør kontrolleres med ny elastografi innen 6 mnd



Figur 1. Flytskjema for fibrosetesting i risikogrupper for steatotisk leversykdom
 Forkortelser: cACLD, kompensert avansert kronisk leversykdom; ELF, Enhanced Liver Fibrosis test; FIB-4, Fibrosis-4 index for lever fibrosis; LSM, leverstivhetsmåling.
 *Oppgitte terskelverdier for LSM gjelder for Fibroscan. For ultralyd-elastografi ligger verdiene litt lavere.

- Ved mistanke om falskt forhøyet leverstivhet på grunn av feilkilder (nylig måltid, transaminaser > 5 ganger øvre normal, kolestase, leverstuvning) bør funnet kontrolleres med ny elastografi etter sanering av feilkilden
- Hos pasienter med BMI >30 bør XL-proben brukes ved FibroScan

Har vi kapasitet til dette, da?

Har primærhelsetjenesten kapasitet til enda en ny arbeid-soppgave, og har vi som spesialister ressurser til å ta imot «flodbølgen» av henvisninger? Og hva med de negative effektene av falskt positive tester? I denne sammenheng mener vi at risikoen for underdiagnostikk trumfer bekymringer om overdiagnostikk, og at en systematisk tilnærming med testing i risikogrupper alltid vil være mer konstruktiv enn en usystematisk praksis med «villscreening».

I primærhelsetjenesten vil en rasjonell tilnærming være å utføre FIB-4 som ledd i årskontroll for diabetes og i situasjoner hvor man uansett tar leverprøver. Refleksiv utregning av FIB-4 og standardiserte svar-tekster fra laboratoriet vil lette det videre arbeidet. Bruk av ELF-test som andrelinjetest vil videre kunne avverge mange unødvendige henvisninger. ELF kan erstatte FIB-4 som førstelinjetest i yngre og eldre pasientgrupper hvor FIB-4 ikke er validert.

I spesialisthelsetjenesten må tilgjengeligheten av elastografi økes i alle helseregioner for å imøtekomme anbefalingene. I Norge utføres FibroScan av både leger og sykepleiere, og metoden kan i prinsippet utføres av alle faggrupper etter kort opplæring. Ultralydbasert elastografi utføres av radiologer eller gastroenterologer med ultralydkompetanse, og metoden har en viss læringskurve. Vi anbefaler at radiolog rutinemessig utfører elastografi som del av ultralyd abdomen dersom det påvises steatose eller tegn til avansert leversykdom ved ultralyd.

Avslutning

En faglig veileder for fibrosetesting hos pasienter med steatotisk leversykdom eller med risiko for dette blir første skritt mot en mer systematisk tilnærming til denne store pasientgruppen i Norge. Veilederen er ute på høring i Norsk gastroenterologisk forening, Norsk endokrinologisk forening, Norsk forening for medisinsk biokjemi, Norsk radiologisk forening, Norsk forening for allmenntilmedisin og Norsk forening for rus- og avhengighetsmedisin.

Artikkelen har tidligere vært publisert i NGF-nytt 2024-4, medlemsbladet for Norsk gastroenterologisk forening.

Referanser

1. Karlsen TH, Sheron N, Zelber-Sagi S, et al. The EASL-Lancet Liver Commission: protecting the next generation of Europeans against liver disease complications and premature mortality. *Lancet* 2022;399:61-116.
2. Younossi ZM, Stepanova M, Al Shabeeb R, et al. The changing epidemiology of adult liver transplantation in the United States in 2013-2022: The dominance of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease and alcohol-associated liver disease. *Hepato Commun* 2024;8.
3. Vitale A, Trapani S, Russo FP, et al. Waiting list mortality and 5-year transplant survival benefit of patients with MASLD: An Italian liver transplant registry study. *JHEP Rep* 2024;6:101147.
4. EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines on the management of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD). *J Hepatol* 2024.
5. Cusi K, Isaacs S, Barb D, et al. American Association of Clinical Endocrinology Clinical Practice Guideline for the Diagnosis and Management of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Primary Care and Endocrinology Clinical Settings: Co-Sponsored by the American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD). *Endocr Pract* 2022;28:528-562.
6. Srivastava A, Jong S, Gola A, et al. Cost-comparison analysis of FIB-4, ELF and fibroscan in community pathways for non-alcoholic fatty liver disease. *BMC Gastroenterol* 2019;19:122.
7. Nouredin M, Jones C, Alkhouri N, et al. Screening for Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Persons with Type 2 Diabetes in the United States Is Cost-effective: A Comprehensive Cost-Utility Analysis. *Gastroenterology* 2020;159:1985-1987 e4.
8. Younossi ZM, Paik JM, Henry L, et al. Pharmacoeconomic Assessment of Screening Strategies for High-Risk MASLD in Primary Care. *Liver Int* 2024.

Manual leukocyte differential count: is it time for retirement?

Konstantinos Dimopoulos

Klinisk Biokemisk Afdeling, Bispebjerg Hospital

konstantinos.dimopoulos@regionh.dk



Manual differential count and its challenges

The leukocyte differential count is one of the most frequent laboratory analyses, mainly used to diagnose or monitor conditions such as infections, vitamin deficiencies, or hematological malignancies. In most modern laboratories, the leukocyte differential count is performed in cell counters, called hematoanalyzers, which perform a very basic flow cytometric analysis. These hematoanalyzers provide fast and accurate results in a fully automated manner, but in approximately 10-20% of the analyzed samples, they produce a so-called “flag” and require further evaluation [1]. Kobe, Japan, has developed new software for its XE-5000 with improved algorithms for flagging blast cells, abnormal lymphocytes or lymphoblasts, and atypical lymphocytes. This study evaluated the efficiency of these flags in 1,002 samples. The XE-5000 was compared with the XE-2100 (Sysmex). Many of these flagged samples are typically examined manually on a stained blood smear, a procedure known as the manual differential (manual diff).

Manual diff has been the gold-standard for leukocyte differential count for decades; however, it is a time-consuming method with a much lower analytical precision, since only 100-400 cells are counted. In addition, manual diff is prone to higher uncertainty due to inter-observer bias, while the results depend on both the examiner’s experience and the sample quality. This was highlighted in a very interesting study, where a single slide containing 100 leukocytes was sent to 114 laboratories. The results were astonishing: amongst a total of 671 examiners, there was agreement only on the classification of 7/56

lymphocytes, while approximately 30% (210 of 671) of examiners classified a single duplicated lymphocyte as two different types of lymphocytes [2]!

Apart from the analytical disadvantages of manual diff, it also poses a logistics challenge for most laboratories. The cell classification is done by trained laboratory personnel and requires a high level of experience. Consequently, most laboratories perform manual diff only during working days between 8 a.m. and 3 p.m. It is thus not uncommon that a sample with undiagnosed acute leukemia that gets flagged by the hematoanalyzer on a Friday late afternoon, will not get analyzed before Monday morning, which is suboptimal for the diagnosis of such patients.

Using flow cytometry for leukocyte differential count

Flow cytometry (FC) is a method that allows the identification of different cell populations based on cell size and complexity, as well as the presence of specific surface markers that constitute a so called immunophenotype. In fact, all hematoanalyzers use a simple form for FC to count leukocytes and perform a differential count. However, instead of using specific markers, this analysis combines basic parameters such as forward scatter (cell size), side scatter (cell complexity) and a “fluorescence signal” from a nucleic acid-binding substance. Thus, it would be reasonable to assume that a more advanced form of FC should be applied when the basic FC analysis by a hematoanalyzer fails to produce a valid result.

In fact, several studies have already examined the use of FC as an alternative method of performing a leukocyte differential count, with very encouraging results [3-8]. Nevertheless, FC-based differential counts have not yet been implemented in the laboratory routine. This could be due to the reduced applicability with long sample preparation protocols that

often require use of toxic reagents, as well as a lack of standardization and inter-laboratory reproducibility. To circumvent these challenges, we developed a FC-based protocol, which is not only easy to implement in any laboratory, but also allows for standardization and, consequently, result comparability across different laboratories [9].

Development and validation of FlowDiff

Our single-tube, eight-color panel for differential count was named FlowDiff and consisted of antibodies that allow the identification of seven leukocyte populations: neutrophils, monocytes, lymphocytes, eosinophils, basophils, immature granulocytes (pro-, meta-, and myelocytes), and blasts (table 1). Notably, the presence of two blast markers (CD34, CD117) allow for a precise identification of blasts, while the presence of CD19 and CD5 can identify different subpopulations of lymphocytes: T-lymphocytes (CD5+), B-cells (CD19+) and potential CD19+/CD5+ lymphomas, such as chronic lymphatic leukemia (CLL) or mantle cell lymphoma (MCL), which are often present in the peripheral blood.

All analyses were performed in a Sysmex XF-1600 flow cytometer (Sysmex, Kobe, Hyogo, Japan). The flow cytometer and reagents were provided by Sysmex entirely free-of-charge, specifically for the validation of FlowDiff, which took place between February and

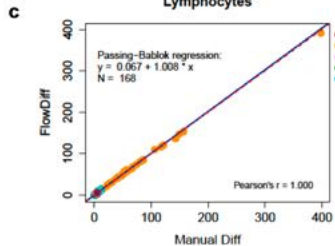
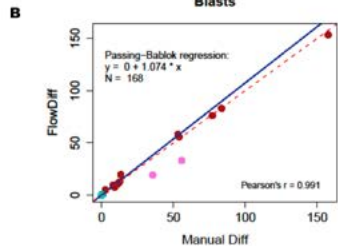
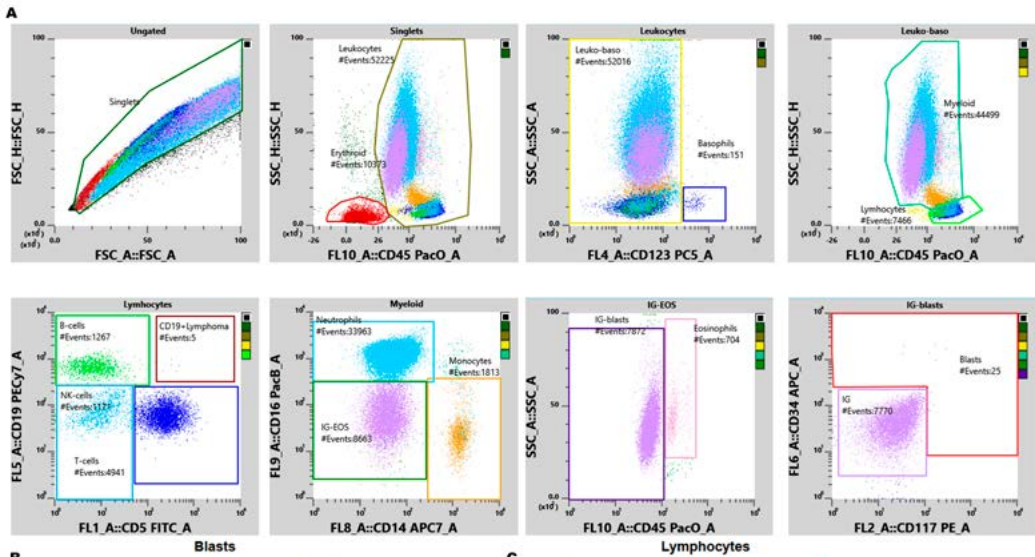
July 2024. The Sysmex XF-1600 is an IVDR-approved flow cytometer, with three lasers (blue, red, violet) and a total of 10 colours. The stability and performance of the XF-1600 is evaluated daily, with the help of commercially available beads (CyFlow Daily QC beads), provided by the manufacturer (Sysmex). This daily QC procedure yields a ‘pass/fail’ result, and cumulative results of daily QC can be saved and accessed as Levey-Jennings plots with CV% for each individual laser and channel.

To achieve both applicability and standardization, FlowDiff uses the same eight colors that are applied in the panels of the Euroflow Consortium [10]. Since these eight colors/channels are found in virtually all IVDR (in vitro diagnostic regulation)-approved flow cytometers, the panel implementation is a fairly easy and straight-forward task. Additionally, by calibrating the flow cytometer to predefined voltage values for these eight channels using Rainbow Beads [10], the panel can be standardized and results can be compared among laboratories irrespective of the flow cytometer used for the sample acquisition and analysis.

The sample preparation is a “stain-lyse-no wash” procedure that takes a total of 25 minutes, without any centrifugation, and without the use of toxic reagents (e.g. paraformaldehyde), meaning that there is no need for fume hoods or special waste containers. Following preparation, the sample is ready for

Antibody	Fluorochrome	Channel in XF-1600	Volume (µL)	Population(s)
CD5	FITC	FL1	4	T-cells, CD5+ lymphomas (e.g. CLL)
CD117	PE	FL2	4	Blasts, promyelocytes
CD123	PerCP-Cy5.5	FL4	4	Basophiles
CD19	PE-Cy7	FL5	4	B-cells (including B-lymphoblasts)
CD34	APC	FL6	4	Blasts
CD14	APC-Cy7	FL8	5	Monocytes
CD16	Pacific Blue	FL9	5	Mature neutrophils, NK-cells
CD45	Pacific Orange	FL10	5	Leukocytes

Table 1. Overview of the eight antibodies and their conjugated fluorochromes for FlowDiff, their corresponding fluorescence channel in the XF-1600 flow cytometer, the volume (in µL) of each antibody added per sample, and the leukocyte population that each antibody can identify. Four of the antibodies are analyzed using the green laser, two using the red, and two using the violet.



Analyse	Faktisk tid	Svar	Enhed	Ref. interval
B-Hæmoglobin	22-01-2025 12:09	↓ 8,0	mmol/L	8,3-10,5 ^A
B-Leukocyter	22-01-2025 12:09	7,4	× 10 ⁹ /L	3,5-8,8 ^A
B-Basofilytter(flow)	22-01-2025 12:09	↓ 0,00	× 10 ⁹ /L	0,01-0,10 ^A
B-Blaster(flow)	22-01-2025 12:09	↑ 3,98	× 10 ⁹ /L	<0,10 ^A
B-Eosinofilytter(flow)	22-01-2025 12:09	↓ 0,00	× 10 ⁹ /L	0,01-0,50 ^A
B-Lymfocyter(flow)	22-01-2025 12:09	2,68	× 10 ⁹ /L	1,00-3,50 ^A
B-Monocyter(flow)	22-01-2025 12:09	↓ 0,03	× 10 ⁹ /L	0,20-0,80 ^A
B-Neutrofilcyter(flow)	22-01-2025 12:09	↓ 0,73	× 10 ⁹ /L	1,60-5,90 ^A
B-Platyocytter+Myelocyter+Metamyelocyter(flow)	22-01-2025 12:09	↑ 0,30	× 10 ⁹ /L	<0,10 ^A

Figure 1. A) Gating strategy for our FlowDiff panel. Doublets were removed using a FSC-H-FSC-A plot and 50,000 CD45+ leukocytes are acquired and separated by nucleated red blood cells, non-lysed erythrocytes, and platelet aggregates (erythroid gate) in a CD45-SSC plot. Basophils are identified as being CD123+, while the remaining leukocytes (leukocytes minus basophils – “Leuko-baso” gate) are separated into lymphocytes (CD45+, SSClow) and myeloid cells (neutrophils, monocytes, eosinophils, immature granulocytes (IG) and blasts). Lymphocytes are further classified into B-cells (CD19+), T-cells (CD5+), NK-cells (CD19neg, CD5neg), while a CD19+/CD5+ gate was set for cases of CD5+ B-lymphomas, such as chronic lymphocytic leukemia (CLL). Myeloid cells were divided into mature neutrophils (CD16+), monocytes (CD14+), while the remaining cells (CD16neg, CD14neg) were separated into immature granulocytes/blasts (IG-blasts gate) and eosinophils based on the levels of their CD45 expression. Finally, blasts were separated from IG (mainly myelocytes, metamyelocytes) based on their expression of CD34 and/or CD117.

B, C) Method comparison between FlowDiff and manual diff with Passing-Bablok regression and Pearson’s correlation coefficient *r* for 168 flagged samples for blasts (B) and lymphocytes (C). Diagnoses: acute leukemia (dark red), B-lymphoma (orange), chronic myelomonocytic leukemia (CMML – pink), myelodysplastic syndrome/myeloproliferative neoplasia (MDS/MPN – green), other diagnoses (light blue). Figure taken from [9].

D) Example of validated results in our laboratory system (Labka) showing the leukocyte differential count of the seven leukocyte populations that are part of FlowDiff.

acquisition of cells in the flow cytometer, which on average takes approximately 40 seconds per sample. Finally, the acquired cells appear in different plots/scattergrams with predefined gates for the relevant leukocyte populations, and the lab technician will only have to adjust these gates before the sample is validated (Figure 1A).

Before implementing FlowDiff, we performed a method validation against the automated diff done on our hematoanalyzers, Sysmex XN-1000 (N = 80), and against the manual diff (N = 168). We found a very good agreement both between FlowDiff and Sysmex XN-1000 for the 80 non-flagged samples, and between FlowDiff and manual diff for the 168 flagged samples (Table 2). Particularly for populations of high interest, such as lymphocytes and blasts, which are affected in samples with lymphomas and acute leukemias, consequently, we observed a very high correlation (Figure 1B, 1C). Interestingly, FlowDiff showed a very high diagnostic accuracy, identifying all patients with an acute leukemia (N = 13) using a criterion of blasts > 5%, and all patients with a B-lymphoma (N = 49) using a criterion of B-lymphocytosis (B-cell:T-cell ratio > 2) [9].

Advantages and perspectives

FlowDiff is a more precise (50.000 cells vs 200 cells) analysis compared to manual diff, with a very high diagnostic accuracy. Additionally, it is cheaper with a price of 196 DKK per sample (114 DKK in reagents + 82 DKK in personnel time), while also offering the advantage that it can be performed daily (including weekends and holidays). For comparison, the manual diff costs 209 DKK per sample in Bispebjerg Hospital



Körbärsblommor i Kungsträdgården i Stockholm, april 2025.
Foto: Anette Dahlin.

and 218 DKK per sample at Rigshospitalet. Finally, FlowDiff allows for a much higher degree of standardization and laboratory quality control. For example, we have calculated CV% (repeatability) for all seven leukocyte populations, their corresponding minimal relevant clinical change, and we also regularly control the trueness of results using external quality control material (DEKS – Hematology program 3041).

Population	Pearson's r: FlowDiff vs Sysmex XN-1000	Pearson's r: FlowDiff vs manual diff
Neutrophils	0.999	0.974
Lymphocytes	0.984	1.000
Monocytes	0.973	0.989
Eosinophils	0.991	0.814
Basophils	0.839	0.503
Immature granulocytes	0.972	0.921
Blasts	NA	0.991

Table 2. Pearson's coefficient of correlation between FlowDiff and Sysmex XN-1000 and FlowDiff and manual diff for the seven leukocyte populations identified by FlowDiff. Blasts are not identified in the automated differential count by Sysmex XN-1000. Immature granulocytes comprise pro-myelocytes, myelocytes and metamyelocytes.

Based on our results, we implemented FlowDiff in Bispebjerg Hospital in January 2025, and we are currently the only laboratory in the Nordic countries to have entirely replaced the manual diff with another method. So far, our experience with FlowDiff has been positive, and the implementation has been uncomplicated. We analyze samples in batches of 10-20 samples, and our lab technicians perform the sample preparation, sample acquisition and final analysis with gate adjustment. After the sample is validated, the results are sent to the relevant laboratory software for a total of seven leukocyte populations (Figure 1D). We currently perform FlowDiff every day from 8 a.m. until approximately 6 p.m., which means that we do not experience delayed results in samples with for example acute leukemia. We use the following comments on abnormal samples: "Obs circulating blasts (leukemia?)", "Obs B-lymphocytosis (lymphoma?)", "Obs CD5+ B-lymphocytosis (CLL?)", "Obs T-lymphocytosis (reactive?)" and "Obs monocytosis". These comments are attached to the results of the FlowDiff, so the clinician who has made the order can handle accordingly, if needed.

In May 2025 we will also implement a sample preparator for FlowDiff (Sysmex PS-10), which will automatize the entire procedure and potentially also reduce the price of FlowDiff. Our ambition is to hopefully pave the way for more laboratories to implement FlowDiff in their routine and entirely substitute the traditional manual diff.



References

1. Briggs CJ, Linssen J, Longair I, et al. Improved flagging rates on the sysmex XE-5000 compared with the XE-2100 reduce the number of manual film reviews and increase laboratory productivity. *Am J Clin Pathol.* 2011;136:309–316.
2. van der Meer W, van Gelder W, de Keijzer R, et al. The divergent morphological classification of variant lymphocytes in blood smears. *J Clin Pathol [Internet].* 2007;60:838–839.
3. Faucher JL, Lacronique-Gazaille C, Frébet E, et al. "6 Markers/5 colors" extended white blood cell differential by flow cytometry. *Cytom Part A.* 2007;71:934–944.
4. Björnsson S, Wahlström S, Norström E, et al. Total nucleated cell differential for blood and bone marrow using a single tube in a five-color flow cytometer. *Cytom Part B - Clin Cytom.* 2008;74:91–103.
5. Roussel M, Benard C, Beatrice LS, et al. Refining the white blood cell differential: The first flow cytometry routine application. *Cytom Part A.* 2010;77:552–563.
6. Cherian S, Levin G, Lo WY, et al. Evaluation of an 8-color flow cytometric reference method for white blood cell differential enumeration. *Cytom Part B - Clin Cytom.* 2010;78:319–328.
7. Kahng J, Kim Y, Kim M, et al. Flow cytometric white blood cell differential using CytoDiff is excellent for counting blasts. *Ann Lab Med.* 2015;35:28–34.
8. Park D, Chang J, Kahng J, et al. Development of a novel flow cytometry-based system for white blood cell differential counts: 10-color LeukoDiff. *Ann Lab Med.* 2019;39:141–149.
9. Dimopoulos K, Bonneau D, Hannibal J. FlowDiff: a simple, flow cytometry-based approach for performing a leukocyte differential count. *Scand J Clin Lab Invest [Internet].* 2024;0:1–9.
10. Kalina T, Flores-Montero J, Van Der Velde VHJ, et al. EuroFlow standardization of flow cytometer instrument settings and immunophenotyping protocols. *Leukemia.* 2012;26:1986–2010.

Superkrefter på 10 minutter: AI i laboratoriehverdagen

Ingrid Hokstad

Avdeling for medisinsk biokjemi

Sykehuset Innlandet, Lillehammer

inghok@sykehuset-innlandet.no



Vi oversvømmes med fagre lovnader om hvordan kunstig intelligens (AI) skal revolusjonere helsevesenet, arbeidslivet, og livene våre for øvrig. Men mange av disse visjonene kan virke lite håndfast og som “noe andre holder på med”. Hvordan kan DU, der du sitter ved kontorpulten, få nytte av AI-teknologi her og nå? Her får du en konkret oppskrift på hvordan du i løpet av 10 minutter kan ta i bruk verktøy som hjelper deg å gjøre jobben din raskere og bedre.

AI kan forenkle arbeidsoppgavene dine her og nå

Tilværelsen som laboratorielege er på mange måter privilegert; vi har varierte oppgaver, og en større grad av autonomi og fleksibilitet enn mange kolleger i andre spesialiteter. Men vi slipper ikke unna de kjedelige rutineoppgavene; e-poster og møterefaterer skal skrives, litteratur som må gjennomgås, eller data som må formateres i tabeller og grafer. Slike plikter oppfattes neppe som spesielt stimulerende, men hører like fullt med til jobben. Det finnes imidlertid hjelp å få, og med inntreden av kunstig intelligens kan også vi som aldri har laget apper, skrevet kode, eller jobbet med store IT-prosjekter ta i bruk avansert teknologi. Vi som bare lurer på hvordan vi kan sammenfatte rotete kursnotater til en presentasjon for kolleger, eller som trenger å ferdigstille en prosjektsøknad innen fristen.

En undersøkelse utført av EFLM viste at kunstig intelligens i liten grad benyttes i europeiske laboratorier i dag - delvis knyttet til barrierer som begrenset datatilgang og mangel på digital infrastruktur - men at laboratorieansatte er nysgjerrige, og ønsker mer opplæring innen AI (1).

Kom i gang; en rask innføring

Så, hvor starter du? Jeg antar at de fleste nå har hørt om såkalt generative språkmodeller som ChatGPT, Gemini, Claude eller Perplexity, men da jeg nylig foreleste om AI for kolleger, svarte halvparten av dem at de aldri eller svært sjelden anvendte disse verktøyene. La meg derfor bare kort forklare at dette er dataprogrammer som kan snakke og skrive som mennesker, og som kan svare på hva som helst. Du bruker dem ved hjelp av en nettside eller en app, og så er det bare å spørre i vei om alt du lurer på.

For å få maksimalt utbytte av AI-verktøy, må du lære deg hva et prompt er. Du har sikkert skrevet mange prompts allerede; det er rett og slett de instruksjonene du gir til de programmene du anvender. Hvis du taster inn “Skriv et kort sammendrag av denne artikkelen for bruk i vårt interne nyhetsbrev” i ChatGPT, så er det et prompt. Tenk på det som den arbeidsinstruksjonen du ville gitt en assistent som skulle utføre oppgaven for deg. Det viktige her er at klisjeen “garbage in, garbage out” er sann; skriver du ufullstendige eller dårlige prompts, så vil også svaret du får være mindre nyttig. Mine prompts har blitt lengre og lengre dess mer jeg har brukt AI, og da får man også svært gode svar!

Hvordan AI-verktøy kan hjelpe deg, avhenger selvfølgelig av hva slags oppgaver arbeidsdagen din består av. Videre følger noen forslag til hvordan AI-baserte hjelpemidler kan hjelpe oss å løse disse på en raskere og bedre måte.

AI og laboratoriefag – hva kan vi bruke det til?

Muligheten til å omforme tekst til andre formater, for eksempel en graf eller en tabell, er en hendig funksjon. Tenk deg at du skriver en vitenskapelig artikkel, og du innser at deler av teksten burde vært fremstilt som en tabell for bedre leservennlighet. En rask måte å fikse dette på, er å lime teksten inn i ChatGPT, og be om å få innholdet presentert som en tabell du kan lime inn i Word. Før du rekker å blunke, er jobben

gjort. Du kan jo også bare lime inn rådata, og be programmet analysere eller visualisere disse for deg - enten i de vanlige generative språkmodellene, eller i egne AI-baserte statistikkprogrammer som Julius.ai.

Det finnes også programmer som lager presentasjoner for deg basert på AI-teknologi. Du kan simpelthen skrive inn hva du vil at presentasjonen skal handle om, og i løpet av et øyeblikk få en ferdig powerpoint-fil. Det kan fungere fint for enkle problemstillinger (som å forklare barna dine hvordan en lyspære fungerer), men for mer komplekse tema blir resultatet bedre om du laster opp dine egne notater og tilhørende filer, og så ber programmet lage en presentasjon. Programmer som Beautiful.ai og Grammar.ai lar deg redigere presentasjonen etter eget behov, og selv om resultatene kan være av varierende kvalitet, er det imponerende hva disse verktøyene får til.

AI-verktøy kan også forenkle filorganisering og gjenfinning av dokumentasjon. Vi lagrer vel alle artikler, retningslinjer, eller presentasjoner i en eller annen mappestruktur, hvor søkefunksjonen erfaringsvis er relativt dårlig. Man husker at man har informasjonen et eller annet sted, men bruker lang tid på å finne det igjen. Her kan verktøyet NotebookLM fra Google hjelpe. Programmet lar deg lagre egne filer, linker, eller bøker i dine egne mapper, og så kan du søke i dem. Og da mener jeg avansert søk; jeg har lærebøker på mange hundretalls sider liggende der, og kan spørre helt spesifikke spørsmål av typen "Hvilke preanalytiske feilkilder kan påvirke måling av aldosteron i EDTA-plasma?". Da vil programmet kun søke i dine kilder etter svar, i stedet for at du får svar uten sikre kilder. Et pluss er at programmet også kan søke i linker, uten at du har lastet ned innholdet fra de aktuelle linkene. Lenk til en YouTube-video for eksempel, og du kan spørre Notebook om hva som helst fra den aktuelle videofilen. En siste, mye omtalt funksjon i programmet er muligheten til å generere podcast fra en hvilken som helst fil. Jeg forsøkte å laste opp ISO-standard 15189, og resultatet ble forbløffende bra; en podcast på 7-8 minutter, der vertene først fleiper om hvor kjedelig denne standarden er, men så går over til å diskutere viktigheten av kvalitet i laboratoriearbeid for å sikre pasienter riktig diagnostikk og behandling.

Verktøy som Otter.ai og AudioPen gjør det mulig å konvertere tale til tekst, slik at du kan ta opp egen stemme, og få det transkribert som et notat, for eksempel. Programmene kan også brukes til å ta opp møter, podcaster eller webinarer, hvor du så får en tekstfil med hele innholdet. Veldig nyttig når du ser en forelesning om et interessant

tema, og vil bevare innholdet i et skriftlig dokument etterpå. Det finnes også programmer som gjør det motsatte; Speechify lar deg laste opp tekst, og gjør det om til lydfil, slik at du kan lytte til en artikkel mens du går deg en tur, for eksempel. Skal du ta opp et møte, er det selvfølgelig viktig at de andre deltagerne samtykker til dette på forhånd, og som alltid må kilder krediteres om man videoreformidler innhold man har generert på denne måten.

For laboratorieleger er selvfølgelig også muligheten til å tolke prøvesvar ved hjelp av AI et aktuelt bruksområde. Her må man selvfølgelig være varsom med å ikke dele sensitive data, men generelle spørsmål av typen "Hva kan være aktuelle differensialdiagnoser ved makrocytose uten anemi, trombocytopeni og forhøyet LD og kreatinin hos en ung gutt med normale leukocytter?" gir forbløffende gode svar i mange tilfeller. Likevel er det viktig å ikke la robotene erstatte klinisk resonnement, faglig grunnkunnskap, og sunn fornuft i slike tilfeller; en systematisk undersøkelse av ChatGPTs evner til å tolke laboratoriesvar fant at selv om programmet klarte å gi basale tolkninger av enkelttester, manglet det evnen til å vurdere helheten av flere prøvesvar, og til å integrere dette med forslag til videre diagnostikk og behandling (2).

Litteratursøk kan takket være AI nå gjennomføres av en 7-åring (ref egne eksperimenter på hjemmebane). Som laboratorieleger trenger vi stadig å utforske hva som finnes av kunnskap i vitenskapelig litteratur, og verktøy som Consensus, Elicit, og Undermind lar deg skrive inn det du lurer på formulert som et enkelt spørsmål, og gir deg så en oppsummering med referanser. I noen av tjenestene får du generert et systematisk review på et øyeblikk, og du må nesten teste det selv for å forstå hvor gode disse tjenestene er. Farvel, boolske operatører og PICO-søk i PubMed - dere vil ikke bli savnet.

En annen smart bruksmåte for verktøy som ChatGPT er muligheten til å ha en muntlig "samtale" mens du går en tur eller sitter i bilen for eksempel. Programmet har stemmegjenkjenningsteknologi, og det gjør at du kan "snakke med" språkmodellen, og få svar fra dens kunstig genererte stemme tilbake. Ikke til forkleinselse for mine venner, men jeg har aldri hatt en så kunnskapsrik samtalepartner før! Det er som å ha en supereksperter i lommen - en som aldri avbryter, aldri blir lei, og som alltid tar i mot "dumme spørsmål" uten å himle med øynene. Å skrive vitenskapelige tekster er en oppgave mange av oss bruker mye tid på. For de fleste av oss går dette i rykk og napp, og prosessen kan oppleves som både tung og tidkrevende. Heldigvis finnes det nå AI-verktøy som hjelper deg på veien. Programmer som

Paperpal, Jenni og Quillbot er utviklet for å gjøre det lettere å utarbeide, forbedre og fullføre vitenskapelige tekster – enten du skal komme i gang, bearbeide et utkast, eller gjøre siste finpuss før innsending. Bruker du slike verktøy, er det selvfølgelig viktig at du oppgir det ved submittering av artikkel - her må du sjekke tidsskriftets retningslinjer for å se hva som tillates.

Tid for handling - utforsk hvordan AI kan hjelpe deg

Det er altså utallige bruksområder for AI i arbeidshverdagen: Om du vil skrive forskningssøknader, utarbeide prosedyrer, lage eller forbedre sakslister og referater, laste opp bilde av egne håndskrevne notater og få dem transkribert til tekst - mulighetene er uendelige, og har du ikke brukt slike verktøy ennå, kan du bare glede deg til følelsen av magi som venter! **AI gjør det kjedelige enklere, så du kan gjøre det viktige bedre.** Det handler ikke om at AI skal erstatte deg (foreløpig i alle fall), men om å bruke AI til å forbedre jobben du gjør.

Til slutt må vi huske å bruke hodet mens vi bruker AI; vær varsom med hvilke data du deler med disse programmene, og last aldri opp personsensitive opplysninger. Per nå virker det som om etiske og juridiske retningslinjer for bruk av AI i helsetjenesten henger etter selve tjenestene, men vi må uansett selv ta ansvar for å anvende AI på en ansvarlig måte. **Lek deg med de ulike verktøyene nevnt her, og opplev den frydefulle gleden over alt det fantastiske disse hjelpemidlene kan utrette!**



Art poster of red blood cells in cubism art style. Generert av ChatGPT med prompt.

Om jeg har brukt AI for å skrive denne artikkelen? Nei, jeg har skrevet selv, men for moro skyld forsøkte jeg å laste opp powerpoint-presentasjonen som artikkelen er basert på til ChatGPT, og instruerte den om å skrive en lignende artikkel, og resultatet kan du se på bit.ly/arbeidsflyt. Det tok ca. 2 sekunder, og kan jo få en til å undre på hvorfor man skal bruke mange timer på å skrive lenger...

Liste med lenker til de programmene som er nevnt i teksten:

- Chatgpt <https://chatgpt.com/>
- Gemini <https://deepmind.google/technologies/gemini/>
- Claude <https://claude.ai/>
- Perplexity <https://www.perplexity.ai/>
- Julius <https://julius.ai/>
- Gamma <https://gamma.app/>
- Beautiful <https://www.beautiful.ai/>
- Notebook LM <https://notebooklm.google/>
- Otter <https://otter.ai/>
- Audiopen <https://audiopen.ai/>
- Speechify <https://speechify.com/>
- Consensus <https://consensus.app/>
- Elicit <https://elicit.com/>
- Undermind <https://www.undermind.ai/>
- Paperpal <https://paperpal.com/>
- Jenni <https://jenni.ai/>
- Quillbot <https://quillbot.com/>

References

1. Cadamuro, Janne, et al. "A comprehensive survey of artificial intelligence adoption in European laboratory medicine: current utilization and prospects." *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)* 63.4 (2025): 692-703
2. Cadamuro, Janne, et al. "Potentials and pitfalls of ChatGPT and natural-language artificial intelligence models for the understanding of laboratory medicine test results. An assessment by the European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (EFLM) Working Group on Artificial Intelligence (WG-AI)." *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)* 61.7 (2023): 1158-1166.

cobas®

Time for next level glucose management. And more.

Time for cobas® pulse.

The smart professional glucose system with advanced performance and selected mobile health apps, designed to make your life easier.

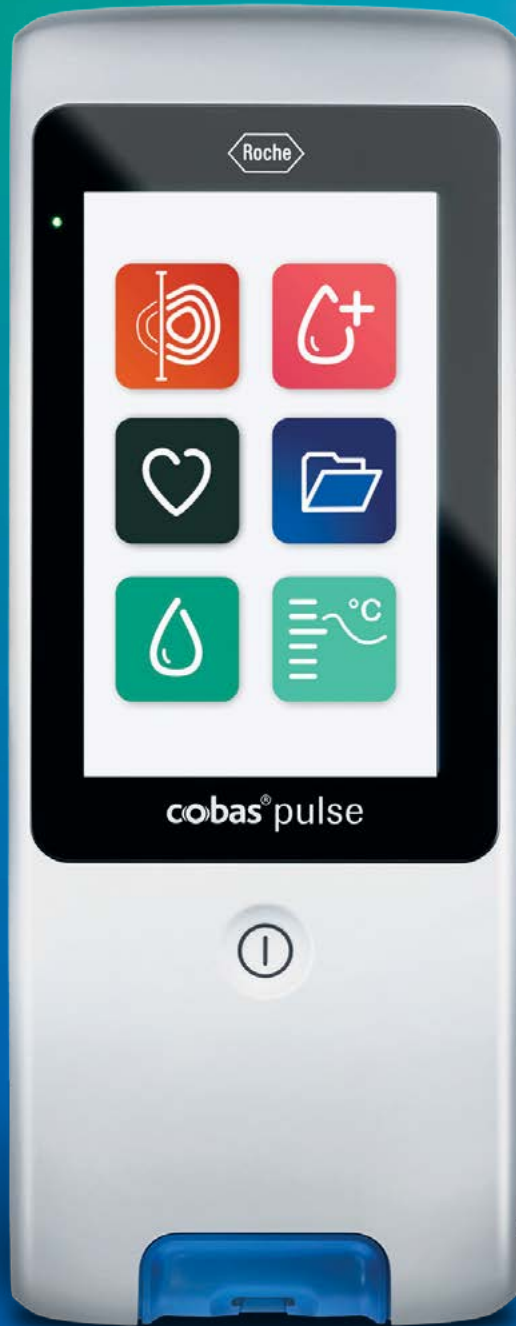
Surprisingly different.

Learn more about it.



Roche Diagnostics A/S
Flaskehalsen 17, 4th Floor
1799 Copenhagen V Denmark

MC-DK-02117

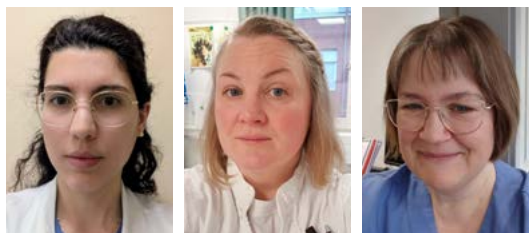


Preanalytisk stabilitet av plasma-renin: Ingen påvisad kryoaktivering vid -20 eller -80 °C

Olga Tagkalou, Martina Alriksson, Jenny Erlandsson, Ingela Nilsson, Kim Norell, Anders Isaksson, Ivar Tjernberg

Klinisk kemi och transfusionsmedicin Kalmar

olga.tagkalou@regionkalmar.se



Introduktion

Korrekt mätning av reninaktivitet är avgörande för diagnos och behandling av tillstånd som primär aldosteronism (PA) och njurartärstenos. Cirka 5–13% av all hypertoni anses bero på höga koncentrationer av aldosteron orsakade av PA, där den vanligaste orsaken är bilateral binjurebarkshyperplasi. Kardinalfyndet vid PA är lågt renin med normalt eller förhöjt aldosteron (1,2).

Renin bildas i njurens juxtaglomerulära celler i form av ett inaktivt enzym, prorenin. Aktivering till renin i de juxtaglomerulära cellerna och frisättning sker som svar på minskat perfusionstryck i glomeruli, minskat natriumflöde i distala tubuli samt vid ökad sympatikusstimulering via beta-receptorer. Prorenins insöndring sker utan relation till ovan nämnda stimuli och dess koncentration är 10–100 gånger högre än renin (1,2).

Renin bildas i njurens juxtaglomerulära celler i form av ett inaktivt enzym, prorenin. Aktivering till renin i de juxtaglomerulära cellerna och frisättning sker som svar på minskat perfusionstryck i glomeruli, minskat natriumflöde i distala tubuli samt vid ökad sympatikusstimulering via beta-receptorer. Prorenins insöndring sker utan relation till ovan nämnda stimuli och dess koncentration är 10–100 gånger högre än renin (1,2).

Kryoaktivering av prorenin har observerats när helblod eller plasma förvarats i kylskåpstemperatur (-5 till $+4$ °C) (3–6). Detta har tidigare lett till laboratoriekonsensus om att prover för reninanalys förvaras vid ≤ -20 °C (7). Nypublicerade studier har dock rapporterat att kryoaktivering av prorenin kan ske även vid förvaring i -20 °C. Detta fenomen kan potentiellt leda till felaktiga mätningar av reninkoncentration i kliniska prover (8,9).

Konsekvenser av kryoaktivering kan ha betydande effekter på diagnos och behandling av tillstånd som PA. En falskt låg aldosteron-renin-kvot (ARR) kan uppstå som resultat av ökad reninkoncentration på grund av kryoaktivering. Detta kan resultera i att patienter med PA missas vid screening. Felaktiga reninmätningar kan även potentiellt leda till suboptimal behandling av patienter med PA. Dessutom kan inkonsekvent provhantering orsaka varierande resultat över tid vilket skulle kunna leda till onödiga uppföljningstester för patienter utan PA. Detta belyser behovet av att noggrant undersöka reninets stabilitet vid olika förvaringstemperaturer för att optimera provhanteringen och därmed säkerställa pålitliga reninresultat.

Vår normala provtagningsrekommendation för renin i rutinverksamheten vid Klinisk kemi och transfusionsmedicin i Region Kalmar län är följande: Provet tas på morgonen, efter en kort vila (15–30 minuter), i ett 7 ml EDTA-rör. Det bör sedan centrifugeras senast två timmar efter provtagningen, vid 2000 g i tio minuter i rumstemperatur. Provtagningsstid och patientens position (sittande, stående eller liggande) noteras eftersom olika referensintervall gäller. Plasma pipetteras av, med minst en centimeter kvar till blodkropparna, och alikvoterar i två rör (2 mL Sarstedts mikrorör). Plasma fryses in i -20 °C inom

tre timmar från provtagningen och förvaras fryst på laboratoriet i väntan på analys. Frysta prover tinas på rullvagg i rumstemperatur, och analyseras snarast efter centrifugering i rumstemperatur. Prov får under inga omständigheter utsättas för kyla (2–8°C), vare sig som blodprov eller plasma. Vi rekommenderar att eftersträva normokalemi i samband med provtagning och att sätta ut diuretika helst två veckor före provtagningen eftersom en ökad aldosteronproduktion sker fysiologiskt som svar på den minskade plasmavolymen som uppstår vid diuretikabehandling (10).

Syfte

Att utvärdera effekten på reninkoncentration vid nedfrysning av human plasma vid –20°C och –80°C jämfört med direkt analys i rumstemperatur (baslinjeprover).

Material och metod

Fyrtio avidentifierade 5 ml EDTA-rör samlades från blodgivare i Kalmar under rutinmässig morgonblodgivning för att säkerställa att all provtagning och transport skett i rumstemperatur. Efter analys av bestämda rutinparametrar från blodcentralen centrifugerades proverna (2000 g i 10 min) i rumstemperatur inom två timmar från provtagningen.

Omedelbart efter centrifugering pipetterades plasman av, med minst en centimeter kvar till blodkropparna och alikvoterades i totalt tre rör (2 mL Sarstedts mikrorör). En alikvot analyserades omgående (<3 timmar) som baslinjeprover, medan de två andra frystes in stående i provrörställ vid –20°C respektive –80°C (Figur1). Plasman frystes in inom tre timmar från provtagningen. Fjorton dagar efter provtagningen tinades alikvoterna på rullvagg i rumstemperatur i

ca 30 min för att uppnå rumstemperatur och centrifugerades därefter före analys.

Alla analyser utfördes på Liaison XL (Diasorin) med samma reagens- och kalibratorlot för att undvika lot-till-lot variation (10). Frysförvaringsenheterna som användes var Kirsch FROSTER LABO 530 PRO-ACTIVE och FORMA 900 SERIES Modell 994 för förvaring vid –20°C respektive –80°C. Temperaturstabiliteten monitorerades för samtliga frysförvaringsenheter med temperaturövervakningssystemet Boomerang, där mätningarna sker var 10:e minut.

Statistik

Icke-parametriska metoder användes för statistisk jämförelse mellan baslinjekoncentration och koncentrationer efter förvaring i –20°C respektive –80°C samt för jämförelse mellan de två sistnämnda då skillnader mellan de olika förvaringstemperaturer inte visade normalfördelning (p-värde för Shapiro-Wilk <0,05). Jämförelser och statistisk signifikans mellan parade prover testades med Wilcoxon's teckenrangtest (Wilcoxon signed rank test). Ett p-värde <0,05 betraktades som statistiskt signifikant.

Resultat

Resultat för medianvärden och percentiler för baslinjeprover, prover förvarade i –20°C och prover förvarade i –80°C samt för procentuella skillnader från baslinje i –20°C resp. –80°C visas i tabell 1.

Wilcoxon's teckenrangtest användes för att jämföra reninnivåer mellan olika förvaringsmetoder (tabell 2).

Dessa resultat indikerar att både förvaring vid –20°C och –80°C ledde till statistiskt signifikanta sänkningar i reninnivåer jämfört med baslinjen, med en något större sänkning vid –80°C.



Figur 1 Preanalytisk omhändertagande av proverna.

Tabell 1: Reninkoncentration (mIE/L) för baslinjepröver, prover förvarade i -20°C och prover förvarade i -80°C samt procentuella koncentrationsskillnader från baslinjepröver i -20°C resp. -80°C .

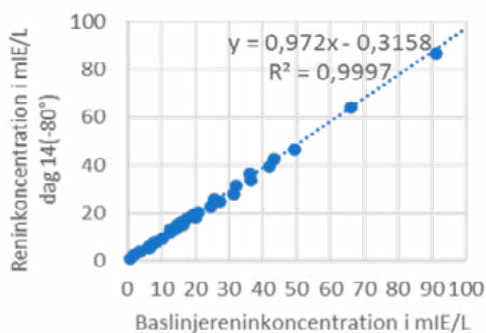
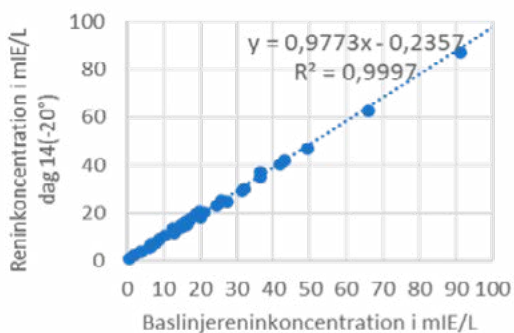
	Baslinje	Dag14 (-20°C)	Dag14 (-80°C)	% skillnad från baslinje vid -20°C	% skillnad från baslinje vid -80°C
Minimum	0,7	0,9	0,8	-13,9*	-18,0*
Maximum	345,6	338,5	336,3	35,5**	15,6**
25th percentile	10,3	10,4	9,1	-6,3	-7,4
Median	16,2	15,2	15,0	-2,9	-3,5
75th percentile	27,5	25,2	25,5	2,4	-0,9

*Största koncentrationsminskning i %

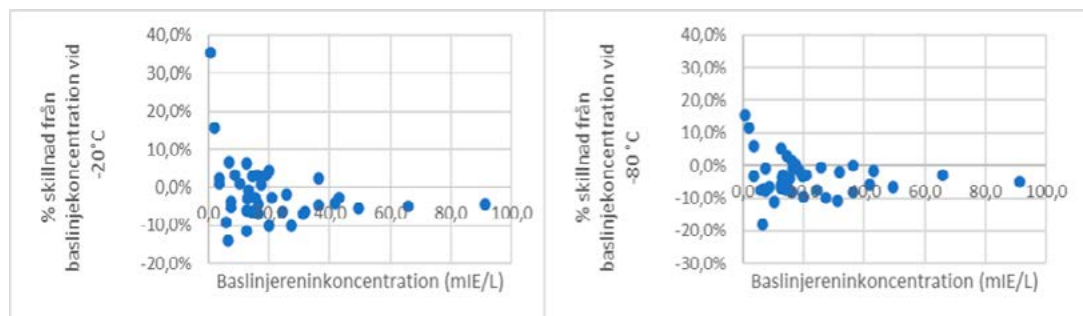
**Största koncentrationsökning i %

Tabell 2: Wilcoxon's teckenrangtest: För alla tester specificerar den alternativa hypotesen att Mått 1 är större än Mått 2. Till exempel är baslinjekoncentration större än koncentration dag 14 (-20°C).

Mått 1	Mått 2	W	Z	P
Baslinjekoncentration	Dag 14 (-20°C)	697,0	3,453	<0,001
Baslinjekoncentration	Dag 14 (-80°C)	791,0	4,671	<0,001
Dag 14 (-20°C)	Dag 14 (-80°C)	612,0	2,352	0,010



Figur 2: Korrelation mellan baslinjereninkoncentration och reninkoncentration efter förvaring vid -20°C (vänster) respektive -80°C (höger).



Figur 3: Procentuella skillnader från baslinjekoncentration efter förvaring vid -20°C (vänster) respektive -80°C (höger).

Diskussion

Denna studie undersökte effekten av olika förvarings-temperaturer på uppmätt reninkoncentration i blodprover från friska blodgivare över en 14-dagarsperiod. I motsats till tidigare rapporter om trolig kryoaktivering av prorenin och ökning av reninkoncentrationen vid -20°C , observerade vi en liten men signifikant minskning av reninkoncentrationen vid både -20°C och -80°C jämfört med baslinjekoncentrationen. Våra resultat visar en median koncentrationsminskning på 2,9 % vid -20°C och 3,5% vid -80°C jämfört med baslinje. Denna minskning står i stark kontrast till den dramatiska ökningen (upp till över 300%, IQR: 4,0–119,8%, median 21,3%) som rapporterats på prover förvarade vid -20°C i tidigare studier (8,9). Trots att skillnaderna är statistiskt signifikanta, är de kliniska implikationerna av dessa förändringar sannolikt begränsade. Metodtillverkaren anger en total analytisk imprecision (CV) på 13% vid reninnivån 5,8 mIE/L, samt 8,1%, 8,5% och 8,7% vid reninnivåerna 15,8 mIE/L, 21,7 mIE/L respektive 42,1 mIE/L (10). En minskning på 3–7% i reninnivåer ligger inom den normala analytiska variationen för de flesta reninanalyser och skulle troligen inte påverka kliniska beslut i någon större utsträckning. Intressant nog observerade vi en något större minskning vid -80°C jämfört med -20°C , vilket ytterligare skiljer sig från tidigare studiers fynd. Detta understryker komplexiteten i reninets stabilitet vid olika förvaringstemperaturer och behovet av standardiserade protokoll för provhantering.

Det är viktigt att notera att denna studie genomfördes internt på laboratoriet med syftet att förbättra provhanteringen för reninanalys. De normala provtagningsrekommendationerna såsom kort vila före provtagning, normokalemi, eventuell utsättning av diuretika två veckor innan provtagningen samt registrering av patientens kroppsställning följdes inte. Dessutom mättes inte aldosteronkoncentrationer, vilket begränsade möjligheten att dra slutsatser om påverkan på ARR efter förvaring av proverna vid olika temperaturer. Dessa begränsningar i studiedesignen betonar vikten av ytterligare forskning under mer kontrollerade förhållanden för att fullt ut förstå reninets stabilitet vid olika förvaringstemperaturer och dess potentiella påverkan på kliniska beslut.

Slutsats

Denna studie visade att förvaringstemperatur påverkade reninkoncentrationen i humana plasmaprover, men på ett annat sätt än tidigare rapporterats. Både förvaring vid -20°C och -80°C resulterade i en liten men statistiskt sig-

nifikant minskning av reninnivåer över 14 dagar, i motsats till den tidigare rapporterade ökningen av reninkoncentration vid förvaring i -20°C . Trots att dessa förändringar var statistiskt signifikanta, är deras kliniska relevans sannolikt begränsad eller försumbar för de flesta prover.

References

1. Theodorsson E, Berggren Söderlund M, redaktörer. Laurells Klinisk kemi i praktisk medicin. 10 uppl. Lund: Studentlitteratur; 2018.
2. Werner S. Endokrinologi. 3 uppl. Stockholm: Liber; 2015.
3. Osmond DH, Cooper RM. Cryoactivation and tryptic activation of blood 'prorenin' in normal man and animals. *Can J Physiol Pharmacol*. 1978;56(5):792–805. doi:10.1139/y78-125
4. Sealey JE, Moon C, Laragh JH, et al. Plasma prorenin: cryoactivation and relationship to renin substrate in normal subjects. *Am J Med*. 1976;61(5):731–738.
5. Pitarresi TM, Rubattu S, Heinrikson R, et al. Reversible cryoactivation of recombinant human prorenin. *J Biol Chem*. 1992;267(17):11753–11759.
6. Tsai TJ, Wu MS, Wu KD, et al. A plasma factor participates in the cryoactivation of plasma inactive renin. *J Formos Med Assoc*. 1991;90(10):921–926.
7. Rutledge AC, Johnston A, Bailey D, et al. Survey of renin and aldosterone testing practices by Ontario laboratories - Providing insight into best practices. *Pract Lab Med*. 2021;25:e00229.
8. Özcan Ö, Hillebrand JJ, den Elzen W, et al. The Clinical Impact of Sample Storage at -20°C on Renin Reference Intervals and Aldosterone–Renin Ratio Calculations. *J Clin Endocrinol Metab*. 2024;109(6):e1472–e1475.
9. Bonnitche P, Rigdwell M, Ward P, et al. Standard -20°C freezer storage protocols may cause substantial plasma renin cryoactivation. *Clin Chem Lab Med*. 2023;61(8):1428–1435.
10. Klinisk kemi och transfusionsmedicin, Region Kalmar län. Provtagningsanvisning för P-Renin. [Hämtad 2025-04-07]. <https://provtag.regionkalmar.se/newResult.aspx?id=315>
11. DiaSorin. Metodblad Liaison Direct Renin, SV-200/007–906. 12-2022-07.

The problem of interference in cerebrospinal fluid absorbance curve analysis

Jan Miller

Hallands Sjukhus Halmstad, Klinisk kemi

jan.miller@regionhalland.se



The UK guidelines for cerebrospinal fluid (CSF) analysis are useful but not entirely problem free. This article details the rarely discussed issue of CSF absorbance curve interference and how it might best be dealt with.

Analysis of CSF for the investigation of suspected subarachnoid haemorrhage (SAH) normally concerns itself with three pigments, bilirubin, oxyhaemoglobin (OHB) and, less commonly, methaemoglobin. A CSF sample is scanned with a spectrophotometer which generates a curve or graph depicting absorbance on the Y axis and wavelength on the X axis. This curve is subsequently examined for the presence of certain peaks, bilirubin at 455nm and OHB at around 415nm, and, in the vast majority of cases, a straightforward conclusion about the presence or absence of these pigments can be reached and a judgement of the likelihood of SAH can be made. The interpretation of spectra with peaks in regions that do not correspond to any of these three pigments is, however, not straightforward. The author has encountered, investigated, and proposed a means of dealing with such troublesome curves in previously published research (2,3), what follows is a summary. To put the findings of this article into context, figures 1 and 2 are provided as examples of what a normal CSF absorbance curve and a curve positive for bilirubin and oxyhaemoglobin looks like in the absence of any interfering substance. The revised national UK guidelines (1) are commonly used and will be referred to in this article in the context of absorbance curve interpretation.

Tetracycline interference: typical case presentation

The most common interference the author has encountered is the problem of the peak at 370nm (see Figure 3). At first glance this curve may appear to be positive for OHB, upon closer inspection it becomes apparent that what appears to be an OHB peak is in fact an unknown peak located at around 370nm. Also, this curve cannot be interpreted according to the UK interpretation guidelines as an artificial baseline cannot be drawn. This is because a tangent cannot be drawn between 350 – 400nm and 430 – 530 nm to the curve (see Miller 2019 for a full explanation). This patient was being treated with tetracycline at the time the CSF sample was obtained. Tetracycline is known to absorb light at 370nm and the CSF concentration required to produce the pattern seen in the absorbance curve occurs within the normal therapeutic dose. An identical effect is observed with doxycycline. Through the experimental addition of doxycycline/tetracycline to CSF samples at therapeutic concentrations the author has investigated the effects on the absorbance curve and found a decrease in both the net oxyhaemoglobin absorbance (NOA) and the net bilirubin absorbance (NBA); the latter is of particular interest as it is possible to convert a curve that would normally be deemed supportive of SAH diagnosis into a curve that would be deemed unsupportive of SAH diagnosis.

Tetracycline interference: interpretation recommendations

After confirming that the patient had been taking doxycycline/tetracycline at the time of lumbar puncture and checking with the requestor that investigation for the presence of SAH truly is indicated (in the author's experience this is often not the case as doxy-

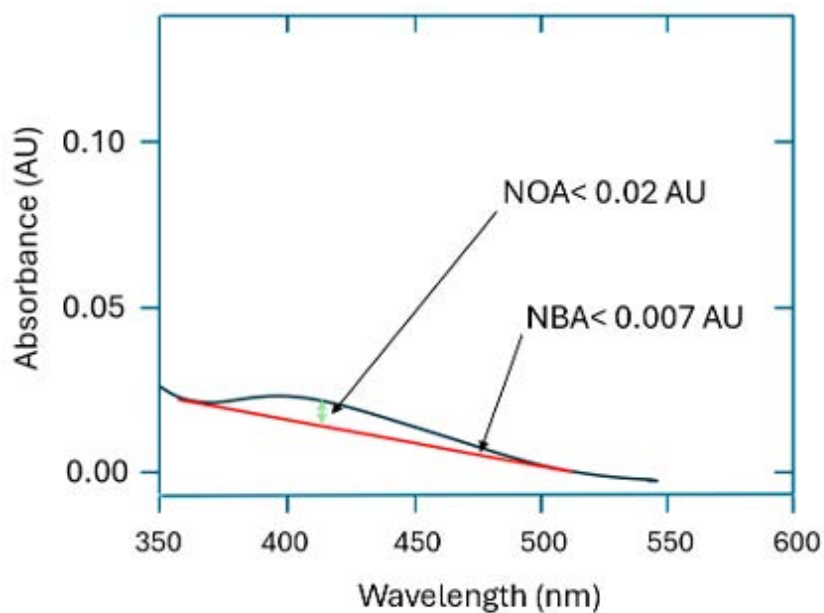


Figure 1. This is an example of an oxyhaemoglobin and bilirubin negative CSF absorbance curve. The artificial baseline is drawn in red, the NOA is measured at 415nm, the NBA is measured at 476nm.

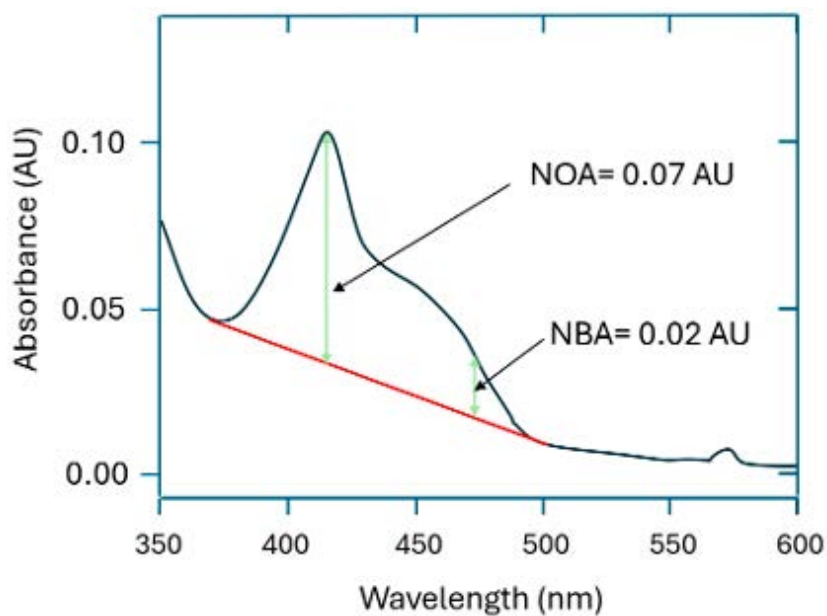
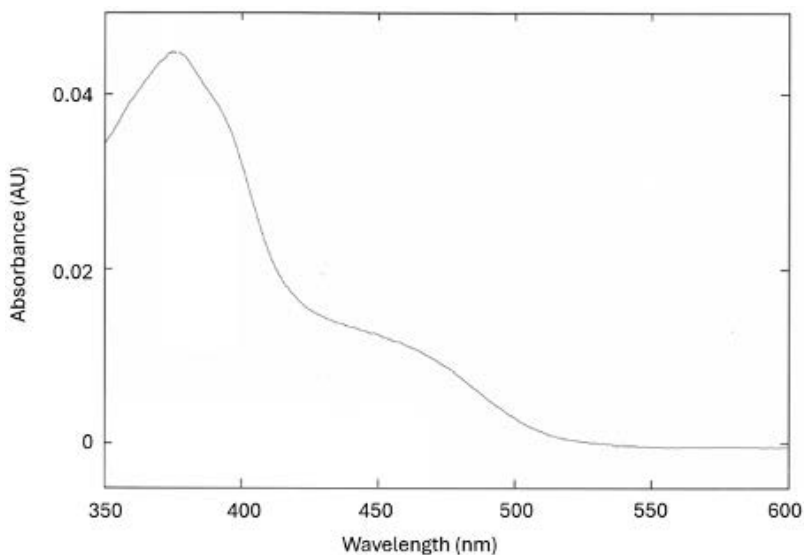


Figure 2. This is an example of an oxyhaemoglobin and bilirubin positive CSF absorbance curve. The artificial baseline is drawn in red, the NOA is measured at 415nm, the NBA is measured at 476nm.



Figur 3: This is an example of a CSF absorbance curve affected by tetracycline interference (based on an image from Miller J *Ann Clin Biochem.* 2021 Nov;58(6):572-578, used with permission)

cycline is used in the treatment of borrelia, which, rather than SAH, is the diagnosis of interest) the curve should be inspected for a typical bilirubin peak at 455nm. The sample should be visually inspected for xanthochromia, the yellow discoloration associated with the presence of bilirubin. In the above case, there is perhaps a slight bilirubin peak, but it appears to be less than that required to give a positive interpretation as described in the UK guidelines. In this case, the sample was clear and colourless on visual inspection. The final interpretation for this case is: negative for bilirubin and not supportive of SAH.

Metronidazole interference: typical case presentation

This type of interference is caused by the 340 nm maximal absorbance peak of metronidazole (see Figure 4).

After a steep drop between 350 and 400nm the curve appears to flatten out, almost reaching zero absorbance at 600nm. The curve appears negative for all relevant diagnostic pigments. The danger lies in the scale on the Y – axis, in the above example the curve terminates at around 0.5 AU, much greater

than the maximal absorbance on a typical CSF curve, which means that despite its flat appearance, bilirubin could still be present. The UK guidelines cannot be used on this curve. The effect of metronidazole is due to its relatively high therapeutic concentration- the estimated concentration of metronidazole in the above example is 25 µg/mL, fifty to one hundred times as high as comparable cases of doxycycline based interference. Through the experimental addition of metronidazole to CSF samples at therapeutic concentrations the author has investigated the effects on the absorbance curve and found a decrease in the NOA and, to a far lesser extent, the NBA.

Metronidazole interference: interpretation recommendations

After ascertaining that the patient is receiving metronidazole treatment an attempt to use the UK guidelines should be made. In the author's experience some metronidazole affected curves are interpretable with this method. Otherwise, the curve should be examined for a bilirubin peak and the sample should be visually examined for the presence of xanthochromia. In this case,

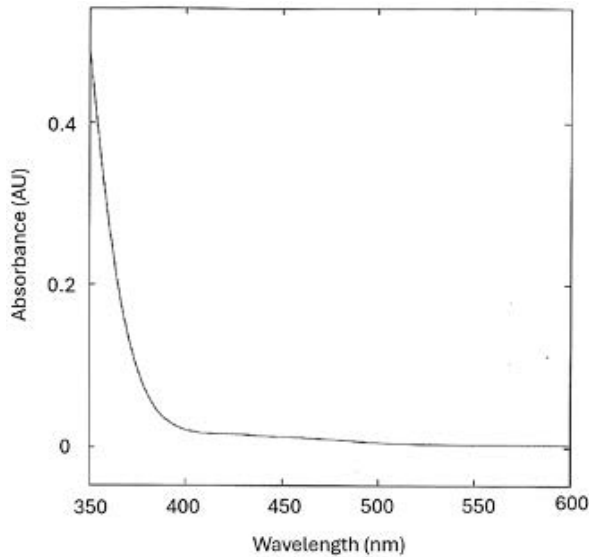


Figure 4. This is an example of a CSF absorbance curve affected by metronidazole interference (based on an image from Miller J *Ann Clin Biochem* 2021;58:572-578, used with permission)

there is almost certainly no bilirubin peak, however, there is a slight upward deviation in this region which when combined with the curve's high absorbance makes it difficult to be certain, therefore, in this case, a clear and colourless sample appearance gives a useful confirmation. The final interpretation for this case is: negative for bilirubin and not supportive of SAH.

General Comments

After inspecting many curves for the presence of interference, the author has come to the conclusion that it is difficult, perhaps impossible, to be certain that interference has not occurred in any given case; the tetracycline effect may be subtle for example, only causing an elevation of the trough normally seen at 370nm rather than an actual peak, and it is for this reason that the author recommends visual inspection of CSF samples in every case. Visual inspection also provides a quick and easy way to double check absorbance curve interpretations.

The author has also encountered absorbance curves that appear to be affected by interference for which no interfering substance has been found. An absorbance

peak between 475 and 500nm is a typical example of an unexplained and uninterpretable curve. The only advice that I can offer in these cases, in addition to the above advice, is to repeat the analysis and, if possible, also using other samples collected at the same time. I have found that some interference patterns vanish and can be deemed artefactual.

References

1. Cruickshank A, Auld P, Beetham R, et al. Revised national guidelines for analysis of cerebrospinal fluid for bilirubin in suspected subarachnoid haemorrhage. *Ann Clin Biochem* 2008;45:238–244.
2. Miller J. Uninterpretable cerebrospinal fluid absorbance scan caused by doxycycline therapy. *Ann Clin Biochem* 2019;56:619–622.
3. Miller J. Uninterpretable cerebrospinal fluid absorbance scans caused by antibiotic therapy. *Ann Clin Biochem* 2021;58:572-578.

PhD-avhandling: Att hitta stroke med ett blodprov

Karl Sjölin

Neurolog och forskare vid Akademiska sjukhuset och Institutionen för medicinska vetenskaper, Uppsala Universitet, Uppsala, Sverige

karl.sjolin@uu.se



Stroke är vanligt

Stroke är en vanlig orsak till död och handikapp, och uppskattningsvis en av fyra vuxna kommer att drabbas av stroke under sin livstid (1). Behandlingen av stroke har förbättrats avsevärt genom åren, bland annat genom införandet av dedikerade strokenheter, reperfusionbehandling (trombolys och trombektomi) och sekundärprofylaktiska behandlingar.

Stroke är i hög grad en klinisk diagnos, där plötsliga neurologiska bortfall i kombination med en typisk sjukhistoria utgör hörnstenarna. För att avgöra om orsaken är propp eller blödning krävs i dagsläget neuroradiologiska metoder, antingen skiktröntgen eller magnetkameraundersökning av hjärnan. I akutskedet är skiktröntgen den vanligaste modaliteten, eftersom den är både billigare, snabbare och har färre kontraindikationer än magnetkameraundersökning. En begränsning är att skiktröntgen har låg känslighet för propporsakad (ischemisk) stroke under de första timmarna efter insjuknandet och undersökningen kan då se helt normal ut trots ganska omfattande hjärnskador. Magnetkamera kan å andra sidan visa ischemiska förändringar tidigt i förloppet, men det innebär inte att den uppnår 100% sensitivitet och fångar alla patologiska förändringar (2).

Molekylära biomarkörer vid stroke

Till skillnad från många andra tillstånd saknas det molekylära biomarkörer för att specifikt understödja handläggningen vid misstänkt stroke. En sådan skulle potentiellt kunna bistå vid diagnostik, utredning av strokeetiologi, behandlingsbeslut, prognos och för att upptäcka kliniskt tysta hjärninfarkter. Det handlar om att kunna svara på frågorna: Har patienten en stroke eller inte? Beror den på en propp

eller en blödning? Är orsaken kardiell emboli eller småkärlssjuka lokaliserad till hjärnan? Finns det någon räddningsbar hjärnvävnad kvar? etc. De senaste decennierna har åtskilliga protein, metaboliter och nukleinsyror utvärderats utan att något av dem hittills uppvisat tillräcklig prestanda för att kunna användas i klinisk praxis (3). Kraven för klinisk användbarhet är emellertid högt ställda: En förutsättning är att biomarkören kan analyseras i blod, eftersom ryggmärgsvätskeprov sällan utförs vid stroke. I akuta sammanhang bör svar inkomma inom 15 minuter och vid beslut inför reperfusionbehandling snabbare än så. Ultimat bör analysen kunna ske via en point-of-care plattform för att möjliggöra analys redan i ambulansen.

Upplägg

I ett antal studier har vi undersökt hur neurospecifika protein kan användas vid stroke och strokerelaterad sjukdom (4). Proteinerna glial fibrillary acidic protein (GFAP), myelin basic protein (MBP), neurofilament light (NFL), tau och ubiquitin carboxy-terminal hydrolase L1 (UCHL1) utgör alla viktiga beståndsdelar i hjärnans olika celler (Figur 1). I samband med skador då hjärnans celler går sönder, når en mycket liten andel av dessa proteiner till blodet. Historiskt har nivåerna varit för låga för att tillförlitligt kunna analysera dem i blod, men teknologiska framsteg har medfört att det numera är möjligt. I denna avhandling används Single Molecule Array (Simoa), som är en mycket högsensitiv digital ELISA, för de blodbaserade analyserna (5).

Kartläggning i hjärnvävnad

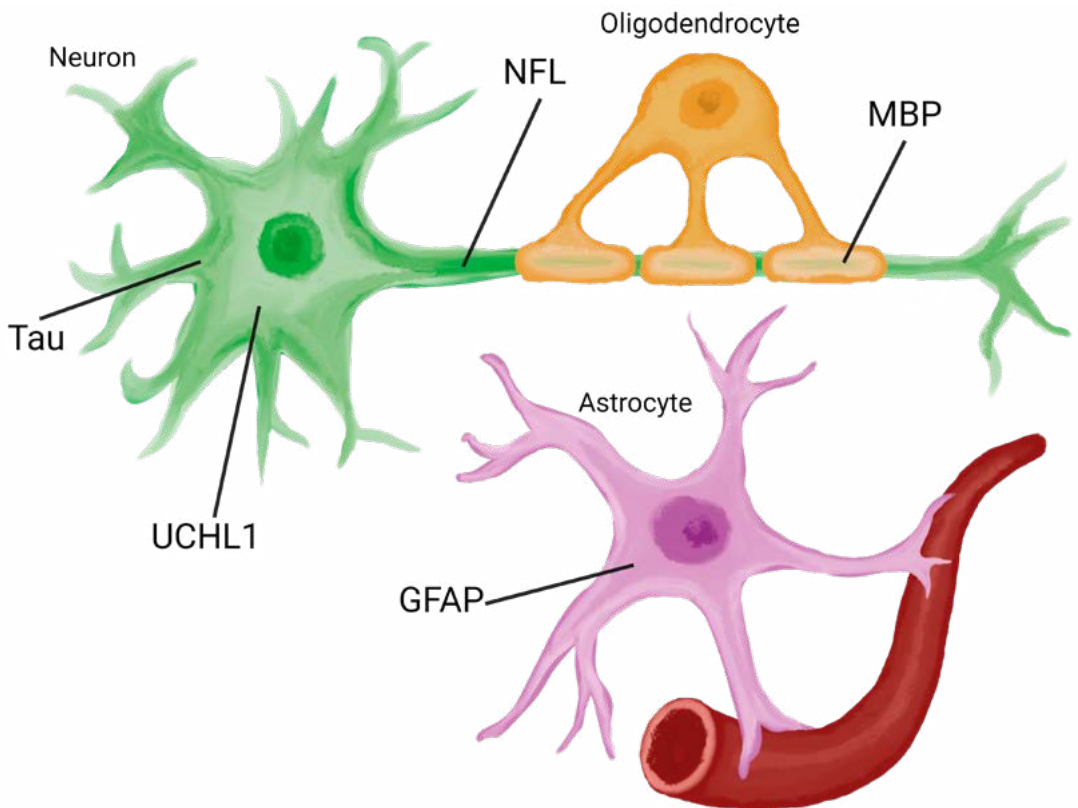
I den första studien kartlade vi hur dessa proteiner är fördelade i mänsklig hjärna, och i vilken koncentration (6). För detta så analyserade vi hjärnvävnad från nyligen avlidna, inom ramen för ett donationspro-

gram vid Rättsmedicinalverket i Stockholm. Hjärnvävnaden hade samlats in på ett systematiskt sätt från sjuttion förutbestämda områden. Vår hypotes var att om det är stora skillnader i vävnadskoncentration mellan olika hjärnområden så finns förutsättningar för att nivåerna i blod efter en stroke beror på både *lokalisering* och *storlek* på hjärnskadan. Vi fann att det finns stora skillnader i vävnadskoncentrationen av de studerade ämnena (Figur 2). Mest påfallande var att MBP hade tio gånger högre koncentration i vit substans jämfört med grå substans, och GFAP tjugo gånger högre koncentration i medulla oblongata och cervikala ryggmärgen än i hjärnans cortex.

Dynamik i plasma efter stroke

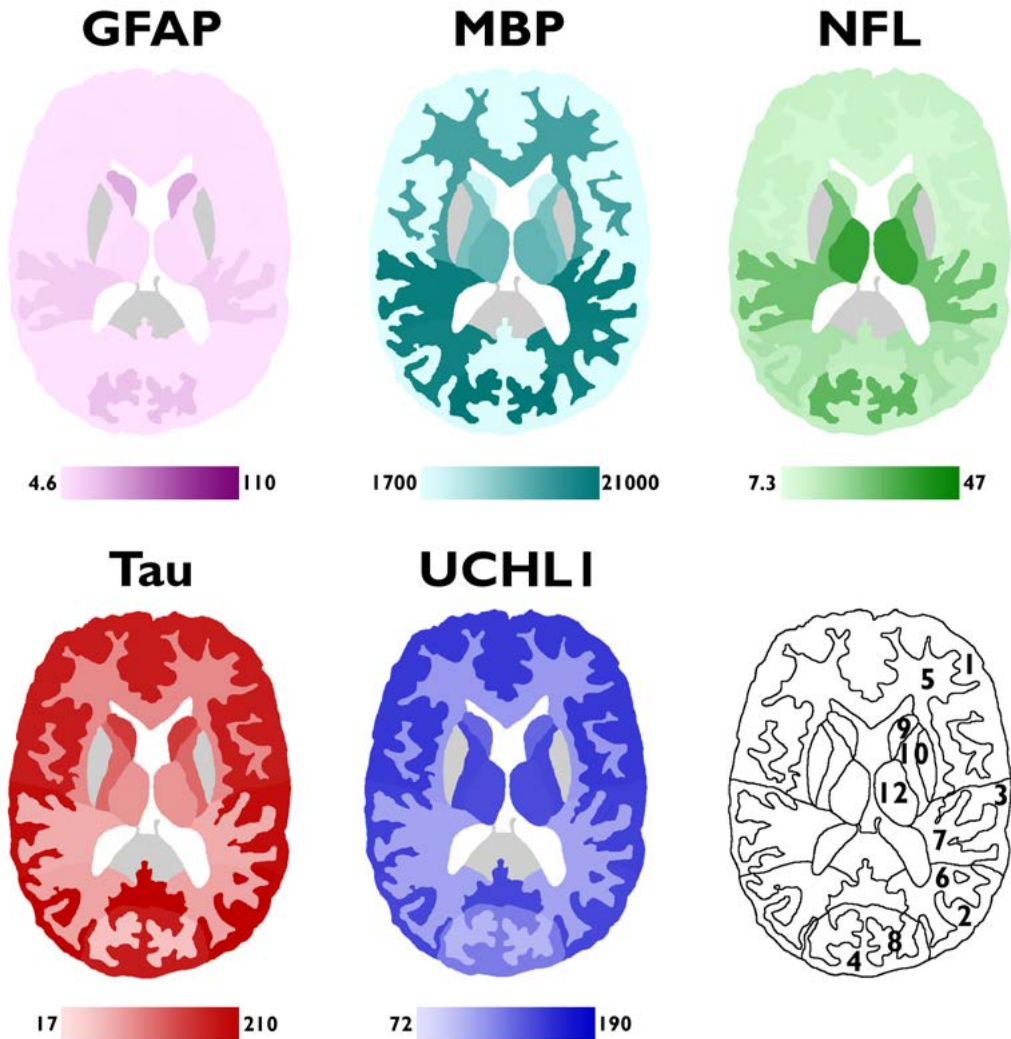
I en uppföljande studie undersökte vi hur plasmanivåerna av de studerade biomarkörerna förändrades i tid efter en stroke. Genom att analysera dagliga blodprover under den första veckan hos patienter som drabbats av akut ischemisk stroke kunde vi identifiera tidpunkten då nivåerna var som högst och när korrelationen till infarktstorlek var som starkast. Det visade sig att GFAP ökar fort efter en stroke och når sin topp vid dag tre, medan NFL ökar gradvis med en topp bortanför första veckan. Korrelationen till infarktstorlek var stark för GFAP under hela första veckan, medan för NFL ökade den

Figur 1



Neuron, astrocyt, oligodendrocyt och de huvudsakliga lokalisationerna för GFAP, MBP, NFL, tau och UCHL1.

Figur 2



Axial sektion av CNS. Stapeln under varje sektion visar färggradienten som används mellan minimala och maximala värden för varje protein i µg/g hjärnvävnad. Mörkare färger representerar högre värden. Grå områden representerar anatomiska delar av hjärnan som inte ingick i denna studie. 1 = frontala cortex, 2 = parietala cortex, 3 = temporala cortex, 4 = occipitala cortex, 5 = frontala vita substansen, 6 = parietala vita substansen, 7 = temporala vita substansen, 8 = occipitala vita substansen, 9 = nucleus caudatus, 10 = capsula interna, 12 = thalamus. Bild och bildtext anpassad från Sjölin et al., *Molecular Brain* (2022), används under CC BY 4.0.

fram till dag fem varefter den var stabil. NFL korrelerade dessutom fortfarande med akut infarktstorlek upp till tre månader efter strokeinsjuknandet. Tau och UCHL1 ökad något fram till dag tre varefter en platå nåddes, men den interindividuella variationen mellan olika mätpunkter var stor. Vi kunde tyvärr inte dra några statistiskt säkra slutsatser kring infarktlokalisering och nivåerna av respektive protein, vilken kan bero på att antalet patienter i studien var för litet (n=38). Av de undersökta proteinerna så förefaller alltså GFAP ge mest information i akuteskedet, medan NFL kan återspegla infarktvolym upp till tre månader efter insjuknandet.

Neurofilament vid hjärtsjukdomar

Mot bakgrund av att NFL verkar kunna reflektera hjärninfarkter lång tid efter insjuknandet, intresserade vi oss för NFL-nivåer i plasma hos patienter som genomgått ett hjärtgrepp med hög förekomst av tysta (icke symtomgivande) hjärninfarkter (7). Hjärtgreppet kallas för TAVI (transcatheter aortic valve implantation) och innebär att en aortaklaffsprotes implanteras i hjärtat med kateterburen teknik via ljumsken. Cirka 70-80 procent av de som genomgår TAVI drabbas av tysta, ofta små, hjärninfarkter i samband med ingreppet medan endast en liten andel drabbas av stroke (8). Genom att mäta NFL-nivåerna före och sex veckor efter TAVI hos patienter som genomgick ingreppet kunde vi se att nivåerna ökade med i genomsnitt 18 pg/ml. Med utgångspunkt från våra tidigare resultat så motsvarar denna ökning cirka 1 cm³ infarcerad hjärnvävnad, vilket också är den genomsnittliga storleken på tysta hjärninfarkter vid TAVI rapporterad från andra studier (8).

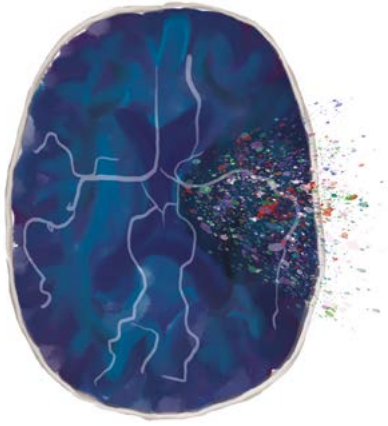
Vi gick sedan vidare och analyserade NFL i serum hos patienter med förmaksflimmer (9). Förmaksflimmer är en vanlig hjärtrytmrubbning hos vuxna och är kopplat till en ökad förekomst av både stroke och tysta hjärninfarkter. Det visade sig att patienter med förmaksflimmer i genomsnitt har tio till femton procent högre nivåer av NFL jämfört med matchade kontroller utan förmaksflimmer. Allra högst nivåer hade de individer med förmaksflimmerdiagnos där hjärtat gick i förmaksflimmerrytm när blodprovet togs. Fyndet föranledde en uppföljande studie med flera tusen patienter med förmaksflimmer för att undersöka om nivån av NFL är en indikator på risken att drabbas av framtida stroke. Hypotesen var att högre nivåer

av NFL återspeglar en mer aktiv hjärt-kärlsjukdom med större negativ påverkan på hjärnvävnaden och därigenom också en högre risk att drabbas av stroke. I linje med hypotesen visade resultaten att NFL är en mycket stark riskmarkör för stroke hos patienter med förmaksflimmer, i paritet med de starkaste kliniska riskfaktorerna ålder och tidigare stroke (10).

Diskussion

Sammanfattningsvis har vi visat att det finns betydande skillnader i de studerade biomarkörernas vävnadskoncentration mellan olika hjärnområden, och därigenom förutsättningar för att blodnivåerna av dessa proteiner efter en stroke inte bara beror på hjärninfarktens storlek, utan också på dess lokalisering. Nivåerna av GFAP ökar hastigt efter en stroke, vilket talar för användbarhet i akuta sammanhang. NFL däremot ökar långsammare och når toppen någon gång efter första veckan från symtomdebut och förefaller vara användbart för att uppskatta ”tyst” cerebrovaskulär sjukdom som man inte vet exakt när den inträffade. Därtill har vi i uppföljande studier kunnat påvisa värdet av NFL som riskmarkör för framtida klinisk stroke hos patienter med förmaksflimmer (10). Analys av total tau och UCHL1 verkar ha ett begränsat värde i samband med akut stroke. Däremot har nyliga studier av en hjärnspecifik isoform av tau, brain derived tau, visat lovande resultat i samband med akut stroke (11).

NFL och GFAP frisätts till blodbanan vid en mängd olika tillstånd som drabbar centrala nervsystemet. De är specifika för nervsystemet men inte för skademekanismen, och alltså inte specifika för just stroke. Dock förefaller frisättningshastigheten till viss del påverkas av skademekanismen. Till exempel så ökar blodnivåerna av GFAP fortare vid neurotrauma och hemorragisk stroke än vid ischemisk stroke. Detta medför att ökningshastigheten kan användas för att differentiera mellan olika tillstånd, analogt med hur vi idag använder troponin vid misstänkt hjärtinfarkt. Även de absoluta nivåerna kan ge viss hänvisning om mekanism, då en hemorragisk stroke generellt ger upphov till högre nivåer än en ischemisk stroke, och betydligt högre nivåer än demenssjukdomar (12). Det är dock vanskligt att använda sig av absoluta nivåer eftersom det i dagsläget saknas standardiserade analysmetoder och nivåerna kan skilja sig markant mellan olika tillverkare, även om korrelationen sinsemellan är god.



Trots lovande resultat så återstår flera utmaningar innan dessa biomarkörer kan implementeras i klinisk praxis vid handläggning av cerebrovaskulär sjukdom. Vi behöver en ökad förståelse för deras normala omsättning och hur olika komorbiditeter påverkar dessa processer. Utöver standardisering och snabbare analysmetoder, så krävs validering i större kohorter, och integrering i strokeprotokoll där värdet av biomarkören tydligt visas. Neurospecifika molekyllära biomarkörer kan komma att bli ett viktigt komplement till neuroavbildning, och det är fullt möjligt att de för vissa frågeställningar kan vara mer precisa än både magnetkameraundersökning och datortomografi. Framtiden får dock utvisa om det är GFAP, NFL, brain derived-tau eller något annat ämne som i slutändan blir det som når fram till kliniskt bruk i strokesammanhang.

Faktaruta

- Drygt 20 000 individer insjuknar i stroke årligen i Sverige. I Danmark är motsvarande siffra 13 000 och i Norge 9 000.
- Blodbaserade biomarkörer saknas vid handläggningen av stroke.
- Proteinerna GFAP och NFL i blod återspeglar cerebrovaskulära skador med olika dynamik och har potential att bli kliniskt användbara vid stroke och strokerelaterad sjukdom.
- Karl Sjölin är strokeinriktad neurolog vid Akademiska sjukhuset i Uppsala och disputerade i oktober 2024 med avhandlingen ”Finding stroke with a blood test”.

References

1. Feigin VL, Nguyen G, Cercy K, et al. Global, Regional, and Country-Specific Lifetime Risks of Stroke, 1990 and 2016. *N Engl J Med*. 2018;379:2429-2437.
2. Goyal M, Ospel JM, Menon B, et al. Challenging the Ischemic Core Concept in Acute Ischemic Stroke Imaging. *Stroke*. 2020;51:3147-3155.
3. Montaner J, Ramiro L, Simats A, et al. Multilevel omics for the discovery of biomarkers and therapeutic targets for stroke. *Nat Rev Neurol*. 2020;16:247-264.
4. Sjölin K. Finding stroke with a blood test. Digital Comprehensive Summaries of Uppsala Dissertations from the Faculty of Medicine. 2024;75, Uppsala University, Neurology.
5. Rissin DM, Kan CW, Campbell TG, et al. Single-molecule enzyme-linked immunosorbent assay detects serum proteins at sub-femtomolar concentrations. *Nat Biotechnol*. 2010;28:595-599.
6. Sjölin K, Kultima K, Larsson A, et al. Distribution of five clinically important neuroglial proteins in the human brain. *Mol Brain*. 2022;15:52.
7. Sjölin K, Christersson C, James S, et al. Plasma Neurofilament Light Chain Is Elevated after Transcatheter Aortic Valve Implantation. *Cardiology*. 2023:1-6.
8. Woldendorp K, Indja B, Bannon PG, et al. Silent brain infarcts and early cognitive outcomes after transcatheter aortic valve implantation: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart Journal*. 2021;42:1004-1015.
9. Sjölin K, Aulin J, Wallentin L, et al. Serum Neurofilament Light Chain in Patients With Atrial Fibrillation. *J Am Heart Assoc*. 2022;11:e025910.
10. Aulin J, Sjölin K, Lindback J, et al. Neurofilament Light Chain and Risk of Stroke in Patients With Atrial Fibrillation. *Circulation*. 2024.
11. Gonzalez-Ortiz F, Holmegaard L, Andersson B, et al. Plasma brain-derived tau correlates with cerebral infarct volume. *J Intern Med*. 2024.
12. Sanchez E, Coughlan GT, Wilkinson T, et al. Association of Plasma Biomarkers With Longitudinal Atrophy and Microvascular Burden on MRI Across Neurodegenerative and Cerebrovascular Diseases. *Neurology*. 2025;104:e213438.

Summary of an evaluation organised by SKUP

Silje Bryn Ekehaug, on behalf of Scandinavian evaluation of laboratory equipment for point of care testing (SKUP),
silje.ekehaug@noklus.no.



iaX-2101

A system for optical reading of lateral flow assays manufactured by Assaya Ltd.

Background

The iaX-2101 system (figure 1) is a point-of-care (POC) instrument for optical reading of lateral flow assays (LFAs). The system is intended for professional use. The optical reader is produced by Assaya Ltd. and was launched into the Scandinavian market in 2022.

The system supports LFAs from various manufacturers. The sample material for measurement depends on the LFA test to be read. In this evaluation nasopharyngeal, oropharyngeal or nasal specimens were included using the ABCR Antigen Test for Flu, COVID-19 and RSV. The SKUP evaluation was carried out in Denmark during the winter of 2024 at the request of NordicDx AS in Norway.

The aim of the evaluation

The aim of the evaluation was to assess the agreement between the iaX-2101 system and visual interpretation of the ABCR Antigen Test. The evaluation was performed by biomedical laboratory scientists (BLSs) in a clinical microbiological laboratory. The intended users, represented by BLSs at one laboratory as well as health care professionals at two primary health care centers (PHCCs), assessed the user-friendliness of the system. as well as health care professionals at two primary health care centers (PHCCs), assessed the user-friendliness of the system.

Materials and methods

Fresh and frozen left-over samples were used for the evaluation. The results from the optical reading of the ABCR Antigen Test with iaX-2101 (iaX-2101/ABCR system) were compared to visual interpretation of the

same test by three BLSs independently of each other. If there was a discrepancy between the optical reading and the visual interpretation, or if there was a disagreement among the BLSs, the sample was analysed using the RT-PCR method, and the correct result was determined based on the PCR-method.

At the PHCCs, people 18 years or older, reporting symptoms of upper airway infection were asked if they were willing to participate in the evaluation by donating one extra sample. The health care professionals analysed at least 10 samples each on iaX-2101 before assessing the user-friendliness of the system. None of the test results from the PHCCs were included in the evaluation of the agreement.

Based on similar studies [1, 2, 3], as well as the sensitivity and specificity for the ABCR Ag Tests, SKUP chose to use the performance specification of $\geq 90\%$ agreement for this evaluation. The user-friendliness was assessed using a questionnaire covering three subareas with three given ratings: satisfactory, intermediate and unsatisfactory. The performance specification for the user-friendliness was an overall rating of “satisfactory”.

Results

210 samples were measured, of which 209 were included in the evaluation; of these 73 had a positive result for one or more of the targets and 136 had a negative result for all four targets determined by visual interpretation of the ABCR Ag Test. One result was excluded due to a technical error.

There was a discrepancy between the iaX-2101/ABCR system reading and the visual interpretation for seven of the samples and two samples showed a disagreement between the BLSs interpretations. This gives a total of nine samples that were compared to the RT-PCR method instead of visual interpretations.

All the samples with discrepancy were positive for one or more targets based on the result from RT-PCR. The overall agreement of iaX-2101 was 96 % when compared to the results from the visual interpretation/RT-PCR method (table 1). The agreement was lower for positive samples (89%) than for negative samples (100 %). The agreement stratified on target showed good agreement (>90 %) for all targets, except for samples positive for influenza A (87 %) (table 2).

The ease of operation of iaX-2101 was rated unsatisfactory, while the information in the user manual and ease of use of the iaX-2101 portal and training time was rated satisfactory. The overall rating of the

user-friendliness of iaX-2101 was assessed as unsatisfactory, due to unsatisfactory ratings on vital steps of the handling procedure, risk to patient safety and sources of errors.

Conclusion

The overall agreement between the iaX-2101 system and visual interpretation or RT-PCR was fulfilled when evaluated by BLSs in a clinical microbiology laboratory. The user-friendliness was not fulfilled when evaluated by the intended users.

The complete evaluation report and summaries published in Danish, Swedish and Norwegian are available at www.skup.org.



Figure 1. The iaX-2101 system.

Table 1. Agreement between the iaX-2101/ABCR system and the combination of visual interpretation and analysis on the RT-PCR method. Results achieved by intended users in a clinical microbiology laboratory. Overall agreement, positive and negative percent agreement.

	Number of results, n	Samples with agreement, n	Samples with discrepancy, n	Agreement, % (90% CI)
Overall	209	201	8	96 (93-98)
Positive	73	65	8	89 (81-94)
Negative	136	136	0	100 (99-100)

Table 2. Agreement between the iaX-2101/ABCR system and the combination of visual interpretation and analysis on the RT-PCR method stratified on target. Results achieved by intended users in a clinical microbiology laboratory.

	Number of results, n	Samples with agreement, n	Samples with discrepancy, n	Agreement, % (90% CI)
Influenza A, total	209	206	3	99 (96-100)
Positive	15	13	2	87 (66-96)
Negative	194	193	1	99 (98-100)
Influenza B, total	209	206	3	99 (96-100)
Positive	1	1	0	*
Negative	208	205	3	99 (96-100)
SARS-CoV-2, total	209	206	3	99 (96-100)
Positive	16	15	1	94 (75-100)
Negative	193	191	2	99 (97-100)
RSV, total	209	207	2	99 (97-100)
Positive	40	40	0	100 (95-100)
Negative	169	167	2	99 (96-100)

*Agreement not calculated due to low number of samples.

References

1. Park C, Ngo H, Lavitt LR, et al. The design and evaluation of a mobile system for rapid diagnostic test interpretation. Proceedings of the ACM on Interactive, Mobile, Wearable and Ubiquitous Technologies. 2021; 5 (1): 1-26.
2. Oyet C, Roh ME, Kiwanuka GN, et al. Evaluation of the Deki Reader™, an automated RDT reader and data management device, in a household survey setting in low malaria endemic southwestern Uganda. 2017: 1-6.
3. Ryu SW, Suh IB, Ryu S-M, et al. Comparison of three rapid influenza diagnostic tests with digital readout systems and one conventional rapid influenza diagnostic test. J Clin Lab Anal. 2018; 32 (2): e22234

Til manuskriptforfattere

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

Eksempler

Journal artikkel med inntil tre forfattere:

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

Journal artikkel med mer enn tre forfattere:

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

Abstrakt:

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

Bok kapitler:

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

PhD teser:

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

On-line publisert artikkel som ennå ikke er trykt:

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

Supplement:

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

Internett kilde:

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

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

Nordisk Forening for Klinisk Kemi (NFKK)

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

Det nåværende styret består av: Mads Nybo (Odense), Nikki Have Mitchell (København), Anna Linko-Parvinen (Turku), Eeva-Riitta Savolainen (Oulu), Ólöf Sigurdardóttir (Akureyri), Leifur Franzson (Reykjavík), Joakim Eikeland (Oslo), Inga Zelyvte (Jönköping), Morten Lindberg (Tønsberg). **Ordførende i NFKK:** Per Bjellerup (Västerås).

Redaktionen för Klinisk Biokemi i Norden

Hovedredaktør: Helle Borgstrøm Hager · Layout: kindly.dk · Tryk: Clausen Grafisk



Danmark

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



Norge

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



Sverige

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



Finland

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



NFKK

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



Finland

Sjukhuskemist Henrik Alfthan
Stormyrvägen 1 A 11
FIN-00320 Helsingfors
Telefon: +358 50 358 0101
henrik.alfthan@welho.com

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.



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.

Scan for more info

