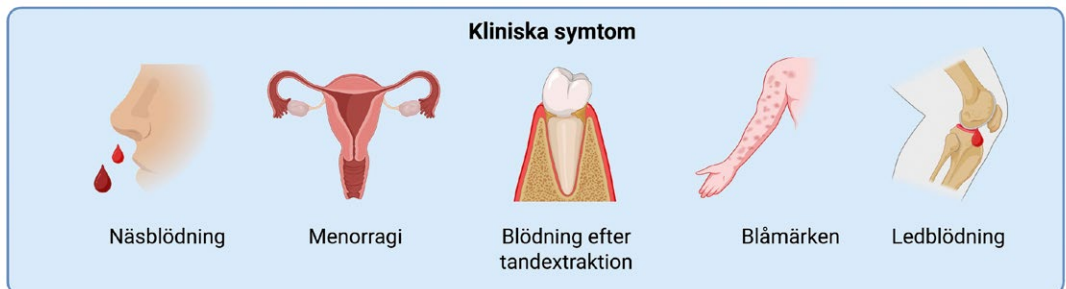
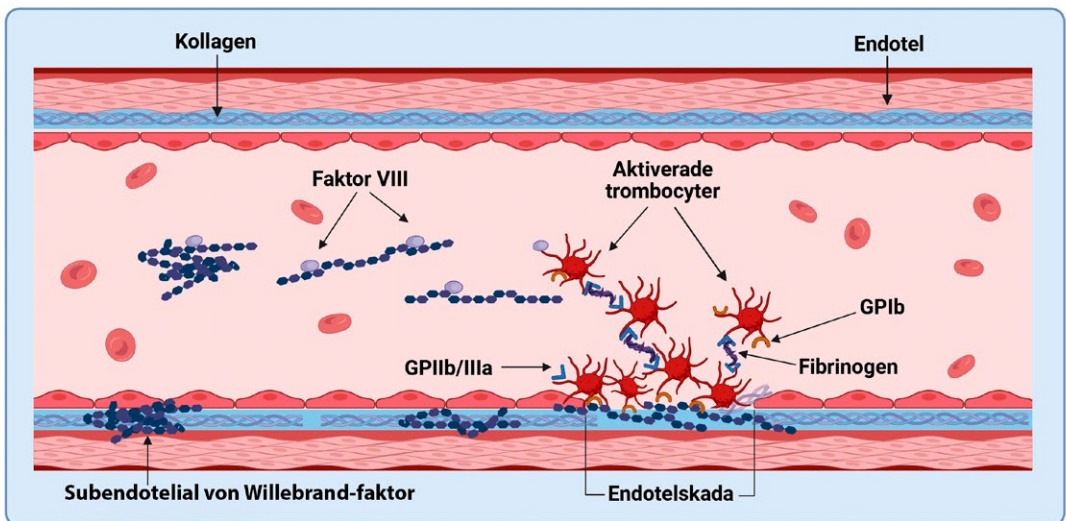


Klinisk Biokemi i Norden



INDHOLD

Leder: Fremtidens laboratoriemedisin.....	3
<i>Ingrid Hokstad</i>	
Ordförandespalten	5
<i>Per Bjellerup</i>	
Velkommen til den Nordiske Kongres i Klinisk Biokemi i Aarhus	6
<i>The Congress committee</i>	
100 år med von Willebrands sjukdom	10
<i>Dijana Terzic, Kathrine Bohn Faldborg, Theodor William Shalmi, Jens Peter Goetze</i>	
Erik Adolf von Willebrand (1870-1949)	17
<i>Helle B. Hager</i>	
Swedish Organised Prostate Cancer Testing (OPT) Programmes: Regional Wheels Spinning around Clinical Chemistry	18
<i>Ola Bratt, Charlotte Becker</i>	
Danske erfaringer med implementering af P-Uracil i Klinisk Biokemi.	22
<i>Christina Christoffersen</i>	
Blood-based biomarkers and laboratory diagnostics of Alzheimer's disease.....	30
<i>Tarja Kokkola, Sari Kärkkäinen, Eino Solje</i>	
PhD-avhandling: Monitorering av laboratoriemetoder och deras kliniska tillämpbarhet.....	35
<i>Morgan Lundgren</i>	
Diskrepans mellan cystatin C och kreatininbaserat estimerat GFR jämfört med iohexol hos en hypertyreoid patient.....	40
<i>Anders Larsson</i>	
Analys av njurfunktion vid Graves sjukdom med hjälp av kreatinin och cystatin C.....	42
<i>Anders Larsson</i>	

Front page: Detail from Figure 1 of the article on von Willebrand disease in this issue, showing a schematic overview of the role of von Willebrand factor in primary haemostasis and common bleeding manifestations. Von Willebrand disease was first described 100 years ago by the Finnish physician Erik Adolf von Willebrand. Read more on page 10.

Leder:

Fremtidens laboratoriemedisin

Ingrid Hokstad

Laboratoriemedisinens rolle er i endring; ELFMs nylig publiserte strategiplan skisserer en overgang fra produksjon og fokus på analysekvalitet til integrert, pasientsentrert beslutningsstøtte. Hvordan møter vi som fagpersoner denne utfordringen?



European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (EFLM) - som vi i de nordiske nasjonale foreningene er medlemmer av - publiserte nylig sin strategi for hvordan laboratoriefaget kan tilpasse seg og forme fremtidens helsevesen (1). Strategiens overordnede mål er at laboratoriemedisin skal ha en ledende rolle i presisjonsdiagnostikk, digital omstilling av helsetjenester, og integrert diagnostikk. Fremfor alt skal vi bidra til bedre pasientutfall, mer presise diagnoser, og kostnadseffektiv behandling.

Strategien er selvfølgelig ingen "fasit" på hva fremtiden vil bringe, eller hvordan vi som fagmiljø skal prioritere, men peker på interessante og viktige utviklingstrekk som kan være nyttige rettesnorer i egen praksis. Forhåpentligvis kan den inspirere til målrettede og praksisnære forsknings- og utviklingsprosjekter i våre nordiske laboratorier.

Strategien er selvfølgelig ingen "fasit" på hva fremtiden vil bringe, eller hvordan vi som fagmiljø skal prioritere, men peker på interessante og viktige utviklingstrekk som kan være nyttige rettesnorer i egen praksis. Forhåpentligvis kan den inspirere til målrettede og praksisnære forsknings- og utviklingsprosjekter i våre nordiske laboratorier.

Strategien bygger på fire hovedpunkter:

- For det første vektlegges utviklingen av en mer verdibasert laboratoriemedisin, der analyser i større grad vurderes ut fra klinisk nytte, og der laboratoriet integreres tettere i diagnostiske forløp og kliniske beslutninger.
- For det andre løftes behovet for styrket kompetanse, utdanning, og samarbeid - med særlig vekt på nye ferdigheter innen digital helse, kunstig intelligens, og tverrfaglig diagnostikk.
- For det tredje fremheves laboratoriemedisinens rolle i helsepolitikk og regulering, inkludert behovet for å synliggjøre fagets betydning i større grad.

- For det fjerde understrekes betydningen av strukturering, standardisering og deling av laboratoriedata som en forutsetning for forskning og anvendbar klinisk beslutningsstøtte.

Hva betyr dette i praksis for oss i laboratoriehverdagen? Strategien kan oversettes til en rekke konkrete tiltak, hvorav mange som nevnes eksplisitt i publikasjonen: En gradvis dreining mot mer verdibasert laboratoriemedisin - der analyser i større grad vurderes ut fra klinisk nytte - vil øke behovet for utfallsstudier som ser på effekten av laboratorieanalyser på kliniske beslutninger, behandlingsforløp og pasientutfall. International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (IFCC) har i denne sammenheng etablert et eget arbeid gjennom "Task Force on Outcome Studies in Laboratory Medicine", som både samler eksisterende evidens i en åpen database, og aktivt støtter nye studier på feltet (2).

Såkalt "laboratory stewardship" - et økt fokus på målrettet og kunnskapsbasert bruk av laboratorieanalyser - blir en viktig del av arbeidet. I tillegg nevnes mer individtilpasset tolkning av prøvesvar, og fortsatt arbeid med harmonisering av metoder, referanseintervaller, og beslutningsgrenser. Samtidig peker strategien på en praksis der laboratoriedata i økende grad integreres med data fra bildediagnostikk, patologi og kliniske opplysninger - støttet av beslutningsstøtteverktøy basert på kunstig intelligens. Teknologisk utvikling spås å ville prege både analyse og logistikk gjennom økt bruk av avanserte biomarkører og "omics"-teknologier, samt via økt utbredelse av point-of-care-testing (POCT), hjemmetesting, og mobile helseløsninger. Alt dette stiller krav til kontinuerlig kompetanseutvikling, med økt behov for kunnskap innen digital helse, AI, og dataforståelse/statistikk.

Kort sagt peker strategien mot en utvikling der laboratoriemedisin blir mer pasientsentrert, mer data-drevet, og tettere integrert i kliniske beslutningsprosesser. Laboratorielegen forventes i økende grad å delta aktivt i diagnostiske vurderinger; der man bidrar med

rådgivning om testvalg og tolkning av stadig mer komplekse biomarkører. Dette innebærer sannsynligvis en arbeidshverdag med mer klinisk dialog, økt bruk av dataanalyse, og mindre vekt på rent analytisk arbeid. Høres spennende ut, spør du meg.

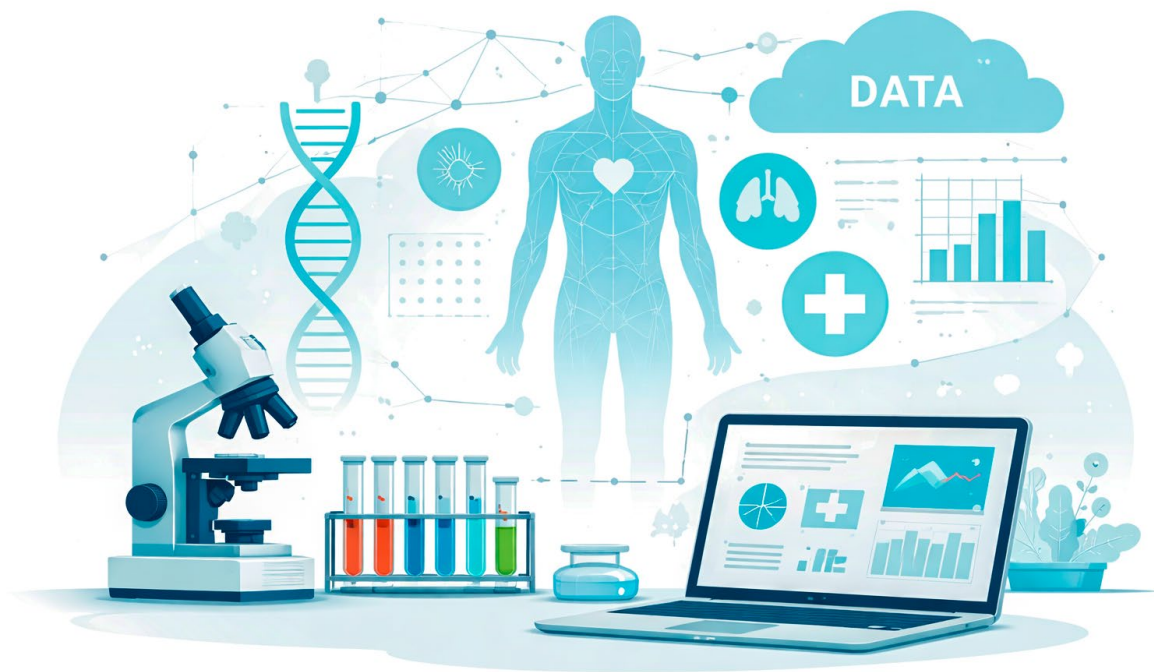
Nå er selvfølgelig ikke alt i denne strategien nødvendigvis ønskelig eller mulig å implementere umiddelbart. For det første vil ressurs- og systembegrensninger kunne forhindre eller forsinke konkrete tiltak, og flere av initiativene som skisseres i planen vil naturlig måtte løstes på et mer overordnet nivå enn i det enkelte laboratoriet. Lokale tilpasninger vil alltid gjøre seg gjeldende, og mange barrierer må overvinnes når det gjelder tilgang til data, for eksempel. Videre vil raske teknologiske endringer kunne påvirke både behov og prioriteringer, og mange av tiltakene forutsetter samarbeid med eksterne aktører som IT-miljøer, kliniske fagmiljøer og leverandører.

Jeg vil likevel oppfordre alle kolleger til å lese strategien, og reflektere over hvordan den kan brukes som et kompass i eget arbeid. Sammen skal vi forme labo-

ratoriemedisinens rolle fremover – fortrinnsvis på en måte som gir størst mulig nytte for pasientene. Mange av dere besitter allerede kompetanse og erfaring som er direkte relevante i denne utviklingen, og utfordringene vi står ovenfor er avhengig av en felles innsats fra fagmiljøet vårt. Dersom strategien inspirerer til nye eller videreutviklede prosjekter, håper vi i redaksjonen at dere vil dele erfaringene med KBNs lesere gjennom bidrag til tidsskriftet!

Referanser

1. Plebani M, Zima T, Gruson D, On behalf of the EFLM Executive Board. Strategy of Laboratory Medicine – EFLM Vision. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)*. 2026;64: 582-585.
2. Gounden V, Banerjee M, Amundsen EK, et al. Linking laboratory testing to clinical outcomes: bridging the gap through outcome-based studies in laboratory medicine. *Clin Chem*. 2023;69:1317-1321.



Figuren er generert med ChatGPT.

Ordförandespalten

Per Bjellerup

Chairman of NFKK



Dear KBN reader!

Spring!

I love all the seasons! In the past, autumn with all its colors in a dull, slightly pale tone was the best season. And all the fresh mushrooms that my wife and daughter bring home to us. In the forest next to our villa area there is lots of black trumpet mushrooms that nowadays have become my favorite mushroom. Many people visit the forest but everyone misses this mushroom, probably because of its color and that it looks slimy. Nowadays, spring is my favorite season with the light, the warmth and the chirping of birds on the early morning dog walks. We have two dogs, "mine" is named Morriss and you see him in the picture above.

This weekend I managed to do one last round of downhill skiing in Vemdalen, almost in the middle of Sweden. Zero degrees and sunshine with lots of fine snow on the slopes. On the plains the snow had completely disappeared. Sweden is an elongated country, almost 1,600 kilometers and right now they are plowing the fields in Skåne while it is still winter in Lappland. The contrast between the seasons has been steadily reduced as a consequence of the ongoing climate change.

Panta rhei

Regarding "Språksorg" by Helle in the latest issue's editorial about that we now have difficulty understanding each other's languages in the Nordic countries. And yes, it's sad. But, as a native of Skåne, I did understand Danish perfectly when I was young. Nowadays it's more

difficult and it's not just because of me. The Danish language has also changed in recent decades, it is faster (?) and the ending of the words are less pronounced than before (or not at all). Panta rhei as it was coined by the Greek philosopher Heraclitus, everything flows, everything changes. As an example, just over twenty years ago, the annual National Assembly was the largest medical meeting in Sweden with almost 20,000 participants, now it has been completely gone for ten years. Good or bad, the answer is simple, everything has its time!

The Nordic Congress in Aarhus 2026

As a very pleasant contrast, there is great interest in our joint Nordic congress, as was obvious in the Stockholm meeting 2024. That's good! The program is great and dancing to live music is promised for the congress dinner. You can reach the meetings homepage directly at www.nfkk2026.dk

NYRA!

You who are a young researcher, don't forget to apply for this great prize, read more on the NFKK website, the deadline for applications is June 1st.

Speaking of panta rhei

The development in the medical field is fantastic! One example is the article about "OPT" (Organized Prostate Cancer Testing) that Ola Bratt and Charlotte Becker describe so well in this issue. PSA is the start, if it is elevated you go straight to a magnetic resonance imaging (MRI) scan instead of prostate biopsies as it was before. The biopsies were done through the rectum, a painful, unprecise and risky sampling.

A remaining problem with OPT is that we still lack a "gold standard" for PSA, combined with methodological bias across the techniques used. There is work to be done here! Or as Kent sings "No matter how far you've come, there's always further to go", that's life and our always ongoing work to improve Clinical Chemistry!

Morriss and I would like to wish you a nice spring and early summer!

Best regards, Per

Kære nordiske kolleger

Velkommen til den Nordiske Kongres i Klinisk Biokemi i Aarhus

*Vi glæder os til at se jer til nogle hyggelige
og inspirerende dage 15-18. september 2026!*

Det fulde program med masser af aktuelle oplæg fra hele Norden er nu online, og vi har åbent for registrering og indsendelse af abstracts.

På kongres-komiteens vegne

*Holger Jon Møller, Birgitte Sandfeld, Anne Winther
Larsen, Mie Samson*



Videnskabeligt program

<https://conferences.au.dk/nordic-congress-in-clinical-biochemistry/scientific-program>

Registrering (early bird deadline 31/5 2026)

<https://conferences.au.dk/nordic-congress-in-clinical-biochemistry/registration-1>

Abstracts (deadline 1/6 2026)

<https://conferences.au.dk/nordic-congress-in-clinical-biochemistry/abstracts>

Se overblik over programmet på de næste sider ►



Eliminate methanol. Not performance.

Introducing MCDh Zero – methanol free staining for peripheral blood smears. Developed specifically for the Sysmex SP 50. A safer workflow. The same diagnostic confidence.



Learn more at:
www.sysmex.dk/MCDhZero

Scientific program (overview)

NFKK 40th Nordic Congress in Clinical Biochemistry Aarhus, September 15-18, 2026

Tuesday September 15

12:45 -13:00	Wellcome		
	OPENING LECTURE by professor <i>Jens Juul Holst</i> , Copenhagen, Denmark		
13:00-13:45	Gastro-intestinal peptide hormones, from basic research in clinical biochemistry to major public impact		
	Main Hall	Hall 2	Hall 3
14:00-15:30	<u>Session 1</u> Novel diagnostic opportunities in neurological disease and cognitive decline	<u>Session 2</u> Sustainability in the lab	<u>Session 3</u> Thyroid function tests – past, present, and beyond
15:45-17:15	<u>Session 4</u> What's new: Lipids, lipoproteins, and cardiovascular risk	<u>Session 5</u> ctDNA for early detection and screening	<u>Session 6</u> Establishing Robust Pediatric Reference Intervals
17:30-18:00	Opening ceremony		

Wednesday September 16

08:00-09:30	<u>Session 7</u> Reproductive biomarkers	<u>Session 8</u> Presentation of working groups in NSMB	<u>Session 9</u> Extracellular vesicles
	PLENARY LECTURE by professor <i>Claus H. Gravholt</i> , Aarhus Denmark		
09:45 -10:30	Sex, sex differences and biomarkers		
	PLENARY SESSION - PRIZE COMPETITION		
10:45 -12:00	The NFKK young researcher award		
12:30 -13:00	Poster walks		
	PLENARY LECTURE by Professor <i>Curtis Huttenhower</i> , Boston, USA		
13:00-13:45	Next steps for microbiome therapies: mechanism of action		
	Main Hall	Hall 2	Hall 3
14:30-16:00	<u>Session 10</u> Fibrinogen and fibrinolysis in health and disease	<u>Session 11</u> AI in Diagnostics: Where are we now and what lies ahead?	<u>Session 12</u> Mass spectrometry-based proteomics in clinical biochemistry
16:15 -17:45	<u>Session 13</u> Outcome studies in laboratory medicine	<u>Session 14</u> Updates from Nordic screening and screening pilots (session by SKKY)	<u>Session 15</u> The microbiome and human health

Thursday September 17

	Main Hall	Hall 2	Hall 3
08:00 - 09:30	<u>Session 16</u> Bone turnover markers for monitoring treatment for osteoporosis	<u>Session 17</u> "Illt er í ætt gjarnast". Hereditary diseases in Iceland (session by IFKE)	<u>Session 18</u> Biomarkers of ageing
PLENARY LECTURE by Academy Research Fellow <i>Emma Raitoharju</i> , Tampere, Finland			
09:45 - 10:30	The role of epigenetics in mediating health and disease		
PLENARY SESSION - PRIZE COMPETITION			
10:45 - 12:15	The Lorentz Eldjarn prize competition for best publication		
12:45 - 13:15	Poster walks II		
PLENARY SESSION			
13:15 - 14:45	UNIVANTS of Healthcare Excellence Award		
	Main Hall	Hall 2	Hall 3
15:00 - 15:20	Company session 4	Company session 5	Company session 6
15:25 - 15:45	Company session 7	Company session 8	Company session 9
16:00 - 17:30	<u>Session 19</u> Biomarkers of chronic kidney disease	<u>Session 20</u> From Algorithm to Insight: Practical Applications of AI in Diagnostics	<u>Session 21</u> Platelet function testing: old acquaintances and novel biomarkers

Friday September 18

08:00 - 09:30	<u>Session 22</u> The hidden problem of analytical interference – how to identify, investigate and prevent? (session by NFKK)	<u>Session 23</u> Mass Spectrometry in Myeloma	<u>Session 24</u> ctDNA for guiding treatment decisions
09:45 - 11:15	<u>Session 25</u> Choosing wisely	<u>Session 26</u> Session by YLKB	<u>Session 27</u> Preparedness for war and crisis in laboratory medicine (Session by SFKK)
PLENARY LECTURE by professor <i>Jakob Kjellberg</i> , Copenhagen, Denmark			
11:30 - 12:15	The future of healthcare – moving closer to the citizen		
12:15 - 12:30	Closing ceremony		

Sequencing by expansion - SBX



Flexible



Accurate



High-throughput



Fast



Varied read length



Scalable



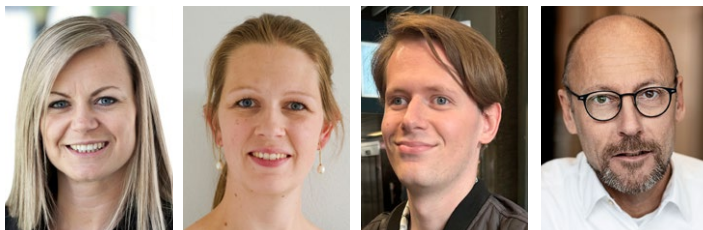
- WGS for 7 GIAB in 1 Hour @ > 30X
- Sample to VCF 30X WGS in < 5 hours
- 500M Bases/Second
- Reusable Sensor Module



Dive deeper into SBX
and sign up to stay current

100 år med von Willebrands sjukdom

Dijana Terzic, Kathrine Bohn Faldborg, Theodor William Shalmi, Jens Peter Goetze
Avdelning för Klinisk Biokemi, Rigshospitalet, Köpenhamn, Danmark
dijana.terzic@regionh.dk



Von Willebrands sjukdom är den vanligaste ärftliga blödningsrubbningsen, men är trots detta ofta underdiagnostiserad. Denna översikt sammanfattar sjukdomens historiska utveckling, kliniska manifestationer och grundläggande patofysiologi, med särskilt fokus på igenkänning av blödningssymtom och den initiala diagnostiska utredningen. Vidare diskuteras diagnostisk fördröjning, prevalensuppskattningar samt faktorer som bidrar till ett betydande mörkertal. Slutligen belyses behovet av ökad klinisk medvetenhet i tidiga vårdkontakter för att underlätta identifieringen av odiagnostiserade patienter.

Inledning

Von Willebrands sjukdom har nu varit känd i hundra år. Från den första klinisknära beskrivningen av sjukdomen hos en enskild familj har vi idag en detaljerad förståelse av dess biologi och underliggande mekanismer. Den historiska utvecklingen under detta sekel rymmer många skandinaviska upptäckter och vetenskapliga bidrag. Med denna översikt vill vi uppmärksamma detta arv och har därför valt att skriva artikeln på svenska, trots att detta inte är vanligt förekommande inom danska laboratorier. En schematisk översikt av von Willebrand-faktorns (VWF) funktion, klinisk bild, diagnostik och behandlingsprinciper visas i figur 1.

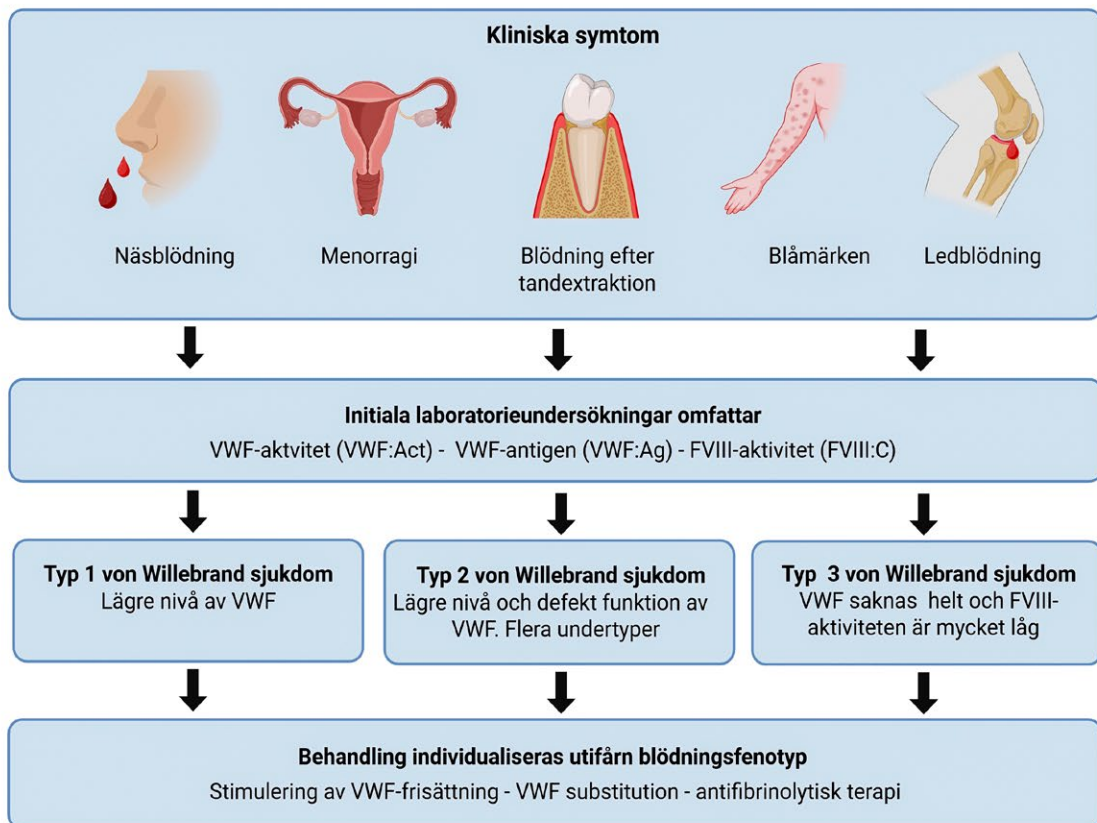
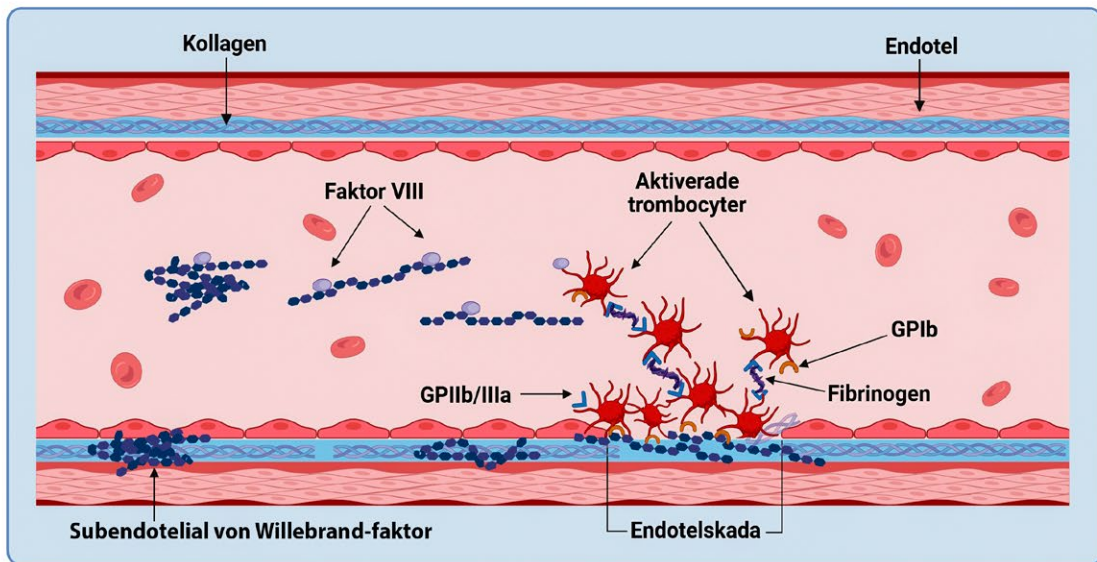
Historien i korthet

Von Willebrands sjukdom beskrevs för första gången år 1926 av den finländske läkaren Erik Adolf von Willebrand. Han redogjorde för sina observationer i fallbeskrivningen "Hereditär pseudohemofili", publicerad i Finska Läkaresällskapets Handlingar (1). Artikeln återutgavs senare på engelska (2) och är i flera avseenden fortfarande läsvärd. Observationerna härrörde

från en stor familj bosatt på ön Föglö i Ålands skärgård. Det kliniska indexfallet var flickan Hjördis, som led av uttalade näsblödningar och avled vid 14 års åldern till följd av en kraftig menstruationsblödning.

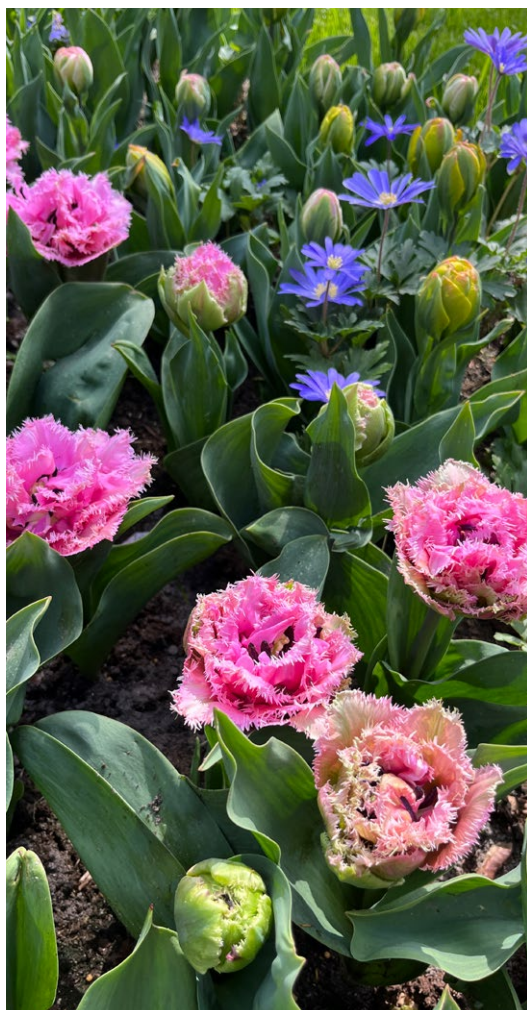
Von Willebrand visade att tillståndet förekom i flera generationer, hos båda könen, och att blödningarna var särskilt uttalade hos flickor i puberteten. Eftersom sjukdomen inte enbart observerades hos män benämndes den tidigt "pseudohemofili" och beskrevs även som en hereditär trombocytopeni. Redan dessa tidiga observationer pekade mot en rubbning i den primära hemostasen. Erik von Willebrand drog också slutsatsen att sjukdomen nedärvdes autosomt dominant. Laboriemässigt påvisade han förlängd blödningstid (enligt Duke-metoden), medan koagulationstid och trombocytantal var normala enligt dåtidens metoder. Dessa fynd lade grunden för senare biokemiska och molekylära upptäckter (3).

Under 1950-talet klarlades att von Willebrands sjukdom beror på brist på en plasmakomponent. Inga Marie Nilsson (Malmö) visade, i samarbete med Margareta och Birger Blombäck (Karolinska Institutet,



Figur 1. Schematisk översikt av von Willebrand-faktorns roll i primär hemostas, vanliga blödningsmanifestationer, initiala laboratorieundersökningar, huvudtyper av von Willebrands sjukdom samt övergripande behandlingsprinciper baserade på blödningsfenotyp.

Stockholm), att patienters blödningsbenägenhet kunde korrigeras genom infusion av en specifik plasmafraktion (4). Detta utgjorde det första experimentella beviset för att sjukdomen orsakas av en plasmaproteinberoende rubbning, som därmed också principiellt var möjlig att behandla med substitutionsterapi. Inga Marie Nilsson beskrev senare sitt arbete med den då okända plasmafraktionen i inflytelserik översiktsartikel från 1957, där läsaren även möter den legendariske professorn Erik Jorpes (Stockholm), som enligt beskrivningen främst bidrog genom att diska glas och pipetter (5). Under 1960- och 1970-talen renades proteinet och karakteriserades som ett multimerisk glykoprotein, VWF, som syntetiseras i endotelceller



Tulipanpark Keukenhof. Foto: Dorthe Engborg Bang.

och megakaryocyter (6,7). VWF visades både mediera trombocytadhesion via glykoprotein Ib (GPIb) och stabilisera koagulationsfaktor VIII.

Efter att proteinets primärsekvens hade kartlagts (8) riktades forskningsintresset mot den kodande genen. Under 1980-talet klonades och sekvenserades komplementärt DNA för VWF (VWF-cDNA), och 1989 publicerade Mancuso med flera den fullständiga genstrukturen (9). Genen är lokaliserad till kromosom 12p13.3 och omfattar cirka 178 kb med totalt 52 exoner. Dessa molekyllärgenetiska framsteg möjliggjorde identifiering av sjukdomsorsakade mutationer och DNA-baserad diagnostik samt lade grunden för utvecklingen av rekombinanta VWF-koncentrat för modern terapi.

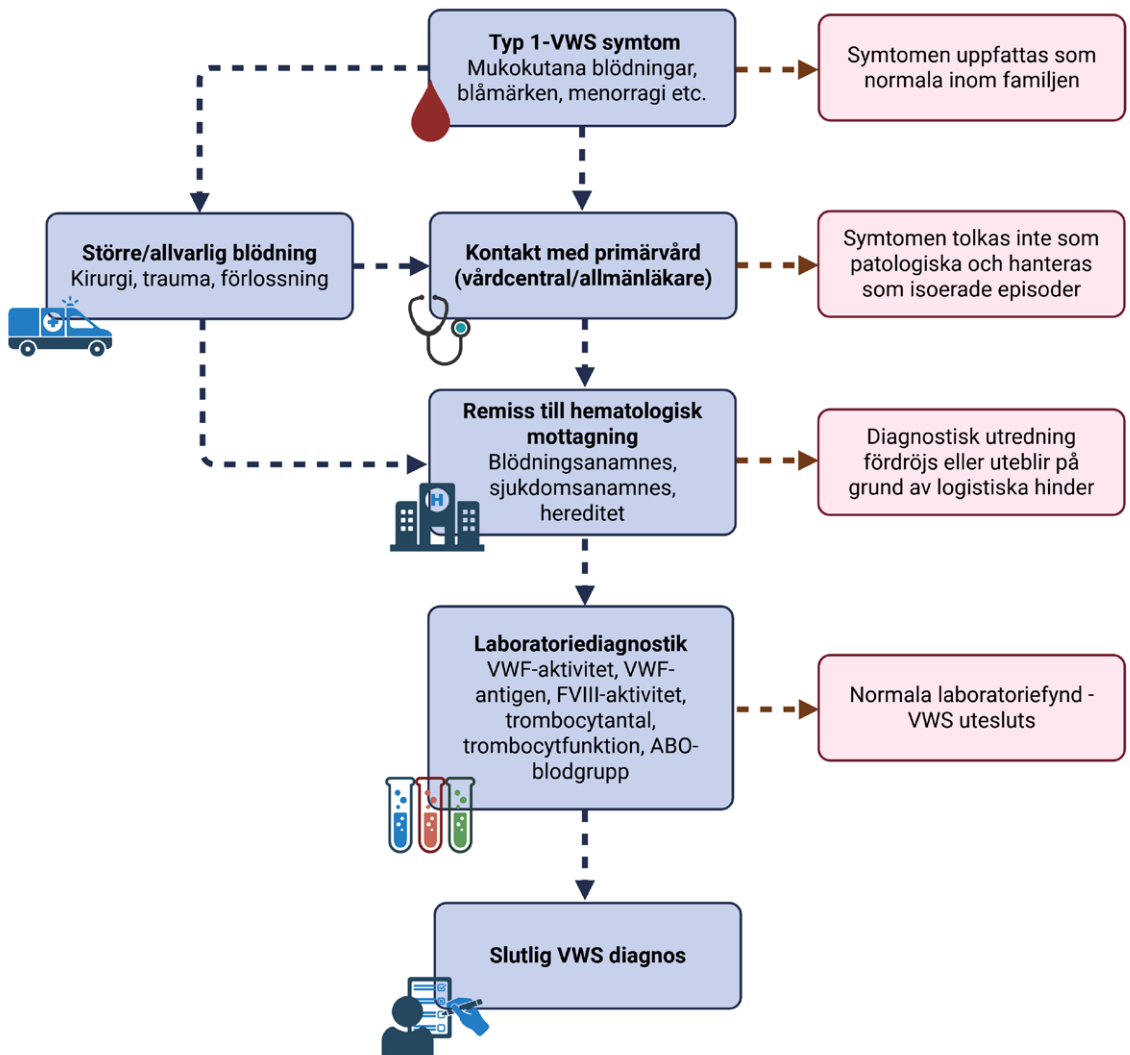
I dag indelas von Willebrands sjukdom i tre huvudtyper. Typ 1 kännetecknas av sänkta plasmakoncentrationer av VWF, ofta till följd av nedsatt syntes. Typ 2 omfattar flera undertyper med kvalitativa defekter i VWF, där fenotypen beror på mutationens lokalisering. Typ 3 kännetecknas av nästintill total avsaknad av VWF och sekundär brist på koagulationsfaktor VIII, vilket ger en hemofili A-liknande fenotyp som även förekommer hos kvinnor.

Von Willebrands sjukdom i dag

Trots omfattande kunskap om sjukdomens biologi kvarstår en betydande underdiagnostisering. En central orsak är den stora variationen i symtombild samt de kliniska bedömningar som avgör om diagnostisk utredning initieras. Blödningssymtom uppfattas ofta som normala eller familjära, såsom återkommande näsblödningar eller rikliga menstruationsblödningar. Konsekvensen är att många individer med kliniskt relevant blödningsbenägenhet förblir odiagnostiserade långt upp i vuxen ålder (10). Den diagnostiska processen och potentiella barriärer i det diagnostiska flödet sammanfattas i figur 2.

Klinisk bild

Den kliniska bilden vid von Willebrands sjukdom varierar avsevärt mellan typer och individer. Typiska symtom inkluderar återkommande näsblödningar, lätt att få blåmärken, blödande tandkött samt långvarig blödning efter mindre sår, tandextraktioner eller kirurgiska ingrepp. Hos menstruerande individer är menorragi ofta ett av de mest belastande symtomen och utgör inte sällan den första tydliga manifestationen. Vid mer uttalade former, särskilt vid typ 3, kan



Figur 2. Diagnostiskt flöde vid von Willebrands sjukdom samt potentiella barriärer för diagnos. Figuren illustrerar hur kritiska blödningstillfällen, såsom kirurgi, trauma eller förlossning, kan initiera vidare utredning, samt även hur normalisering av symtom i familjära och kliniska sammanhang kan bidra till diagnostisk fördröjning eller utebliven diagnos.

sjukdomsbilden likna svår hemofili med muskel- och ledblödningar.

Symtomen debuterar ofta i barndomen, men milda former upptäcks inte sällan först i samband med kirurgi, trauma eller förlossning. Patienter har generellt svårt att bedöma blödningens svårighetsgrad, därför är funktionella konsekvenser, såsom skol- eller arbetsfrånvaro, mycket frekventa byten av mensskydd eller behov av medicinsk vård, ofta mer kliniskt informativa än subjektiva beskrivningar (11).

Diagnostik och laboratorieanalyser

Diagnosen von Willebrands sjukdom baseras på en kombination av strukturerad blödningsanamnes, familjehistoria och laboriefynd. Enligt ASH/ISTH/NHF/WFH-riktlinjerna från 2021 rekommenderas användning av validerade *bleeding assessment tools* (BAT) som förstahandsinstrument vid misstanke om sjukdomen, särskilt i vårdmiljöer med låg prevalens (12). BAT utvecklades för att standardisera blödningsanamnesen och förbättra reproducerbarheten mellan

kliniker, och ISTH-BAT utgör i dag internationell standard (13). Referensintervall med ålders- och köns-specifika gränsvärden har fastställts, men det diagnostiska värdet är begränsat hos patienter utan tidigare hemostatiska utmaningar, såsom kirurgi, trauma eller förlossning, samt vid milda eller diffusa symtom (14). Digitaliserade och självadministrerade versioner (self-BAT) har utvecklats för att öka tillgängligheten och minska behovet av klinikerledd anamnes. Dessa kan fungera som screeningverktyg men påverkas liksom andra självrapporteringsinstrument av subjektiv symtomtolkning och *recall bias* (15). Pågående utvecklingsarbete syftar även till språklig, kulturell och åldersmässig anpassning, eftersom befintliga valideringar huvudsakligen genomförts i engelskspråkiga och resursstarka vårdmiljöer.

För att bekräfta diagnosen och klassificera sjukdomstypen krävs en laboratorietredning med både kvantitativ och funktionell analys av VWF samt bedömning av dess interaktion med koagulationsfaktor VIII och trombocyter. Den initiala analysen omfattar mätning av VWF-koncentration (VWF:Ag),

funktionell trombocytbindning uttryckt som VWF-aktivitet (VWF:Act) samt FVIII-aktivitet (FVIII:C). Förstahandsanalyserna ger i många fall tillräcklig information för att skilja mellan typ 1 och typ 2 von Willebrands sjukdom. Vid typ 1 ses en proportionell reduktion av VWF-koncentration och -aktivitet, medan FVIII-aktiviteten ofta är lätt sänkt. Typ 2 von Willebrands sjukdom kännetecknas av en disproportional reduktion, där VWF-aktiviteten är relativt mer nedsatt i förhållande till antigenkoncentrationen (aktivitet/antigen kvot $<0,7$). Total eller nästan total avsaknad av VWF i kombination med sekundär FVIII-brist är förenlig med typ 3 von Willebrands sjukdom. Diagnosen typ 1 von Willebrands sjukdom fastställs vid VWF-koncentrationer $<0,30$ IU/mL oberoende av blödning, samt vid koncentrationer mellan $0,30 - 0,50$ IU/mL i närvaro av klinisk betydelsefull blödning. Nordic Haemophilia Council (NHC) har däremot formulerat diagnostiska rekommendationer för von Willebrands sjukdom som i vissa avseenden skiljer sig från internationella riktlinjer. Dessa anger en högre gräns för definitiv diagnos, med VWF-aktivitet $<0,35$



Tulipanpark Keukenhof. Foto: Dorte Engborg Bang.

IU/mL, och betonar att bedömning med ISTH-BAT bör utföras av läkare med särskild kompetens inom koagulationsrubbningar (16).

Vid otydlig fenotyp eller avvikande fynd i förstahandsanalyserna bör utredningen kompletteras med andrahandsanalyser, såsom multimeranalys, ristocetininducerad trombocyttaggregation (RIPA) och FVIII-bindningsanalys, för att möjliggöra subklassificering av sjukdomen (11, 12). Genetisk analys kan i utvalda fall användas som ett komplement, exempelvis för att särskilja von Willebrands sjukdom från mild hemofili A eller förvärvad von Willebrands sjukdom samt vid ovanliga eller svårtolkade fenotyper. I rutindiagnostik har genetisk analys dock begränsad praktisk betydelse, eftersom VWF-genen är stor och mutationsspektret mycket heterogent (11, 17).

Prevalens av von Willebrands sjukdom

Prevalensuppskattningar av von Willebrands sjukdom varierar beroende på metod. Populationsbaserade estimat bygger på systematisk kartläggning av blödningsymtom, laboratoriefynd och hereditet i väldefinierade befolkningsgrupper. Remissbaserad prevalens speglar däremot antalet patienter som diagnostiseras och följs vid specialiserade blödningscentra i relation till befolkningen i respektive upptagningsområde (18) och fångar därmed främst patienter med uttalade symtom eller behandlingsbehov. Populationsbaserade studier rapporterar konsekvent högre prevalens än remissbaserade. I en italiensk kohort av skolbarn rapporterades en prevalens på 0,82 % för ”sannolik von Willebrands sjukdom”, definierad som låga VWF-aktivitet i kombination med familjär blödningsbenägenhet (19). I en amerikansk studie av 600 barn var prevalensen 1,3 % när blödningsymtom, sänkt VWF-aktivitet och hereditet krävdes för diagnos (20). I andra studier har lägre siffror rapporterats, såsom 0,1 % i kanadensisk primärvård (21). Genetiska populationsstudier ger ytterligare perspektiv men riskerar att överskatta prevalensen, eftersom många genetiska varianter uppvisar låg penetrans eller endast ger upphov till mild eller klinisk obetydlig fenotyp (22, 23). Sammantaget anges prevalensen av von Willebrands sjukdom ofta till omkring 1 % (24). I Danmark, med cirka 6 miljoner invånare, skulle detta motsvara omkring 60 000 personer (25), medan en dansk registerbaserad studie från 2021 endast identifierade 1 035 patienter med diagnosen (26), vilket tydligt illustrerar ett betydande mörkertal.

Könsskillnader och diagnostisk fördröjning

Kvinnor är ofta mer symtomatiska vid milda former av von Willebrands sjukdom, bland annat till följd av menstruation, graviditet och förlossning. Blödningscentra rapporterar därför en överrepresentation av kvinnor bland diagnostiserade patienter (27). I Danmark utgjorde kvinnor 70 % av de registrerade patienterna år 2021 (26), ett mönster som även ses i stora internationella kohorter (28, 29). Särskilt vid typ 1 von Willebrands sjukdom är kvinnor tydligt överrepresenterade, med nästan tre gånger fler diagnostiserade kvinnor än män (28,30). Samtidigt uppvisar kvinnor längre diagnostisk fördröjning än män. Flera studier visar att kvinnor diagnostiseras många år senare trots liknande symtomdebut, och att fördröjningen kan i vissa fall uppgå till över ett decennium (29).

Var finns de odiagnostiserade patienterna?

En av de mest sannolika grupperna med odiagnostiserade patienter utgörs av kvinnor med kraftiga menstruationsblödningar. Menorrhagi rapporteras hos 60–95 % av kvinnor med von Willebrands sjukdom (24,31–33), jämfört med 14–61 % i den allmänna befolkningen (24). I studier av kvinnor med menorrhagi har prevalensen av von Willebrands sjukdom uppskattats till 5–20 % (34–42), och en metaanalys har beräknat en sammanlagd prevalens på cirka 13 % (43). Samtidigt är subjektiv skattning av menstruationsblödning förenad med betydande osäkerhet, vilket innebär att många fall sannolikt förbises. Sammantaget talar tillgängliga data för att en betydande andel kvinnor med menorrhagi kan ha odiagnostiserad blödningsrubbning, inklusive von Willebrands sjukdom.

Framtiden

Mot bakgrund av de diagnostiska utmaningar som belyst ovan framstår det som centralt att tydligare definiera när en blödning bör betraktas som avvikande i relation till vad som uppfattas som normalt. Eftersom von Willebrands sjukdom uppvisar en stor individuell variation och referensramarna ofta formas inom familjära och kulturella sammanhang, riskerar patologiska blödningsmönster att normaliseras. Detta bidrar sannolikt till den betydande diagnostiska fördröjning som präglar sjukdomen, men utgör dock endast en del av förklaringen. När patienter söker vård på grund av en ökad blödningstendens krävs att symtomen identifieras som potentiellt förenliga med von

Willebrands sjukdom och att patienten remitteras till en strukturerad utredning. En dansk populationsbaserad kohortstudie visade att 11,5 % av patienter som senare diagnostiserades med von Willebrands sjukdom hade haft minst en behandlingskrävande blödning under de fem år som föregick diagnosen (26), vilket talar för att sjukdomen inte konsekvent beaktas i det diagnostiska övervägandet efter en första allvarigare blödningsepisod.

Slutligen föreligger sannolikt även logistiska hinder. Definitiv diagnostik kräver specialiserad koagulationsdiagnostik, som vanligen utförs vid hemofilicentra med särskild kompetens och tillgång till relevanta analysmetoder. Antalet sådana centra är begränsat i Norden (16), vilket kan bidra till diagnostisk fördröjning och påverka vilka patienter som utreds utanför större universitetssjukhus. Samtidigt kräver analyserna erfaren tolkning, eftersom etablerade metoder kan ge både falskt positiva och falskt negativa resultat.

Referenser

1. Von Willebrand E. Hereditär pseudohe-mofili. Finska L S Handl. 1926;67;87-111.
2. Von Willebrand E. Hereditary pseudohe-mophilia. Haemophilia. 1999;5;223-231.
4. Nilsson IM, Blombäck M, Blombäck B. Von Willebrand's disease and its correction with human plasma fraction I-O. Acta Med Scand. 1957;159;179-188.
5. Nilsson IM. Von Willebrand's disease: Fifty years old. Acta Med Scand. 1957;210;497-508.
8. Titani K, Kumar S, Takio K, et al. Amino acid sequence of human von Willebrand factor. Biochemistry. 1986;25;3171-3184.
9. Mancuso DJ, Tuley EA, Westfield LA, et al. Structure of the gene for human von Willebrand factor. J Biol Chem. 1989;264;19514-19527.
10. Colonne CK, Reardon B, Curnow J, et al. Why is Misdiagnosis of von Willebrand Disease Still Prevalent and How Can We Overcome It? A Focus on Clinical Considerations and Recommendations. J Blood Med. 2021;12:755-768.
11. Leebeek FW, Eikenboom JC. Von Willebrand's Disease. N Engl J Med. 2016;375:2067-2080.
12. James PD, Connell NT, Ameer B, et al. ASH ISTH NHF WFH 2021 guidelines on the diagnosis of von Willebrand disease. Blood Adv. 2021;5:280-300.
16. Szanto T, Lassila R, Funding E, et al. Von Willebrand disease—the Nordic perspective. Ann Blood. 2018;3:2.
18. Berntorp E, Ölundarson PT. Prevalence of von Willebrand disease in the Nordic Region. Haematol Rep. 2005;1:4-6.
19. Rodeghiero F, Castaman G, Dini E. Epidemiological Investigation of the Prevalence of von Willebrand's Disease. Blood. 1987;69:454-459.
20. Werner EJ, Broxson EH, Tucker EL et al. Prevalence of von Willebrand disease in children: A multiethnic study. J Pediatr. 1993;123:893-898.
21. Bowman M, Hopman WM, Rapson D, et al. A prospective evaluation of the prevalence of symptomatic von Willebrand Disease (VWD) in a pediatric primary care population. Pediatr Blood Cancer. 2010;55:171-173.
22. Seidizadeh O, Cairo A, Baronciani L, et al. Population-based prevalence and mutational landscape of von Willebrand disease using large-scale genetic databases. NPJ Genom Med. 2023;8:31.
24. Kujovich JL. Von Willebrand's disease and menorrhagia: Prevalence, diagnosis, and management. Am J Hematol. 2005;79:220-228.
26. Laursen ASD, Rasmussen TB, Chiu GR, et al. Incidence of von Willebrand disease in Denmark, 1995-2016: A cohort study. Haemophilia. 2021;27:277-282.
27. Stonebraker JS, Iorio A, Lavin M, et al. Reported prevalence of von Willebrand disease worldwide in relation to income classification. Haemophilia. 2023;29:975-986.
31. Olsson A, Elfvinge P, Zetterberg E, et al. Prevalence and Impact of Heavy Menstrual Bleeding in Women With von Willebrand Disease Across Age Groups: A Retrospective Study. Haemophilia. 2025;31:1243-1249.
43. Shankar M, Lee CA, Sabin CA, et al. Von Willebrand disease in women with menorrhagia: A systematic review. BJOG. 2004;111:734-740.

De viktigaste referenserna listas här. De övriga kan erhållas genom att kontakta redaktionen eller författaren.

Erik Adolf von Willebrand (1870-1949)

Helle B. Hager



Von Willebrand was born in Nikolaistad (present-day-Vaasa) in the Grand Duchy of Finland, an autonomous part of the Russian Empire, in 1870. He came from a German noble family whose ancestors settled in Finland in the 18th century, and his family belonged to

the Swedish-speaking minority in Finland. He graduated in medicine from the University of Helsinki in 1896 and finished his PhD three years later. He spent most of his professional career in Helsinki. He worked at the University of Helsinki from 1900 and later became a lecturer and professor of internal medicine, receiving an honorary professorship in 1930. In parallel, he served for many years at the Deaconess Hospital in Helsinki, where he was head of the Department of Medicine from 1908 and physician-in-chief between 1922 and 1931. In 1912, he developed a method for measuring ketone bodies in urine and he was one of the first Finnish physicians to use insulin to treat diabetic coma in 1924.

In 1924, von Willebrand was consulted about Hjördis

Sundblom, a five-year-old girl with a severe bleeding condition. Her examination was normal except from several small haematomas. Apart from slight anaemia (Hgb 108 g/ L) and slight thrombocytopenia ($140 \cdot 10^9/L$), her blood count was normal. The clotting time and clot retraction were both normal, but her bleeding time (Duke) lasted more than 2 hours, and a tourniquet test (the Rumpel-Leeder test) was highly positive, suggestive of early fibrinolysis. Hjördis was the ninth of 11 children in a family from Föglö, one of the Åland Islands. She experienced regular bleeding from the nose, lips, gums and skin, as did six of her siblings. Three of her older sisters had died due to the condition. Von Willebrand found that the condition was present in three previous generations on both sides of Hjördis' family. Sixteen of the 35 women and 7 of the 31 men had the condition (to a slight degree). An analysis of the heredity led von Willebrand to assume the inheritance was dominant, in contrast to hemophilia which was known to be a recessive disorder. The condition also differed from hemophilia in that it affected females more often than males.

He published an article in Swedish in Finska Läkaresällskapets Handlingar in 1926 about the disease, titled *Hereditär pseudohefili*. Although some case reports had previously been published describing what may have been the same disease, von Willebrand was the first to present an entire family and the first who, based on haematological investigations, was able to conclude that the disease was due to a functional disorder of the platelets combined with an abnormality of the vessel walls. In recognition of the extensive work by von Willebrand in the Åland island family, the name of von Willebrand was assigned to the disease between the late 1930s and early 1940s.



References

1. Lindberg O. Erik Adolf von Willebrand som forskare och läkare. Finska Läkaresällskapets Handlingar 2016; 50-58.
2. Lassila R, Lindberg O. Erik von Willebrand. Haemophilia 2013; 5: 643-7.

Swedish Organised Prostate Cancer Testing (OPT) Programmes: Regional Wheels Spinning around Clinical Chemistry

Ola Bratt^{1,2}, Charlotte Becker³

¹Professor of Clinical Cancer Epidemiology, Institute of Clinical Sciences, Sahlgrenska Academy, University of Gothenburg, Sweden

²Department of Urology, Sahlgrenska University Hospital, Gothenburg, Sweden

³Department of Clinical Chemistry, Skåne University Hospital, Malmö, Sweden

Bratt is chairman and Becker clinical chemistry expert for the Swedish National Working Group for Organised Prostate Cancer Testing.

ola.bratt@gu.se



Few clinical chemistry analyses have evoked more debate than serum prostate-specific antigen (PSA). “To screen or not to screen” has been a hot topic for 35 years. Although urology and patient organisations typically are for screening, most healthcare authorities are against. In recent years, Sweden has introduced programmes that, at first glance, resemble organised screening, despite the official recommendation against a national screening programme. What is happening in Sweden and why? In the following, we will shed light on the unique concept of “organised prostate cancer testing” (OPT).

The utility of serum prostate-specific antigen (PSA) as a diagnostic test for prostate cancer was established in 1987 and its use as a screening test was proposed four years later. Since then, PSA based screening has been a controversial issue. A large European randomised trial shows that screening of men aged 55 to 70 years can reduce cancer mortality as much as mammography

screening, but the use of systematic prostate biopsies also caused much harm in the form of overdiagnosis. Almost all healthcare authorities therefore recommend against population-based prostate cancer screening. In recent years, the introduction of magnetic resonance imaging (MRI) to select men with a raised PSA for biopsy and the use of targeted rather than systematic biopsies have reduced detection of low-grade prostate cancer and thereby the harm.

Since 2022, the EU recommends evaluation of the feasibility of organised prostate cancer screening, based on recent diagnostic advances and the widespread use of unorganised PSA testing. In the Czech Republic, a nationwide screening programme was initiated in 2024. In Sweden, regional organised prostate cancer testing (OPT) programmes started already two years before the EU recommendation. Why?

Why OPT?

In 2018, the Swedish National Board of Health and Welfare issued updated recommendations against a national prostate cancer screening programme and for the option of informed PSA testing on an individual level. The regions that provide the healthcare in Sweden were, however, concerned about the ongoing widespread unorganised PSA testing, as it is resource-consuming and inefficient. This led the Swedish Ministry of Health and Social Affairs to commission an expert group to suggest a way to standardise the testing. The group proposed regional OPT programmes for men aged 50 to 74 years to

- improve cost-effectiveness compared with unorganised PSA testing
- improve equity by giving every man in the target population a chance to make an informed choice
- gain diagnostic and organisational knowledge.

Organisational aspects and quality control

OPT is included in the regional public healthcare services. The programmes are managed by regional OPT offices that use an administrative IT system to send invitations, test result notifications, and referrals to follow-up investigations, either by mail or digitally. They organise also the diagnostic process for men with a PSA above 3 µg/L according to strict algorithms (Figure 1).

All data are collected in regional OPT registers and the national OPT register (SweOPT). Regional results for key performance indicators are publicly displayed online at <https://statistik.incanet.se/opt/>. The National Working Group for OPT analyse the indicator outcomes and give feedback to the regional programme committees.

Invitation, testing and diagnostics

The OPT invitation includes the same brief, neutral, information in all regions. In-depth information is available online. The texts have been revised several times in response to qualitative research results and feedback from invited men.

Men with PSA < 1.0 µg/L are re-invited after 6 years, while men with PSA 1.0 – 2.9 µg/L, those with PSA ≥ 3 µg/L and a negative diagnostic evaluation, and those who choose not to be tested are re-invited after two years.

Most regions refer all men with PSA ≥ 3 µg/L for a prostate MRI without contrast enhancement. Biopsy indications are defined by the MRI result and the PSA density (Figure 1). A repeat PSA test is taken before biopsy to confirm the indication.

PSA assay issues

The regions use different PSA assays (Abbott Architect/Alinity, Cobas Roche, Siemens Centaur/Atellica). They give somewhat different results (Figure 2), which causes differences in the proportion of men with PSA

Algorithm/Flödesschema OPT (inklusive förstagångserbjudande och återerbjudande)

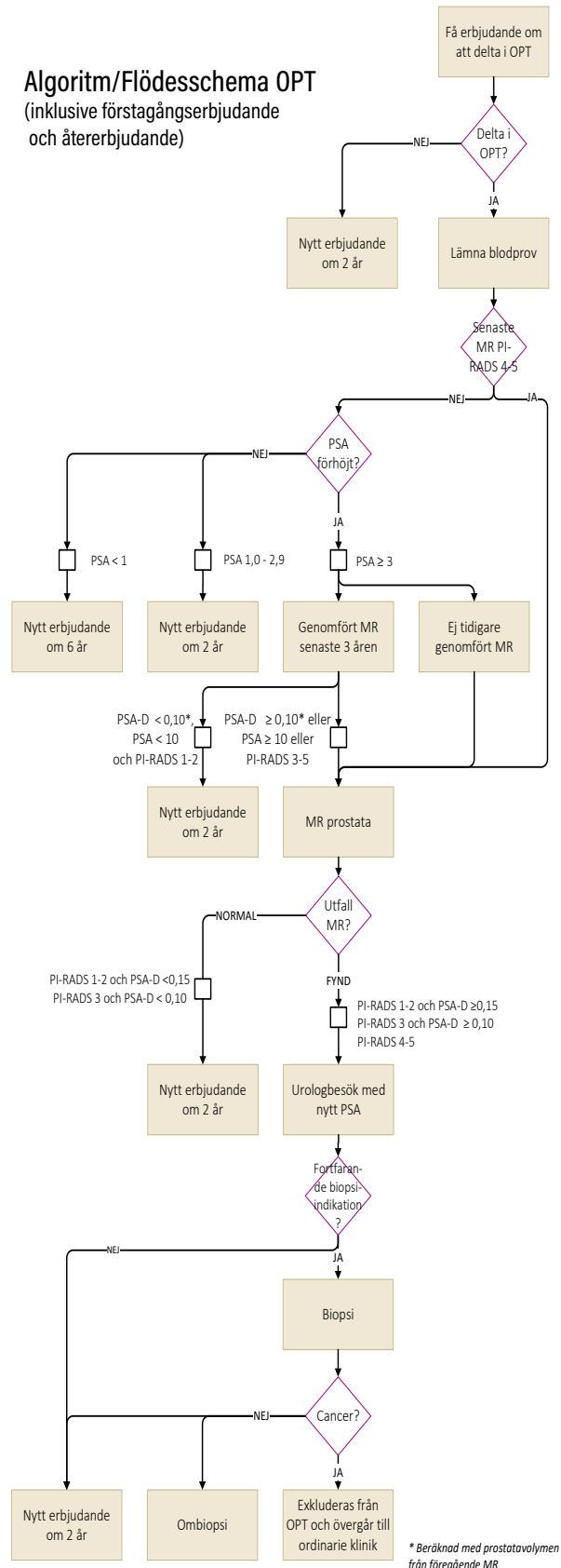


Figure 1: The standard OPT algorithm for men who have not had a prostate biopsy. After a benign biopsy, another algorithm is used.

≥ 3 µg/L who are referred for MRI (Figure 3). The national working group have extensively discussed this problem. One option is to adjust the PSA threshold so that some regions would use for example 2.8 µg/L and others 3.0 or 3.2 µg/L as the threshold for MRI. This option was discarded because i) the change would have to include also diagnostics outside OPT, ii) it would confuse men who move from one region to another, iii) the assay-adjusted thresholds would have to be regularly recalibrated as there are also differences between batches (Figure 2), and iv) we do not know whether we should adjust the lower PSA results upwards or higher PSA results downwards to get the best cancer-related outcomes. Another option is for clinical chemistry laboratories to adjust the PSA result by a factor before reporting it, for example by multiplying results from assay A with 0.9 and those from assay B with 1.1. This option was discarded for the same reasons. The working group concluded that we have to accept the inter-assay differences and that the specific PSA assay used in each region should be recorded to enable appropriate adjustment when analysing inter-regional differences in diagnostic outcomes.

Confirmatory PSA before MRI?

In contrast to in routine healthcare, the standard OPT algorithm does not include a confirmatory, second PSA test before MRI. Although this would avoid some MRI scans, the national working group are concerned that the disadvantages would outweigh the gain. Most men with a second PSA result < 3 µg/L have a small decrease (e.g., from 3.1 to 2.9 µg/L), and their risk of having a clinically relevant cancer is the same as for men with a second PSA just above 3 µg/L. Furthermore, it would be difficult to explain the decreasing PSA value in a letter, so many men might obtain PSA testing outside OPT to feel safe. It would also increase the workload for the OPT offices, particularly for managing men who do not adhere to obtain a second test. Nonetheless, the use of a confirmatory, second PSA test before MRI will be tested and evaluated in a couple of regions in 2026.

Outcomes

At the end of 2025, 19 of the 21 regions had started OPT and over 300,000 men had been invited. The cumulative participation rate averaged 43% across regions. “Old-time” screening, using a systematic pros-

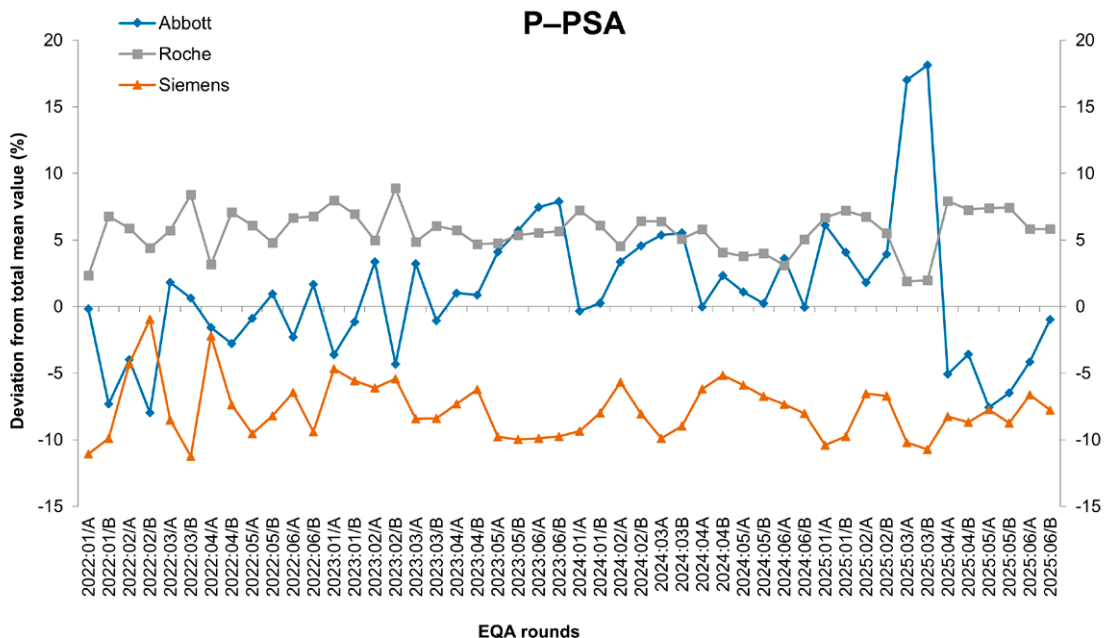


Figure 2: Results from Equalis’ external quality assessment (EQA) for prostate-specific antigen in pooled human plasma 2022–2025 (PSA; article no. 179), presented as per cent deviation from the total mean. Data provided by Equalis (Uppsala, Sweden).

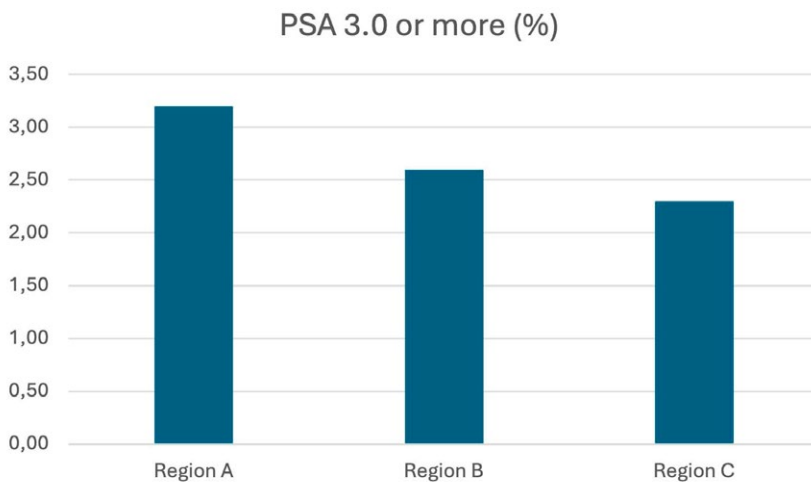


Figure 3: Proportions of PSA results $\geq 3 \mu\text{g/L}$ in men aged 50 years in the three most populated regional OPT programmes in 2025. The number of PSA tests were 1400-2100 per region. Data from SweOPT.

tate biopsy to diagnose cancer, resulted in that around half of the detected cancers were of the indolent, low-grade type. In OPT, it is “merely” a quarter, thanks to the use of MRI and targeted biopsy. Of the 6,000 MRI scans done so far in OPT, 70% were unsuspecting meaning that the men did not have any biopsy.

One reason for the moderate participation rate is that most of the invited men are in their fifties, an age group in which few have encountered advanced prostate cancer among peers. Another is that some men who are invited to OPT recently had a PSA test on their own initiative. Interview studies suggest that a national recommendation for prostate cancer screening would increase participation, as this would be regarded as an indication for benefits being greater than harms. A national screening programme would also agree better with sending reminders to non-participants. About 70% of Swedish men aged 70 year have been PSA tested, and it is reasonable to expect at least as high participation in a future national screening programme.

Key practical experiences

Some key experiences are that

- communication and organisational matters are more challenging than medical decisions,
- the mental shift from an individualised patient perspective to a population perspective may be difficult for healthcare professionals not previously involved in screening, and
- that detailed, prospective data registration is essential.

Informing about potential disadvantages of screening for prostate cancer is a challenge, particularly overdiagnosis. More research is needed to find out how to design the information to men.

Using the limited MRI resources wisely is necessary. The European Association of Urology recommends a urology assessment to select men for biopsy, but this puts a strain on the urology resources – which are also limited. Ancillary serum tests are an alternative. The Stockholm-3 test was evaluated in Region Stockholm’s OPT programme in 2024 (manuscript submitted). The 4KScore is being prospectively evaluated in the Finnish ProScreen trial and has been retrospectively evaluated in the Göteborg-2 screening trial. The use of these tests may reduce the number of MRI scans with up to one third, but it also adds costs.

Future perspectives

OPT is being introduced in an increasing number of Swedish regions and is reaching a growing proportion of the target population. We believe that the OPT programmes are better than the prevalent unorganised PSA testing, not least because they generate diagnostic and organisational knowledge to guide future prostate cancer screening programmes across Europe and elsewhere. The Swedish National Board of Health and Welfare is expected to re-evaluate its recommendation on prostate cancer screening within the next few years. It would not surprise us if the Board this time says YES.

Danske erfaringer med implementering af P-Uracil i Klinisk Biokemi

Christina Christoffersen

Afd. for Klinisk Biokemi, Københavns Universitetshospital, Rigshospitalet

christina.christoffersen@regionh.dk



Resume

Dihydropyrimidin dehydrogenase (DPD) er det hastighedsbegrænsende enzym i nedbrydningen af 5-fluorouracil (5-FU), og nedsat aktivitet er den vigtigste kendte årsag til alvorlig behandlingsrelateret toksicitet. På baggrund af anbefalinger fra European Medicines Agency og efterfølgende nationale tiltag fra Lægemiddelstyrelsen i 2020 testes patienter i Danmark rutinemæssigt for DPD-aktivitet før opstart af 5-FU behandling. DPD-funktion kan vurderes ved genotypning af DPYD-varianter eller ved fænotypning via måling af koncentrationen af Uracil i plasma (P-Uracil), som indirekte afspejler enzymaktiviteten. Begge metoder kan reducere risikoen for alvorlige bivirkninger, men moderat overensstemmelse mellem genotype og fænotype samt metodernes begrænsninger betyder, at den optimale teststrategi fortsat diskuteres.

1. Baggrund for implementering af P-Uracil i Klinisk Biokemi i Danmark

Den 30. april 2020 offentliggjorde European Medicine Agency (EMA) en anbefaling vedrørende behandling med 5-fluorouracil (5-FU) [1]. EMA anbefalede, at der forud for behandlingsstart skulle foretages bestemmelse af aktiviteten af enzymet dihydropyrimidin dehydrogenase (DPD) ved fænotype- og/eller genotypetestning. Den danske Lægemiddelstyrelsen fulgte den 3. juni 2020 op med en tilsvarende anbefaling til danske læger med ansvar for ordinerings af 5-FU og dets prodrugs [2]. Formålet var, at doseringen af 5-FU skulle justeres på baggrund af DPD-aktivitetsmålinger for at reducere risikoen for alvorlige 5-FU-relaterede bivirkninger og dødsfald.

I 2020 var analyser til bestemmelse af DPD-aktivitet endnu ikke implementeret i Danmark. Der fandtes flere mulige teststrategier, herunder forskellige

analysemetoder, og der var samtidig krav om korte svartider, da behandling med 5-FU indgår i kræftpakkeforløb. Derfor nedsatte Dansk Selskab for Klinisk Onkologi (DSKO) og Dansk Selskab for Klinisk Biokemi (DSKB) i samarbejde med kliniske farmakologer en national arbejdsgruppe med henblik på at skabe konsensus om implementering af testning for nedsat DPD-aktivitet. Det blev besluttet at både genotypiske og fænotypiske test skulle udbydes hurtigst muligt.

I dag er bestemmelse af DPD-aktivitet blevet standard hos alle relevante kræftpatienter i Danmark. Vurderingen baseres aktuelt på både fænotypisk testning, herunder måling af P-Uracil, og genotypisk testning af relevante genetiske varianter [3].

2. Formålet med at bestemme DPD-aktivitet

Kemoterapi med 5-FU har i mere end 50 år været anvendt til behandling af en lang række kræftsygdomme og indgår fortsat i standardbehandlingen af mange solide tumorer. Det gælder især kræftsygdomme udgående fra mave-tarm-kanalen, herunder pancreas- og galdevejscancer, men også brystkræft samt kræft i hoved-hals-regionen. Der anvendes en række forskellige behandlingsregimer baseret på 5-FU. Disse omfatter både intravenøse regimer, hvor 5-FU administreres enten som bolusinjektion og/eller som kontinuerlig infusion over dage til uger ved hjælp af pumpe, samt perorale prodrugs såsom capecitabin og tegafur, der efter indgift metaboliseres til aktivt 5-FU.

I Danmark behandles årligt cirka 4.500–5.000 nye patienter med 5-FU-baserede regimer. Ved systemisk behandling udvikler 20–30 % af patienterne alvorlige 5-FU-relaterede bivirkninger. Disse omfatter primært diarré, mucositis, neutropeni, trombocytopeni, palmo-plantart erytem samt kardiologiske symptomer. Hos omkring 0,5–1 % af patienterne er bivirkningerne fatale.

Den bedst kendte årsag til øget 5-FU-toksicitet er manglende eller nedsat aktivitet af DPD. Hos patienter

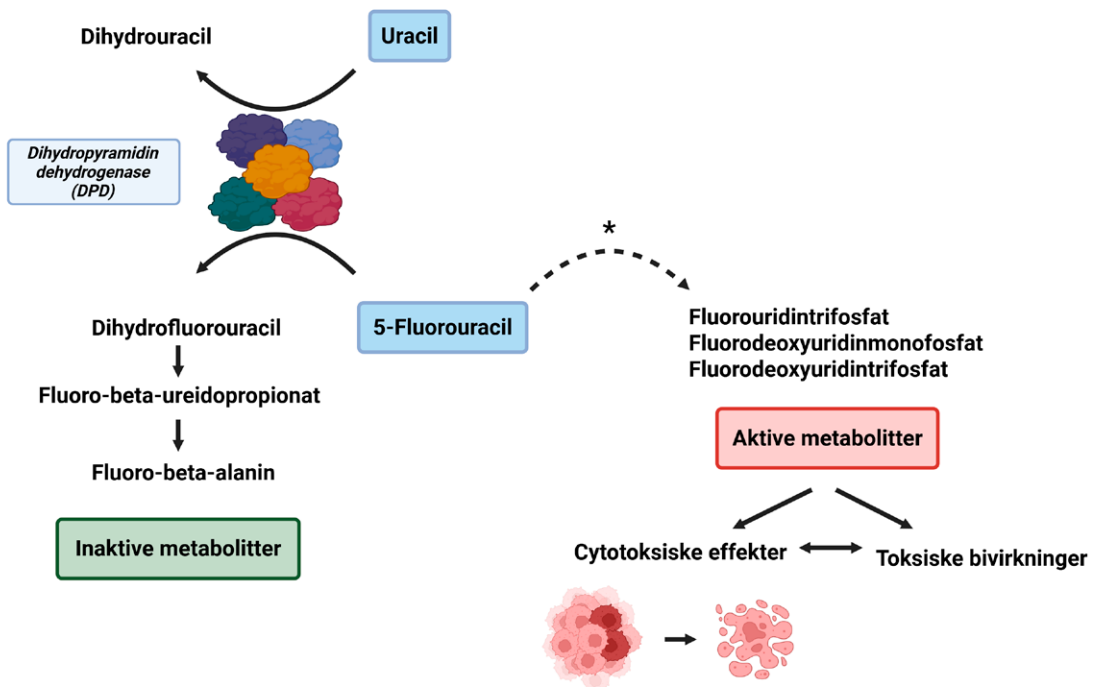
med nedsat DPD-aktivitet ses ophobning af de aktive cytostatiske metabolitter af 5-FU, hvilket medfører en markant øget risiko for alvorlige bivirkninger. I denne patientgruppe kan forekomsten af svære bivirkninger være så høj som 70–80 %. På baggrund af denne viden blev der i 2018 først i Frankrig indført nationale anbefalinger om screening for DPD-aktivitet før behandlingsstart. Dette blev efterfulgt af en europæisk anbefaling fra European Medicines Agency i 2020 [1] og senere af tilsvarende anbefalinger fra U.S. Food and Drug Administration i 2026.

3. DPD-aktivitet

Under normale omstændigheder omdannes kun en begrænset del af den administrerede 5-FU-dosis til de aktive cytostatiske metabolitter via reaktioner katalyseret af uridinofosorylase, thymidinofosorylase

og orotatfosforibosyltransferase. Størstedelen af 5-FU metaboliseres i stedet til inaktive produkter gennem DPD (Figur 1), kodet af genet DPYD, hvor 5-FU først omdannes til dihydrofluorouracil (DHFU), derefter til fluoro-beta-ureidopropionat (FUPA) og til slut til fluoro-beta-alanin (FBAL) [4]. Ved nedsat aktivitet af DPD vil en mindre del af 5-FU omsættes til inaktive metabolitter, hvorved mængden af de cytostatiske metabolitter vil stige og øge risiko for bivirkninger. Den samme DPD-medierede reaktion er også ansvarlig for omdannelsen af endogent uracil til dihydrouracil (UH2).

Globalt anvendes to overordnede principper til vurdering af DPD-aktivitet [5]. Det første er genotypetestning, som minimum skal vurdere fire kendte genetiske varianter (enkelt-nukleotid-polymorfier, SNPs) i DPYD-genet [6]. Det andet er fænotypetestning, hvor



Figur 1. Ved indgift af 5-Fluorouracil vil den største mængde omsættes via Dihydropyrimidin dehydrogenase (DPD). DPD består af 5 domæner hvortil der blandt andet kan bindes FADH, NADPH og FMN. Under normale omstændigheder er enzymet ansvarlig for metaboliseringen af uracil til dihydrouracil. Ved interaktion med 5-FU vil DPD omdanne medikamentet til inaktive metabolitter som kan udskilles via nyren. En mindre del af 5-FU kan omdannes via en række forskellige enzymer (*) til aktive metabolitter. De udøver den ønsket cytotoxiske effekt på tumorceller men er også den udløsende årsag til at 5-FU behandling kan medføre alvorlige toksiske bivirkninger hvis mængden af aktive metabolitter overskrider tolerancegrænsen. Stiplet pil og * symboliserer at de aktive metabolitter kan dannes via enzymer så som uridinofosorylase, thymidinofosorylase og orotatfosforibosyltransferase. Figuren er fremstillet ved brug af BioRender (<https://BioRender.com/yfa9g7o>).

plasmakoncentrationen af uracil (P-Uracil) – og i visse algoritmer også uracilmetabolitter – måles ved hjælp af væskekratomografi kombineret med massespektrometri (LC-MS/MS) [5]. Denne metode fungerer som et endogent biomarkørmål for DPD-aktivitet.

Genotype-test (DPYD-genotype)

Der er beskrevet mere end 120 varianter i DPYD, men mange af disse er uden funktionel betydning [5]. De fleste funktionelt betydende DPYD-varianter medfører nedsat DPD-aktivitet, mens enkelte øger DPD-aktiviteten [6]. Fire single nukleotid polymorfier (SNPs) i DPYD - rs56038477 / rs75017182 (HapB3), rs67376798, rs3918290 (DPYD*2A) og rs55886062 (DPYD*13) udgør størstedelen af de funktionelle varianter med klinisk betydning hos personer med kaukasiske afstamning [5]. Hetero- eller homozygote bærere af disse varianter har nedsat DPD-aktivitet sammenlignet med ikke-bærere, men det er ikke alle DPYD-varianter som er associeret med en tilsvarende stigning i P-Uracil [7].

DPYD-genotypebestemmelse kan udføres ved forskellige metoder, herunder Sanger-sekventering, Taq-Man-assays eller loop-mediated isothermal amplification (LAMP). I Danmark udføres disse analyser på tværs af flere laboratorier og regioner, med svartider typisk mellem 2 og 5 dage, eksklusive anvendt prøvetransporttid. Er en patient heterozygot for en af de fire DPYD-varianter ovenfor vil startdosis af 5-FU reduceres til 50% af standarddosis. Er patienten compound heterozygot eller homozygot er behandlingen med 5-FU kontraindiceret.

Fænotype-test (P-Uracil)

Nedsat DPD-aktivitet medfører forhøjede P-Uracil koncentrationer, da DPD katalyserer omdannelsen af uracil til UH₂. Et højt P-Uracil-niveau er derfor ofte forbundet med nedsat clearance af 5-FU. Det er dog værd at bemærke, at sammenhængen mellem 5-FU's eliminationshastighed og P-Uracil ikke er entydig i alle studier. I et studie omfattende 169 patienter, hvor både 5-FU-clearance og P-Uracil blev målt, kunne der ikke påvises en direkte lineær sammenhæng mellem de to parametre [8]. Variationerne i 5-FU-clearance blandt patienter med "normal" P-Uracil var større end forventet, hvilket indikerer, at P-Uracil alene ikke altid kan forudsige 5-FU-eliminering præcist.

P-Uracil kan måles med LC-MS/MS. Der findes dog aktuelt ingen kommercielt tilgængelige CE-

mærkede assays til formålet. I stedet er der udviklet in-house metoder i to danske laboratorier, tilpasset lokale instrumenter og analysepaneler [9]. For at sikre ensartet kvalitet på tværs af landet er metoderne sammenlignet med tilfredsstillende resultater, og begge laboratorier har opnået DANAK-akkreditering til analysen. Derudover deltager begge laboratorier i et eksternt kvalitetskontrolprogram for P-Uracil fra det franske firma Asqualab, hvilket yderligere sikrer standardisering.

Patientprøverne analyseres typisk i batch, hvor prøverne forberedes i løbet af dagen og køres natten over, med svar tilgængelige den efterfølgende dag. Dette giver normalt en analysetid på cirka 1–2 dage, eksklusive eventuel prøvforsendelse. Begge laboratorier afgiver svar tre gange om ugen.

Den præanalytiske håndtering af prøverne er afgørende for kvaliteten af målingen. Uracil er ustabil i fuldblod, og hurtig centrifugering med efterfølgende afpipettering af plasma (og evt frysning) er vigtigt. Manglende overholdelse af disse procedurer kan medføre falsk forhøjede P-Uracil-værdier. Desuden påvirkes P-Uracil-koncentrationen af kostindtag, døgnrytme og nyrefunktion [10]. I Danmark findes der ikke faste procedurer for tidspunktet for blodprøvetagning eller kostrestriktioner. Nyrefunktion monitoreres før påbegyndelse af 5-FU-behandling, men der er ikke fastsatte grænser for, hvornår nedsat nyrefunktion skal medføre justeret tolkning af P-Uracil og eventuel 5-FU dosering.

Af Lægemedelstyrelsens anbefaling fra 2020 fremgik det, at et P-Uracil-niveau mellem 16 µg/L og 150 µg/L er foreneligt med delvist nedsat DPD-aktivitet, mens P-Uracil > 150 µg/L indikerer fuldstændig mangel på DPD-aktivitet [2]. Der foreligger dog ingen randomiserede kliniske studier eller metaanalyser af kohortestudier, der har undersøgt den direkte sammenhæng mellem P-Uracil og risikoen for alvorlig 5-FU-relateret toksicitet. Grænsen på 16 µg/L er baseret på et begrænset antal kliniske kohortestudier, hvor toksicitet var det primære outcome, og hvor P-Uracil over 16 µg/L var associeret med øget risiko for 5-FU-relaterede bivirkninger [11]. Grænsen på 150 µg/L stammer fra en ekspertanbefaling fra den franske sundhedsstyrelse, baseret på data indsamlet fra 38.862 patienter på tværs af Frankrig [12]. I onkologiske patientkohorter forekommer P-Uracil mellem 16 µg/L og 150 µg/L hos 3 - 9% af patienterne, og P-Uracil over 150 µg/ml hos 0 - 0,05% [6,11].

4. Danske erfaringer efter ibrugtagning af DPD-aktivitetsbestemmelse

Lægemedelstyrelsen anbefalede i deres udsendte rekommandation at 5-FU dosis skulle reduceres på baggrund af DPD-aktivitetsbestemmelserne. Den foreliggende evidens var baseret på et begrænset antal studier (Tabel 1 [13–15] og Tabel 2 [11,16,17]).

I 2022 offentliggjorde den danske arbejdsgruppe den første opgørelse af data indsamlet fra 1. juli 2020 til 31. december 2021 [7]. I opgørelsen indgik

4.228 patienter, hvoraf 4.215 havde fået foretaget DPYD-genotypning. Blandt disse blev 316 patienter identificeret som heterozygote bærere af funktionelle DPYD-varianter. I samme periode blev P-Uracil målt hos 2.260 patienter, hvoraf 128 havde plasmaniveauer >16 µg/L. Opgørelsen viste, at 4,8 % af patienterne uden DPYD-varianter havde forhøjet P-Uracil, mens 16,8 % af patienterne med en DPYD-variant havde forhøjede plasma-niveauer. Dette indikerer, at der ikke var en fuldstændig overensstemmelse mellem

Antal patienter	DPYD-variant(er)	Interventionsgruppe	Kontrolgruppe	Reference
2039	DPYD*2A	Heterozygote bærere behandlet med 50% af standard dosis Tokicitet: 28 % (5/18) Dødsfald: 0% (0/18)	Heterozygote bærere behandlet med 100% af standard dosis. Tokicitet: 73 % (35/48). dødsfald: 10% (5/48)	13.
1103	DPYD*2A, D949V, DPYD*13	Heterozygote bærere behandlet med 50% af standard dosis Tokicitet: 39 % (33/85)	Ikke-bærere behandlet med 100% af standard dosis: Tokicitet: 23 % (231/1018)	14.
1435	DPYD*2A, D949V, DPYD*13, HapB3	Heterozygote bærere behandlet med 50% af standard dosis Tokicitet: 23 % (11/47)	Ikke-bærere behandlet med 100% af standard dosis: Tokicitet: 31 % (418/1347)	15.
	HapB3	Heterozygote bærere behandlet med 100% af standard dosis Tokicitet: 34% (14/41)		

Table 1. Oversigt over studier omhandlende DPYD-genotypning og 5-FU-tokicitet

Antal patienter	DPD-Fænotype	Outcome	Kontrolgruppe	Reference
550	>16 µg/L (n=17)	Svær toksicitet: Odds Ratio 5,3 (1,53-18,7) GI bivirkninger: Odds Ratio 33,7 (6,4-176) Indlæggelser: Odds Ratio 16,9 (4,4-64,7) Død: Odds Ratio 44,8 (4,55-441)	<13 µg/L	11.
200	>16 µg/L (n=13)	Meget alvorlige eller livstruende bivirkninger Risk Ratio: 2,0 (1,1-3,5)	<16 µg/L	16.
452	16 µg/L -150 µg/L (n=178) >150 µg/L (n=14)	Død: 12% vs 3% Død: 86% vs 3%	< 16 µg/L	17.

Table 2. Oversigt over studier omhandlende P-Uracil og 5-FU-tokicitet

genotype- og fænotypetest for DPD-aktivitet. Datagrundlaget var ikke tilstrækkelig til at vurdere om de adapteret cut-off værdier på 16 µg/L P-Uracil fra de franske studier er valide – ej heller om den ene type DPD-aktivitetstest er at foretrække frem for den anden.

I 2023 offentliggjorde en dansk forskningsgruppe et studie om sammenhængen mellem forekomsten af svær 5-FU-relateret toksicitet og hospitalsindlæggelser hos 230 patienter, der fik dosisjustering baseret på DPYD-genotypning [16]. Forekomsten af bivirkninger blev sammenlignet med en kontrolgruppe på 492 patienter, som blev behandlet før implementeringen af DPYD-genotypetesten med standarddoser af 5-FU. Studiet fandt ingen signifikant forskel i forekomsten af svær toksicitet mellem de to grupper (kontrolgruppen: 27 % vs. interventionsgruppen: 23 %). Når man derimod kun sammenlignende patienter, der var bærere af DPYD-varianter, men som enten havde modtaget fuld dosis eller reduceret dosis baseret på genotypen, blev forskellen signifikant: 5-FU-relaterede hospitalsindlæggelser forekom hos 19 % af patienterne, som modtog fuld dosis, versus 0 % hos patienter som modtog en reduceret dosis, og dødelighed var 4,8 % versus 0 %. I samme studie viste det sig, at patienter uden DPYD-varianter, men med P-Uracil ≥ 16 µg/L, havde en højere forekomst af svær 5-FU-relateret toksicitet sammenlignet med patienter uden DPYD-varianter og P-Uracil < 16 µg/L (55 % vs. 28 %).

Den hyppigste DPYD-variant i Danmark er HapB3 [7]. I kontrolgruppen var forekomsten af svær 5-FU-relateret toksicitet hos 27 heterozygote HapB3-bærere den samme som hos ikke-bærere, når de blev behandlet med standarddoser af 5-FU (22 % vs. 22 %). Dette tyder på, at HapB3-varianten ikke påvirker DPD-enzymaktiviteten i tilstrækkelig grad til at medføre en klinisk relevant stigning i 5-FU-koncentrationen. Denne observation understøttes af et andet dansk studie, hvor HapB3-bærere (n = 114) ikke havde højere P-Uracil sammenlignet med ikke-bærere (n = 2.070), med median P-Uracil på 8,3 µg/L hos HapB3-bærere versus 7,5 µg/L hos ikke-bærere.

De danske studier har således ikke kunnet påvise en generel fordel ved DPYD-genotypning i den samlede patientpopulation. Når man derimod fokuserer på patienter, der bærer DPYD-varianter, tyder resultaterne på, at implementering af DPYD-genotypning potentielt kan reducere forekomsten af 5-FU-relaterede hospitalsindlæggelser og dødsfald. Derudover kan

fænotypiske test ved måling af P-Uracil muligvis tilføre værdifuld klinisk information hos patienter, som ikke bærer DPYD-varianter.

5. Perspektivering

De fleste studier, hvor man har undersøgt effekten af DPD-aktiviteten på reduktionen af 5-FU induceret toksicitet, er baseret på genotype bestemmelse. Der er fortsat begrænset viden om effekten af dosisjusteret 5-FU baseret på fænotype og P-Uracil. Det antages, at en halvering af 5-FU-dosis, på samme måde som ved patienter med nedsat DPD-aktivitet vurderet ud fra genotype, vil reducere, men ikke eliminere, risikoen for svære 5-FU-relaterede bivirkninger. Hos patienter med nedsat DPD-aktivitet (P-Uracil 16–150 µg/L) anbefaler de danske guidelines derfor en halvering af standard startdosis af 5-FU [3].

Flere forskergrupper, primært franske, har angivet, at kombineret geno- og fænotypebestemmelse kan forbedre den prædiktive værdi. Dette understøttes af danske data, hvor patienter, som ikke bærer DPYD-varianter, men har P-Uracil > 16 µg/L, har større risiko for toksiske bivirkninger [7,16]. Randomiserede studier med +/- 5-FU dosisreduktion baseret på P-Uracil vil af etiske årsager ikke være mulige, men overvågning af test-og dosisreduktionseffekten er forsat tæt monitoreret i Danmark. De næste par år vil forhåbentlig bringe større viden om effekten af 5-FU-dosisjustering baseret på P-Uracil, samt om DPYD-genotypning og P-Uracil forsat er ligeværdige testmetoder eller skal prioriteres anderledes. Der er aktuelt også international diskussion om, hvilken test der er mest optimal, og der foreligger ingen faglig konsensus. I Holland og Frankrig, som har størst erfaring med DPD-aktivitet i klinisk rutine, anvendes overvejende henholdsvis genotypebestemmelse (Holland [18]) og fænotypebestemmelse (Frankrig [19]). Den danske arbejdsgruppe vurderede dog, at der kan opnås yderligere relevante informationer ved at foretage både genotype- og fænotypetest, og anbefaler derfor, at som minimum én af testmetoderne er tilgængelig for de læger, der ordinerer 5-FU-præparater.

Internationalt har man også diskuteret muligheden for dosisjustering af 5-FU baseret på måling af plasmakoncentrationen af 5-FU. Flere algoritmer og studier er publiceret, som foreslår, hvordan plasmakoncentrationen kan styres inden for et fastlagt interval med anbefalet AUC på 20–24 mg·h/L. Studier viser dog, at kun 20–30 % af patienterne opnår den ønskede AUC, mens

cirka halvdelen af patienterne har en AUC under den anbefalede værdi [20]. Denne tilgang til individualiseret dosering af 5-FU er desuden forbundet med flere praktiske udfordringer. For eksempel kræver metoden, at der tages én eller flere blodprøver ved hver behandling for at opnå en valid bestemmelse af AUC. Metoden forebygger heller ikke toksicitet i første behandlingsserie, hvor der gives standarddosis. Dosisjustering ud fra plasmakoncentrationer af 5-FU anses derfor utilstrækkeligt dokumenteret til rutinemæssig klinisk implementering på nuværende tidspunkt.

Den overordnede vurdering i Danmark af de foreliggende studier er, at patienter med nedsat DPD-aktivitet – bestemt enten ved genotype eller fænotype – har øget risiko for alvorlig toksicitet, hospitalsindlæggelse og dødsfald under behandling med 5-FU. Det er derfor relevant at foretage fænotype- og/eller genotypetestning, inden behandlingen påbegyndes, samt at reducere startdosis hos patienter med nedsat DPD-aktivitet. På baggrund af det eksisterende materiale vurderes det også, at hvis der ikke ses bivirkninger i de første behandlingsserier, kan der i samråd med patienten foretages gradvis dosisøgning. Ved total mangel på DPD-aktivitet er behandling med 5-FU fortsat kontraindiceret. Det er vigtigt at understrege, at mange af de underliggende data og anbefalinger, uanset om der anvendes geno- eller fænotypebestemmelse, er baseret på heterogene studiepopulationer. Selv patienter med normal DPD-aktivitet kan opleve alvorlige bivirkninger, og tilsvarende vil ikke alle patienter med afvigende geno- eller fænotype nødvendigvis få alvorlige bivirkninger. I et dansk klinisk studie blev der forsøgt dosisøgning hos 13 ud af 22 patienter, der havde fået nedsat startdosis på grund af DPYD-varianter; hos kun 2 af disse måtte dosis reduceres tilbage til 50 % på grund af bivirkninger [16].

Internationale erfaringer og danske data viser, at nedsat DPD-aktivitet er en væsentlig risikofaktor for svær 5-FU-relateret toksicitet, hospitalsindlæggelse og dødsfald. I Danmark kan DPD-aktivitet vurderes ved to ligeværdige testmetoder – DPYD-genotypning og P-Uracil-fænotypebestemmelse. Begge testtyper udløser en 50 % reduktion i startdosis hos patienter med en heterozygot DPYD-variant eller P-Uracil koncentration mellem 16–150 µg/L, men der er fortsat behov for yderligere viden om optimal dosisjustering baseret på P-Uracil, fastsættelse af cut-off værdier og gevinsten ved kombineret geno- og fænotypebestemmelse.

Referencer

1. European Medicine Agency. Fluorouracil and fluorouracil related substances (capecitabine, tegafur flucytosine) containing medicinal products. 2020.
2. Lægemiddelstyrelsen. Opfølgning på udsendelse af sikkerhedsinformation om fluorouracil mv. og test for DPD-mangel. 2020.
3. Paulsen NH, Qvortrup C, Damkier P, et al. Test for aktivitet af dihydropyrimidine dehydrogenase forud for behandling med 5-fluorouracil- (i.v.), capecitabin- og tegafurholdige præparater. 2024.
4. Miura K, Kinouchi M, Ishida K, et al. 5-FU Metabolism in Cancer and Orally-Administrable 5-FU Drugs. *Cancers (Basel)* 2010;2:1717–30.
5. Knikman JE, Gelderblom H, Beijnen JH, et al. Individualized Dosing of Fluoropyrimidine-Based Chemotherapy to Prevent Severe Fluoropyrimidine-Related Toxicity: What Are the Options? *Clin Pharmacol Ther* 2021;109:591–604.
6. Amstutz U, Henricks LM, Offer SM, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guideline for Dihydropyrimidine Dehydrogenase Genotype and Fluoropyrimidine Dosing: 2017 Update. *Clin Pharmacol Ther* 2018;103:210–6.
7. Herluf Paulsen N, Qvortrup C, Vojdeman FJ, et al. Dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD) genotype and phenotype among Danish cancer patients: prevalence and correlation between DPYD-genotype variants and P-uracil concentrations. *Acta Oncol (Madr)* 2022;61:1400–5.
8. Dolat M, Macaire P, Goirand F, et al. Association of 5-FU Therapeutic Drug Monitoring to DPD Phenotype Assessment May Reduce 5-FU Under-Exposure. *Pharmaceuticals* 2020;13:416.
9. Hansen SH, Greibe E. Uracil in plasma: comparison of two in-house-developed LC-MS/MS methods. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)* 2026;64:889–99.
10. Royer B, Launay M, Ciccolini J, et al. Impact of renal impairment on dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD) phenotyping. *ESMO Open* 2023;8:101577.
11. Meulendijks D, Henricks LM, Jacobs BAW, et al. Pretreatment serum uracil concentration as a predictor of severe and fatal fluoropyrimidine-

- associated toxicity. *Br J Cancer* 2017;116:1415–24.
12. Lorient M-A, Masskouri F, Carni P, et al. Intérêts et limites de la recherche du déficit en dihydropyrimidine déshydrogénase dans le suivi des patients traités par fluoropyrimidines : résultats de deux enquêtes nationales de pratiques réalisées auprès des médecins et des biologistes. *Bull Cancer* 2019;106:759–75.
 13. Deenen MJ, Meulendijks D, Cats A, et al. Upfront Genotyping of DPYD*2A to Individualize Fluoropyrimidine Therapy: A Safety and Cost Analysis. *J Clin Oncol* 2016;34:227–34.
 14. Henricks LM, Lunenburg CATC, de Man FM, et al. DPYD genotype-guided dose individualisation of fluoropyrimidine therapy in patients with cancer: a prospective safety analysis. *Lancet Oncol* 2018;19:1459–67.
 15. Wigle TJ, Povitz BL, Medwid S, et al. Impact of pretreatment dihydropyrimidine dehydrogenase genotype-guided fluoropyrimidine dosing on chemotherapy associated adverse events. *Clin Transl Sci* 2021;14:1338–48.
 16. Paulsen NH, Pfeiffer P, Ewertz M, et al. Implementation and clinical benefit of DPYD geno-

- typing in a Danish cancer population. *ESMO Open* 2023;8:100782.
17. Pallet N, Hamdane S, Garinet S, et al. A comprehensive population-based study comparing the phenotype and genotype in a pretherapeutic screen of dihydropyrimidine dehydrogenase deficiency. *Br J Cancer* 2020;123:811–8.
 18. Lunenburg CATC, van der Wouden CH, Nijenhuis M, et al. Dutch Pharmacogenetics Working Group (DPWG) guideline for the gene-drug interaction of DPYD and fluoropyrimidines. *Eur J Hum Genet* 2020;28:508–17.
 19. Lorient M-A, Masskouri F, Carni P, et al. Dihydropyrimidine dehydrogenase deficiency screening for management of patients receiving a fluoropyrimidine: Results of two national practice surveys addressed to clinicians and biologists]. *Bull Cancer* 2019;106:759–75.
 20. Gamelin E, Delva R, Jacob J, et al. Individual fluorouracil dose adjustment based on pharmacokinetic follow-up compared with conventional dosage: results of a multicenter randomized trial of patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2008;26:2099–105.



Tulipanpark Keukenhof. Foto: Dorte Engborg Bang.

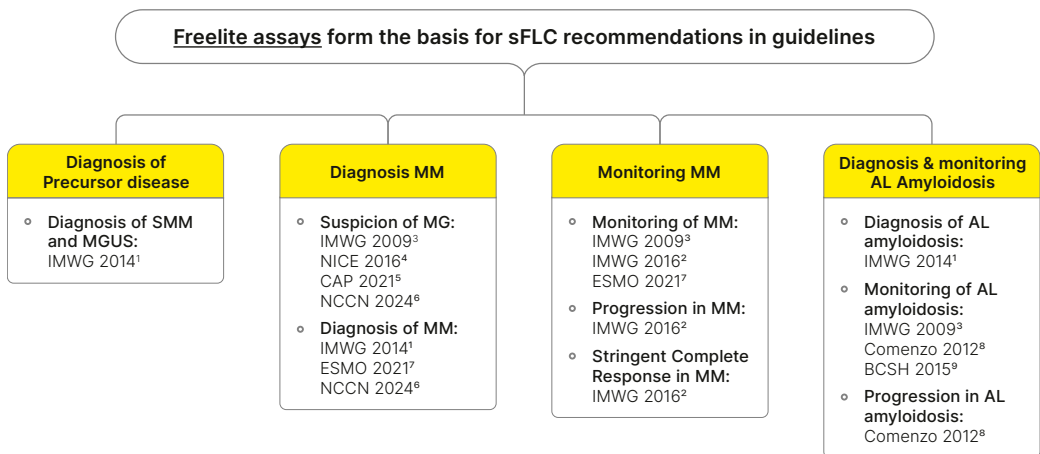


The choice of FLC assay matters

Why should you choose Freelite® assays by Binding Site?

Freelite assays were utilized in defining the FLC values recommended in the guidelines for the diagnosis and monitoring of monoclonal gammopathies

The clinical evidence supporting serum free light chain (sFLC) recommendations in the IMWG guidelines are based on Freelite assays. This includes one of the myeloma-defining event criteria (involved / uninvolved FLC ratio ≥ 100 , involved FLC ≥ 100 mg/L) and FLC criteria for assigning hematological responses. These recommendations cannot be assumed to apply to sFLC assays produced by other manufacturers.



Learn more about why the choice of FLC assay matters

References

- 1 Rajkumar SV, *et al.* Lancet Oncol. 2014; 15:e538-e548
- 2 Kumar S, *et al.* Lancet Oncol 2016; 17:e328-46
- 3 Dispenzieri A, *et al.* Leukemia 2009; 23:215-224
- 4 NICE Guidelines 2016;
- 5 Keren DF, *et al.* Arch Pathol Lab Med 2021; 146:575-590
- 6 Kumar SK, *et al.* J Natl Compr Canc Netw 2023; 21:1281-1301
- 7 Dimopoulos MA, *et al.* Ann Oncol 2021; 32:p309-322
- 8 Comenzo RL, *et al.* Leukemia 2012; 26:2317-25
- 9 Gillmore JD, *et al.* Br J Haematol 2015; 168:207-18



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

Blood-based biomarkers and laboratory diagnostics of Alzheimer's disease

Tarja Kokkola, Sari Kärkkäinen, Eino Solje

Institute of Clinical Medicine - Neurology, University of Eastern Finland, Kuopio, Finland

eino.solje@uef.fi



Biomarker-based definition of Alzheimer's disease

The diagnosis of AD has traditionally relied on clinical evaluation, comprehensive cognitive and neuropsychological testing, and structural brain imaging (such as MRI or CT) to exclude other causes of dementia. Definitive diagnosis can only be obtained in postmortem examinations (1).

Alzheimer's disease (AD) is the most common neurodegenerative disorder, accounting for approximately 60–70% of dementia cases (1). In AD, brain atrophy which impairs memory and executive functions is caused by pathological processes involving protein deposits (extracellular β -amyloid plaques and intracellular neurofibrillary Tau tangles). Neuropathological processes begin decades before clinical diagnosis, whereas irreversible neurological damage occur in the last few years preceding diagnosis (Fig. 1) (2,3). This long preclinical phase offers an opportunity for early detection and intervention, provided that reliable biomarkers are available (4).

Modern diagnostic frameworks define AD as a biological entity characterized by typical clinical features together with biomarkers indicating the presence of β -amyloid and Tau pathology (5,6). A diagnosis of AD cannot be established without evidence of pathological changes in these proteins. In clinical practice, amyloid positivity can be detected using amyloid PET imaging, cerebrospinal fluid (CSF) β -amyloid analysis, or blood-based phosphorylated Tau (pTau217). Tau pathology, in turn, is reflected by Tau PET imaging and by phosphorylated Tau measurements in CSF or blood (pTau181) (see table 1).

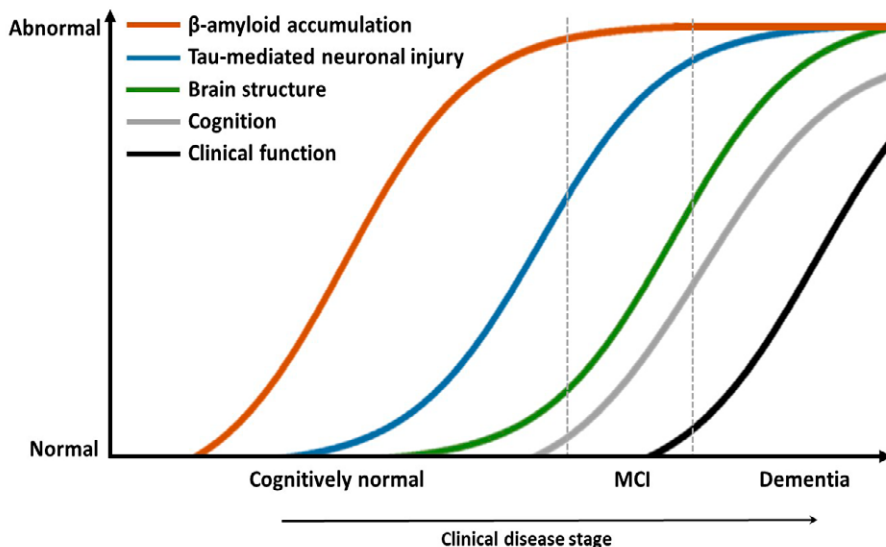


Figure 1. AD pathology timeline. MCI = mild cognitive impairment. Modified from (2).

Biomarker category	CSF	Blood	Imaging
Amyloid	β -amyloid (A β 42) ↓	pTau217 ↑	Amyloid PET
Tau	pTau181 ↑	pTau181 ↑	Tau PET

Table 1. Fluid and molecular imaging biomarkers used in β -amyloid and Tau pathology observation

Biomarker negativity effectively excludes AD as the underlying cause of cognitive symptoms. Conversely, especially in preclinical or mild cognitive impairment (MCI) stages, biomarker positivity does not guarantee progression to dementia, underscoring the need for careful clinical interpretation (4,5).

Traditional laboratory investigations in cognitive disorders

Before disease-specific biomarkers are considered, laboratory testing plays a crucial role in excluding reversible or contributory causes of cognitive impairment, such as depression, hypothyroidism, vitamin B12 deficiency, alcohol abuse or medication. Standard panels typically include blood count, glucose, sodium, potassium, calcium, renal and liver function tests, thyroid function and vitamin B12 (7). These tests help to exclude a treatable disease or condition and ensure that further testing is applied appropriately.

CSF AD biomarkers

CSF biomarkers currently used in clinical AD diagnosis include A β 42, pTau181 and total Tau (8). In addition to A β 42 and pTau181 providing information about amyloid and Tau pathologies, respectively, total Tau serves as a marker of overall neurodegeneration, thereby complementing the biochemical characterization of AD.

According to current definition, there is no AD without cortical extracellular A β plaque accumulation (6,9). The most common fragments of A β are A β 42, which forms insoluble oligomers in those A β plaques, and A β 40, which is produced in larger quantities but is less prone to aggregation. As less A β 42 remains in soluble form, its concentration in CSF is reduced in AD, whereas A β 40 levels remain more stable. The CSF A β 42/A β 40 ratio is often recommended over A β 42 alone, because it reflects amyloid plaque deposition rather than total amyloid production and reduces pre-analytical variability (2).

Tau is a large microtubule-associated structural protein which exists in multiple isoforms. Several hyperphosphorylated Tau isoforms increase specifically in AD

and have been considered as potential AD biomarkers, as their abnormal phosphorylation reflects the formation of neurofibrillary tangles. Tau phosphorylated at threonine 181 (pTau181) has been validated as highly specific indicator of AD pathology when measured from CSF, whereas other phosphorylated Tau species are more often measured from blood (8).

A standardized preanalytical protocol for CSF collection and handling is essential, as A β 42 is highly susceptible to preanalytical variability due to its hydrophobic nature and its tendency to adsorb onto surfaces and aggregate. Validated polypropylene tubes must be used for sample collection, and the samples do not tolerate tube-to-tube transfers (10).

The CSF biomarkers have demonstrated high diagnostic accuracy, are well validated, and are included in international guidelines as golden standard fluid biomarkers for AD (5). However, lumbar puncture is an invasive and resource demanding procedure with several contraindications as well as potential side effects. Access varies depending on the location, and repeated sampling for longitudinal monitoring is impractical. These limitations have driven intense interest in blood-based biomarkers, which offer simple and non-invasive alternatives to CSF methods (11).

Blood-based biomarkers: a paradigm shift

Phosphorylated Tau in blood

Among blood biomarkers, pTau217 has emerged as the most promising marker for the biological diagnosis of AD. Multiple studies demonstrate that plasma pTau217 discriminates AD from non-AD neurodegenerative diseases with accuracy comparable to amyloid PET or CSF biomarkers (8).

Plasma pTau217 shows strong concordance with amyloid pathology measured by amyloid PET or CSF A β 42. Currently, plasma pTau217 is regarded as the best amyloid biomarker in blood; surprisingly, its correlation with Tau pathology is weaker than its association with amyloid deposition. It performs well across analytical platforms and appears to predict progression from MCI to dementia. Plasma pTau217 is a potential alternative to

amyloid PET in selected cases. In individuals aged 75–85 years, pTau217 may in the future become a first-line biomarker (12).

There are currently no widely accepted recommendations for the use of plasma pTau217 analysis. The test can be used in individuals over 50 years of age with objective cognitive impairment. The test can support the diagnosis of AD when interpreted together with cognitive assessments and the overall clinical picture. In working-age individuals, CSF analysis will remain necessary in the future, because the probability of rare etiologies is high in this population (13).

Plasma pTau181 also shows promise as a biomarker of AD pathology in individuals with MCI, providing valuable prognostic utility for predicting conversion to AD dementia. In addition, pTau181 demonstrates excellent negative predictive value: a negative result is considered comparable in diagnostic accuracy to a negative amyloid PET scan and indicates that the patient's cognitive impairment is unlikely to be driven by Alzheimer's disease pathology (14).

Multiple challenges remain in the clinical use of blood-based biomarkers. Kidney dysfunction, body mass index, comorbid neurological diseases, and demographic factors may influence concentrations. Gray-zone results, different analysis platforms and lack of universally accepted cut-offs complicate interpretation (8).

Neurofilament light chain (NfL)

NfL is a structural axonal protein released during neuroaxonal injury. It can be measured reliably in both CSF and blood using ultrasensitive immunoassays. Blood NfL is a robust marker of neurodegeneration but lacks disease specificity, being elevated in AD, frontotemporal dementia (FTD), amyotrophic lateral sclerosis (ALS), and other neurological disorders (16).

In clinical practice, serum or plasma NfL can be used analogously to an inflammatory marker such as erythrocyte sedimentation rate (ESR): it reflects the presence and intensity of neuronal damage rather than its underlying cause. Elevated NfL levels help to differentiate neurodegenerative disorders from functional or psychiatric causes of cognitive symptoms, and they also carry prognostic value by correlating with disease progression rates (16).

Blood biomarkers in diagnostics

At the moment, blood biomarkers should be viewed as complementary to, not replacements for, other

diagnostic procedures. Plasma phosphorylated Tau biomarkers pTau217 and pTau181 are already being introduced in clinical practice. In selected older patients with typical amnesic presentations, plasma pTau217 may reduce the need for CSF analysis or amyloid PET. In younger patients or atypical cases, CSF and imaging remain essential. A useful way to interpret plasma pTau217 is to treat it like amyloid PET: a positive result supports the presence of amyloid pathology, but without full clinical context is insufficient for diagnosis, whereas a negative result makes AD very unlikely (8). Plasma pTau181 is a specific AD biomarker which has even better negative predictive value than pTau217 (14).

Blood A β 42 or A β 42/A β 40 ratio are not useful biomarkers in clinical practice for several reasons: the differences between normal and pathological values are modest, the analysis is very sensitive to analytical variation, and they have inferior diagnostic accuracy compared to pTau biomarkers (8).

Almost all AD biomarker assays depend on commercial platforms. The use of automated immunochemistry analysers is recommended, preferably avoiding ELISA-based methods (17). CE marking is available for some of the assays and additional tests are expected to receive CE marking during 2026. Laboratories need to consider whether to adopt in-house testing, which requires investments in instruments, validation and quality assurance, or centralized testing. Rather than adopting manufacturers' cut-offs, collaboration with local clinicians is needed in defining the clinically relevant cut-offs for novel biomarkers.

External quality assessment (EQA) schemes are already available for blood-based biomarkers, but there is a strong unmet need for reference materials which would allow assay standardization. Currently, the only AD biomarker for which a certified reference material exists is CSF A β 42, and no certified reference materials are available for blood-based biomarkers.

Finnish experience with AD blood test

Plasma pTau217 diagnostics was initiated first in Europe at the Biomarker Laboratory of the University of Eastern Finland in January 2025, and the demand for testing has been even higher than expected. Its rapid adoption has taken place despite that plasma pTau217 is not included in current diagnostic guidelines, and it should not yet replace CSF analysis given the limited long-term clinical experience.

Based on our experience, the assay performs well in patients with a clear clinical presentation of AD, particularly in older individuals. However, in younger patients there are conflicting findings between pTau217 results and other diagnostic modalities such as amyloid PET imaging or CSF biomarkers. Kidney function needs to be considered when interpreting the results, although mild kidney dysfunction does not appear to have a clinically significant effect (13).

From methodological perspective, pTau217 analyses from EDTA-plasma have been technically straightforward and problem-free. We run the analyses with Fujirebio Lumipulse G pTau217 Plasma reagents and Lumipulse G600II immunoassay analyser. The Lumipulse reagents are labelled as RUO (research use only), and we have validated them for diagnostic use. We use a two cut-offs approach including an intermediate zone between normal and pathological values, as it reduces patient misclassification (8). The cut-off values were established in the laboratory, with the objective of achieving both sensitivity and specificity exceeding 90%. We also validated the storage conditions and handling procedures recommended by the manufacturer: the separated plasma can be stored for up to 3 days at +4°C or up to 14 days at -20°C, tolerating maximum of three freeze-thaw cycles. Mild haemolysis does not have a significant effect on the results, whereas moderate or severe haemolysis increases pTau217 concentration and such samples should be rejected.

Although the current method performs well, the availability of CE-marked plasma pTau217 assays would be a valuable improvement to clinical implementation.

Future directions

Beyond pTau217, pTau181 and NfL, several emerging blood biomarkers for AD are under investigation, including pTau231, neuroinflammation and synaptic markers. Multi-marker panels and use of diagnostic algorithms may further enhance diagnostic precision (18).

In addition to advances in AD biomarkers, there is an urgent unmet need for reliable blood-based biomarkers, or at least validated CSF biomarkers, for other common neurodegenerative pathologies, particularly TDP-43 proteinopathies (e.g. in frontotemporal dementia and limbic-predominant age-related TDP-43 encephalopathy (LATE) and α -synucleinopathies (e.g. Parkinson's disease and dementia with Lewy bodies).

The development of such biomarkers would significantly improve differential diagnosis and enable more precise, pathology-driven clinical care as well as robust clinical trials (18).

The demand for blood-based biomarkers is expected to increase as new anti-amyloid drug treatments are implemented in clinical practice. Biomarker-based diagnostics for AD is cost-effective, or even cost-saving over the long term, and leads to more appropriately targeted treatment and optimized resource utilization (19). However, widespread implementation requires robust clinical validation, regulatory approval, and clear guidelines.

Blood-based biomarkers provide new possibilities to improve both accessibility and scalability of AD diagnostics. To ensure that biomarker-driven diagnostics deliver the greatest possible benefit to patients and healthcare systems, close collaboration between scientific community, clinicians and laboratory professionals will be essential.

References

1. Frisoni GB, Hansson O, Nichols E, et al. New landscape of the diagnosis of Alzheimer's disease. *Lancet*. 2025;406:1389-1407.
2. Jack CR Jr, Bennett DA, Blennow K, et al. NIA-AA Research Framework Toward a biological definition of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2018;14:535-562.
3. Gordon BA, Blazey TM, Su Y, et al. Spatial patterns of neuroimaging biomarker change in autosomal dominant Alzheimer's disease. *Lancet Neurol*. 2018;17:241-250.
4. Parnetti L, Chipi E, Salvadori N, et al. Prevalence and risk of progression of preclinical Alzheimer's disease. *Alzheimers Res Ther*. 2019;11:55.
5. Dubois B, Villain N, Frisoni GB, et al. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: recommendations of the International Working Group. *Lancet Neurol*. 2021;20:484-496.
6. Jack CR, Andrews JS, Beach TG, et al. Revised criteria for diagnosis and staging of Alzheimer's disease: Alzheimer's Association Workgroup. *Alzheimers Dement*. 2024;20:1-27.
7. Atri A, Dickerson BC, Clevenger C, et al. Alzheimer's Association clinical practice guideline for the Diagnostic Evaluation, Testing,

Counseling, and Disclosure of Suspected Alzheimer's Disease and Related Disorders (DETeCD-ADRD): Executive summary of recommendations for primary care. *Alzheimers Dement.* 2024;21:e14333.

8. Hansson O, Blennow K, Zetterberg H et al. Blood biomarkers for Alzheimer's disease in clinical practice and trials. *Nat Aging.* 2023;3:506-519.
9. Kepp KP, Robakis NK, Høiland-Carlsen PF, et al. The amyloid cascade hypothesis: an updated critical review. *Brain.* 2023;146:3969-3990.
10. Janelidze S, Stomrud E, Brix B, et al. Towards a unified protocol for handling of CSF before β -amyloid measurements. *Alzheimers Res Ther.* 2019;11:63.
11. Caprioglio C, Santangelo R, Tagliavini F, et al. Biomarker use in memory clinics across Europe. *J Alzheimers Dis.* 2022;89:123-134.
12. Barthélemy NR, Bateman RJ, Hassenstab J, et al. Plasma pTau217 as a biomarker of Alzheimer's disease pathology. *Nat Med.* 2024;30:123-131.
13. Warmenhoven N, Salvadó G, Janelidze S, et al. A comprehensive head-to-head comparison of key plasma phosphorylated tau 217 biomarker tests. *Brain.* 2025;148:416-431.
14. Cano A, Capdevila M, Puerta R, et al. Clinical value of plasma pTau181 to predict Alzheimer's disease pathology in a large real-world cohort of a memory clinic. *EBioMedicine.* 2024;108:105345
15. Dhiman K, Gupta VB, Villemagne VL, et al. Cerebrospinal fluid neurofilament light concentration predicts disease progression in Alzheimer's disease. *Cell Mol Life Sci.* 2019;76:4533-4544.
16. Katisko K, Cajanus A, Jääskeläinen O, et al. Serum neurofilament light chain is a discriminative biomarker between frontotemporal lobar degeneration and primary psychiatric disorders. *J Neurol.* 2020;267:162-167.
17. Kang JH, Korecka M, Lee EB, et al. Alzheimer disease biomarkers: Moving from CSF to plasma for reliable detection of amyloid and tau pathology. *Clin Chem.* 2023;69:1247-1259.
18. Dal Maschio VP, Roveta F, Bonino L, et al. The Role of Blood-Based Biomarkers in Transforming Alzheimer's Disease Research and Clinical Management. *Int J Mol Sci* 2025;26:8564.
19. Wittenberg R, Knapp M, Karagiannidou M, et al. Economic impacts of introducing diagnostics for mild cognitive impairment Alzheimer's disease patients. *Alzheimers Dement.* 2019;5: 382-387.



PhD-avhandling:

Monitorering av laboriemetoder och deras kliniska tillämpbarhet

Morgan Lundgren

Institutionen för medicinska vetenskaper, Klinisk kemi, Uppsala universitet, Uppsala

morgan.lundgren@medsci.uu.se

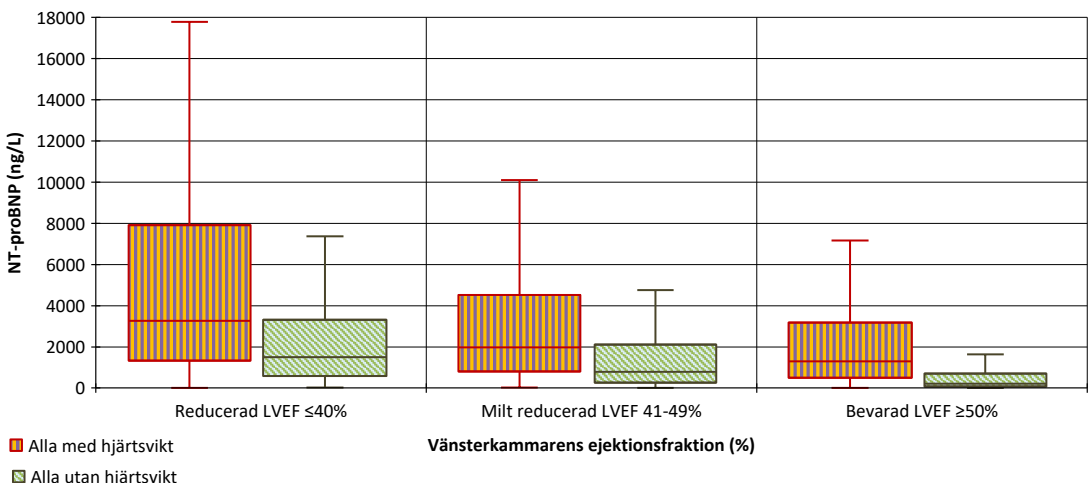


Avhandlingen syftade till att utforska monitorering av laboriemetoder inom klinisk kemi och deras kliniska tillämpbarhet med NT-proBNP och albumin som exempelanalyser. NT-proBNP-resultat kan tolkas utifrån olika medicinska beslutsgränser vid utredning av misstänkt hjärtsvikt och urinalbuminresultat kan användas för att gradera förekomst av albuminuri utifrån uppsatta klassificeringsgränser.

NT-proBNP och hjärtsvikt

För att korrekt kunna tolka testresultat och minimera risken för postanalytiska fel behövs kännedom om resultatpåverkande faktorer. Utöver biologisk variation, kan NT-proBNP-resultatet påverkas av exempelvis vald mätmetod, ålder, kön, njurfunk-

tion, diabetes mellitus och hjärtsvikt. Vid hjärtsvikt är vänsterkammarens ejektionsfraktion (LVEF) ofta nedsatt och kan användas för att klassificera hjärtsviktstypen. NT-proBNP uppvisar en negativ måttlig korrelation till LVEF ($r=-0,40$) och substantiellt högre NT-proBNP-koncentrationer observeras när LVEF är nedsatt. Förmågan hos NT-proBNP att särskilja förekomst av reducerad LVEF $\leq 40\%$ var god (AUC=0,80) och acceptabel för bevarad LVEF $\geq 50\%$ (AUC=0,78) i ett material baserat på nästan 15000 vuxna patienter i Region Uppsala som erhållit ett NT-proBNP-resultat och inom två månader genomfört en ekokardiografiundersökning med LVEF-estimering. Dock sågs en signifikant variabilitet i hur mycket NT-proBNP-koncentrationerna kan öka vid ett nedsatt LVEF-värde varför det är mindre sannolikt att ett enskilt NT-proBNP-resultat korrekt skulle kunna förutsäga motsvarande LVEF-nivå på individnivå (Figur 1).



Figur 1. Korrelation mellan vänsterkammarens ejektionsfraktion (x-axeln) och NT-proBNP (y-axeln) hos patienter med och utan hjärtsviktsdiagnos. Lådagrammen visar värden för första kvartilen, median och tredje kvartilen och morrhåren visar högsta och lägsta värdet där extremvärden exkluderats.

Med sekventiell NT-proBNP-testning och jämförelse med tidigare mätningar hos en enskild individ skulle förutsägbarheten av aktuellt LVEF-status potentiellt kunna förbättras. Ytterligare studier behövs och ett gynnsamt utfall skulle eventuellt kunna minska behovet av uppföljande ekokardiografiundersökningar som både är dyrare och mer resurskrävande jämfört med en NT-proBNP-analys.

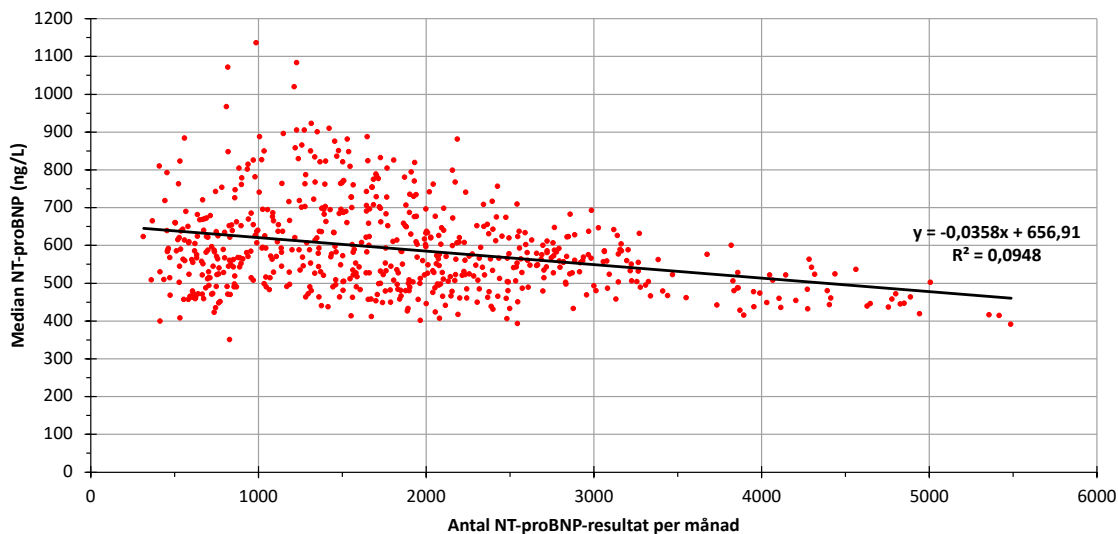
Beställningsmönster

Generellt sett har det under perioden 2011–2021 skett en årlig ökning av antalet NT-proBNP-beställningar i Sjukvårdsregion Mellansverige (baserat på data från regionerna Gävleborg, Sörmland, Uppsala, Värmland, Västmanland och Örebro, dessvärre saknades data från Dalarna) samtidigt som patientmediankoncentrationerna av NT-proBNP har sjunkit (Figur 2). Vid jämförelse av år 2011 och 2021 har NT-proBNP-beställningarna i genomsnitt dubblats och patientmedianerna sjunkit med 121 ng/L i Sjukvårdsregion Mellansverige. Medelvärdet av NT-proBNP för inkluderade regioner år 2021 var 515 ng/L. Vid jämförelse med några andra vanliga analyser analyserade på centrallaboratorieinstrument så som albumin, ALAT, ALP, bilirubin, kalcium och TSH har NT-proBNP-beställningarna under samma tidsperiod ökat i dubbelt så hög utsträckning. Detta skulle exempelvis kunna tyda på en mer generös testning av den friska populationen, särskilt då

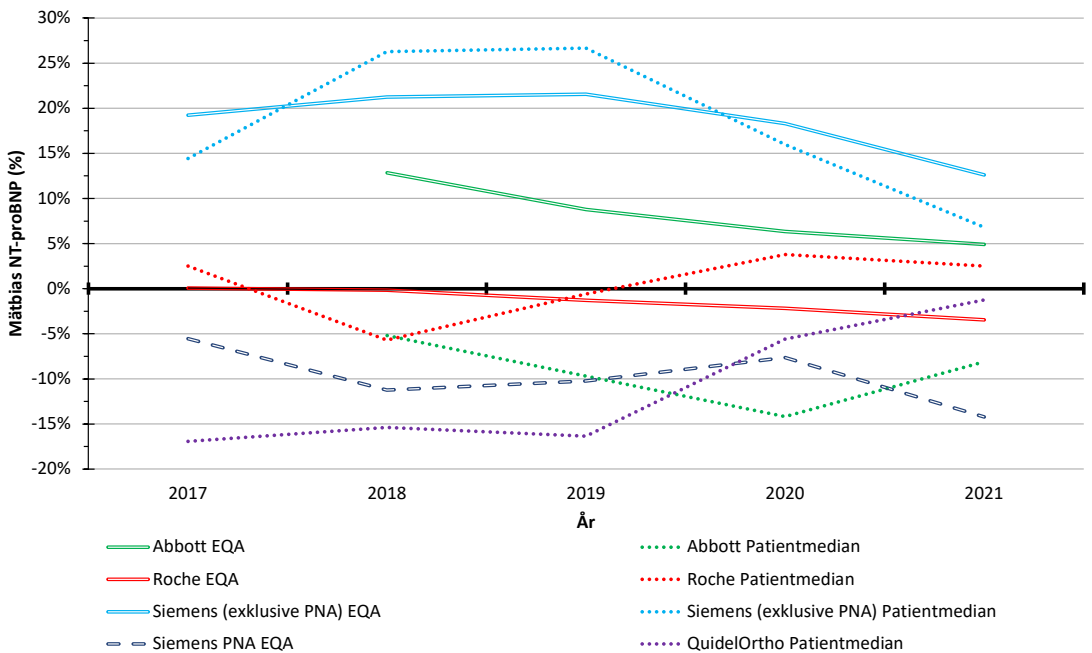
fölsamheten till medicinska riktlinjer tenderar att minska med tiden [1], eller alternativt en ökning av sekventiell NT-proBNP-testning som uppföljning av välbehandlade hjärtsviktpatienter med förbättrad överlevnadsprognos. Utöver en generell ökning av NT-proBNP-testningen ses även regionala skillnader i beställningsmönster tydande på ett behov för riktade utbildningsinsatser så som ”Kloka kliniska val” för en mer optimerad och jämlik användning av laboratoriediagnostik [2].

Mätbias

Mätbias vid immunkemisk analys av NT-proBNP under perioden 2011–2021 och turbidimetrisk analys av urinalbumin under perioden 2005–2023 ter sig, sett till hela studieperioden, vara ett ökande problem. I genomsnitt för samtliga tillverkare under hela studieperioden ligger mätbiasen <10% jämfört med konsensusvärdet för båda analytorna, men i extremfallet förekommer skillnader >50% vid jämförelse mellan metoden med störst positiv respektive negativ mätbias. Även vid jämförelse av centrallaboratorieinstrument och patientnära instrument från samma tillverkare observeras mätbias mellan instrumenten både för NT-proBNP (i medeltal 26% skillnad) och urinalbumin (i medeltal 12% skillnad). Mätbiasen ter sig öka i samband med att allt fler instrument från olika tillverkare introduceras på marknaden och den



Figur 2. Antal NT-proBNP-resultat per månad (x-axeln) och korresponderande median-NT-proBNP-koncentration (y-axeln).



Figur 3. Mätbias för NT-proBNP-metoder (y-axeln) uppdelat på tillverkare baserat på data från Equalis externa kvalitetssäkringsprogram (EQA) och patientmedianer i Sjukvårdsregion Mellansverige under perioden 2017–2021 (x-axeln).

tidigare marknadsdominansen där Roche Diagnostics (Basel, Schweiz) i vissa perioder stod för nästan 80% av resultaten började minska. Resultat från centrallaboratorieinstrument låg generellt närmare konsensusvärdet än patientnära instrument för båda analytterna. Materialet i studierna baseras antingen på externa kvalitetssäkringsdata från Equalis (Uppsala, Sverige) eller patientmedianer från Sjukvårdsregion Mellansverige och konsensusvärdet baseras på medelvärdet av samtliga tillverkargrupperns medianvärden. I stort sett kunde den mätbias för NT-proBNP som observerades i externa kvalitetssäkringsdata även ses i patientmediandata med undantag för en tillverkare som växlade från positiv till negativ mätbias (Figur 3). Detta undantag skulle kunna bero på kommutabilitetsproblem, vilket var något som uppenbarade sig för en av metoderna under en period då en annan typ av manipulerat kvalitetssäkringsmaterial prövades för urinalbumin och som ledde till att dessa kvalitetssäkringsomgångar behövde exkluderas från studien. En alternativ förklaring är att det fanns en skillnad i vilka metoder som fanns representerade i studierna, vilket således skulle kunna ha påverkat det beräknade konsensusvärdet. Patientmedianer kan komplettera extern kvalitets-

säkring med viktig information, exempelvis genom att belysa ett potentiellt kommutabilitetsproblem, men även genom att visa hur metodbyten kan påverka mediankoncentrationerna där ett metodbyte under studieperioden oftast förknippades med åtminstone en initial ökning av mediankoncentrationerna. Trots de observerade utmaningarna klarar de studerade metoderna i allmänhet rekommendationen från National Kidney Disease Education Program (NKDEP) [3] om en mätbias $\leq 13\%$ vid analys av urinalbumin.

Imprecision

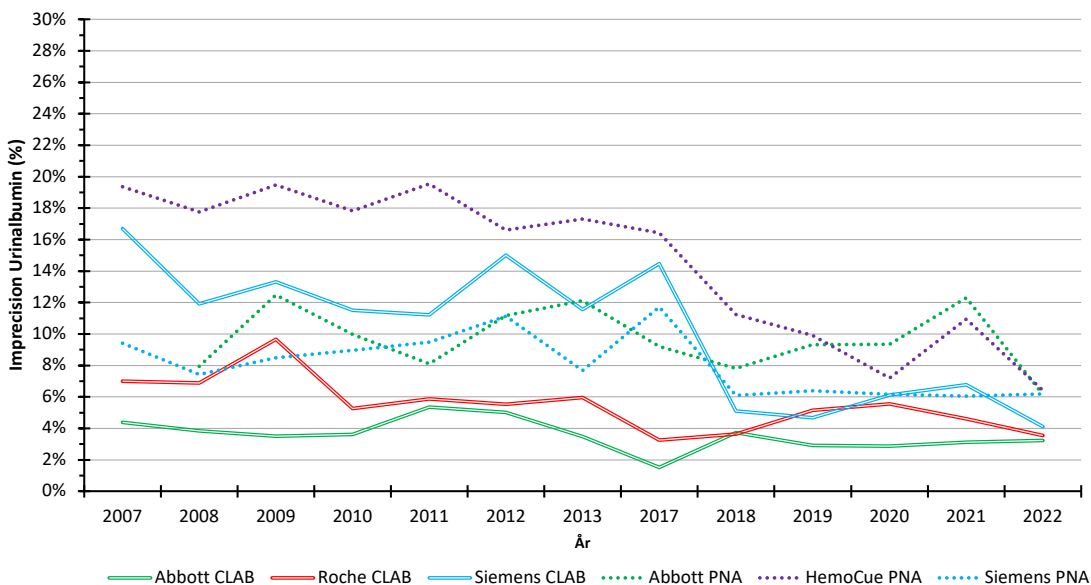
Sett till hela studieperioden låg imprecisionen vid analys av NT-proBNP och urinalbumin i genomsnitt på cirka 8%. Imprecisionen förbättrades över tid och var som förväntat något högre vid de lägsta koncentrationerna på grund av begränsningar i de immunkemiska metoderna. Generellt klarade de studerade metoderna NKDEP-rekommendationen [3] om en imprecision för urinalbumin $\leq 30\%$ (Figur 4), även vid lägre nivåer < 35 mg/L, och rekommendationen från International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (IFCC) [4] om en imprecision för NT-proBNP $< 10\%$, även om imprecisionen oftare

hamnade $\geq 10\%$ vid NT-proBNP-koncentrationer < 200 ng/L. Användningen av patientnära instrument ter sig ha minskat med tiden baserat på data från externa kvalitetssäkringsprogram vilket skulle kunna bero en allt högre automatiseringsgrad på laboratorierna som lett till snabbare svarstider samtidigt som vårdpersonal ofta använder patientnära analyser primärt för att snabbt få en första uppfattning innan ett andra konfirmerande prov tas och skickas till centrallaboratoriet för analys [5].

Konklusion

Den mätbias som observerats i både externa kvalitets-säkringsdata och patientmedianer samt enstaka höga imprecisionsvärden vid lägre koncentrationer skulle kunna påverka bedömningen av medicinska gränser, särskilt med tanke på att internationella riktlinjer vanligtvis inte tar hänsyn till detta. Om mätbiasen mellan olika tillverkare inte minskar vore det fördelaktigt om riktlinjerna kunde uppdateras med metodberoende medicinska besluts- och klassificeringsgränser, så som i fallet med troponin och hjärtinfarktsdiagnostiken. I vissa länder inkluderas aktuell analysmetod tillsammans med resultat och referensintervall i svarsrapporten, vilket kan vara av värde vid exempelvis resultat-tolkning av upprepad provtagning under ett metodbyte

på laboratoriet. Metodinformation kommer att spela en större roll när den nya generationen av metoder med antikroppar mot icke-glykosylerade NT-proBNP-regioner börjar användas rutinmässigt i den kliniska vardagen [6]. Kombinationen av ökande frikostig NT-proBNP-provtagning och positiv mätbias kan potentiellt leda till medicinskt omotiverade och kostsamma ekokardiografiundersökningar, medan förekommande negativ mätbias kan resultera i en missad eller försenad hjärtsviktsdiagnos, vilket blir kostsamt både för samhället och den enskilde individen. Att övriga tillverkare under studieperioden använde sig av specialkonfigurerade antikroppar från ett Roche-patent för analys av NT-proBNP verkar i sig inte ha lett till minskad mätbias [4]. Således behövs ytterligare standardiseringsinsatser med referensmaterial av högre ordning och gemensamma procedurer för mätning av NT-proBNP. Standardiseringsinsatserna för kreatinin har förbättrat situationen avsevärt även när de använda metodprinciperna skiljer sig åt [7]. Detta var dock inte fallet för urinalbumin, som trots framtagandet av det europeiska referensmaterialet DA470k/IFCC 2008 primärt designat för serumproteiner fortfarande är i behov av standardiseringsinsatser [8]. Kalibratorerna av högre ordning, SRM 2529 och 3666, som introducerades 2023 av National Institute of Standards and



Figur 4. Imprecision för urinalbumin (y-axeln) uppdelat på tillverkare och centrallaboratorieinstrument (CLAB) respektive patientnära analys (PNA) under perioden 2007–2022 (x-axeln).

Technology (NIST) är dock anpassade för urinalys och har potential att förbättra urinalbuminmätningarna [9,10]. Monitorering av laboriemetoder kan uppnås framgångsrikt med exempelvis externa kvalitetssäkringsprogram och patientmedianer, vilka också kan ge information om den kliniska tillämpbarheten så som användning i enlighet med medicinska riktlinjer.

Tackord

Jag vill tacka mina handledare Anders Larsson och Peter Ridefelt vars engagemang, expertis och stöd varit ovärderligt för mig. Ett stort tack även till alla medförfattare och alla mina kollegor på klinisk kemi och farmakologi på Akademiska sjukhuset, Uppsala.

Referenser

1. Linden MA, Apple FS. Use of B-type natriuretic peptide testing in a community teaching hospital 4 years after implementation and agreement of results with discharge diagnoses. *Clin Chem.* 2006;52:767–8.
2. Larsson A, Palmer M, Hultén G, et al. Large differences in laboratory utilisation between hospitals in Sweden. *CCLM.* 2000;38:383–9.
3. Miller WG, Seegmiller JC, Lieske JC, et al. Standardization of urine albumin measurements: status and performance goals. *JALM.* 2017;2:423–9.
4. Kavsak PA, Lam CSP, Saenger AK, et al. Educational recommendations on selected analytical and clinical aspects of natriuretic peptides with a focus on heart failure: a report from the IFCC Committee on Clinical Applications of Cardiac Bio-Markers. *Clin Chem.* 2019;65:1221–7.
5. Auvet A, Espitalier F, Grammatico-Guillon L, et al. Preanalytical conditions of point-of-care testing in the intensive care unit are decisive for analysis reliability. *Ann Intensive Care.* 2016;6:57–65.
6. Li L, Semenov AG, Feygina EE, et al. Diagnostic utility of total NT-proBNP testing by immunoassay based on antibodies targeting glycosylation-free regions of NT-proBNP. *CCLM.* 2023;61:485–93.
7. Piérone L, Bargnoux AS, Cristol JP, et al. Did creatinine standardization give benefits to the evaluation of glomerular filtration rate? *EJIFCC.* 2017;28:251–7.

8. Secchiero S, Sciacovelli L, Plebani M. Harmonization of units and reference intervals of plasma proteins: state of the art from an external quality assessment scheme. *CCLM.* 2018;57:95–105.
9. Božičević S, Vučić-Lovrenčić M, Smirčić-Duvnjak L. Diagnostic challenges of diabetic kidney disease. *Biochem Med.* 2023;33:227–41.
10. Green A, Camara J, Heckert N. Certification of standard reference material® 3666: albumin and creatinine in frozen human urine. Gaithersburg, MD: National Institute of Standards and Technology (U.S.); 2023.



Tulipanpark Keukenhof. Foto: Dorthe Engborg Bang.

Diskrepans mellan cystatin C och kreatininbaserat estimerat GFR jämfört med iohexol hos en hypertyreoid patient

Anders Larsson

Klinisk Kemi och Farmakologi

Akademiska Sjukhuset, Uppsala



Fallbeskrivning

En 25-årig kvinna sökte på akut-mottagningen med symtom på takykardi och ångest. Tyreoidea-prover beställdes på misstanke om hypertyreos. Testresultaten visade värden typiska för allvarlig hypertyreos:

- TSH låg under metodens detektionsgräns ($<0,001$ mIE/L),
- fritt T4 40 pmol/L (referensintervall 10–18 pmol/L)
- fritt T3 6,4 nmol/L (referensintervall 1,2–2,8 nmol/L).
- anti-TPO/L 29 kIE (referensintervall <16 kIE)
- anti-TSH-receptor U/L 11 (referensintervall $<0,6$ U/L)

Patienten diagnostiserades med Graves sjukdom med diffus förstoring av tyreoidea. Initial behandling inkluderade en β -receptorblockerare, propranolol, samt en hämmare av tyroxinsyntesen, tiamazol. Senare utfördes en tyreoidektomi.

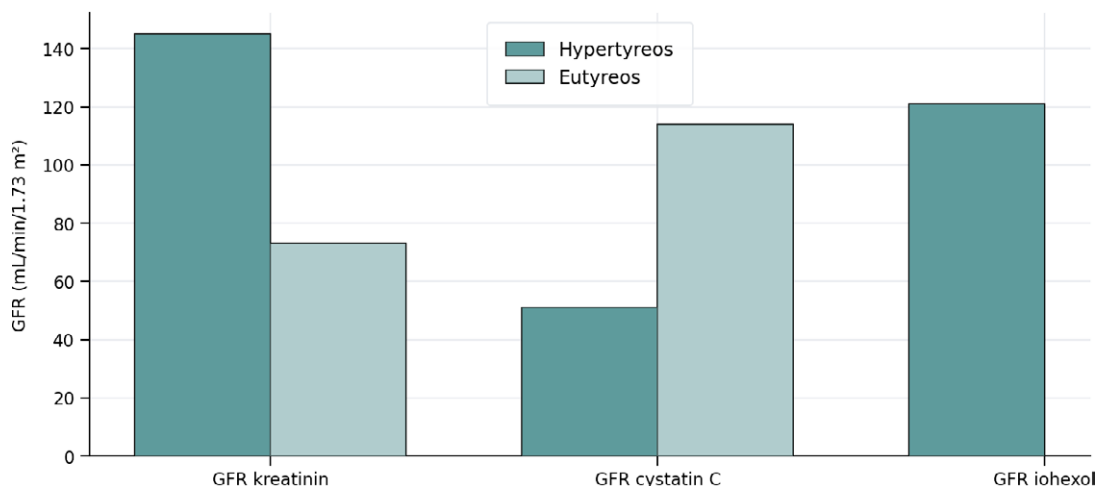
I akutskedet var plasma kreatinin 36 $\mu\text{mol/L}$ och cystatin C 1,36 mg/L. Beräknad glomerulär filtrations-hastighet (GFR) med kreatinin 145 mL/min/1,73 m^2 och 51 mL/min/1,73 m^2 beräknad med cystatin C. Kreatinin eGFR beräknades med hjälp a MDRD ekvationen för IDMS kalibrerade kreatininmetoder och cystatin C eGFR beräknades enligt Larsson et al. (1). Iohexolclearance utfördes två dagar senare på grund av den stora skillnaden mellan de två GFR-uppskattningarna. GFR bestämd med iohexolclearance under den hypertyreoida perioden var 121 mL/min/1,73 m^2 .

Six månader senare (efter operationen) var patienten kliniskt eutyroid med ett TSH-värde på 3,69 mIE/L och fritt T4 på 15 pmol/L. GFR beräknad från kreatininkoncentration var 73 mL/min/1,73 m^2 jämfört med 114 mL/min/1,73 m^2 baserat på cystatin C-nivån.

Diskussion

Sjukdomar med hypo- och hypertyreos är vanliga. Det är därför viktigt att vara medveten om felaktiga

Jämförelse av GFR-uppskattningar vid hyper- och eutyreos



resultat som kan uppstå på grund av dessa tillstånd. Hyperthyreos leder till en ökad cellmetabolism som i sin tur ökar syntesen av cystatin C vilket kan tolkas som nedsatt njurfunktion. Omvänt så leder hyperthyreos till lägre nivåer av kreatinin som då tolkas som förbättrad njurfunktion. Således gav både cystatin C och kreatinin felaktiga GFR-värden i jämförelse med iohexol-clearance, som användes som referensmetod.

Det cystatin C-estimerade GFR-värdet ($51 \text{ mL/min/1,73 m}^2$) under den hypertyreoida perioden var lägre än det motsvarande GFR estimerat med iohexol ($121 \text{ mL/min/1,73 m}^2$). Å andra sidan låg det cystatin C-estimerade GFR-värdet postoperativt ($114 \text{ mL/min/1,73 m}^2$) nära det iohexol-estimerade GFR-värdet från den hypertyreoida perioden. Detta tyder på att ökningen av cystatin C och den efterföljande minskningen av cystatin C-baserad GFR inte beror på en förändring i glomerulär clearance, utan snarare på en ökad syntes relaterad till det hypertyreoida tillståndet.

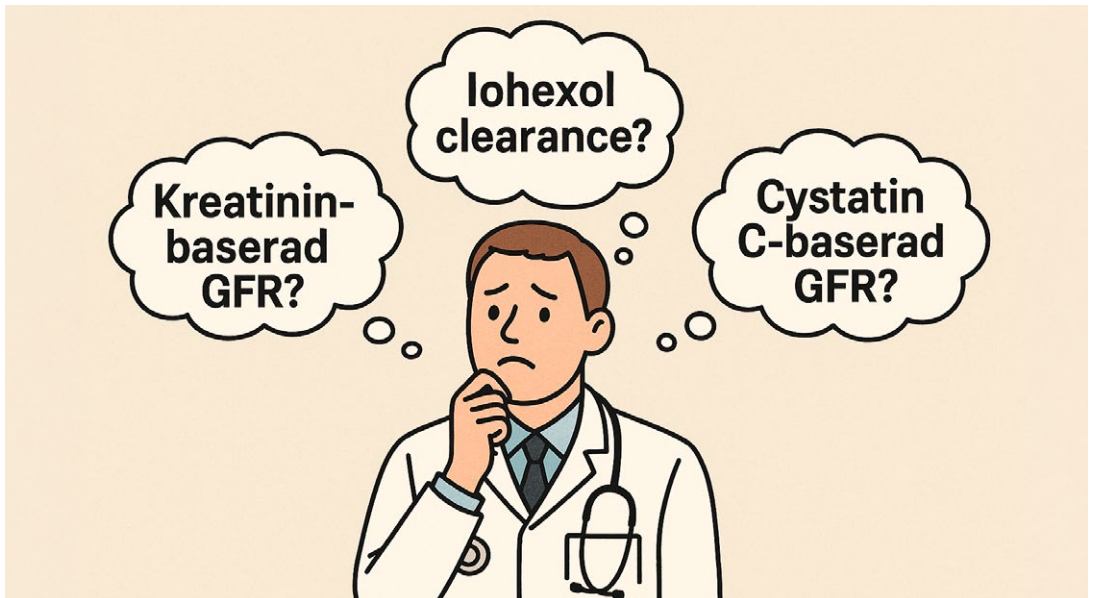
Ingen iohexol-clearance utfördes i det eutyroida tillståndet. Ioexol-clearancen som utfördes under det hypertyreoida tillståndet var en del av patientens utredning för att avgöra huruvida hon hade en nedsatt GFR eller inte. Under det eutyroida tillståndet var det cystatin C-estimerade GFR-värdet $114 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ och det kreatinin-estimerade GFR-värdet $73 \text{ mL/min/1,73 m}^2$. Enligt tidigare rapporter bör MDRD-ekvationen

endast användas för att rapportera numeriska resultat under $60 \text{ mL/min/1,73 m}^2$. Därför betraktades båda GFR-uppskattningarna i det eutyroida tillståndet som normala, och det ansågs inte etiskt att utföra ytterligare en iohexol-clearance i detta skede.

Kreatininvärdena ($36 \mu\text{mol/L}$) hos denna patient var sänkta under den hypertyreoida perioden, vilket tillsammans med ett katabolt tillstånd ledde till en överskattning av det kreatinin-beräknade GFR-värdet ($145 \text{ mL/min/1,73 m}^2$). Således gav både cystatin C och kreatinin felaktiga GFR-värden i jämförelse med iohexol-clearance, som användes som referensmetod.

För att bedöma njurfunktionen hos patienter med hypo- eller hypertyreos är ioexolclearance att föredra. Problemet är att det kan vara svårt att utföra ioexolbelastningen akut. Alternativet är då att använda medelvärdet av kreatinin och cystatin C GFR. Eftersom thyroidearubningen påverkar kreatinin och cystatin C åt olika håll så ger medelvärdet ett säkrare värde på den glomerulära filtrationshastigheten.

1. Larsson A, Malm J, Grubb A, et al. Calculation of glomerular filtration rate expressed in mL/min from plasma cystatin C values in mg/L. *Scand J Clin Lab Invest.* 2004;64(1):25-30.



Analys av njurfunktion vid Graves sjukdom med hjälp av kreatinin och cystatin C

Anders Larsson

Klinisk Kemi och Farmakologi

Akademiska Sjukhuset, Uppsala

Introduktion

Graves sjukdom (GD) är en autoimmun sjukdom och den vanligaste orsaken till hypertyreos. Incidensen av GD i Sverige är 21 per 100 000 individer årligen och sjukdomen är vanligast hos kvinnor i åldern 30–60 år.

Sköldkörteln och njurarna har en dubbelriktad interaktion, både indirekt via hemodynamisk reglering av njurblodflödet och direkt via hormonernas påverkan på njurvävnad. Den glomerulära filtrationshastigheten (GFR) är en viktig markör för njurfunktion. GFR uppskattas oftast med hjälp av ekvationer baserade på kreatinin (Cr) eller cystatin C (CysC). Markörerna påverkas av olika sjukdomar och tillstånd (icke-GFR-relaterade faktorer). Medan Cr påverkas av ålder, kön, etnicitet och muskelmassa, påverkas CysC av behandling med glukokortikoider och sköldkörtelsjukdomar.

Det är välkänt att sköldkörteldysfunktion kan påverka njurfunktionen och vice versa. Subklinisk hypotyreos är vanligt hos patienter med kronisk njursjukdom (CKD). Å andra sidan är hypotyreos en

känd riskfaktor för CKD. Omvänt finns det studier som tyder på att hypertyreos minskar risken för terminal njursvikt och att tyreoidhormonbehandling har en skyddande effekt på njurarna. Förhöjda nivåer av tyreotropin (TSH) är associerade med ökat Cr, medan låga TSH-nivåer är associerade med lägre Cr. Dessa förändringar normaliseras efter framgångsrik behandling av olika sköldkörtelrubbingar.

Patienter med hypertyreos upplever ofta viktnedgång på grund av ökad metabolism, medan hypotyreos och behandling av hypertyreos är förknippade med viktuppgång. Eftersom Cr-nivåer är direkt relaterade till muskelmassa är det oklart om förändringar i Cr under behandling av sköldkörtelsjukdomar beror på förändringar i kroppsmassa, effekter av tyreoidhormoner på njurfunktionen eller bådadera. Till skillnad från Cr minskar CysC-nivåer vid hypotyreos och ökar vid hypertyreos. För att korrekt kunna utvärdera njurfunktionen hos patienter med sköldkörtelrubbingar krävs validerade markörer. För närvarande finns ingen konsensus om vilken endogen markör som bör användas för att bedöma njurfunktionen hos dessa patienter.

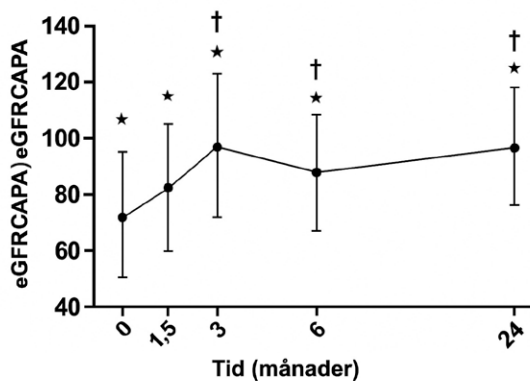


Figure 1. Förändring av Cystatin C-eGFR över tid.

* $P < 0.05$ mot besök 1 (0 månader),

† $P < 0.05$ mot tidigare mätning

Patienter och laboratorieanalyser

I denna studie inkluderades 30 vuxna patienter (28 kvinnor och 2 män), 30–80 år gamla, med nydiagnostiserad GD som remitterats till endokrinologimottagningen vid Akademiska sjukhuset i Uppsala. GD definierades som låga nivåer av TSH och positiva TSH-receptorantikroppar (TRAb). Patienterna behandlades med 10–15 mg metimazol eller 150–300 mg propyltiouracil. När tyreoidhormonerna normaliserades tillades 50–100 µg levotyroxin dagligen. Målet var att hålla TSH i den låga till normala delen av referensintervallet. Efter exklusion av patienter som fick annan behandling återstod 21 patienter som fick behandling i 18–24 månader tills TRAb blev negativt.

Blodprover inkluderande TSH, fritt trijodtyronin

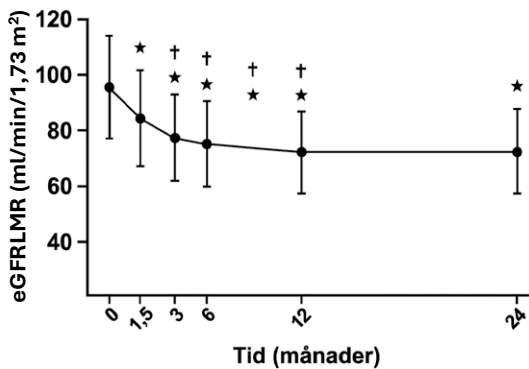


Figure 2. Förändring av kreatinin-eGFR över tid.

* $P < 0.05$ mot besök 1 (0 månader),

$P < 0.05$ mot tidigare mätpunkt

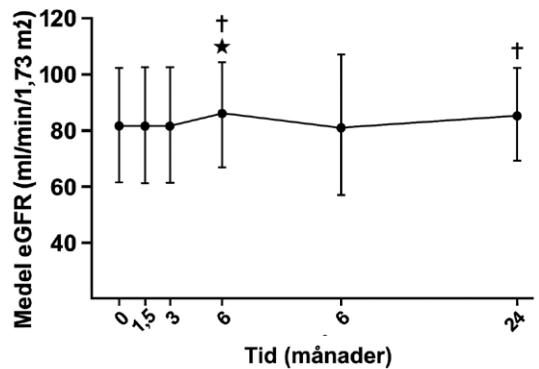


Figure 3. Förändring av medelvärdet av cystatin C-eGFR och kreatinin-eGFR över tid.

* $P < 0.05$ mot besök 1 (0 månader),

$P < 0.05$ mot tidigare mätpunkt

(fT3), fritt tyroxin (fT4) och kreatinin (Cr) togs vid baseline och följdes upp efter 6 veckor samt 3, 6, 12 och 24 månader. Cystatin C (CysC) analyserades senare från frysta EDTA-plasmaprover.

För att beräkna Crbaserad eGFR användes Lund-Malmömodellen (LMR), och för att beräkna CysCbaserad eGFR användes CAPAformeln.

Resultat

Under uppföljningen minskade fT3 och fT4 signifikant och normaliserades. fT3 stabiliserades efter 6 månader och fT4 efter 3 månader, utan ytterligare signifikanta förändringar efter dessa tidpunkter. Kroppsvikt och BMI ökade signifikant vid 3–24 månader jämfört med baseline, men utan signifikanta skillnader mellan närliggande tidpunkter.

Cr ökade och eGFR_LMR (Figure 1) minskade signifikant under uppföljningen, men stabiliserades efter 6 respektive 12 månader. CysC minskade och eGFR_CAPA (Figure 2) ökade signifikant under uppföljningen. Efter 6 månader sågs inga konsekventa ytterligare förändringar. Medelvärdet av eGFR_LMR och eGFR_CAPA (Figure 3) förblev stabilt, med endast små fluktuationer och endast signifikant förändring jämfört med baseline vid 6 månader.

Varken Cr eller CysC uppvisade några systematiska avvikelser i samband med behandling med kortikosteroider ($n = 3$), radiojod ($n = 5$) eller tyreoidektomi ($n = 3$) under uppföljningen.

De procentuella förändringarna i Cr och CysC var starkt associerade med procentuella förändringar i fT3

och fT4. Sambanden var negativa för Cr och positiva för CysC. Sambanden var särskilt starka för fT3förändringarna.

Diskussion

Arbetet med att kartlägga mekanismerna som kopplar samman njurmarkörer och sköldkörtelhormoner har främst fokuserat på sköldkörtelhormonernas hemodynamiska effekter. En ökning av sköldkörtelhormoner leder till ökat hjärtminutvoly, minskat kärilotstånd och därmed potentiellt ökat blodflöde till njurarna. fT3 är känt för att vara en potent vasodilator. Dessutom ökar det kontraktiliteten och förbättrar hjärtminutvoly men både genom att uttrycka specifika hjärtgener i myocyter och genom icke-genomiska signalvägar genom modulering av jonkanaler. Det ger också en signifikant minskning av det totala perifera motståndet och den flödesmedierade dilationen samt en ökning av njurartärernas distensibilitet hos patienter med subklinisk hypertyros.

Till skillnad från kreatinin produceras CysC kontinuerligt i alla celler med cellkärna. Ökningen av CysCproduktion beror på en direkt effekt av fT3-hormoner på celler i hela kroppen. Både TGF β 1 och fT3 stimulerar sekretionen av CysC och ökar uttrycket av CysCmRNA *in vivo*. I linje med detta har studier visat minskade nivåer av TGF β 1 hos patienter med hypotyros. Detta stämmer också överens med att CysCproduktion påverkas av — och ökar med — glukokortikoidbehandling, liknande effekterna av hormonreceptoraktiva substanser såsom fT3 och tillväxthormon.

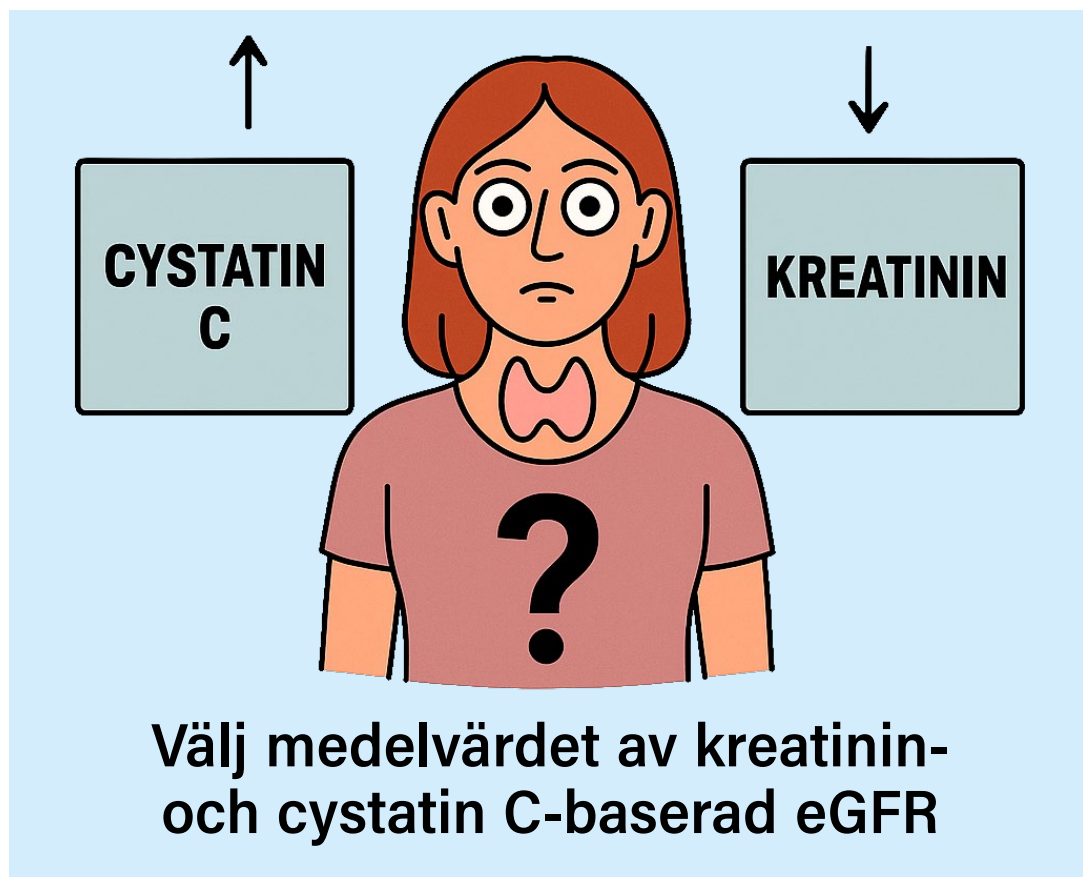
I den aktuella studien kan det observerade stabila medelvärdet av eGFR_{LMR} och eGFR_{CAPA} indikera en bibehållen njurfunktion över tid i denna patientgrupp, och att kreatinin och CysC påverkades av olika ickeGFRrelaterade faktorer. Sköldkörtelhormoner påverkar båda dessa njurmarkörer på olika sätt, och det är ännu oklart om markörerna påverkas i samma omfattning av sköldkörtelhormoner.

Sammanfattningsvis visade studien att kreatinin ökade och CysC minskade under behandling av GD med tyreostatika (ATD), och att dessa förändringar var signifikant associerade med förändringar i sköldkörtelhormonerna (både fT3 och fT4), och — för kreatinin — möjligen även kroppsvikt. Motsvarande minskade eGFR_{LMR} och ökade eGFR_{CAPA}, vilket gjorde att deras medelvärde förblev stabilt. Detta

antyder att både kreatinin och CysC påverkades av olika icke-njurfunktionrelaterade faktorer över tid. I denna studie förblev medelvärdena för eGFR_{LMR} och eGFR_{CAPA} oförändrade före och under behandlingen, vilket talar för att medelvärdet av de två GFR analyserna skulle kunna användas för monitorering av patienter med sköldkörtelsjukdomar.

Reference

Abbaszadeh S, Lundqvist MH, Ljunggren Ö, et al. Estimation of kidney function in Graves' disease using creatinine and cystatin C. *Endocr Connect.* 2025 Apr 23;14(5):e240698.



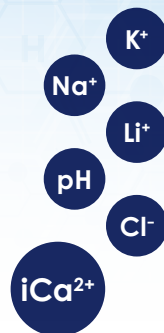
Figuren er genererad med Copilot.

BIOSSAYS® E6 Plus

Helautomatisk elektrolytanalysator

- Helautomatiserad analys av joniserat kalcium för moderna laboratorier
- Direkt mätning av joniserat kalcium – med automation som fördel
- E6 Plus förenar hög automation med exakt iCa-analys
- Förbättra workflow med automatiserad analys av joniserat kalcium
- 60 tester per timme

Snibe lyfter att joniserat kalcium är en mer precis indikator på fysiologiskt tillstånd än totalkalcium och att instrumentet kan kopplas till laboratorieautomation för större flöden.



MAGLUMI® X3

Helautomatiskt kemiluminescens immunoanalyssystem (CLIA)

- Liten men kraftig
- Utmärkt prestanda
- Kostnadseffektiv och intelligent

MAGLUMI X3 är en kompakt och kraftfull analysator som kan utföra upp till 200 tester per timme på minimalt utrymme. Med hjälp av den avancerade X-TECH-tekniken kan X3 leverera exakta och tillförlitliga resultat för små och medelstora sjukhus och laboratorier.



	FERTILITY	
FSH	free Testosterone	SHBG
LH	DHEA-S	Androstenedione
Total β -HCG	Progesterone	PIGF
PRL (Prolactin)	Unconjugated Estriol	sFlt-1
Estradiol	17 α -OH Progesterone	Inhibin A
Testosterone	AMH	Inhibin B
	GLYCO METABOLISM	
C-Peptide	Anti-IA2	Proinsulin
Insulin	ICA	Glucagon
Anti-GAD (GAD65)	IAA (Anti Insulin)	Anti-ZnT8

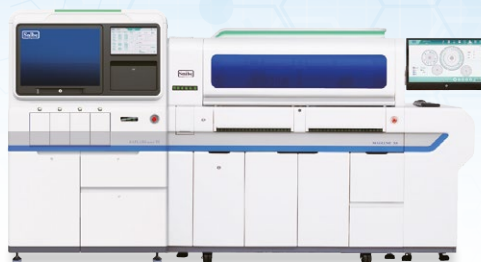
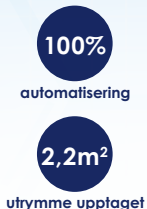


SATLARS™ MINI-T8

Totala lösningar för laboratorieautomation

- Hög effektivitet
- Robust prestanda
- Intelligent funktioner
- TLA (total labautomation) för mindre och mellanstora laboratorier.

SATLARS™ mini-T8 är ett automations-system för immunoanalys och biokemi som integrerar en preanalytisk modul för prover och en postanalytisk modul.



KVALITE • SERVICE • SUPPORT • TRYGGHET

DiaSystem Scandinavia AB, Datorgatan 3, 561 33 Huskvarna

Tel 036-12 62 20, info@diasystem.se

www.diasystem.se



DiaSystem

Clinical Chemistry – our passion

To Manuscript Authors

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

Examples

Journal article with up to three authors:

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

Journal article with more than three authors:

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

Abstract:

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

Book chapter:

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

PhD thesis:

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

Online published article ahead of print:

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

Supplement:

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

Online source:

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

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

The Nordic Federation of Clinical Chemistry (NFKK)

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

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

The Editorial Board of Klinisk Biokemi i Norden

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



Denmark

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



Norway

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



Sweden

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



Finland

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



NFKK

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



Norway

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

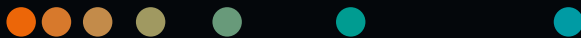
Count on the Enhanced Liver Fibrosis (ELF™) Test

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



Scan for more info

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



Sign up for latest news

