

Metodbeskrivning

P-Lupus Antikoagulans, Atellica Coag, MalmöGäller för
Klinisk kemi

MA

P-Lupus Antikoagulans (dRVVT), Atellica Coag, Malmö**NPU-koder:****01679 P-dRVVT (lupusscreen), (LA1)****22254 P-dRVVT (verif), (LA2)****22255 P-dRVVT kvot (lupus), (LA1/LA2 kvot)****26653 P-dRVVT (mix1:1), (LA1 mix)****26793 P-dRVVT (konfmix1:1), (LA2 mix)****26794 P-dRVVT mixkvot, (LA1/LA2 mixkvot)****Bakgrund, indikation och tolkning**

Antifosfolipid syndromet (APS) karakteriseras av närvaro av antifosfolipid antikroppar (APA) och trombosjukdom, trombocytopeni och/eller graviditetskomplikationer (1). Antikropparna är en heterogen samling immunoglobuliner som riktar sig mot fosfolipid och/eller komplex av fosfolipid och plasmaproteiner. Vanliga proteinantigen är β_2 -glykoprotein I och protrombin men även andra koagulationsproteiner kan fungera som antigen.

På laboratoriet delar man in antikropparna i olika typer beroende på deras egenskaper i olika laborietester. Dessa typer innefattar lupus antikoagulans, antikardiolipin antikroppar och antikroppar riktade mot andra negativt laddade fosfolipider. Man brukar skilja på primär APS och sekundär APS, där antikropparna kan ses sekundärt till olika autoimmuna sjukdomar, t.ex. SLE. Även vanliga infektionssjukdomar samt vissa läkemedel kan ge upphov till APA.

Definitionsmässigt är lupus antikoagulans antikroppar som förlänger koagulationstiden i fosfolipidberoende tester. Bestämning av lupus antikoagulans innefattar en rad olika tester men p.g.a. antikropparnas heterogenitet är det i princip omöjligt att påvisa alla typer av lupus antikoagulans. Enligt internationella rekommendationer bör följande tester ingå vid lupus diagnostik (2-3):

- Två eller flera screeningstester som bygger på olika principer (t ex APTT och dRVVT).
- Fosfolipidberoendet konfirmeras med ett test med överskott av fosfolipid.
- Antikroppsaktivitet kontrolleras ev. också genom mixning med poolad normal plasma.

Denna analys består därför av ett integrerat testsystem enligt dRVVT och innefattar ett screeningtest (LA1) och ett konfirmationstest (LA2) med överskott av fosfolipider som neutraliserar antikropparna.

DOAK (direktverkande antikoagulantia) interfererar mer eller mindre med de flesta analyserna och lupus diagnostik kan bli falskt positiv under pågående behandling (se läkemedelsnamn nedan) (4).

Metoden används för att diagnosticera lupus antikoagulans enligt dRVVT (koagulationstid).

Metodbeskrivning

P-Lupus Antikoagulans, Atellica Coag, MalmöGäller för
Klinisk kemi

MA

Sammanställning över antikoagulerande läkemedel

Specifik analys	Verksam substans	Läkemedelsnamn	Verkningsmekanism
P-Heparin/LMH (antiXa-aktivitet)	<u>Ofraktionerat Heparin UF</u> Heparin	Heparin LEO	Läkemedel som påskyndar antitrombins hämning av faktor Xa.
	<u>Lågmolekylärt Heparin LMH</u> Enoxaparin Dalteparin Tinzaparin	Klexane® Fragmin® Innohep®	
P- Apixaban	Apixaban	Eliquis®	Faktor Xa-hämmande NOAK läkemedel.
P-Rivaroxaban	Rivaroxaban	Xarelto®	
P-Edoxaban	Edoxaban	Lixiana®	
P-Dabigatran	Dabigatran	Pradaxa®	Trombin-hämmande NOAK läkemedel.

Analysprincip

Lupusantikoagulans är antikroppar som förlänger vissa fosfolipid-beroende koagulationstester in vitro. I screeningtestet LA-1 används ett reagens innehållande Russell viper venom (ormgift från Russells orm), begränsad mängd fosfolipid och kalcium som initierar plasmakoagulationen genom att aktivera såväl faktor X som faktor V. Lupusantikoagulans i provet förlänger koagulationstiden genom att blockera de fosfolipider som behövs för koagulationsprocessen. Koagulationstidsförlängningen konfirmeras med analysen LA2 (ormgiftreagens med överskott av fosfolipider) och i en del fall, vid förlängt screeningtest LA1 och LAkvot med "mixning" med normalplasma (1 del prov + 1 del normalplasma). En kvot mellan LA1 och LA2 $\geq 1,4$ klassas som lupus positiv. Se gällande schema för utredning av lupus antikoagulans under "Analysgång" (5). Om patienten står på antivitamin K-behandling är det möjligt att istället späda provet i normalmix-plasma och analysera LA1mix, LA2 mix och mixkvot (LA1mix/LA2mix kvot).

Referensintervall

För LA1 gäller referensintervallet 28 – 40 sekunder, men endast beslutsgräns på < 42 sekunder används, se nedan.

För LA1/LA2 kvot och mixkvot gäller referensintervallet 0,9 – 1,3, men endast beslutsgräns på < 1,4 används, se nedan.

Referensintervallet har verifierats på Koagulationslab i Malmö (n=49) mars 2020 (2,5- och 97,5-percentil). Referensintervall enl. Siemens ref. handbok: LA1 28,0 – 39,5, LA2 28,3 – 35,2 samt LA1/LA2 kvot 0,94 – 1,23 (2,5- och 97,5-percentil) (6).

Beslutsgränserna för misstanke om lupus antikoagulans i plasmaprovet har bestämts lokalt i Malmö genom verifiering av referensintervallet för respektive analys (se ovan). Gränserna motsvarar medelvärdet på respektive analys + 2,5 standardavvikelse.

Metodbeskrivning

P-Lupus Antikoagulans, Atellica Coag, MalmöGäller för
Klinisk kemi

MA

Metodkaraktistika**Interferenser och felkällor**

Inga interferenser upp till 1 g/L hemoglobin (HIL index 4), 0,08 g/L bilirubin (HIL index 3) och 2,1 g/L lipid (HIL index 3) (6). Gränserna anger de lägsta möjliga för LA1 eller LA2. LA2 reagens är inte lika känsligt för hemoglobin (HIL index 9) och bilirubin (HIL index 9).

Reagenset innehåller ett neutraliserande medel mot heparin vilket gör att heparin upp till 1,0 IE/mL inte interfererar i analysen. Faktor Xa- och Trombinhämmare samt anti-vitamin K behandling ger falskt för långa koagulationstider, vilket inte alltid korrigeras efter mixning med normalplasma. Plasma med brist på faktorerna V, X eller protrombin kan ge abnorma LA1-tider. Normalt bör sådana plasma korrigeras vid mixning med normalplasma. Det är viktigt att plasman är fri från trombocyter, särskilt om plasman har förvarats fryst. Fosfolipider från lyserade trombocyter interfererar med analysen.

Mätområde

LA1: 15 – 170 sekunder (6).

LA2: 15 – 165 sekunder (6).

LA1/LA2 kvot: 0,5 – 11,3 (6).

Mätosäkerhet

Mellandag-imprecision uppmätt under inkörning i Malmö på Atellica Coag i januari 2020.

Kontrollnivå	Imprecision (CV) % _(Total)	n
LA1		
Normal (nivå 37 sek)	2,9	30
Abnormal (nivå 80 sek)	4,4	30
LA2		
Normal (nivå 38 sek)	1,7	30
Abnormal (nivå 42 sek)	2,8	30
LA1/LA2 kvot		
Normal (nivå 1,0 sek)	3,6	30
Abnormal (nivå 1,9 sek)	4,8	30
LA1 mix		
Normal (nivå 35 sek)	1,8	30
LA2 mix		
Normal (nivå 35 sek)	2,3	30
LA1/LA2 mixkvot		
Normal (nivå 1,0 sek)	2,8	30

Spårbarhet

Spårbarhet saknas.

Medicinsk service

Gäller from	Revision	Sida
2021-02-10	09	4(4)
Godkänd av: Karin Strandberg 118107		

Metodbeskrivning

P-Lupus Antikoagulans, Atellica Coag, Malmö

Gäller för
Klinisk kemi

MA

Ackreditering

Metoden är ackrediterad.

Referenser

1. Laurells Klinisk kemi I praktisk medicin, 10:e utgåvan 2018. Studentlitteratur Koagulationsrubbnings s. 183-207.
2. Devreese KMJ, Ortel TL, Pengo V and de Laat B. Laboratory criteria for antiphospholipid syndrome: communication from the SSC of ISTH. J Thromb Haemost 2018; 16: 809-13.
3. Bertolaccini ML *et al.* 14th International Congress on Antiphospholipid Antibodies Task Force. Report on antiphospholipid syndrome laboratory diagnostics and trends 2014; 13: 917-30.
4. Tripodi A, Cohen H, Devreese KMJ Lupus anticoagulant detection in anticoagulated patients. Guidance from the Scientific and Standardization Committee for lupus anticoagulant/antiphospholipid antibodies of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. Epub JTH maj 2020
5. Bipacksedel till LA1 och LA2, 10446063GC33 Rev. 04 (Siemens Healthcare AB).
6. Atellica COAG 360 System, Referenshandbok 1,03, RG_13_SV-C Rev. 1.03 (Siemens Healthcare AB).