Laboratoriemedicin

Godkänt datum 2026-09-10

P-Lupus antikoagulans dRVVT

Bakgrund

Antifosfolipid syndromet (APS) karakteriseras av närvaro av antifosfolipid antikroppar (APA) och trombossjukdom, 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 ß$_2$-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 laboratorietester. 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 heterogenicitet 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 också genom mixning med poolad normal plasma.

Denna analys består därför av ett integrerat testsystem enligt Dilute Russel's Viper Venom Test (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 (4).

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

Svar/Tolkning/Bedömning

För P-dRVVT (lupusscreen) = LA1, används beslutsgräns < 46 s (5).

För P-dRVVT kvot (lupus) = LA1/LA2 kvot och P-dRVVT mixkvot används beslutsgräns < 1,3 (5).

Tolkningsstöd finns för utredningar där Lupus antikoagulans ingår: Lupusutredning, Trombosutredning arteriell och venös. Algoritm Tolkningsstöd Lupus, används för kvotkontroll, läkemedelskontroll och utvärdering (Bilaga 3).

LUPUS-UTR Normalutlåtande:

Negativ (LA1 beslutsgräns < 46 s, LA1/LA2 kvot, P-dRVVT mixkvot och dRVVTkvot_DOAKstop, beslutsgräns < 1,3). "Lupusutredning har visat att patienten inte har lupus antikoagulans."

LUPUS-UTR Avvikande värden:

Positiv (LA1/LA2 kvot och P-dRVVT mixkvot, beslutsgräns ≥ 1,3). ”Utredningen har påvisat Lupus antikoagulans. Det förekommer vid antifosfolipidsyndrom (APS) som karakteriseras av arteriell/venös trombos och/eller obstetriska komplikationer.

För diagnosen APS krävs persisterande (två prover tagna med minst 3 månaders mellanrum) positiv lupus antikoagulans och/eller moderat/höga titrar av kardiolipin- och /eller beta2-GP1-ak (IgG) och samtidig trombotisk och/eller obstetrisk manifestation.

För hjälp med tolkning och klinisk handläggning se (www.vardgivareskane), vid behov skriv konsultremiss till Koagulationsmottagningen, SUS.”

Metodik/mätprincip

Lupusantikoagulans är antikroppar som förlänger vissa fosfolipidberoende 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, med "mixning" med normalplasma (1 del prov + 1 del normalplasma). En kvot mellan LA1 och LA2 ≥ 1,3 klassas som lupuspositiv. 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). Se ref. 5.

Interferenser och felkällor

LA1
Inga interferenser av hemolys upp till 1000 mg/dL hemoglobin (H-index 5), icteri upp till 16 mg/dL okonjugerat bilirubin, 20 mg/dL(342 µM) konjugerat bilirubin och lipemi 689 mg/dL (7,8 mM) intralipid (L-index 3) (6).

LA2
Inga interferenser av hemolys upp till 1000 mg/dL hemoglobin (H-index 5), icteri upp till 17 mg/dL okonjugerat bilirubin, 40 mg/dL (684 µM) konjugerat bilirubin och lipemi 1113 mg/dL (12,6 mM) intralipid (L-index 2) (6).

LA1/LA2 kvot
Inga interferenser av hemolys upp till 1000 mg/dL hemoglobin (H-index 5), icteri upp till 13 mg/dL (222 µM) okonjugerat bilirubin, 38 mg/dL (650 µM) konjugerat bilirubin och lipemi 554 mg/dL (6,3 mM) intralipid (L-index 2) (6).

I-index för bilirubin inte är validerat av Siemens men koncentrationerna ovan motsvarar enligt Sysmex index >3 (6).

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: 15,0 – 170 s (7)
LA2: 15,0 – 80 s (7)
LA kvot: 0,7 – 3,0 (7)

Detektionsgräns

LA1: 15,0 s (7)

LA2: 15,0 s (7)

LA kvot: 0,7 (7)

Spårbarhet

Kalibratorn är inte spårbar.

Mätosäkerhet

Mellandag-imprecision uppmätt under inkörning i Malmö på Sysmex CS-5100 i september och oktober 2023 (5).

Kontrollnivå	**Imprecision (CV) %**	**n**
LA1		
Normal (nivå 37 sek)	0,9	25
Abnormal (nivå 75 sek)	0,7	25
LA2		
Normal (nivå 36 sek)	0,9	25
Abnormal (nivå 39 sek)	0,5	25
LA1/LA2 kvot		
Normal (nivå 1,0 sek)	0,84	25
LA1 mix		
Normal (nivå 40 sek)	0,7	25
LA2 mix		
Normal (nivå 39 sek)	0,5	25
LA1/LA2 mixkvot		
Normal (nivå 1,0 sek)	0,73	25

Ackrediteringens omfattning: screening (LA1), verifiering (LA2)

LA1:

Nivå/CV%: 36/4

Nivå/CV%: 80/5

LA2:

Nivå/CV%: 38/4

Nivå/CV%: 42/5

Referenslitteratur

1. Laurells Klinisk kemi I praktisk medicin, 11:e utgåvan 2026. Studentlitteratur Koagulationsrubbningar s. 143-171.
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. Devreese KMJ, de Groot PG, de Laat B et al. Guidance from the Standardization Committee for lupus anticoagualnt/antiphoospholipid antibodies of the International Society for Thrombosis and Haemostasis. JTH 2020;18:2828-2839
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. JTH 2020 Jul;18(7):1569-1575
5. Verifiering Sysmex CS-5100, Specialkoagulation, Malmö
6. Sysmex CS-5100 System Reference Guide (senaste revisionen, Siemens Healthineers).
7. Bipacksedel till LA1 screeningreagens och LA2 bekräftelsereagens, 11528201 (senaste revisionen, Siemens Healthineers AB).
8. CS-5100 System Evaluation and check algorithm OUS (senaste revisionen)