

Nya klassifikationskriterier för antifosfolipidsyndrom

IMPLIKATIONER OCH KLINISK BETYDELSE

Liridon Hasani,
läkarstudent, Lunds
universitet

Signe Olin,
doktorand, ST-läkare,
hematologi

Anders Bengtsson,
professor, överläkare,
reumatologkliniken

Andreas Jönsen,
docent, överläkare,
reumatologkliniken

Sophie Ohlsson,
docent, överläkare,
njurmedicin

Johan Elf,
docent, överläkare,
VO hematologi,
onkologi och
strålningsfysik

Helena Strevens,
docent, överläkare,
VO kvinnosjukvård

Eva Zetterberg,
docent, överläkare,
VO hematologi,
onkologi och
strålningsfysik; de sju
sistnämnda Skånes
universitetssjukhus
● eva.zetterberg@med.lu.se

Antifosfolipidsyndrom (APS) är en ovanlig autoimmun sjukdom med en prevalens beräknad till 40–50/100 000 i olika studier [1]. APS är förknippat med en betydande sjukdomsburda och kännetecknas av trombotiska och obstetriska manifestationer, men kan även associeras med andra kliniska manifestationer, såsom trombocytopeni, livedoida hudförändringar och hjärtklaffsjukdom [2]. Drygt hälften av patienterna med APS har primär APS, och bland dem med sekundär APS har majoriteten systemisk lupus erythematosus (SLE) eller andra autoimmuna sjukdomar [3]. I klinisk praxis misstänks diagnosen framför allt hos yngre som insjuknar i oprovocerade venösa och arteriella trombosser eller obstetriska komplikationer.

»Generellt fastställs diagnosen när en individ har en APS-relaterad manifestation i kombination med persisterande (>12 veckor) förhöjd antikroppstiter.«

De underliggande orsakerna och mekanismerna bakom APS är ännu inte helt klarlagda, men antifosfolipidantikroppar (aPL) anses spela en central roll i patogenesen genom att binda till proteiner kopplade till fosfolipider på endotelceller, trombocyter och leukocyter, vilket leder till deras aktivering och skapandet av ett protrombotiskt tillstånd [4]. Analys av dessa antikroppar ingår, förutom vid riktad APS-frågeställning, ofta även i koagulationsutredning för ärftlig och/eller förvärvad trombofili och innefattar lufusantikoagulans (LAC), antikardiolipinantikroppar (aCL) och anti-beta-2-glykoproteinantikroppar (aβ₂GPI). Alla tre anses vara centrala i patogenesen och används som markörer i diagnostiken [5]. Det finns emellertid även andra typer av antikroppar utöver aPL, såsom antifosfatidylserin/protrombinantikroppar (aPS/PT), vilka anses vara associerade med APS men ännu inte har integrerats i klinisk rutin-diagnostik [4]. Generellt fastställs diagnosen när en individ har en APS-relaterad manifestation i kombination med persisterande (>12 veckor) förhöjd antikroppstiter.

De första klassifikationskriterierna för APS, Sap-

poro-kriterierna, utarbetades 1999 [6] och reviderades 2006 till de så kallade Sydney-kriterierna [7] (Tabell 1). I korta drag innebar de att en individ behövde uppfylla ≥1 kliniskt och ≥1 laboratoriemässigt kriterium. De kliniska kriterierna utgjordes av venös/arteriell trombos och/eller graviditetskomplikationer, medan de laboratoriemässiga kriterierna var persisterande (≥12 veckor) förekomst av LAC och/eller förhöjda titrar av aCL och/eller aβ₂GPI. Dock tog man inte hänsyn till om trombos var provocerad eller om det fanns andra riskfaktorer för trombos. Andra APS-relaterade manifestationer utöver tromboembolism och obstetriska komplikationer beaktades inte heller. Beträffande antikroppsdiagnostiken saknades kvantitativ definition (endast en procentuell definition fanns, >99:e percentilen) av förhöjd aβ₂GPI-titer. Dessa brister har skapat problem framför allt i kliniska studier, där det är viktigt att studera homogena kohorter. Dessutom bidrog kriterierna till en alltför förenklad bild av hur APS presenterar sig kliniskt, då en rad manifestationer inte ingick. För att åtgärda dessa svagheter och öka specificiteten publicerades nyligen ACR/EULAR:s (American College of Rheumatology/European Alliance of Associations for Rheumatology) klassifikationskriterier för APS [8] (Tabell 2).

Även om de nya kriterierna är relativt lika de tidigare Sydney-kriterierna, föreligger det viktiga skillnader. En central skillnad är att det nya systemet är indelat i domäner som representerar både kliniska manifestationer (domän 1–6) och laboratoriemässiga markörer (domän 7–8). De kliniska domänerna innefattar, utöver venösa och arteriella trombosser samt obstetriska komplikationer, även mikrovaskulära manifestationer, hjärtklaffsjukdom och trombocyto-

HUVUDBUDSKAP

- De nya ACR/EULAR-kriterierna omfattar, utöver venösa och arteriella trombosser samt obstetriska komplikationer, även mikrovaskulära manifestationer, hjärtklaffsengagemang och trombocytopeni.
- ACR/EULAR-kriterierna tar hänsyn till riskfaktorer för trombos samt andra möjliga orsaker till trombos.
- Det diagnostiska utfallet vid tillämpning av de nya ACR/EULAR-kriterierna skilde sig endast marginellt från det som erhöles med de tidigare Sydney-kriterierna.
- ACR/EULAR-kriterierna är ett värdefullt hjälpmedel, då de återspeglar den varierande kliniska presentationen och det kliniska tillvägagångssättet vid misstanke om APS.

peni. De laboratoriemässiga domänerna innefattar, liksom tidigare, förekomst av LAC samt förhöjda titrar av aCL (IgG) och $\alpha\beta_2$ GPI (IgG), men nu också antikroppar av IgM typ. Domänerna är vidare uppdelade i olika underkriterier och hela systemet är poängbaserat, så att varje uppfylld domän tilldelas en viss poäng. För att uppfylla kriterierna för APS-diagnos enligt det nya systemet krävs ≥ 3 kliniska och ≥ 3 laboratoriemässiga poäng. Exempelvis uppfylls detta hos en patient med persisterande positiv LAC och samtidig provocerad djup ventrombos utan bakomliggande riskfaktorer, då detta genererar 3 kliniska och 5 laboratoriemässiga poäng. Om patienten i stället haft uttalade riskfaktorer för djup ventrombos genereras endast 1 klinisk poäng, vilket inte räcker för en APS-diagnos enligt de nya kriterierna. Riskfaktorerna är noggrant specificerade och uppdelade i hög- och lågriskfaktorer. Enligt de nya kriterierna anses transitorisk ischemisk attack (TIA) och superficiell ventrombos ha otillräcklig specificitet för APS och tilldelas därför inga poäng för arteriell respektive venös trombos. I Sydney-kriterierna inkluderas TIA, medan superficiell ventrombos inte omfattas.

I samband med införandet av de nya klassifikationskriterierna beslutade vi att tillämpa både de nya och de tidigare kriterierna på en kohort med primär APS i Skåne, för att möjliggöra en jämförelse och utvärdering av vad de nya kriterierna kommer att innebära i fråga om hur många patienter som diagnostiseras med APS.

Metod

Studiekohorten sammanställdes med hjälp av Region Skånes journalsystem och laboratedatabaser, där vi identifierade alla individer med positiv aPL. ICD-koder för antifosfolipidantikroppssyndrom, antikardiolipinantikroppssyndrom och förekomst av lupusantikoagulans (ICD-kod D686A-C) användes för att identifiera individer med positiva resultat för aCL och LAC. Vidare användes laboratedatabasen på avdelningen för klinisk immunologi för att upptäcka $\alpha\beta_2$ GPI-positiva individer. Detta ledde till identifiering av 960 individer. En efterföljande journalgranskning genomfördes för att fastställa vilka patienter som hade en kliniskt misstänkt primär APS och som därmed kunde inkluderas i den slutgiltiga kohorten. Följande kriterier tillämpades: 1) persisterande närvaro av minst gränshög titer (≥ 20 U/ml) av någon aPL (patienter som endast hade en gränshög titer utan upprepat prov inkluderades också) och 2) förekomst av ≥ 1 APS-relaterad klinisk manifestation. Dessa breda inklusionskriterier användes för att identifiera en kohort med patienter som kliniskt med stor sannolikhet skulle hanteras som APS. Sekundär APS var ett exklusionskriterium. Detta resulterade i en APS-kohort med 139 individer. En ytterligare journalgranskning genomfördes därefter för att samla in nödvändig information om kliniska manifestationer och analysresultat, för att kunna tillämpa ACR/EULAR- och Sydney-kriterierna. De regionala laboratorier som mäter de olika typerna av aPL följde ACR/EULAR-kriteriernas tröskelvärden (måttlig titer 40–79 U/ml, hög titer ≥ 80 U/ml) och metodologiska krav (standardiserad enzymkopplad immunadsorberande analys, ELISA). Projektet är godkänt av Etikprövningsmyndigheten 18 juni 2022 (dnr 2022-02350-01).

TABELL 1. Sydney-klassifikationskriterierna. För diagnos av antifosfolipid-syndrom (APS) krävs att ≥ 1 kliniskt och ≥ 1 laboratoriemässigt kriterium uppfylls

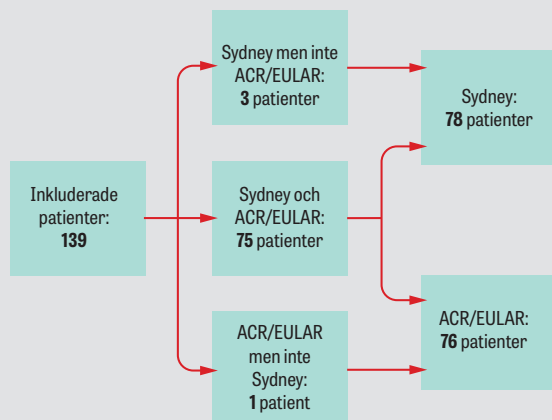
Kliniska kriterier	Laboratoriemässiga kriterier
1. Venös/arteriell trombos	1. Lupusantikoagulans (LAC) (positiv) ● Persistens (≥ 12 v)
och/eller	och/eller
2. Obstetrisk komplikation ● ≥ 1 idiopatisk fosterdöd (≥ 10 v) ● ≥ 1 prematur födsel (< 34 v) sekundärt till eklampsi, svår preeklampsi och/eller placenta-insufficiens ● ≥ 3 på varandra följande missfall (< 10 v)	2. Antikardiolipinantikroppar (aCL) IgG och/eller IgM ● Måttlig eller hög titer ● Persistens (≥ 12 v)
	och/eller
	3. Anti-beta-2-glykoproteinantikroppar ($\alpha\beta_2$ GPI) IgG och/eller IgM ● Titer > 99 e percentilen ● Persistens (≥ 12 v)

TABELL 2. ACR/EULAR-klassifikationskriterierna

Kliniska domäner och kriterier			
D1. Venös tromboembolism (VTE)	Vikt	D2. Arteriell trombos (AT)	Vikt
● VTE med högrisk VTE-profil	1	● AT med högrisk CVD-profil	1
● VTE utan högrisk VTE-profil	2	● AT utan högrisk CVD-profil	2
D3. Mikrovaskulär		D4. Obstetrik	
Misstänkt	2	● ≥ 3 på varandra följande missfall (< 16 v)	1
● Livedo racemosa (klinisk)		● Fosterdöd (< 34 v) utan preeklampsi eller placenta-insufficiens med allvarliga drag	1
● Livedoid vaskulopati (klinisk)		● Preeklampsi eller placenta-insufficiens med allvarliga drag (< 34 v) med/utan fosterdöd	3
● Akut/kronisk aPL-nefropati (klinisk eller labb)		● Preeklampsi och placenta-insufficiens med allvarliga drag (< 34 v) med/utan fosterdöd	4
● Lungblödning (symtom och bild-diagnostik)			
Bekräftad	5		
● Livedoid vaskulopati (patologi)			
● Akut/kronisk aPL-nefropati (patologi)			
● Lungblödning (BAL eller patologi)			
● Myokardiell sjukdom (bilddiagnostik eller patologi)			
● Binjureblödning (bilddiagnostik eller patologi)			
D5. Hjärtklaff		D6. Hematologi	
● Förtjockning	2	● Trombocytopeni ($20-130 \times 10^9/l$)	2
● Vegetation	4		
Laboratoriemässiga domäner och kriterier			
D7. Lupusantikoagulans (LAC)	Vikt	D8. Antikardiolipin- (aCL)/anti-beta-2-glykoproteinantikroppar ($\alpha\beta_2$ GPI) (persistens)	Vikt
● Enkel positiv LAC	1	● Måttlig eller hög positiv IgM (aCL och/eller $\alpha\beta_2$ GPI)	1
● Persistent positiv LAC	5	● Måttlig positiv IgG (aCL och/eller $\alpha\beta_2$ GPI)	4
		● Hög positiv IgG (aCL eller $\alpha\beta_2$ GPI)	5
		● Hög positiv IgG (aCL eller $\alpha\beta_2$ GPI)	7

För diagnos av antifosfolipidsyndrom krävs att ≥ 3 kliniska och ≥ 3 laboratoriemässiga poäng uppnås. Måttlig titer: 40–79 GLPU/ml; hög titer: ≥ 80 GLPU/ml. CVD = kardiovaskulär sjukdom; aPL = antifosfolipidantikropp; BAL = bronkoalveolär lavage

FIGUR 1. Antalet patienter som uppfyllde kriterier för APS i enlighet med Sydney- respektive ACR/EULAR-klassifikationen.



Resultat

Av de 139 patienterna i den primära APS-kohorten uppfyllde 78 (56,1 procent) individer Sydney-kriterierna, medan 76 (54,7 procent) uppfyllde ACR/EULAR-kriterierna (Figur 1). Följaktligen inkluderades 63 (45,3 procent) inte i ACR/EULAR-gruppen. Det fanns totalt endast 4 (2,9 procent) patienter som uppfyllde det ena men inte båda klassificeringssystemen. Två av dessa patienter uppfyllde endast Sydney-kriterierna då TIA inte ingår i domänen för arteriell trombos enligt ACR/EULAR-kriterierna, och en patient på grund av att upprepade tidiga missfall inte ensamt räcker för att erhålla de 3 kliniska poäng som krävs enligt ACR/EULAR-kriterierna, men är tillräckligt för diagnos enligt Sydney. Det fanns en patient som uppfyllde ACR/EULAR-kriterierna men inte Sydney-kriterierna på grund av manifestationer som inte ingår i Sydney-kriterierna (mikrovaskulär hjärtinfarkt och trombocytopeni).

Diskussion

Syftet med denna studie var att utvärdera de nya ACR/EULAR-kriterierna och jämföra dessa med de tidigare Sydney-kriterierna genom att tillämpa dem på en regional primär APS-kohort. Det diagnostiska utfallet vid tillämpning av de nya ACR/EULAR-kriterierna skilde sig enbart marginellt från utfallet med de äldre Sydney-kriterierna. Av den totala kohorten uppfyllde 76 patienter de nya ACR/EULAR-kriterierna, medan 78 uppfyllde de tidigare Sydney-kriterierna; således diagnostiserades i princip lika många patienter oavsett vilka klassifikationskriterier som applicerades.

Med tanke på att denna skillnad måste betraktas som liten kan nyttan av de nya klassifikationskriterierna ifrågasättas, men vi menar att de har viktiga fördelar. De kliniska och laboriemässiga kriterierna har förtydligats, vilket minskar risken för oklarheter vid applicering. De nya kriterierna innefattar också manifestationer som har högre specificitet för diagnosen och tydligare speglar den varierande pre-

sensation APS kan ha kliniskt. Med tanke på att APS är relativt ovanligt och att få kliniker har stor erfarenhet av hanteringen av dessa patienter kan de nya kriterierna vara ett värdefullt hjälpmedel vid diagnos. Vid utarbetandet av ACR/EULAR-kriterierna etablerade studieförfattarna en valideringskohort bestående av patienter med klinisk misstanke om APS, för att jämföra sensitiviteten och specificiteten med Sydney-kriterierna. ACR/EULAR-kriterierna resulterade i högre specificitet (99 procent vs 86 procent) men en lägre sensitivitet (84 procent vs 99 procent) [8]. Den förbättrade specificiteten var eftersträvad framför allt i forskningssammanhang, då den ökar homogeniteten i studier involverande APS-patienter.

I vår studie uppstod vissa svårigheter när de nya klassifikationskriterierna applicerades. För att tilldela en domänpoäng krävs att andra mer eller lika sannolika förklaringar till manifestationen än APS har uteslutits, baserat på bedömarens omdöme. Denna vaga beskrivning ger upphov till tvetydighet. Bland annat anges samtidig trombofili som en alternativ förklaring till venös trombos, utan att definieras när-

»Av de 139 patienterna i den primära APS-kohorten uppfyllde 78 (56,1 procent) individer Sydney-kriterierna, medan 76 (54,7 procent) uppfyllde ACR/EULAR-kriterierna ...«

mare. Lindriga trombofiler, exempelvis faktor V Leiden-mutation i heterozygot form, är vanliga i befolkningen (3–5 procent), men medför endast en lätt ökad risk (3–5 gånger) för venös trombos [9], medan trippelpositivitet (förekomst av lupusantikoagulans, antikardiolipinantikroppar och anti- α_2 GPI-antikroppar) är en stark oberoende riskfaktor för trombos, med en oddskvot kring 30 [10]. Sannolikt bör endast allvarliga trombofiler (homozygot APC-resistens, protrombin G20210A-mutation och brist på antitrombin, protein C eller protein S) betraktas som alternativ förklaring till venös trombos. IgM-analys av aCL och α_2 GPI utfördes inte rutinemässigt vid bedömning av dessa antikroppar, vilket resulterade i att vi inte kunde tilldela poäng för detta. Vi upptäckte även att analys av α_2 GPI inte genomförts på 40 (28,8 procent) individer. Bland de individer som inte hade genomgått fullständig analys av persistens för alla tre typer av aPL skulle ytterligare 31 individer som inte uppfyllde ACR/EULAR-kriterierna, samt 40 individer som inte uppfyllde Sydney-kriterierna, potentiellt ha kunnat uppfylla respektive klassifikationskriterier. Genom tillämpning av klassifikationskriterierna säkerställs att laboriemässig diagnostik av APS inte förbises. Flera laboratorier tillämpar alternativa och mer automatiserade metoder såsom Phadia eller Acustar/BioFlash i stället för standardiserad ELISA, som är den rekommenderade metoden för att mäta anti-aCL- och anti- α_2 GPI-antikrop-

par enligt de nya kriterierna. Detta skapar en problematik eftersom gränsvärdena för vad som anses som måttlig respektive hög positivitet vid användning av dessa metoder, enligt författarna till ACR/EULAR-kriterierna, inte är tillräckligt validerade. De alternati-

»Det diagnostiska utfallet vid tillämpning av de nya ACR/EULAR-kriterierna skilde sig enbart marginellt från utfallet med de äldre Sydney-kriterierna.«

va metoderna har dock uppenbara fördelar med lägre tidsåtgång och mindre intraanalysvariabilitet, varför sådan validering sannolikt snart kommer att bli tillgänglig.

Patienter med kardioplatinantikroppstitrar på 20-40 U/ml inkluderades i vår studie, trots att dessa nivåer inte uppfyller diagnoskriterierna enligt vare sig Sydney- eller ACR/EULAR-klassifikationen, eftersom APS-diagnos kan övervägas hos patienter med gräns-

höga titer, och målet med vår studiekohort var att identifiera patienter med kliniskt misstänkt primär APS i Skåne. För att inte missa patienter med kliniskt misstänkt primär APS valde vi att inkludera individer med kardioplatinantikroppstitrer 20-40 U/ml i den relativa jämförelsen mellan klassifikationskriterierna. Vi har utfört en subanalys och sett att detta inte har påverkat den relativa jämförelsen. Det är viktigt att understryka att en betydande andel av patienter där misstanke om APS föreligger, och som sannolikt hanteras som APS, inte uppfyller vare sig ACR/EULAR- eller Sydney-kriterierna. Dessa individer får inte förbises och bör handläggas som APS i samråd med specialist inom koagulation eller reumatologi. Vid stark klinisk misstanke om trombotiskt APS kan adekvat behandling (i de flesta fall warfarin, framför allt vid stark misstanke om trippelpositivt APS) [11] övervägas redan innan laboratoriemässig persistens enligt diagnoskriterierna fastställts, det vill säga före det konfirmerande testet som utförs efter 12 veckor. Det nya poängbaserade systemet ger i dessa fall en vägledning kring hur stor sannolikheten är att APS är den bakomliggande orsaken till manifestationen och underlättar korrekt hantering. ○

● Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.

Citera som: Läkartidningen. 2025;122:24149

REFERENSER

- Dabit JY, Valenzuela-Almada MO, Vallejo-Ramos S, et al. Epidemiology of antiphospholipid syndrome in the general population. *Curr Rheumatol Rep.* 2022;23(12):85.
- Cervera R, Piette JC, Font J, et al; Euro-Phospholipid Project Group. Antiphospholipid syndrome: clinical and immunologic manifestations and patterns of disease expression in a cohort of 1,000 patients. *Arthritis Rheum.* 2002;46(4):1019-27.
- Cervera R, Serrano R, Pons-Estel GJ, et al; Euro-Phospholipid Project Group (European Forum on Antiphospholipid Antibodies). Morbidity and mortality in the antiphospholipid syndrome during a 10-year period: a multicentre prospective study of 1000 patients. *Ann Rheum Dis.* 2015;74(6):1011-8.
- Knight JS, Branch DW, Ortel TL. Antiphospholipid syndrome: advances in diagnosis, pathogenesis, and management. *BMJ.* 2023;380:e069717.
- Giannakopoulos B, Passam F, Ioannou Y, et al. How we diagnose the antiphospholipid syndrome. *Blood.* 2009;113(5):985-94.
- Wilson WA, Gharavi AE, Koike T, et al. International consensus statement on preliminary classification criteria for definite antiphospholipid syndrome: report of an international workshop. *Arthritis Rheum.* 1999;42(7):1309-11.
- Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost.* 2006;4(2):295-306.
- Barbhaiya M, Zuily S, Naden R, et al; ACR/EULAR APS Classification Criteria Collaborators. 2023 ACR/EULAR antiphospholipid syndrome classification criteria. *Ann Rheum Dis.* 2023;82(10):1258-70.
- Zöller B, Svensson PJ, Dahlbäck B, et al. Genetic risk factors for venous thromboembolism. *Expert Rev Hematol.* 2020;13(9):971-81.
- Pengo V, Biasiolo A, Pegoraro C, et al. Antibody profiles for the diagnosis of antiphospholipid syndrome. *Thromb Haemost.* 2005;93(6):1147-52.
- Pengo V, Denas G, Zopellaro G, et al. Rivaroxaban vs warfarin in high-risk patients with antiphospholipid syndrome. *Blood.* 2018;132(13):1365-71.

SUMMARY

New classification criteria for antiphospholipid syndrome: implications and clinical significance

The new ACR/EULAR classification criteria for APS differ from the previous Sydney criteria by incorporating a broader range of clinical manifestations beyond venous/arterial thromboembolism and obstetric complications. These include microvascular disease, heart valve disease and thrombocytopenia. We applied both classification systems to a cohort of 139 individuals diagnosed with primary APS in Southern Sweden. Of these, 76 met the ACR/EULAR criteria, while 78 fulfilled the Sydney criteria. Subsequently, only a marginal difference in diagnostic yield was observed between the two classification systems. However, the ACR/EULAR criteria are particularly advantageous as they provide clear definitions and encompass a broader spectrum of clinical manifestations, aligning more closely with the clinical management of patients with APS compared to the Sydney criteria.