

## Die Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung e.V. informiert

Gesellschaft für  
Thrombose-  
und Hämostase-  
forschung e.V.



Stellungnahme der STAEKOLA vom 15.06.2024

### Stellungnahme der Ständigen Kommission Labor (STAEKOLA) vom 15.06.2024 zu den ACR/EULAR-Klassifikationskriterien 2023 für das Antiphospholipid-Syndrom

Die aktuellen ACR/EULAR-Klassifikationskriterien 2023 für das Antiphospholipid-Syndrom (APS) wurden vor kurzem veröffentlicht [1]. Sie ersetzen die vorherigen Kriterien aus dem Jahr 2006. Diese neuen Kriterien wurden in erster Linie für die Anwendung in klinischen Beobachtungsstudien und Studien entwickelt und umfassen sowohl die klinischen wie auch die labordiagnostischen Aspekte des APS. Für den Laborbereich wurden hier erstmals spezifische Empfehlungen für den „Antiphospholipid-Antikörper-Test unter Verwendung der Festphasenmethode“ ausgesprochen. Empfohlen wird, ausschließlich ELISA-Methoden für Anticardiolipin-IgG und -IgM und Anti-Beta-2-Glykoprotein-1-IgG und -IgM einzusetzen. Zudem werden feste Schwellenwerte für „mäßig positiv“ (40–79 U/ml) und „hoch positiv“ ( $\geq 80$  U/ml) vorgeschlagen. Alternative Methoden, wie etwa automatisierte Messplattformen, werden ausdrücklich ausgeschlossen.

Unter Berücksichtigung der verfügbaren Literatur kann sich die Ständige Kommission Labor der Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung diesen Empfehlungen für den Nachweis von Antiphospholipid-Antikörpern (APA) nicht anschließen.

Die STAEKOLA stellt vielmehr fest: Jede CE/FDA-zertifizierte Nachweismethode kann zur Diagnostik von APA im Labor eingesetzt werden. Es gibt keine Evidenz, die für die bevorzugte Verwendung von ELISA-Verfahren spricht.

Jedes Labor sollte die 99. Perzentile einer Normalpopulation verwenden, um Entscheidungswerte (cut-off-Werte, Trennwert) für die Entscheidung negativ versus positiv) für alle APA (Anticardiolipin-IgG und -IgM und Anti-Beta-2-Glykoprotein-1-IgG und -IgM) festzulegen. Diese kann auch den Validierungsunterlagen des Herstellers entnommen werden.

Die vorgeschlagenen, feststehenden Werte nach ACR/EULAR sollen nicht als medizinische Entscheidungsgrenzen verwendet werden. Von einer semiquantitativen Einteilung in „moderat positiv“ und „hoch positiv“ soll abgesehen werden. Diese Kategorien, ebenso wie die arbiträren Grenzwerte „40 U/ml“ und „80 U/ml“, sollen keine Verwendung finden.

Begründung:

Empfehlungen für die Untersuchung von APA mit ELISA- und Nicht-ELISA-Festphasentests sind in einem Leitfaden des LA/APA-Unterausschusses des ISTH-SSC zusammengefasst [2]. In vielen Laboratorien sind ELISA-Tests durch andere Methoden ersetzt worden, etwa den Fluoreszenz-Enzym-Immunoassay (FEIA), Chemilumineszenz-Immunoassay (CLIA) und Multiplex-Flow-Immunoassay (MFI). Diese automatisierten Systeme bieten den Vorteil, dass die Protokolle harmonisiert sind, was Unterschiede zwischen den Laboren verringert [3, 4]. Auch zeigt eine Auswertung von Ringversuchsergebnissen, dass Ergebnisse automatisierter Plattformen durchweg eine bessere Präzision aufweisen als ELISA-Teste (der Variations-

koeffizient liegt im Durchschnitt bei 13 % statt bei 25 %) [5].

Es gibt grundsätzlich eine breite Variabilität bei Ergebnissen immunologischer Tests, sowohl von ELISA- als auch von Nicht-ELISA-Testverfahren. Ursächlich dafür sind die Antigenquelle und die Art der Antigenpräparation und -fixierung. Diese kann zwischen den Methoden und Herstellern, aber auch zwischen den Chargen ein und desselben Testsystems, Unterschiede aufweisen. Diese immunologische Variabilität beeinflusst sowohl die Einstufung einer Probe als positiv oder negativ wie auch die Antikörperkonzentration, die in der Probe gemessen wurde. Klinische Studien, Vergleiche externer Qualitätskontrollen und Experimente mit monoklonalen Antikörpern mit unterschiedlicher Reaktivität gegenüber  $\beta 2$ GPI zeigen Unterschiede sowohl in ELISA- wie auch in Nicht-ELISA-Methoden [4, 6–11].

#### Verantwortlich für die GTH-Fachgesellschaftsseite in der Hämostaseologie:

Prof. Dr. med. Florian Langer,  
wissenschaftlicher Co-Leiter  
GTH Highlights,  
Leiter GTH Akademie (V.i.S.d.P.)

#### Geschäftsstelle GTH:

Gesellschaft für Thrombose- und  
Hämostaseforschung e.V.  
GTH Geschäftsstelle  
Haus der Verbände  
Gertrudenstr. 9  
50667 Köln  
Tel. 0221-42 33 46 26  
mail@gth-online.org  
www.gth-online.org

Die mangelnde Standardisierung bleibt die wichtigste Einschränkung der APA-Diagnostik, da für die Methodenkalibration kein universelles internationales Referenzmaterial für die Messung von APA zur Verfügung steht. Verschiedene Referenzmaterialien wurden entwickelt, aber keines davon wurde allgemein akzeptiert [12]. Vom Patienten stammendes Material kann in seiner Reaktivität von Charge zu Charge variieren, und monoklonale Antikörper sind möglicherweise nicht repräsentativ für die Reaktivität der polyklonalen Antikörper des Patienten und auch nicht in allen Methoden immer nachweisbar. Von Patienten stammendes Referenzmaterial (für Anti-Beta-2-Glykoprotein-1) zeigte kürzlich eine gute Korrelation zwischen den Ergebnissen, die mit sieben verschiedenen ELISAs untersucht wurden [13]. Eine Auswertung von Ringversuchsmaterial ergab aber hingegen, dass die verschiedenen ELISA-Verfahren keine vergleichbaren Resultate lieferten [5]. Es bleibt festzuhalten, dass die qualitative Übereinstimmung (positiv/negativ) zwischen den Testverfahren suboptimal ist [6], und die tägliche Praxis zeigt, dass eine Probe, die in einer Methode oder einem Test positiv ist, nicht auch in einer anderen Methode oder einem anderen Test (oder in einem anderen Labor unter Verwendung derselben Methode) positiv getestet werden muss. So zeigt auch der Vergleich der Ringversuchsergebnisse [5], dass verschiedenen ELISA-Tests keine vergleichbaren Ergebnisse für dieselbe Probe liefern. Vielmehr zeigen sich große Unterschiede zwischen den verschiedenen Herstellern.

Die verwendeten Festphasen und die eingesetzten Reportersysteme (etwa Kunststoff, Latex- oder magnetische Partikel; Enzyme und Substrate; sowie Absorption, Fluoreszenz oder Lumineszenz) könnten neben den verwendeten Antigenen zusätzlich zur hohen Variabilität beitragen.

Diese grundsätzlichen Probleme (also Antigenpräparation, fehlendes universelles Referenzmaterial und Testaufbau) gelten dabei für ELISA- und Nicht-ELISA-Methoden gleichermaßen und rechtfertigen es keinesfalls, dass die Verwendung einer bestimmten Methode besonders empfohlen wird.

Die 2023 ACR/EULAR-Klassifikationskriterien betrachten Werte unter 40 U/ml, aber über dem Entscheidungswert als „niedrig positiv“ oder „schwach positiv“. Sie sind deshalb nach diesen Kriterien als unzureichend für eine APS-Klassifizierung (selbst bei entsprechendem klinischem Profil) anzusehen. Dieses Vorgehen entspricht nicht mehr den klassischen APS-Kriterien. Wir empfehlen dringend, dass jedes Labor die 99. Perzentile einer Normalpopulation verwendet, um den Entscheidungswert für Anticardiolipin-IgG und -IgM und Anti-Beta-2-Glykoprotein-1-IgG und -IgM zu bestimmen [2]. Diese kann auch den Validierungsunterlagen des Herstellers entnommen werden, wenn es dafür keine wesentlichen Hinderungsgründe gibt (wie etwa eine stark abweichende Populationszusammensetzung zwischen der Validierungskohorte und der vom Labor versorgten Patientenkohorte; davon ist in Deutschland, Österreich und der Schweiz in der Regel nicht auszugehen).

Wir weisen darauf hin, dass Hochrisikopatienten mit definitivem APS in der Regel APA haben, die weit über 40 U/ml liegen. Wir weisen aber auch darauf hin, dass niedrigere Werte von APA (>95. und <99. Perzentile) bei Patientinnen mit Schwangerschaftsmorbidität berichtet wurden [14], und dass eine klinische Relevanz dieser Antikörper nicht ausgeschlossen werden kann.

Antikörperkonzentrationen werden aus den Kalibrationskurven der einzelnen Methoden und Testverfahren abgeleitet und unterscheiden sich zwischen den Methoden und zwischen den Testverfahren [2]. Dies führt zu unterschiedlichen Resultaten, die mit verschiedenen Testsystemen erzielt werden, wobei die Antikörperkonzentrationen bei neueren automatischen Testsystemen im Vergleich zu den Resultaten im ELISA meist deutlich höher ausfallen [6, 15]. Schon die ISTH-Leitlinie von 2018 rät von der semiquantitativen Gruppierung bei der Bewertung von APA-Ergebnissen aus diagnostischen Gründen ab, da ein numerischer Wert nicht als allgemeines Kriterium für mittel- oder hochpositiv empfohlen werden kann, wenn dieser Wert von der verwendeten Methode (oder dem verwendeten Test) abhängig ist [16]. Auch der Vergleich von Ringversuchsergebnissen zeigt, dass eine Unterscheidung in semiquantitative Gruppen angesichts der beobachteten

Schwankungen, selbst innerhalb der Gruppe der ELISAs, nicht vertretbar ist. In den ausgewerteten ECAT-Ringversuchen wurden mit einer einzigen Probe von Laboratorien, die denselben ELISA-Test verwendeten, Ergebnisse über eine große Spannbreite erzielt, die sowohl zu negativen Ergebnissen als auch zu „moderat positiven“ oder sogar „hoch positiven“ Ergebnissen führten [5]. Neben der Tatsache, dass diese Kategorisierung methodisch falsch ist, täuscht sie auch eine Befundvalidität vor, die aufgrund der Intraassay- und Interassay-Variabilität gar nicht gegeben ist.

## Literatur

- [1] Barbhaiya M, Zuily S, Naden R, Hendry A, Manneville F, Amigo MC, Amoura Z, Andrade D, Andreoli L, Artim-Esen B, Atsumi T, Avcin T, Belmont HM, Bertolaccini ML, Branch DW, Carvalheiras G, Casini A, Cervera R, Cohen H, Costedoat-Chalumeau N, Crowther M, de Jesus G, Delluc A, Desai S, Sancho M, Devreese KM, Diz-Kucukkaya R, Duarte-Garcia A, Frances C, Garcia D, Gris JC, Jordan N, Leaf RK, Kello N, Knight JS, Laskin C, Lee AI, Legault K, Levine SR, Levy RA, Limper M, Lockshin MD, Mayer-Pickel K, Musial J, Meroni PL, Orsolini G, Ortel TL, Pengo V, Petri M, Pons-Estel G, Gomez- Puerta JA, Raimboug Q, Roubey R, Sanna G, Seshan SV, Sciascia S, Tektonidou MG, Tincani A, Wahl D, Willis R, Yelnik C, Zuily C, Guillemin F, Costenbader K, Erkan D, Collaborators AEACC. 2023 ACR/EULAR antiphospholipid syndrome classification criteria. *Ann Rheum Dis.* 2023;82(10):1258-1270.
- [2] Devreese KM, Pierangeli SS, de Laat B, Tripodi A, Atsumi T, Ortel TL, Subcommittee on Lupus Anticoagulant/Phospholipid/Dependent A. Testing for antiphospholipid antibodies with solid phase assays: guidance from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost.* 2014;12(5):792-795.
- [3] Devreese KM, Poncet A, Lindhoff-Last E, Musial J, de Moerloose P, Fontana P. A multicenter study to assess the reproducibility of antiphospholipid antibody results produced by an automated system. *J Thromb Haemost.* 2017;15(1):91-95.
- [4] Pengo V, Biasiolo A, Bison E, Chantarangkul V, Tripodi A, Italian Federation of Anticoagulation C. Antiphospholipid antibody ELISAs: survey on the performance of clinical laboratories assessed by using lyophilized affinity-purified IgG with anticardiolipin and anti-beta2-Glycoprotein I activity. *Thromb Res.* 2007;120(1):127-133.
- [5] Huisman A, Urbanus RT, Meijer P. Antiphospholipid antibody solid phase-based assays: problems and proposed solutions for

- the 2023 ACR/EULAR classification criteria for antiphospholipid syndrome. *J Thromb Haemost* 2024;22(3):874-876.
- [6] Chayoua W, Kelchtermans H, Moore GW, Gris JC, Musial J, Wahl D, Zuily S, Gianniello F, Fontana P, Remijn J, Urbanus RT, de Laat B, Devreese KMJ. Detection of Anti-Cardiolipin and Anti-beta2glycoprotein I Antibodies Differs between Platforms without Influence on Association with Clinical Symptoms. *Thromb Haemost*. 2019;119(5):797-806.
- [7] Chayoua W, Kelchtermans H, Moore GW, Musial J, Wahl D, de Laat B, Devreese KMJ. Identification of high thrombotic risk triple-positive antiphospholipid syndrome patients is dependent on anti-cardiolipin and anti-beta2glycoprotein I antibody detection assays. *J Thromb Haemost*. 2018;16(10):2016-2023.
- [8] Devreese K, Kelchtermans H, de Laat B. Differences in sensitivity of two automated panels for anticardiolipin and anti-beta2glycoprotein I antibodies in the laboratory diagnosis of antiphospholipid syndrome due to the exposure of the domain I epitope of beta2glycoprotein I on the solid phase. *Journal of thrombosis and haemostasis*. 2014;12:55.
- [9] Pelkmans L, Kelchtermans H, de Groot PG, Zuily S, Regnault V, Wahl D, Pengo V, de Laat B. Variability in exposure of epitope G40-R43 of domain I in commercial anti-beta2-glycoprotein I IgG ELISAs. *PLoS One*. 2013;8(8):e71402.
- [10] Favaloro EJ, Wheatland L, Jovanovich S, Roberts-Thomson P, Wong RC. Internal quality control and external quality assurance in testing for antiphospholipid antibodies: Part I – Anticardiolipin and anti-beta2-glycoprotein I antibodies. *Semin Thromb Hemost*. 2012;38(4):390-403
- [11] Pengo V, Biasiolo A, Bison E, Chantarangkul V, Tripodi A, Italian Federation of Anticoagulation C. Antiphospholipid antibody ELISAs: survey on the performance of clinical laboratories assessed by using lyophilized affinity-purified IgG with anticardiolipin and anti-beta2-Glycoprotein I activity. *Thromb Res*. 2007;120(1):127-133.
- [12] Devreese KMJ, Zuily S, Meroni PL. Role of antiphospholipid antibodies in the diagnosis of antiphospholipid syndrome. *J Transl Autoimmun*. 2021;4:100134.
- [13] Monogioudi E, Martos G, Sheldon J, Meroni PL, Trapmann S, Zegers I. Development of a certified reference material for anti-β2-glycoprotein I IgG – commutability studies. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)*. 2021;59(2):325-332.
- [14] Pregolato F, Gerosa M, Raimondo MG, Comerio C, Bartoli F, Lonati PA, Borghi MO, Acaia B, Ossola MW, Ferrazzi E, Trespidi L, Meroni PL, Chighizola CB. EUREKA algorithm predicts obstetric risk and response to treatment in women with different subsets of anti-phospholipid antibodies. *Rheumatology (Oxford)*. 2021;60(3):1114-1124.
- [15] Montaruli B, De Luna E, Erroi L, Marchese C, Mengozzi G, Napoli P, Nicolo C, Romito A, Bertero MT, Sivera P, Migliardi M. Analytical and clinical comparison of different immunoassay systems for the detection of antiphospholipid antibodies. *Int J Lab Hematol*. 2016;38(2):172-182.
- [16] Devreese KMJ, Ortel TL, Pengo V, de Laat B, Subcommittee on Lupus Anticoagulant/Antiphospholipid A. Laboratory criteria for antiphospholipid syndrome: communication from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost*. 2018;16(4):809-813.

### Autoren der Stellungnahme:

Ulrich J. Sachs (Gießen/Marburg), Ingvild Birschmann (Bad Oeynhausen), Dirk Peetz (Berlin), Ute Scholz (Leipzig), Thomas Siegmund (Magdeburg), Jens Müller (Bonn)

## Grußwort

# Grußwort Tagung der Ständigen Kommission Pädiatrie

Sehr geehrte, liebe Kolleginnen und Kollegen,

Am 14.–16. Oktober 2024 findet die Zwei-Jahrestagung der Ständigen Kommission Pädiatrie in Luzern statt. Zum ersten Mal ist diese Veranstaltung in der Schweiz zu Gast.

Wir haben ein interessantes wissenschaftliches Programm rund um wichtige Themen der Hämostase und Thrombose bei Kindern und Jugendlichen geplant. Das Programm beinhaltet auch Raum zum wissenschaftlichen Austausch und Networking und wird

deshalb als Präsenzveranstaltung durchgeführt werden.

Weitere Informationen werden auf der Tagungshomepage (Link: <https://pgth2024.de/>) laufend aktualisiert.

Luzern liegt im Zentrum der Schweiz und ist mit Bahn und Auto leicht zu erreichen. Der Flughafen Zürich-Kloten ist als Direktverbindung mit der Bahn nur 75 Minuten entfernt.

Wir freuen uns, Sie zahlreich in Luzern begrüßen zu dürfen.

Mit besten Grüßen  
Freimut H. Schilling

### ORGANISATIONSKOMITEE

Jeanette Greiner, Aarau  
Martin Olivieri, München  
Freimut H. Schilling, Luzern  
Katharina Thom, Wien  
Barbara Zieger, Freiburg



Frau Ap. Prof. Priv.-Doz. Dr. Johanna Gebhart, PhD, aus Wien hält ihren Vortrag zum Thema Abklärung einer Blutungsneigung: State of the Art.

## Nachlese

### Nachlese GTH Akademie Highlights 2024 Online

Die GTH Highlights online sind fest etabliert. Erneut haben sich über 200 interessierte Teilnehmerinnen und Teilnehmer angemeldet. Wir freuen uns sehr darüber, dass Sie den Vorträgen und Symposien so interessiert gefolgt sind und danken Ihnen für Ihre Teilnahme!

Und unseren Referentinnen und Referenten gebührt ein großes Lob für Ihr Engagement sowie die hochwissenschaftlichen und aufschlussreichen Beiträge. Alle Vorträge wurden zwischen 4 und 5 Punkten bewertet. Ein Vortrag erhielt in allen 55 Bewertungen sogar die Bestnote 5!

Die beiden wissenschaftlichen Leiter Andreas Tiede und Florian Langer führten als gut eingespieltes Team durch das Programm und erlebten eine sehr lebhaft Diskussions. Die vielen anonym oder namentlich eingereichten Fragen aus der täglichen Praxis konnten kompetent und aufschlussreich von den Referierenden beantwortet werden.

Neu in diesem Jahr war eine eigens für unsere Veranstaltung entwickelte Streamingplattform. Diese griff Teilnehmerwünsche aus früheren Evaluationen auf. Auch andere Teilnehmerwünsche, wie die Vermeidung von Parallel-Sessions und Symposien in

den Pausen, wurden aufgegriffen. Das Tagesprogramm ist nun komplett linear, startet zu jeder vollen Stunde mit einem neuen Programmpunkt und bindet die Satelliten-Symposien besser ein. Großen Anklang fanden auch die im vergangenen Jahr eingeführten interaktiven Fallseminare.

Die Teilnehmenden erhielten 12 CME Punkte bei der Landesärztekammer Niedersachsen, die Teilnahmezertifikate wurden ebenfalls bereits versendet.

Damit bedanken wir uns herzlich bei allen Beteiligten für die Teilnahme und die Organisation der diesjährigen GTH Highlights online!

Die GTH Highlights werden auch in 2025 stattfinden. Als Termin haben wir den 22.–24. Mai festlegen können. Über die Möglichkeit der Anmeldung informieren wir Sie wieder über den GTH Akademie Newsletter.

Teilen Sie diese Informationen gerne mit Ihren Kolleginnen und Kollegen und folgen Sie der GTH auf LinkedIn. Wir freuen uns darauf, Sie bald wieder online zu begrüßen!

Mit herzlichen Grüßen

Florian Langer,  
wissenschaftlicher Co-Leiter  
GTH Highlights,  
Leiter GTH Akademie

Andreas Tiede,  
wissenschaftlicher Co-Leiter GTH Highlights

## GTH AKADEMIE TERMINE

### Laborkurs

Methoden der Hämostaseologie  
05. – 07. Sep. 2024, Leipzig  
Wiss. Leitung: Dr. Ute Scholz  
Die Fortbildung ist bereits ausgebucht!



### Zertifikatslehrgang Hämostaseologie Assistenz

Basiskurs Thrombophilie  
05. – 07. Sep. 2024, Köln  
Wiss. Leitung: PD Dr. Christian Pfrepper,  
Iris Haferland  
Das Anmeldeportal ist bis 25. Juli  
geöffnet  
Anmeldungen über: gth-akademie.org



### Intensivkurs

Einstieg in die Hämostaseologie  
11. – 15. Nov. 2024, Hamburg  
Wiss. Leitung: Prof. Florian Langer  
Die Fortbildung ist bereits ausgebucht!



### Highlights 2025 Aktuelle Entwicklungen in der Hämostaseologie

22. – 24. Mai 2025, Hannover  
Wiss. Leitung: Prof. Florian Langer,  
Prof. Andreas Tiede  
Die Anmeldung ist ab Mitte Dezember  
möglich

