

Antifoszfolipid szindróma

Prof. Dr. Kiss Emese

Reumatológiai és Immunológiai Klinika

Klinikai immunológiai és allergológiai tanfolyam 2026
II. rész: Klinikum



SEMMELWEIS
EGYETEM 1769

Aktuális klasszifikációs rendszer
ACR/EULAR2023

Aktuális terápiás ajánlás
(EULAR 2019, 2023 revízió)

Egyéb kezelési lehetőségek a
patogenezis alapján

Klinikum és Klasszifikációs kritériumok

Antifoszfolipid szindróma

Sapporo: Wilson WA: *Arthritis Rheum* 42: 1309-1311, 1999

*Sydney: Miyakis S: *J Thromb Haemost* 4: 295-306, 2006

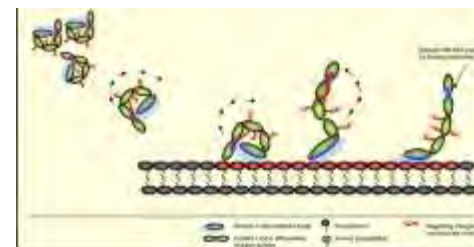
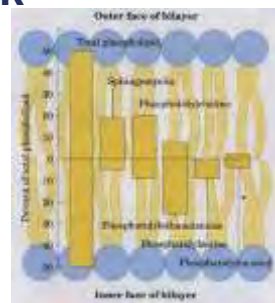
Grygiel-Górniak BJ: *Thromb Thrombolysis*. 56: 301-314, 2023

Artériák
Vénák
Mikovaszkulátúra
(Konfirmáció:
Képkeltő, szövettan)

LA,
aKL IgG, IgM,
ab2GPI IgG, IgM*
(12 hét különbséggel
ismételten is, kp/magas
titerben pozitív*)

Thrombosisok

aPL AT-ek

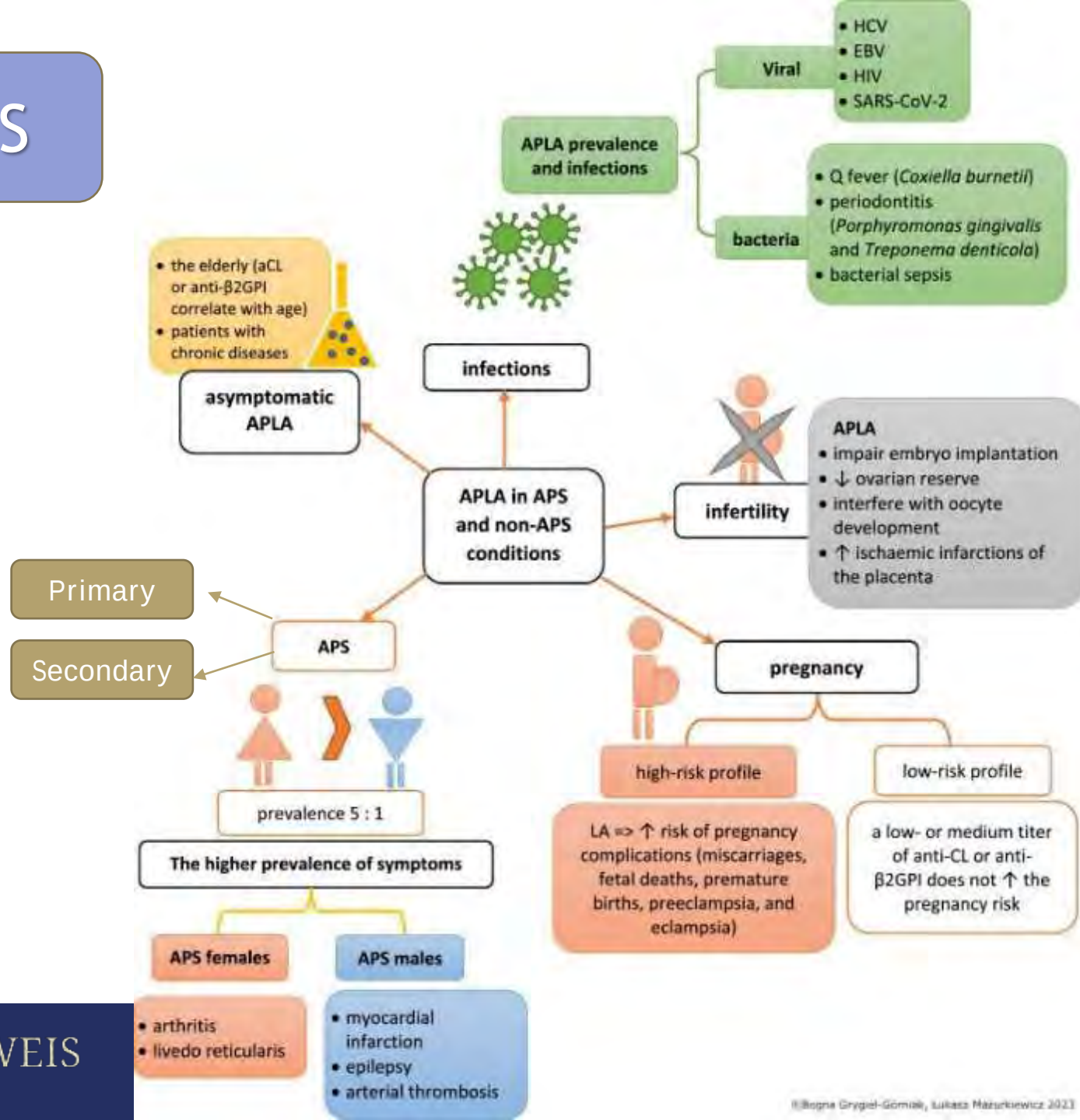


Terhességi
patológia

Habituális abortusz
(≥3)
Koraszülés
Halvaszülés
Egyéb (eclampsia)

APS
incidencia (USA): 2.1/100,000/év,
prevalencia of 50/100,000.
Incidencia (Europa)
1.1/100,000/év.
Átlagéletkor 30 év
aPL poz:
6% terhességben
13.5% strokeban
9.5% MVT-ban
10% időskorban
Recidiv trombótikus
esemény: 20%.
High risk csoportban 45%.
Stroke mortalitás 13%.
(életkor átlag 42 év)
CAPS: 1%,
mortalitása 53% (33%).

aPL és APS



J Thromb Thrombolysis*. 2023;56(2):301-314.

Az APS új 2023-as ACR/EULAR klasszifikációs kritériumai

Klinikai	Laboratóriumi
Domain 1 Macrovascular (venous thromboembolism)	Domain 7 aPL test by coagulation-based functional assay (LA)
Domain 2 Macrovascular (arterial thrombosis)	Domain 8 aPL test by solid phase-based assay (aCL, ab2GPI IgG/IgM)
Domain 3 Microvascular	 2023 ACR/EULAR antiphospholipid syndrome classification criteria Medha Barbhuiya¹, Stephane Zully², Ray Naden³, Allison Hendry⁴, Florian Manneville⁵, Mary-Carmen Amigo⁶, Zahir Amoura⁷, Danieli Andrade⁸, Laura Andreoli⁹, Bahar Artim-Esen¹⁰, Tatsuya Atsumi¹¹, Tadej Avčin¹², Michael H Belmont¹³, Maria Laura Bertolaccini¹⁴, D Ware Branch¹⁵, Graziela Carvalheiras¹⁶, Alessandro Casali¹⁷, Ricard Cervera¹⁸, Hannah Cohen¹⁹, Nathalie Costedoat-Chalumeau²⁰, Mark Crowther²¹, Guilherme de Jesus²², Aurelien Delluc²³, Sheetal Desai²⁴, Maria De Sancho²⁵, Katrien M Devreese^{26,27}, Reyhan Diz-Kucukkaya²⁸, Ali Duarte-Garcia²⁹, Camille Frances³⁰, David Garcia³¹, Jean-Christophe Gris³², Natasha Jordan³³, Rebecca K Leal³⁴, Nina Kello³⁵, Jason S Knight³⁶, Carl Laskin³⁷, Alfred I Lee³⁸, Kimberly Legault³⁹, Steve R Levine⁴⁰, Roger A Levy^{41,42}, Maarten Limper⁴³, Michael D Lockshin⁴⁴, Karoline Mayer-Pickel⁴⁵, Jack Musial⁴⁶, Pier Luigi Meroni⁴⁷, Giovanni Orsolini⁴⁸, Thomas L Ortel⁴⁹, Vittorio Pengo⁵⁰, Michelle Petri⁵¹, Guillermo Pons-Estel⁵², Jose A Gomez-Puerta⁵³, Quentin Raimboug⁵⁴, Robert Roubey⁵⁵, Giovanni Sanna⁵⁶, Surya V Seshan⁵⁷, Savino Sciascia^{58,59}, Maria G Tektonidou⁶⁰, Angela Tincani⁶¹, Denis Wahl⁶², Rohan Willis⁶³, Cecile Yelnik⁶⁴, Catherine Zully⁶⁵, Francis Guillemain⁶⁶, Karen Costenbader⁶⁷, Doruk Erkan⁶⁸, on Behalf of the ACR/EULAR APS Classification Criteria Collaborators
Domain 4 Obstetric	
Domain 5 Cardiac valve (thickening, vegetation)	
Domain 6 Haematology (thrombocytopenia)	

Barbhuiya M, et al. Ann Rheum Dis 2023;82:1258-1270.

Az APS klasszifikációjának menete az ACR/EULAR 2023-as kritériumrendszer alapján

Belépési kritérium: az aPL-asszociált klinikai kritérium megjelenését megelőző vagy azt követő 3 éven belül legalább egy alkalommal pozitív aPL-vizsgálati eredmény.

Ezt követően **súlyozott kritériumok** következnek, amelyek hat klinikai - **makrovaszkuláris vénás thromboembolia (VTE), makrovaszkuláris artériás thrombosis, mikrovaszkuláris eltérések, szülészeti események, szívbillentyű-érintettség és hematológiai eltérések** - valamint két laboratóriumi - **lupus antikoaguláns (LA) funkcionális koagulációs vizsgálata, illetve aCL- és/vagy anti- β_2 -glikoprotein-I (a β_2 GPI) IgG/IgM ELISA** - doménbe rendeződnek.

Azokat a betegeket sorolják APS-ben **szenvedőnek**, akik a klinikai és a laboratóriumi doménekből egyaránt **legalább 3-3 pontot** gyűjtenek.

Az egyes doménekben szereplő, különböző aPL-asszociált **tételekre** vonatkozóan: a) szigorú definíciókat alkalmaznak, amelyeket irodalmi áttekintés és a szakértői irányító bizottság konszenzusa alapján határoztak meg; b) ha az adott klinikai eseményre **legalább ugyanolyan valószínű vagy valószínűbb alternatív ok** is fennáll (a VTE- és cardiovascularis rizikófaktorok kivételével), az adott tétel **nem pontozható**; c) minden doménben kizárólag a **legmagasabb pontértékű tétel** számít bele az összpontszámba.

American College of Rheumatology. Antiphospholipid Syndrome Classification Criteria Calculator. Atlanta, ACR, 2023.
Available online at <https://rheumatology.org/criteria>.

Belépési kritérium:

- 1 dokumentált APS klinikai esemény
- 3 éven belül kimutatott aPL



Besorolás:

Min 3 pont a klinikai

Plusz

Min 3 pont a laboratóriumi
doménékből

Barbhaiya M, et al.

Ann Rheum Dis 2023;82:1258-1270.

American College of Rheumatology. APS
Classification Criteria Calculator.

Atlanta, ACR, 2023. Available:

<https://rheumatology.org/criteria>.

Additive clinical and laboratory criteria ^(a)			
Do not count a clinical criterion if there is an equally or more likely explanation than APS.			
Within each domain, only count the highest weighted criterion towards the total score.			
Clinical domains and criteria		Weight	Weight
D1. Macrovascular (Venous Thromboembolism [VTE])			D2. Macrovascular (Arterial Thrombosis [AT])
VTE with a high-risk VTE profile ^(b)	1	AT with a high-risk CVD profile ^(b)	2
VTE without a high-risk VTE profile ^(c)	3	AT without a high-risk CVD profile ^(c)	4
D3. Microvascular			D4. Obstetric
Suspected (one or more of the following)	2	≥3 Consecutive pre-fetal (<10w) and/or early fetal (10w 0d -15w 6d) deaths	1
Livedo racemosa (exam)			
Livedoid vasculopathy lesions (exam)			
Acute/chronic aPL-nephropathy (exam or lab)		Fetal death (16w 0d – 33w 6d) in the absence of pre-eclampsia (PEC) with severe features or placental insufficiency (PI) with severe features	1
Pulmonary hemorrhage (symptoms and imaging)			
Established (one of more of the following)	5	PEC with severe features (<34w 0d) or PI with severe features (<34w 0d) with/without fetal death	3
Livedoid vasculopathy (pathology ^(d))		PEC with severe features (<34w 0d) and PI with severe features (<34w 0d) with/without fetal death	4
Acute/chronic aPL-nephropathy (pathology ^(d))			
Pulmonary hemorrhage (BAL or pathology ^(d))			
Myocardial disease (imaging or pathology)			
Adrenal hemorrhage (imaging or pathology)			
D5. Cardiac Valve			D6. Hematology
Thickening	2	Thrombocytopenia (lowest 20-130x10 ⁹ /L)	2
Vegetation	4		
Laboratory (aPL) domains and criteria^(e)		Weight	
D7. aPL test by coagulation-based functional assay (lupus anticoagulant test [LAC])			D8. aPL test by solid phase assay (anti-cardiolipin antibody [aCL] ELISA and/or anti-β₂-glycoprotein-I antibody [aβ₂GPI] ELISA [persistent])
Positive LAC (single – one time)	1	Moderate or high positive (IgM) (aCL and/or aβ ₂ GPI)	1
Positive LAC (persistent)	5	Moderate positive (IgG) (aCL and/or aβ ₂ GPI)	4
		High positive (IgG) (aCL or aβ ₂ GPI)	5
		High positive (IgG) (aCL and aβ ₂ GPI)	7

Új

Újra

Rizikó felmérés, stratifikáció

High risk

- LA (12 hét különbséggel 2x, az ISTH javaslatára alapján*)
- 2x aPL (LA+aKL vagy ab2GPI)
- 3x aPL (LA+aKL és ab2GPI)
- Magas aPL titer*
- Perzisztáló aPL
- GAPSS score
- Egyéb rizikók
 - SLE,
 - CV rizikók,
 - anamnézisben trombózis vagy terhességi patológia

Low risk

- Izolált aKL vagy ab2GPI
- Alacsony aPL titer
- Tranziens aPL pozitivitás

Medium-high aPL titres.

- Anticardiolipin (aCL) antibody of IgG and/or IgM isotype in serum or plasma present in titres >40 IgG phospholipid (GPL) units or >40 IgM phospholipid (MPL) units, or >the 99th percentile, measured by a standardised ELISA. Antibeta2 glycoprotein I antibody of IgG and/or IgM isotype in serum or plasma in titre >the 99th percentile, measured by a standardised ELISA.¹

Tektonidou MG, et al. Ann Rheum Dis 2019;78:1296-1304.

Rizikó besorolás az ACR/EULAR ajánlása alapján vénás és artériás macrovaszkuláris klinikai doménekben

Barbhaiya M, et al. Ann Rheum Dis 2023;82:1258-1270.

Magas rizikójú VTE profil

Major VTE rizikó faktorok (≥ 1)

- Aktív daganatos betegség
- Major trauma 1 hónapon belül
- Hospitalizáció
- Műtét 3 hónapon belül, 30 percnél hosszabb

Minor VTE rizikó faktorok (≥ 2)

- Aktív autoimmun betegség
- Aktuális fertőzés (pl. sepsis, pneumonia, SARS-CoV2)
- HRT
- Centrális katéter
- Hosszú utazás, > 8 óra
- Obesitás (BMI ≥ 30 kg/m²)
- Tartós immobilitás, > 3nap
- Műtét, < 30 perc

Magas rizikójú CVD profil

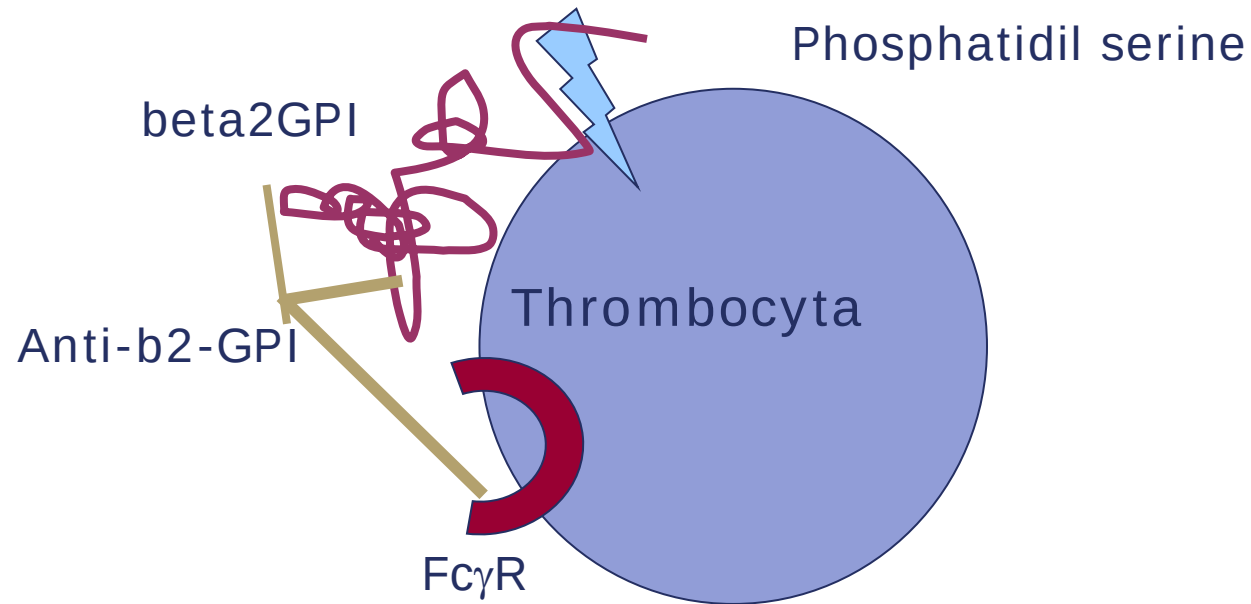
Major CVD rizikó faktorok (≥ 1)

- Hpt $\geq 180/110$ Hgmm
- CVE GFR < 60 ml/min
- Diabetes célszerv károsodással
- Hyperlipidemia (súlyos)

Minor rizikó faktorok (≥ 3)

- Artériás Hpt $\geq 140/90$ Hgmm
- Aktuális dohányzás
- Obesitás (BMI ≥ 30 kg/m²)
- Diabetes krónikus célszervkárosodás nélkül
- Hyperlipidemia (mérs.)

Az aPL antitestek hatásmechanizmusa thrombocytopeniában



Asherson R: Autoimm Rev. 2006;6:76-80.,
Alegre VA: Br J Dermatol 1989.,
Asherson R et al: Br J Dermatol. 1989

Diff dg: ITP, TTP, DIC, CAPS, HIT

Az APS új 2023-as ACR/EULAR klasszifikációs rendszerének laboratóriumi kritériumai

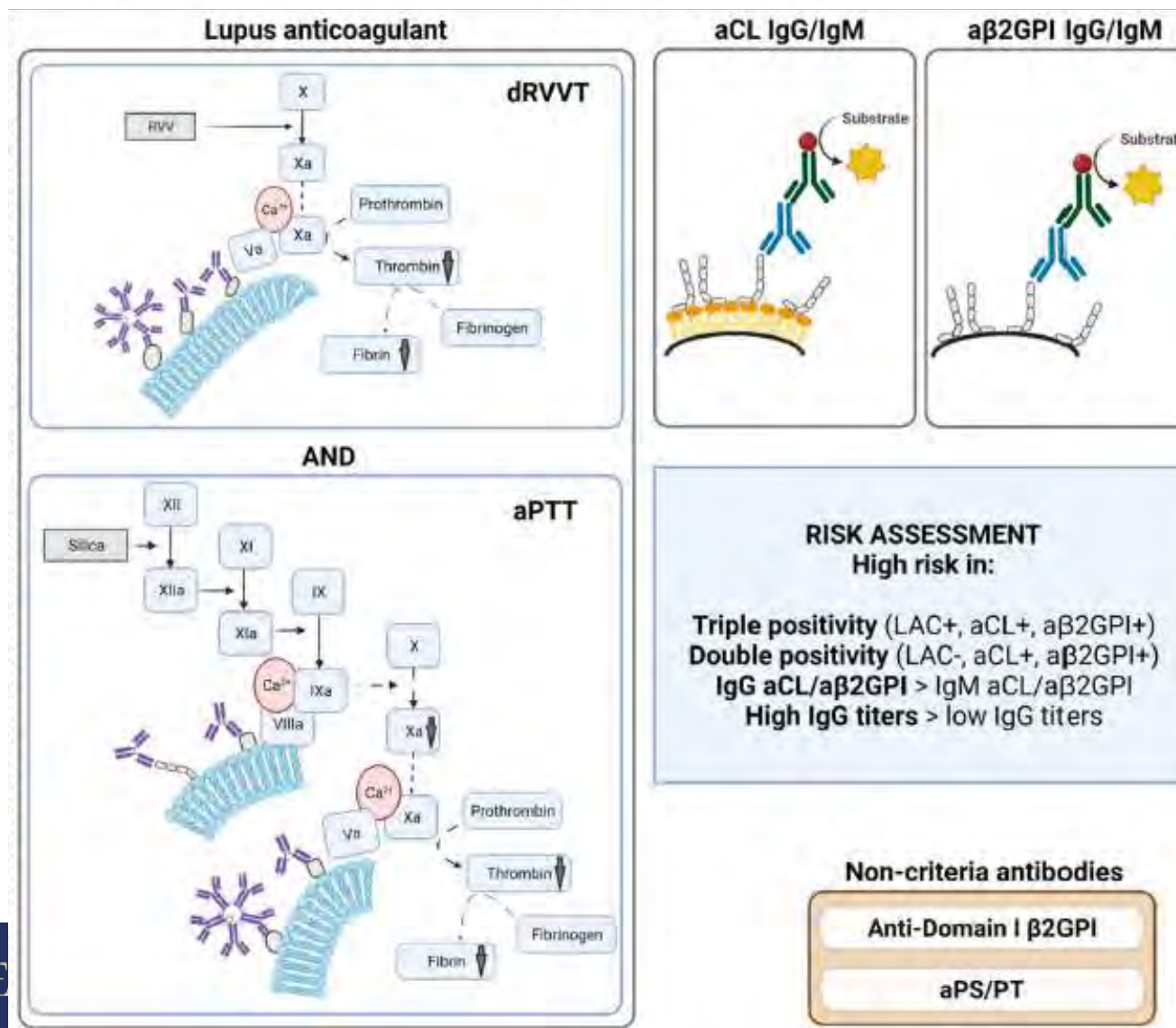
Laboratory (aPL) domains and criteria ^(e)		Weight
D7. aPL test by coagulation-based functional assay (lupus anticoagulant test [LAC])		
Positive LAC (single – one time)	1	
Positive LAC (persistent)	5	
D8. aPL test by solid phase assay (anti-cardiolipin antibody [aCL] ELISA and/or anti-β_2-glycoprotein-I antibody [aβ_2GPI] ELISA [persistent])		
Moderate or high positive (IgM) (aCL and/or a β_2 GPI)	1	
Moderate positive (IgG) (aCL and/or a β_2 GPI)	4	
High positive (IgG) (aCL <u>or</u> a β_2 GPI)	5	
High positive (IgG) (aCL <u>and</u> a β_2 GPI)	7	

Barbhaiya M, et al. Ann Rheum Dis 2023;82:1258-1270.



Review

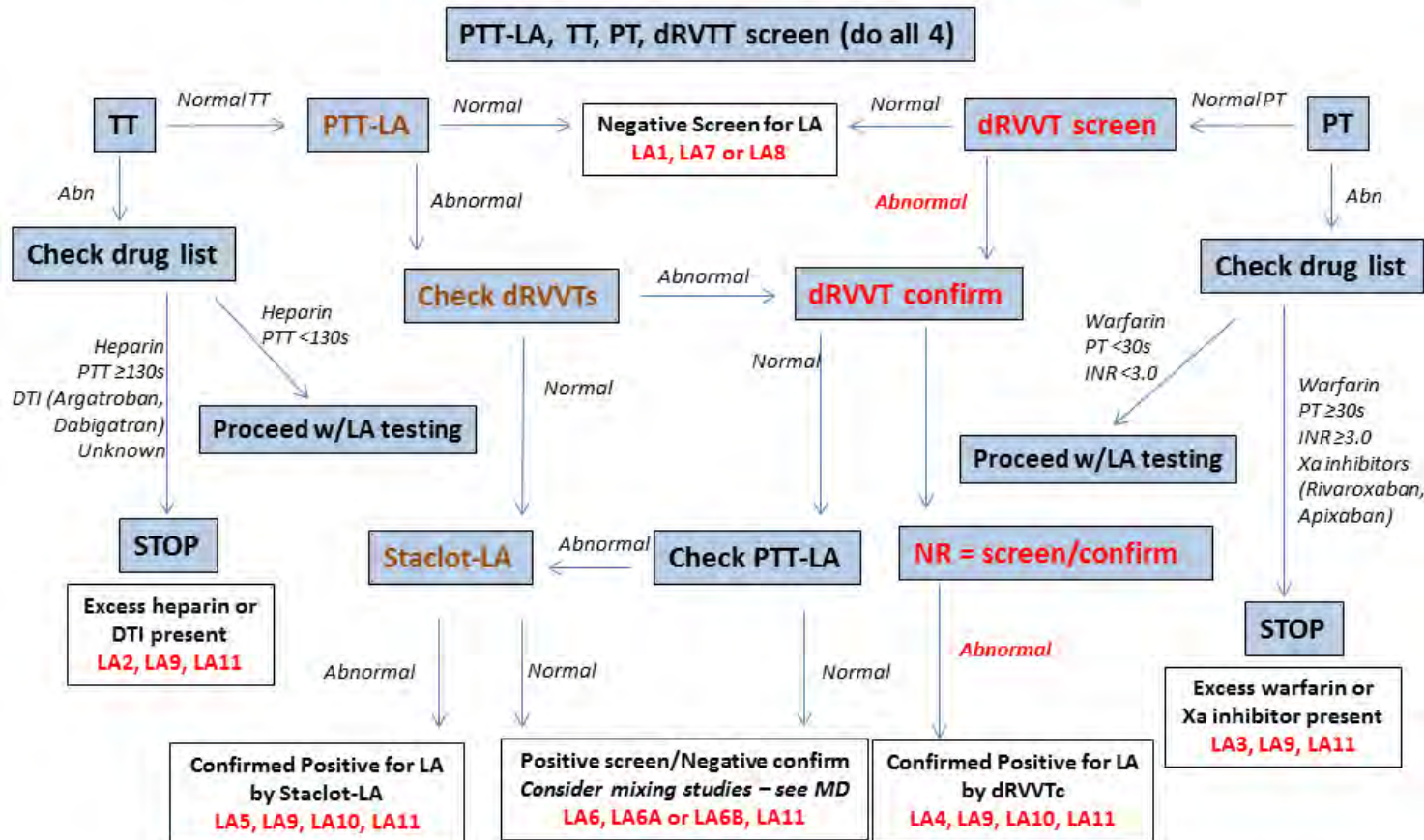
Laboratory Diagnosis of Antiphospholipid Syndrome: Insights and Hindrances



Vandervelde A et al.
J. Clin. Med. 2022, 11, 2164.

Az antifoszfolipid antitestek laboratóriumi diagnosztikája

CSMC LUPUS ANTICOAGULANT WORK-UP ALGORITHM



- o Szolid fázisú immunoesszék
- o Hemosztázis tesztek

Az LA kimutatása

1. **Screening:** A PL dependens véralvadási idők megnyúlása 2 független vizsgálattal (APTI, dRVVT, hígított prothrombin idő ráta)
2. **Mixing:** Az alvadási idő megnyúlása nem korrigálható normál Thr-szegény plazma hozzáadásával.
3. **PL semlegesítés:** Az alvadási idő in vitro megnyúlása korrigálható foszfolipid hozzáadásával
4. **Diff.dg:** Egyéb koagulopátia kizárása.

J Thromb Haemost. 2020;18:2828-39.
 Thrombosis Res.2023; 224:30-45.
 J Thromb Haemost. 2025;23:731-744.

A LA meghatározása

- Az **ISTH** ajánlása két, párhuzamosan végzett vizsgálat alkalmazását javasolja: a hígított Russell-féle viperaméreg-idő (**dRVVT**) és A lupus antikoagulánsra érzékeny aktivált parciális tromboplastinidő (**APTT**) vizsgálatát.
- A megfelelő vizsgálat-specifikus keverési és megerősítő tesztet a megnyúlt szűrővizsgálati eredményeket követően kell elvégezni annak igazolására vagy kizárására, hogy **foszfolipidfüggő inhibitor** van jelen.

szűrés → keverési teszt → megerősítő teszt

J Thromb Haemost. 2020;18:2828-39., Thrombosis Res.2023; 224:30-45. , J Thromb Haemost. 2025;23:731-744.

An update on laboratory detection and interpretation of antiphospholipid antibodies for diagnosis of antiphospholipid syndrome: guidance from the ISTH-SSC Subcommittee on Lupus Anticoagulant/Antiphospholipid Antibodies

Katrien M. J. Devreese¹  | Maria Laura Bertolaccini²  | D. Ware Branch³  |
Bas de Laat⁴  | Doruk Erkan⁵  | Emmanuel J. Favaloro⁶  | Vittorio Pengo⁷  |
Thomas L. Ortel⁸  | Denis Wahl⁹  | Hannah Cohen^{10,11} 

A klinikai tünetek nem specifikusak APS-re.

Az aPL kimutatásának kulcsszerepe van a klasszifikációban.

A 2023-as klasszifikációs kritériumokban csak az ELISA-t fogadják el, egyéb SAP-t nem.

Csak a „klasszikus aPL At-eket fogadják el, az anti-PS/PT, anti-ANX,.. AT-et nem.

Az IgA izitípust nem fogadják el

Antiphospholipid Syndrome: To Classify or Not to Classify?

Antifosfolipid Sendromu: Sınıflandırmalı mı Yoksa Sınıflandırmamalı mı?

✉ Doruk Erkan

Barbara Volcker Center for Women and Rheumatic Diseases, Hospital for Special Surgery, Weill Cornell Medicine, New York, USA



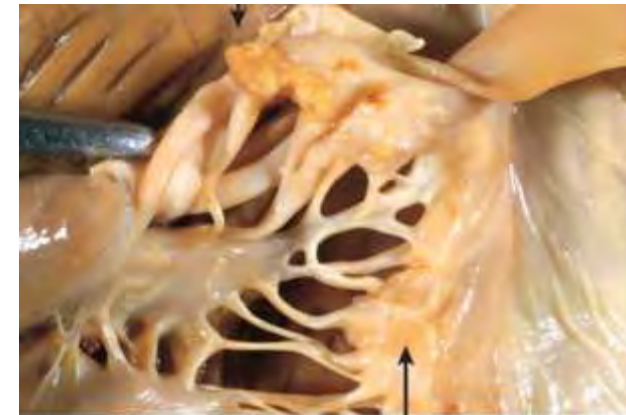
- Az új, **2023-as ACR/EULAR APS-klasszifikációs kritériumok** célja, hogy kutatási célokra **homogén APS-betegcsoportok** legyenek azonosíthatók.
- **A klasszifikációs kritériumok nem „diagnosztikai kritériumok”,** ezért klinikai környezetben **nem használhatók önmagukban diagnosztikai vagy terápiás döntések meghozatalára.**
- Az APS kutatási célú klasszifikációja az **1999-ben publikált Sapporo-kritériumokon,** illetve azok **2006-ban felülvizsgált változatán** alapult.
- A Sapporo-kritériumok korlátaira tekintettel vezették be a **2023-as ACR/EULAR APS-klasszifikációs kritériumokat,** amelyek specifitása jelentősen magasabb a felülvizsgált Sapporo-kritériumokénál (**99% vs. 86%**).
- **A klasszifikációs kritériumok nem feltétlenül azonosítják az adott betegség ritka vagy szokatlan manifesztációival rendelkező betegeket.**

Wilson WA et al. Arthritis Rheum 1999;42:1309-1311. Myiakis S et al. J Thromb Haemost 2006;4:295-306.

Erkan D.: Antiphospholipid Syndrome: To Classify or Not to Classify? Turk J Hematol 2024;41:37-40

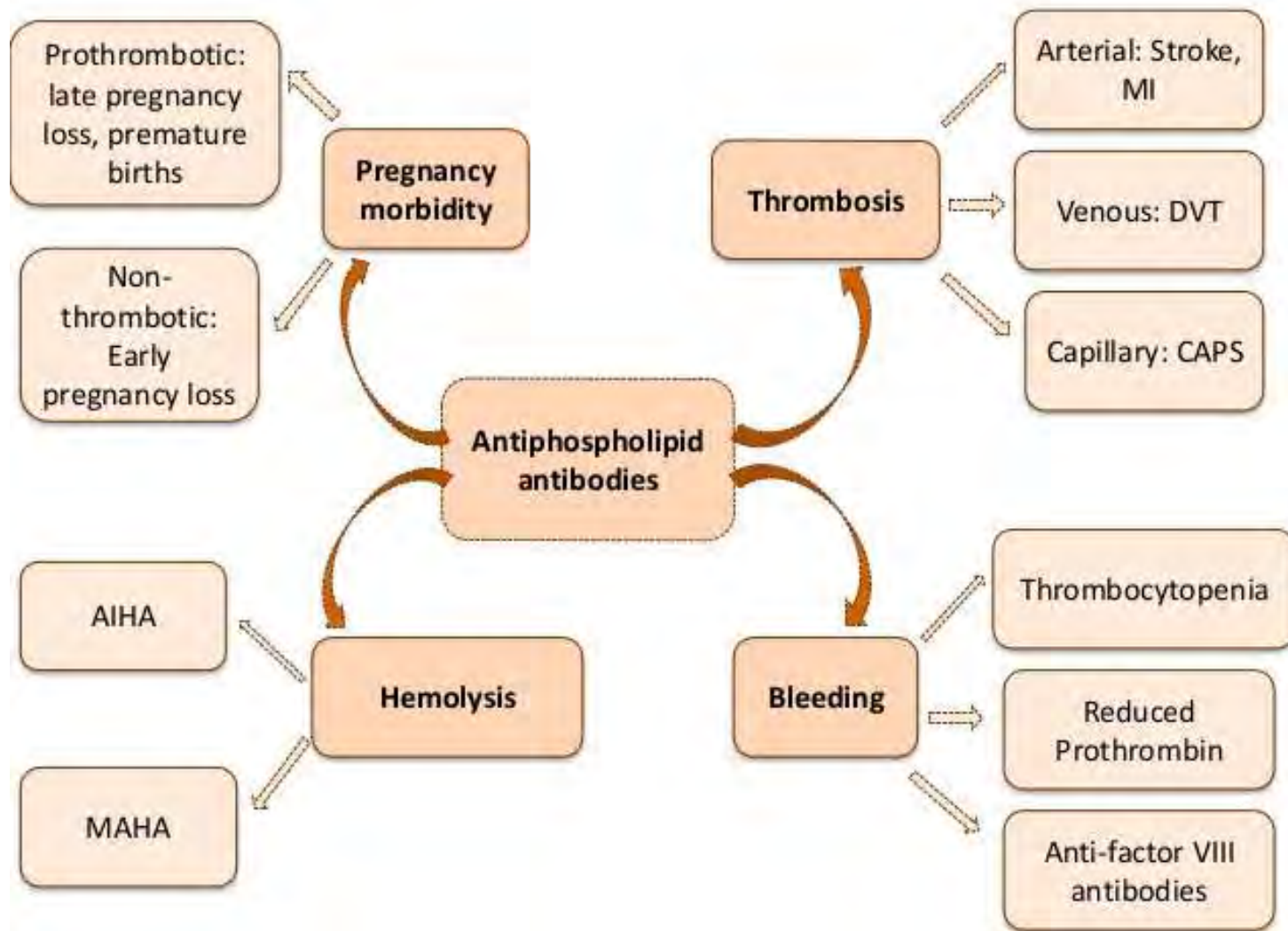
ANTIFOSZFOLIPID ANTITESTEKHEZ TÁRSULÓ EGYÉB TÜNETEK

- Livedo reticularis, livedo racemosa
- Valvulopathia*
- Non-stroke idegrendszeri események
 - epilepsia, chorea,
 - myelitis transversa, migren,
 - multi-infarct dementia
- Hematológiai manifesztációk
 - AIHA, ITP, TTP,
- Bőrtünetek:
 - Lábszárfekély
 - Livedo reticularis
 - Necrotizáló vasculitis
 - Livedoid vasculitis
 - Thrombophlebitis
 - Anetoderma
 - Degos-like léziók
- Asepticus osteonecrosis
- Raynaud jelenség
- Pulmonalis hypertensio (CTEPH)



<http://lupusimages.com/browser/detail/2577/1ibman-sacks-endocarditis-of-the-mitral-valve-in-sle>

Az antifoszfolipid antitestek klinikai manifesztációi



APS terhességi patológia definíciói

Barbhaiya M, et al. Ann Rheum Dis 2023;82:1258-1270.

D4. Obstetric

≥3 Consecutive pre-fetal (<10w) and/or
early fetal (10w 0d -15w 6d) deaths 1

Fetal death (16w 0d – 33w 6d) in the absence of
pre-eclampsia (PEC) with severe features or
placental insufficiency (PI) with severe features 1

PEC with severe features (<34w 0d) or PI with
severe features (<34w 0d) with/without fetal death 3

PEC with severe features (<34w 0d) and PI with
severe features (<34w 0d) with/without fetal death 4

Az APS szülészeti manifesztációi

J. Alijotas-Reig et al. J. Clin. Med. 2022, 11(3), 675
Litvinova E et al. Front Immunol. 2018, 9,2971

A terhesség vagy kezelése befolyásolhatja az aPL kimutathatóságát.

Foszfolipidek	Protein kofaktorok
Foszfatid-sav	Prothrombin
Foszfatidil etanolamin	Annexin A5
Foszfatidil szerin	Vimentin
Foszfatidil inozitol	
Foszfatidil glicerol	
Foszfatidil kolin	

Table 1. Clinical and laboratory descriptions for OAPS and its variants OMAPS and NC-OAPS.

OAPS	Clinical Criteria
	1. ≥ 3 consecutive miscarriages before week 10 of gestation 2. At least one fetal loss after week 10 of gestation 3. At least one premature birth before week 34 of gestation due to PE/eclampsia or placental insufficiency
	Laboratory criteria
	1. Two LA positive tests at least 12 weeks apart 2. Two IgG or IgM aCL positive tests at least 12 weeks apart 3. Two IgG or IgM aβ2GPI positive tests at least 12 weeks apart
OMAPS	Clinical criteria
	1. Two consecutive unexplained miscarriages of well-formed embryos 2. Three or more non-consecutive miscarriages of well-formed embryos 3. PE/eclampsia after week 34 of gestation or at puerperium 4. Placental abruption 5. Late premature birth 6. Premature rupture of membranes 7. Unexplained recurrent implantation failure in in vitro fertilization *
	Laboratory criteria
	Fulfil the laboratory criteria described for OAPS
NC-OAPS	Clinical criteria
	Fulfil the clinical criteria described for OAPS
	Laboratory criteria
	1. Positivity for LA, aCL or aβ2GPI only detected once 2. Low positive IgG/IgM aCL or aβ2GPI titers 3. Persistent positivity for non-criteria aPL, including IgA-aCL and aβ2GPI 4. Resistance to Annexin A5 anticoagulant activity 5. Thrombocytopenia

* Failure of at least 3 embryo transfer of good-quality embryos. aCL: IgG/IgM anticardiolipin antibodies; a β 2GPI: IgG/IgM anti β 2-glycoprotein I antibodies; aPL: antiphospholipid antibodies; LA: lupus anticoagulant; OAPS: obstetric antiphospholipid syndrome; NC-OAPS: non-criteria OAPS; OMAPS: obstetric morbidity antiphospholipid syndrome; PE: pre-eclampsia.

Korai^{1,2}

késői³

Klinikum -

Labor +

Klinikum +

Labor -

40%

mese Virág

Az aktuális kezelési ajánlás

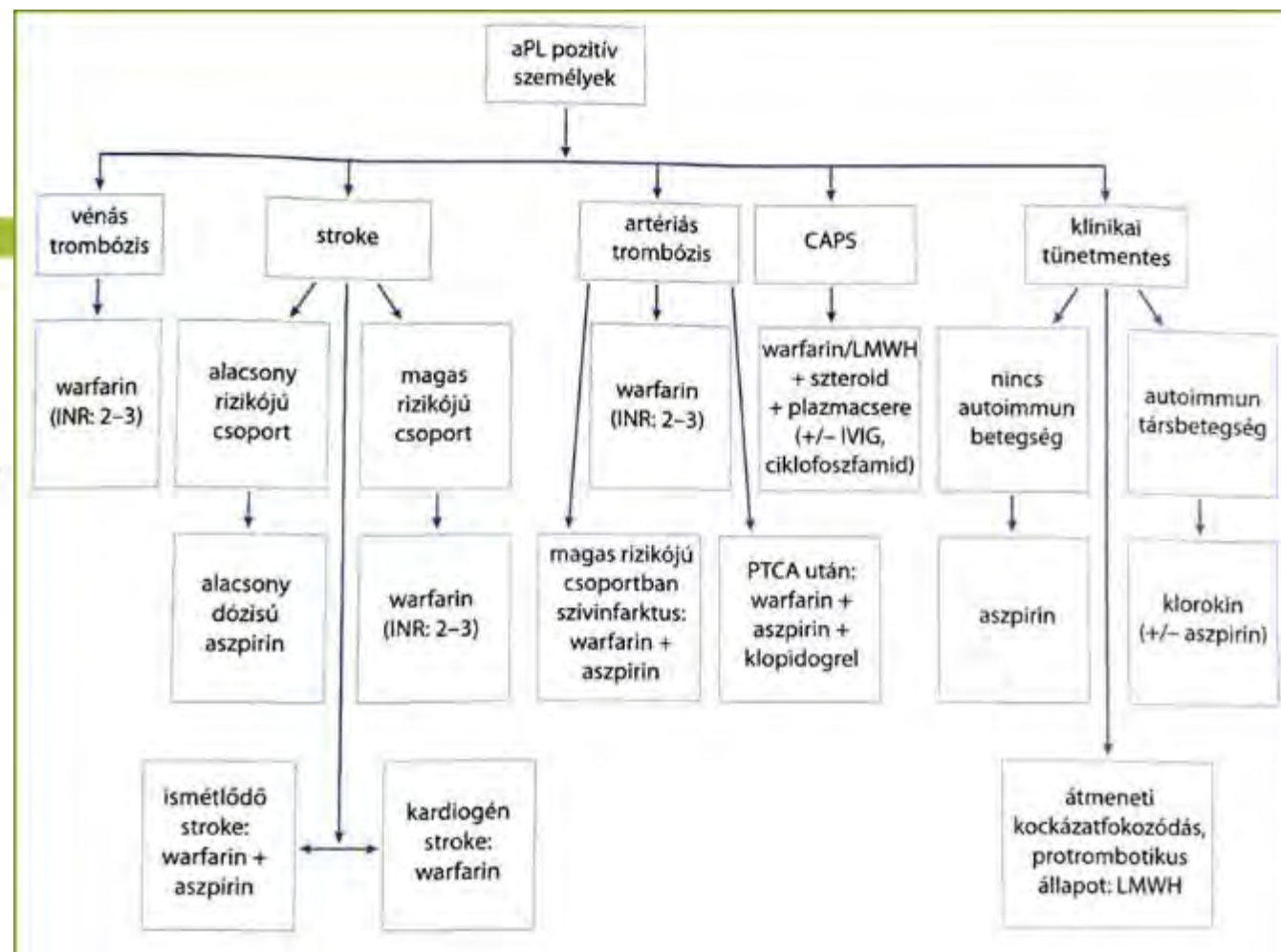
EULAR ajánlás az APS kezelésére

Recommendation

EULAR recommendations for the management of antiphospholipid syndrome in adults

Maria G Tektonidou,¹ Laura Andreoli,² Marteen Limper,³ Zahir Amoura,⁴ Ricard Cervera,⁵ Nathalie Costedoat-Chalumeau,⁶ Maria Jose Cuadrado,⁷ Thomas Dörner,⁸ Raquel Ferrer-Oliveras,⁹ Karen Hambly,¹⁰ Munther A Khamashta,¹¹ Judith King,¹² Francesca Marchiori,¹³ Pier Luigi Meroni,¹⁴ Marta Mosca,¹⁵ Vittorio Pengo,¹⁶ Luigi Raio,¹⁷ Guillermo Ruiz-Irastorza,¹⁸ Yehuda Shoenfeld,¹⁹ Ljudmila Stojanovich,²⁰ Elisabet Svenungsson,²¹ Denis Wahl,²² Angela Tincani,² Michael M Ward²³

Tektonidou MG, et al. *Ann Rheum Dis* 2019;**78**:1296–1304.





HHS Public Access

Author manuscript

Ann Rheum Dis. Author manuscript; available in PMC 2024 April 22.

Published in final edited form as:

Ann Rheum Dis. 2019 October ; 78(10): 1296–1304. doi:10.1136/annrheumdis-2019-215213.

EULAR recommendations for the management of antiphospholipid syndrome in adults

Maria G Tektonidou¹, Laura Andreoli², Marteen Limper³, Zahir Amoura⁴, Ricard Cervera⁵, Nathalie Costedoat-Chalumeau⁶, Maria Jose Cuadrado⁷, Thomas Dörner⁸, Raquel Ferrer-Oliveras⁹, Karen Hambly¹⁰, Munther A Khamashta¹¹, Judith King¹², Francesca Marchiori¹³, Pier Luigi Meroni¹⁴, Marta Mosca¹⁵, Vittorio Pengo¹⁶, Luigi Raio¹⁷, Guillermo Ruiz-Irastorza¹⁸, Yehuda Shoenfeld¹⁹, Ljudmila Stojanovich²⁰, Elisabet Svenungsson²¹, Denis Wahl²², Angela Tincani², Michael M Ward²³



HHS Public Access

Author manuscript

Curr Opin Rheumatol. Author manuscript; available in PMC 2024 May 01.

Published in final edited form as:

Curr Opin Rheumatol. 2023 May 01; 35(3): 149–160. doi:10.1097/BOR.0000000000000932.

Antiphospholipid syndrome (APS) management: a 2023 update and practical algorithm-based approach

Amala Ambati¹, Jason S. Knight¹, Yu Zuo¹

1. Primér ASA profilaxis javasolt (EULAR2019) vs. magas rizikójú csoportban megfontolható (2023).

2. Szekunder profilaxisban elsőként VKA választandó, de DOAC megfontolható a nem 3x-os pozitív betegekben, akiknél az INR kontroll nem szervezhető meg, alacsony az adherenciájuk, VKA mellett súlyos mellékhatás lépett fel. (EULAR, ISTH, BSH vsz. ESC, ASH, akik DOAC-ot nem javasolnak)

A 2023-as EULAR ajánlás főbb kulcspontjai

KEY POINTS

- Primary thrombosis prophylaxis for patients with positive aPL but no history of thrombosis should take a risk-stratified approach.
- While vitamin k antagonists or heparin/low molecular weight heparin (LMWH) remain the preferred treatment for secondary APS thrombosis prophylaxis, some international society guidelines support the use of Direct Oral Anticoagulant in certain circumstances.
- Careful monitoring and individualized obstetric care with the use of aspirin and heparin/LMWH will improve pregnancy outcomes among pregnant individuals with APS.
- New therapeutics that target autoreactive B cells, plasma cells, complement activation, and NETosis provide promising new avenues for further research into the treatment of APS.

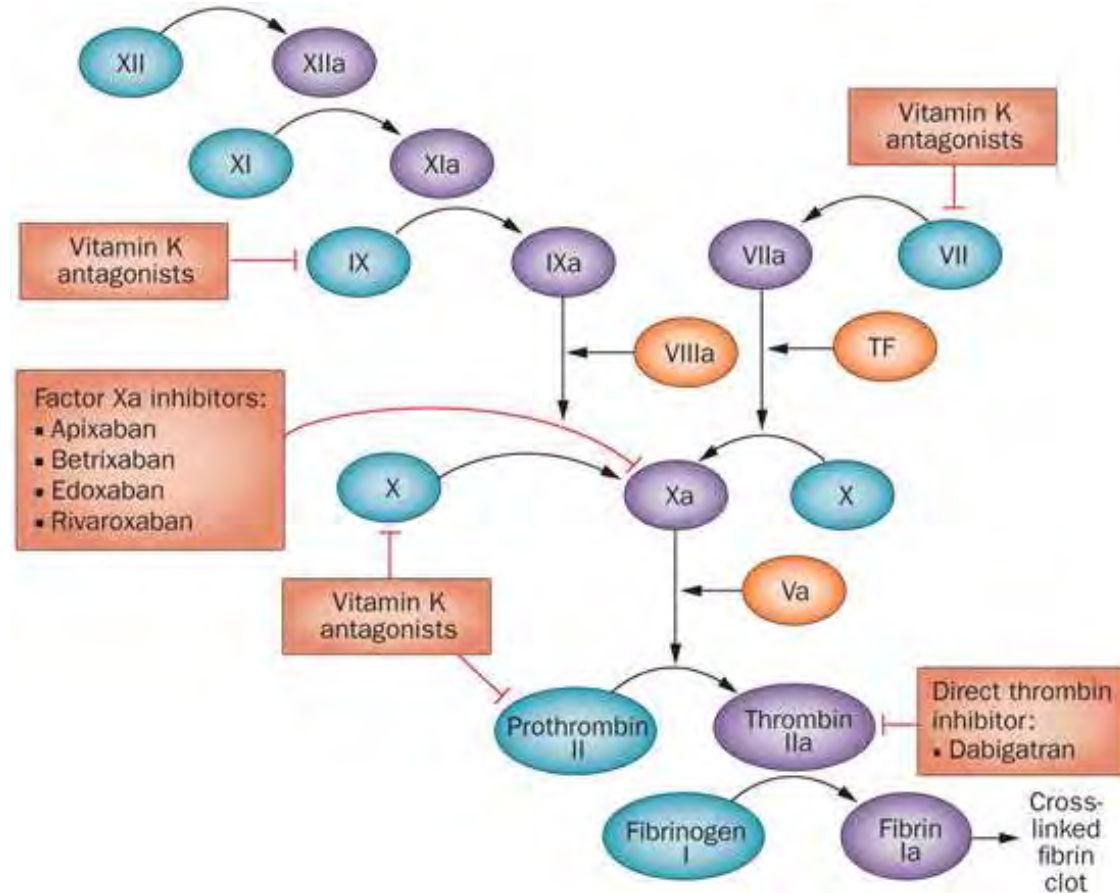
Amati Ambati et al. Curr Opin Rheumatol. 2023 May 01; 35(3): 149-160. doi:10.1097/BOR.0000000000000932

Direkt orális inhibitorok

DOI-k:
 Dir.trombin inhib:
 Dabigatran
 Dir.fX gátlók:
 Rivaroxaban
 (RAPS, non-inferiority),
 Apixaban,
 Endoxaban
 Cohen H et al: Lupus
 2015;24:1087-94

APS 20%-a van NAOC-on
 1/3-ban trombótikus recidiva
 J Am Coll Cardiol 2017; 69:
 2317-30

APS Munkabiz. 15. Kong. :
 Nincs elég adat a NOAC
 alkalmazására ASP-ben
 Thromb Res. 2017; 151 (S)
 543-47.



Rheumatology (Oxford), 2016 Feb 3, pii: kev445. [Epub ahead of print]

Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants and antiphospholipid syndrome.

Sciascia S¹, Lopez-Pedreria C², Cecchi I³, Pecoraro C³, Roccatello D⁴, Cuadrado MJ⁵.

DOI-k alkalmazása APS-ben

ORIGINAL RESEARCH | 15 OCTOBER 2019

Rivaroxaban Versus Vitamin K Antagonist in Antiphospholipid Syndrome: A Randomized Noninferiority Trial

Josep Ordi-Ros, MD, PhD; Luis Sáez-Comet, MD, PhD; Mercedes Pérez-Conesa, MD; Xavier Vidal, MD, PhD; Antoni Riera-Mestre, MD, PhD; Antoni Castro-Salomó, MD, PhD; Jordi Cuquet-Pedragosa, MD; Vera Ortiz-Santamaria, MD; Montserrat Mauri-Plana, MD, PhD; Cristina Solé, PhD; Josefina Cortés-Hernández, MD, PhD

- Results: After 3 years of follow-up, recurrent thrombosis occurred in 11 patients (11.6%) in the rivaroxaban group and 6 (6.3%) in the VKA group (RR in the rivaroxaban group, 1.83 [95% CI, 0.71 to 4.76]).
- Conclusion: Rivaroxaban did not show noninferiority to dose-adjusted VKAs for thrombotic APS and, in fact, showed a non-statistically significant near doubling of the risk for recurrent thrombosis.

Direkt orális inhibitorokkal végzett vizsgálatok

Study and reference	Type of study	Sample size (DOAC/VKA)	DOAC	VKA	Treatment/follow-up time	Primary endpoint	Thrombosis (DOAC v/s VKA)	Study outcomes
RAPS trial (Cohen et al.) [61]	RCT	116 (57/59)	Rivaroxaban/20 mg OD	Warfarin/2.5	210 days	Changes in ETP	0% vs 0%	ETP is higher in the Rivaroxaban Group. Rivaroxaban does not reach the non-inferiority threshold in APS.
Goldhaber et al. [70]	RCT	151 (71/80)	Dabigatran/150 mg BID	Warfarin/2.5	Up to 36 months	VTE/VTE-related deaths	4.2% vs 5.0%	The efficacy of Dabigatran is not affected by APS or Thrombophilia.
Ordi-Ros et al. [62]	RCT	190 (95/95)	Rivaroxaban/20 mg OD Or 15 mg OD if creatinine clearance is 30-50 mL/min	Warfarin/2.5 (2.0-3.0)	36 months	Thrombosis	11.6% vs 6.3%	Recurrent thrombosis is 11% in rivaroxaban group and 6.3% in VKA group. Rivaroxaban does not show non-inferiority to VKAs in thrombotic APS.
TRAPS (Pengo et al.) [60]	RCT	120 (59/61)	Rivaroxaban/20 mg OD Or 15 mg OD if creatinine clearance is 30-50 mL/min	Warfarin/2.5	611 days	Incidence of thromboembolic events, major bleeding, vascular deaths	12% vs 0%	The study was stopped due to increased events in the Rivaroxaban group.
ASTRO-APS (Woller et al.) [71]	RCT	30	Apixaban/2.5 mg BID (in 2015), 5 mg BID (since 2016)	Warfarin/2.5	Ongoing trial Follow up: 13 months	Arterial or venous thrombosis	NA	Active trial. The protocol was changed twice to 5 mg BID instead of 2.5 mg BID exclusion of patients with prior arterial thrombosis.

Nem non-inferiority

Dabigatran hatása nem csökkent

Nem non-inferiority

Le kellett állítani

Dupla dózisú Apixabannal ongoing



Alapelvek



HHS Public Access

Author manuscript

Curr Opin Rheumatol. Author manuscript; available in PMC 2024 May 01.

Published in final edited form as:

Curr Opin Rheumatol. 2023 May 01; 35(3): 149–160. doi:10.1097/BOR.0000000000000932.

Antiphospholipid syndrome (APS) management: a 2023 update and practical algorithm-based approach

Amala Ambati¹, Jason S. Knight¹, Yu Zuo¹

Table 1 EULAR recommendations for the prevention and management of APS in adults

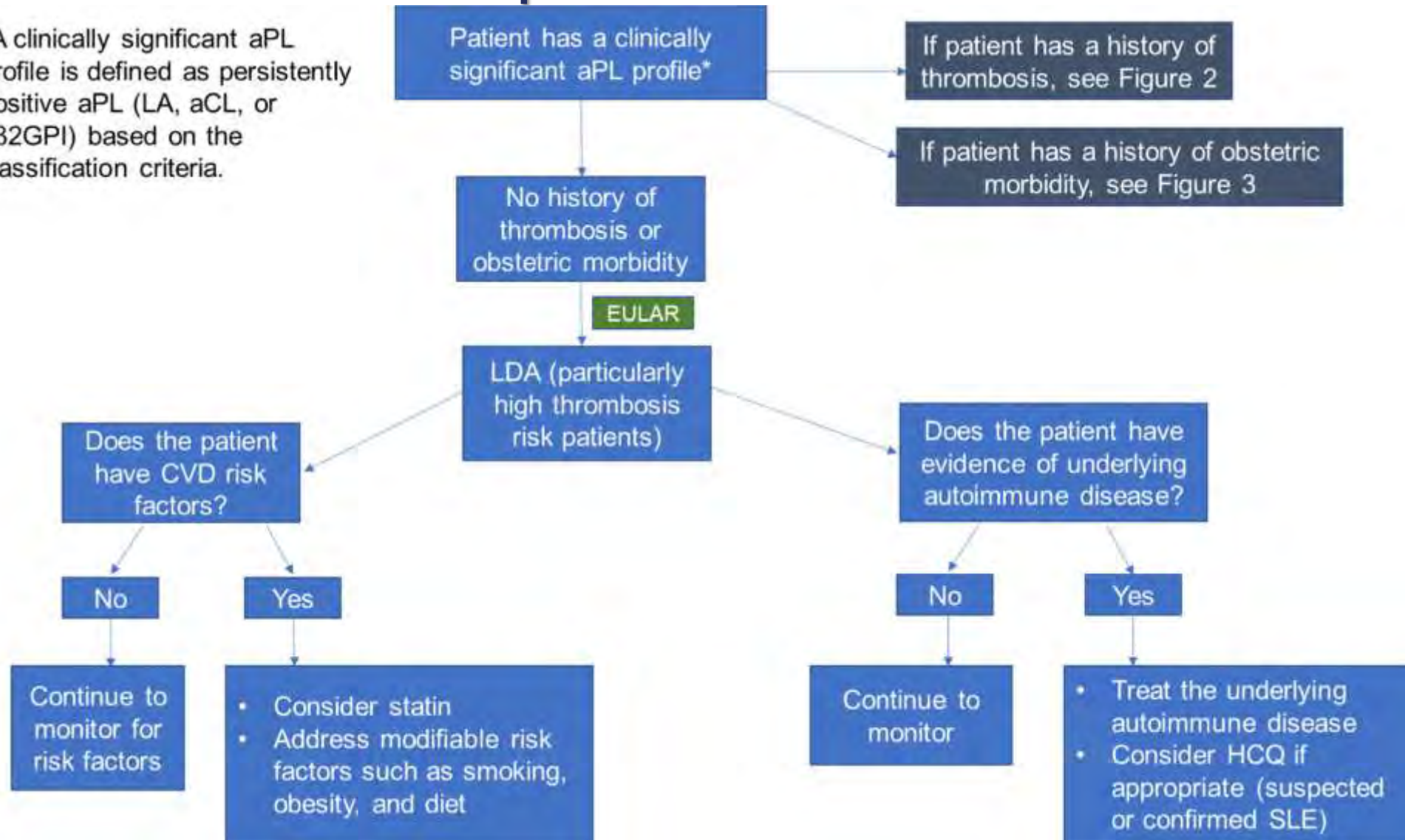
Overarching principles

1. Risk stratification in aPL-positive individuals should include determination of the presence of a high-risk aPL profile (defined as any of the following: multiple aPL positivity, lupus anticoagulant or persistently high aPL titres), history of thrombotic and/or obstetric APS, coexistence of other systemic autoimmune diseases such as SLE, and the presence of traditional cardiovascular risk factors.
2. General measures for aPL-positive individuals should include screening for and strict control of cardiovascular risk factors (smoking cessation; management of hypertension, dyslipidaemia and diabetes; and regular physical activity) in all individuals and particularly those with a high-risk aPL profile, screening for and management of venous thrombosis risk factors, and use of LMWH in high-risk situations such as surgery, hospitalisation, prolonged immobilisation and the puerperium.
3. Patient education and counselling on treatment adherence, INR monitoring in patients treated with VKA, use of perioperative bridging therapy with LMWH for patients on oral anticoagulants, oral contraceptive use, pregnancy and postpartum period, postmenopausal hormone therapy, and lifestyle recommendations (diet, exercise) are important in the management of APS.

Tektonidou MG, et al. *Ann Rheum Dis* 2019;78:1296-1304.

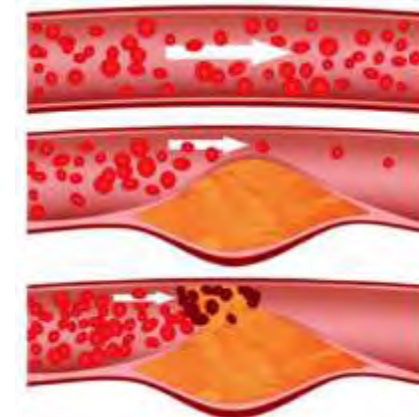
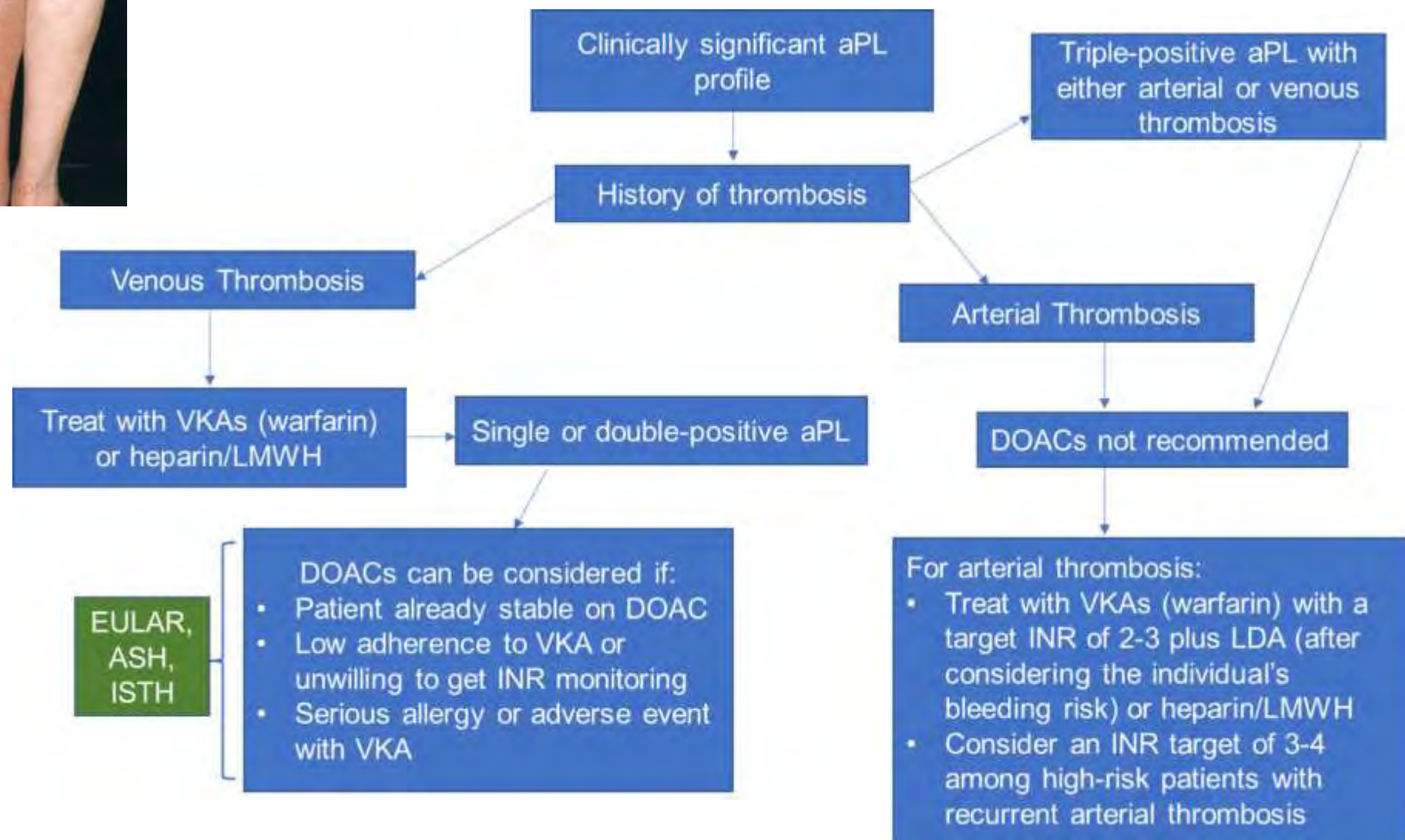
Primér profilaxis APS-ben

*A clinically significant aPL profile is defined as persistently positive aPL (LA, aCL, or a β 2GPI) based on the classification criteria.





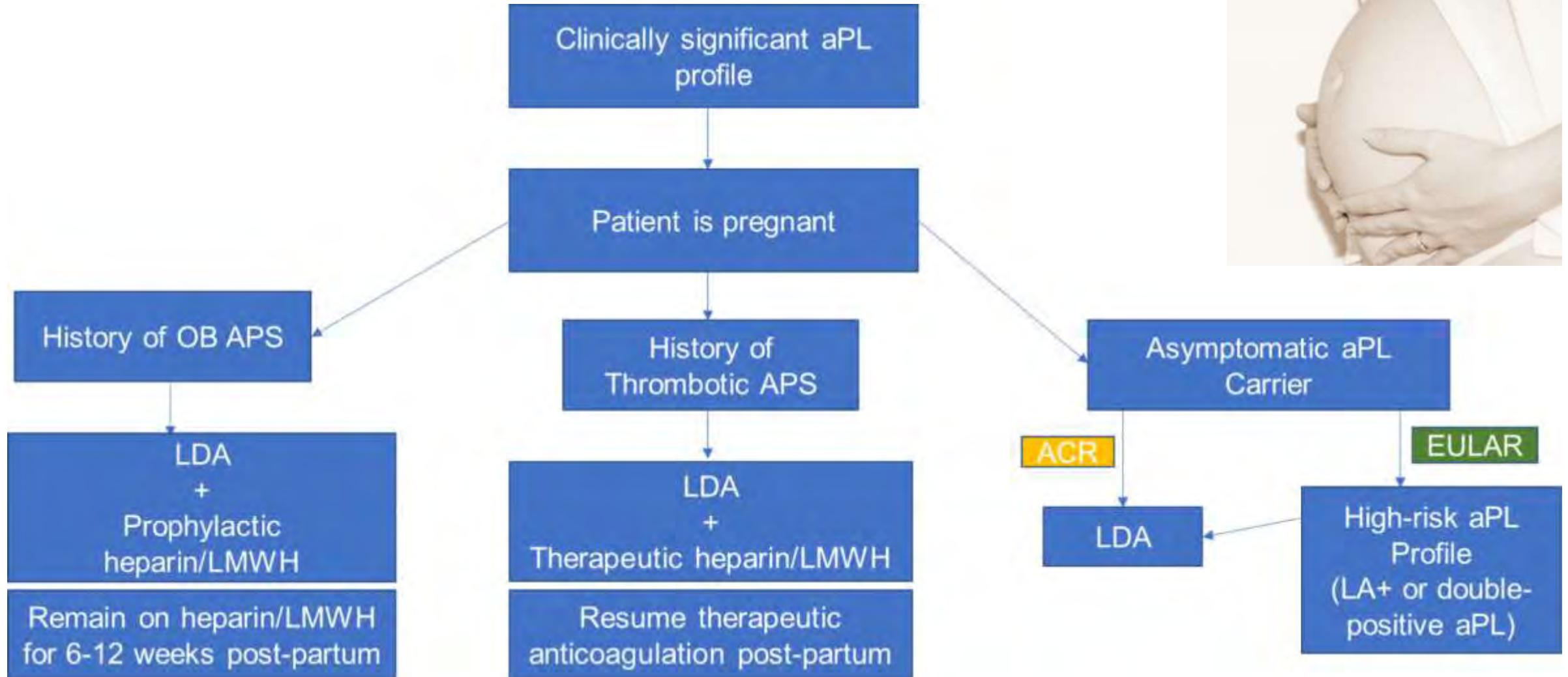
Szekunder profilaxis APS-ben



EULAR,
ASH,
ISTH

EULAR

APS-s várandós kezelése



Terápiás ajánlás az OAPS kezelésére

Table 5. Suggested therapeutic schedules for OAPS patients.

Hab. Ab.

Gold Standard therapy in spontaneous pregnancy loss: recurrent miscarriage/fetal loss

LMWH 0.4–0.6 mg/kg/day ("prophylactic" dose) since the positive pregnancy test combined with preconception daily LDA at least one month before starting attempts for a new pregnancy.

IVF sikertelenség

Gold Standard Therapy in assisted reproductive techniques (ART)

LMWH 0.4–0.6 mg/kg/day since estrogens are started in the substituted cycle (or 14 days prior to the transfer, if not), combined with preconception LDA, at least one month before starting ART

Thrombosis

Women with a previous history of thrombotic APS or thrombosis that appeared during pregnancy

LMWH 1 mg/kg/12 h since the thrombotic event, combined with LDA.

Thrombopenia

Presence of severe thrombocytopenia (less than 20,000 platelets) or presence of mild-moderate bleeding

Stop LDA
LMWH 0.2 mg/kg/day in the case of OAPS
LMWH 1 mg/kg/day in thrombotic APS
Monitor total platelet count
Monitor anti-factor Xa activity

Veseelégtelenség

Presence of mild-moderate renal failure (GFR 15–45 mL/min)

Reduce the LMWH dose that was administered and discontinue aspirin. Monitor anti-factor Xa activity monthly

Extrém testsúly

Presence of extreme weights (less than 40 kg or greater than 120 Kg)

LMWH 0.2 to 0.8 mg/kg/day (prophylactic dose adjusted to body weight), since positive pregnancy test combined with preconception LD., Monitoring anti-factor Xa activity monthly.

J. Alijotas-Reig et al. J. Clin. Med. 2022, 11(3), 675

A refrakter OAPS kezelése

1.

LDA (4 héttel a gesztáció előtt)
+ **LMWH** (profilaxtikus dózisban az igazolt terhességtől)

2.

Előzők (LDA+LMWH) + 200-400 mg OHQ

3.

Előzők (LDA + LMWH + OHQ) + 10-15 mg/nap PED (a terhesség igazolása után mielőbb) **vagy az LMWH dózis emelése**

4.

Előzők (LDA + LMWH + OHQ + PED) + **IVIG vagy PEX**

5.

Előzők (LDA + LMWH + OHQ + PED + IVIG/PEX) + **TNFalfa gátló**

6.

Előzők (LDA + LMWH + OHQ + PED + IVIG/PEX + TNFi) + **hidrofil sztatin (20-40 mg/nap pravastatin)**

J. Alijotas-Reig et al. J. Clin. Med. 2022, 11(3), 675 közleménye alapján

OAPS-re utaló hisztopatológiai eltérések és okai

aPL

Thromboticus

aPL

Anti-angiogén

aPL

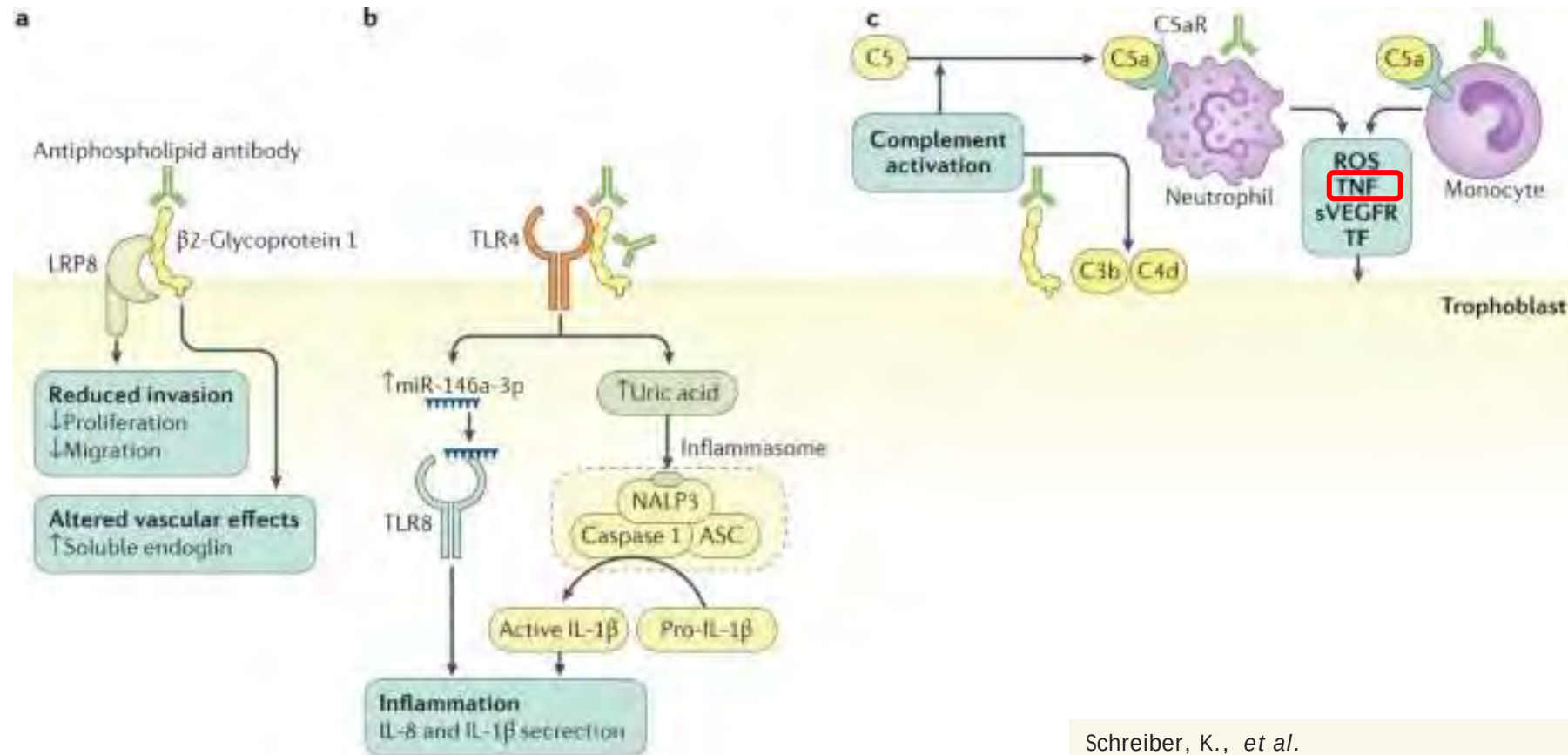
Inflammatoricus

Tissue Affection	Histologic Features aPL-Related
Decidua	Necrosis Acute Inflammation Chronic Inflammation Partial Remodeling spiral arteries Vessel thrombus
Placenta	Villous infarcts Hydropic villi Stromal fibrosis Syncytial knots Complement deposition C4d Intervillous thrombus

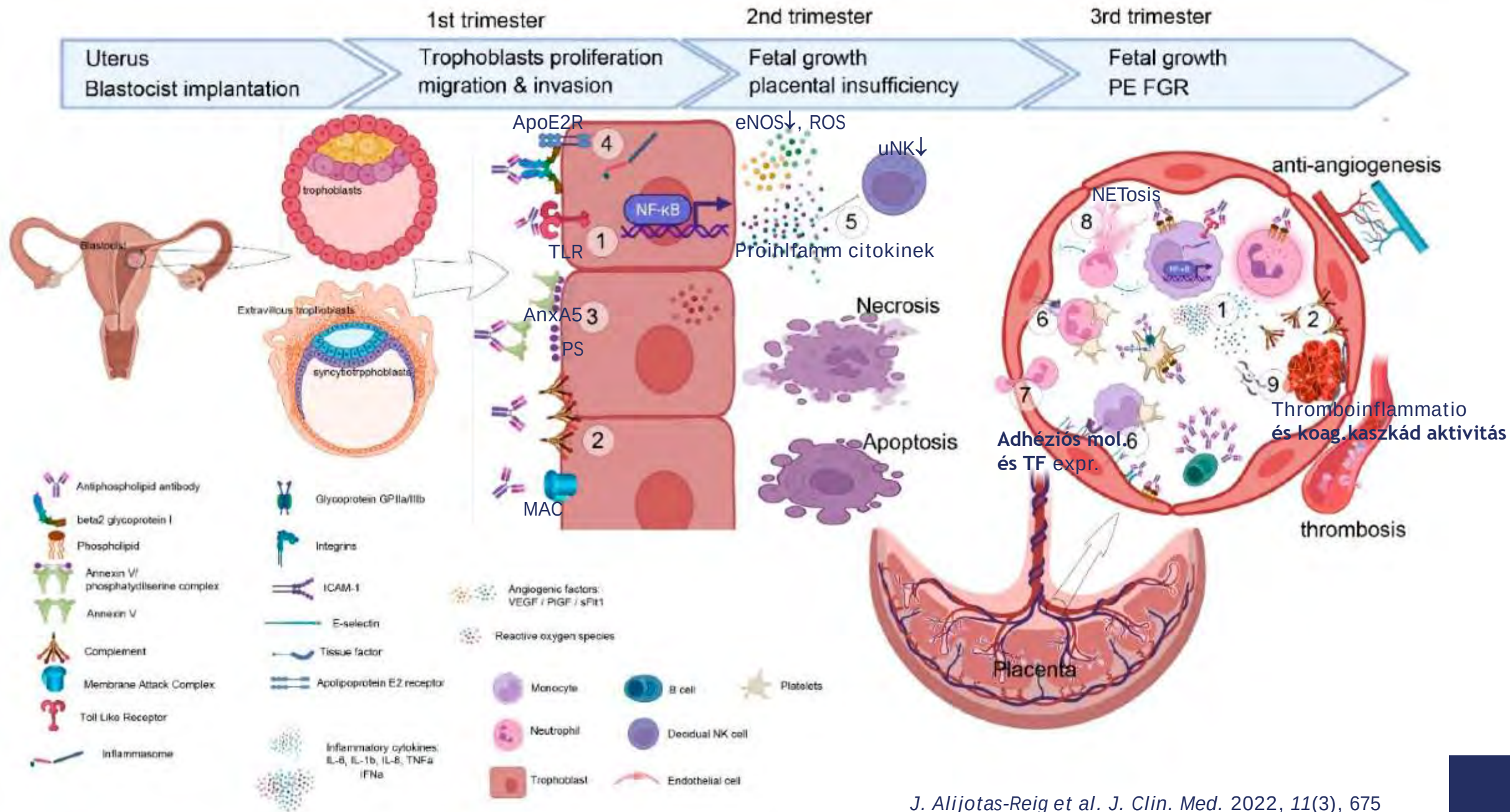
1. Innate immunsejtek:
 - a. neutrophilek,
 - b. monocyták,
 - c. thrombocyták
2. endothelsejtek
3. trophoblast

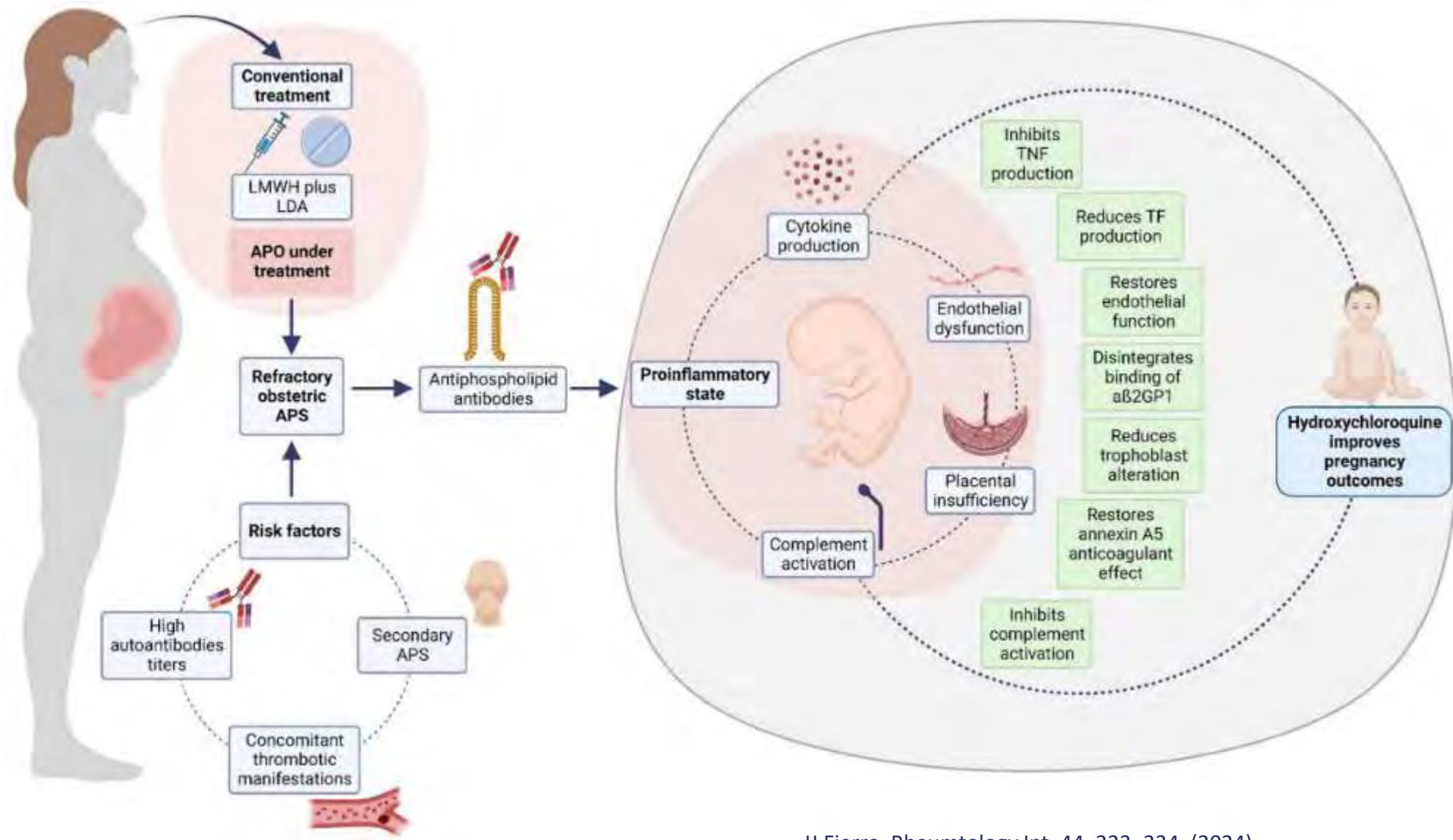
J. Alijotas-Reig et al. J. Clin. Med. 2022, 11(3), 675

Az OAPS patomechanizmusa



Schreiber, K., et al.
Nat Rev Dis Primers 4, 17103 (2018).





JJ Fierro, Rheumatology Int. 44, 223–234, (2024)

Katasztrófa antifoszfolipid szindróma (CAPS)



Ronald Asherson

- Klasszifikációs kritériumok:

O Vaszkuláris trombózis legalább 3 szerv vagy szervrendszer területén.

O A tünetek rövid időn (<1 héten belül) alakulnak ki.

O Kísér okklúzió kimutatás szövettanilag ≥ 1 szervben/szövetben

O aPL antitestek kimutatása magas titerben.

Criteria

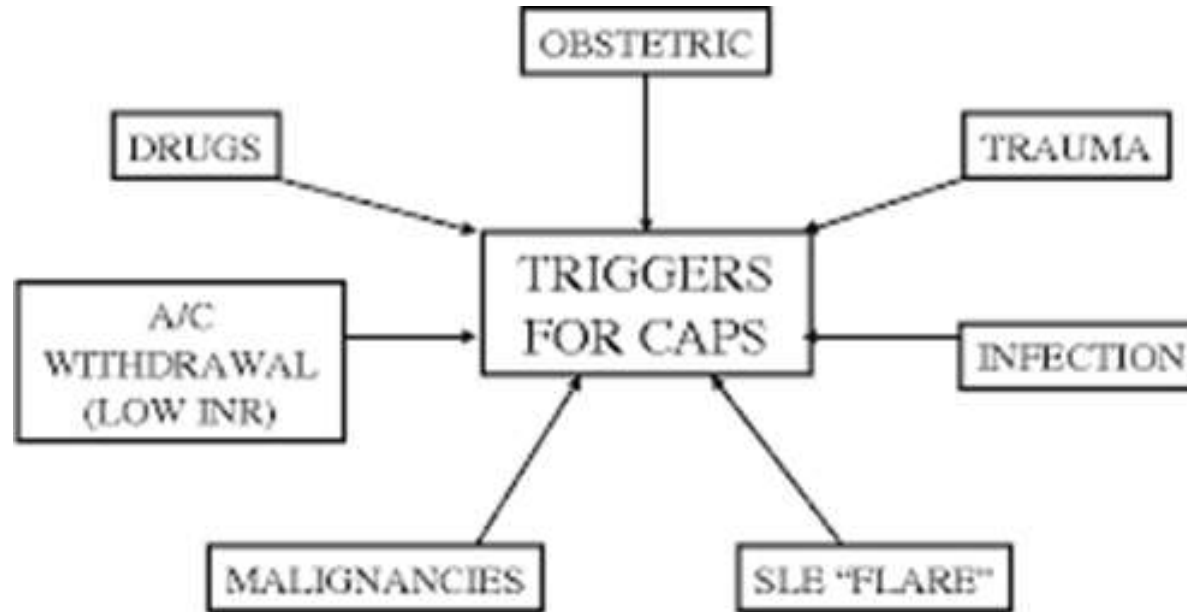
1. Evidence of involvement of three or more organs, systems, and/or tissues
2. Development of manifestations simultaneously or in less than a week
3. Histopathological confirmation of small vessel occlusion in ≥ 1 organ/tissue
4. Laboratory confirmation of the presence of antiphospholipid antibodies ≥ 12 weeks

Jacobs L et al. Antibodies 2024, 13, 21

Katasztrófa antifoszfolipid szindróma (CAPS)

Precipitáló faktorok (50%):

- Fertőzés (22%)
- Műtét (10%)
- Antikoaguláns elhagyása vagy szuboptimális INR (8%)
- Egyéb gyógyszer, szülészeti komplikáció (7-7%)
- Daganat (5%)
- Lupus flare (3%)



1. Asherson R et al.: Lupus 2003;12:530-4.,
2. Cervera R et al.: J Autoimmun 2009; 32:240-5

A CAPS klinikai manifesztációi

Retinal – Arterial and venous thrombosis

Lung – Acute respiratory distress syndrome, pulmonary embolism, alveolar hemorrhage, pulmonary edema

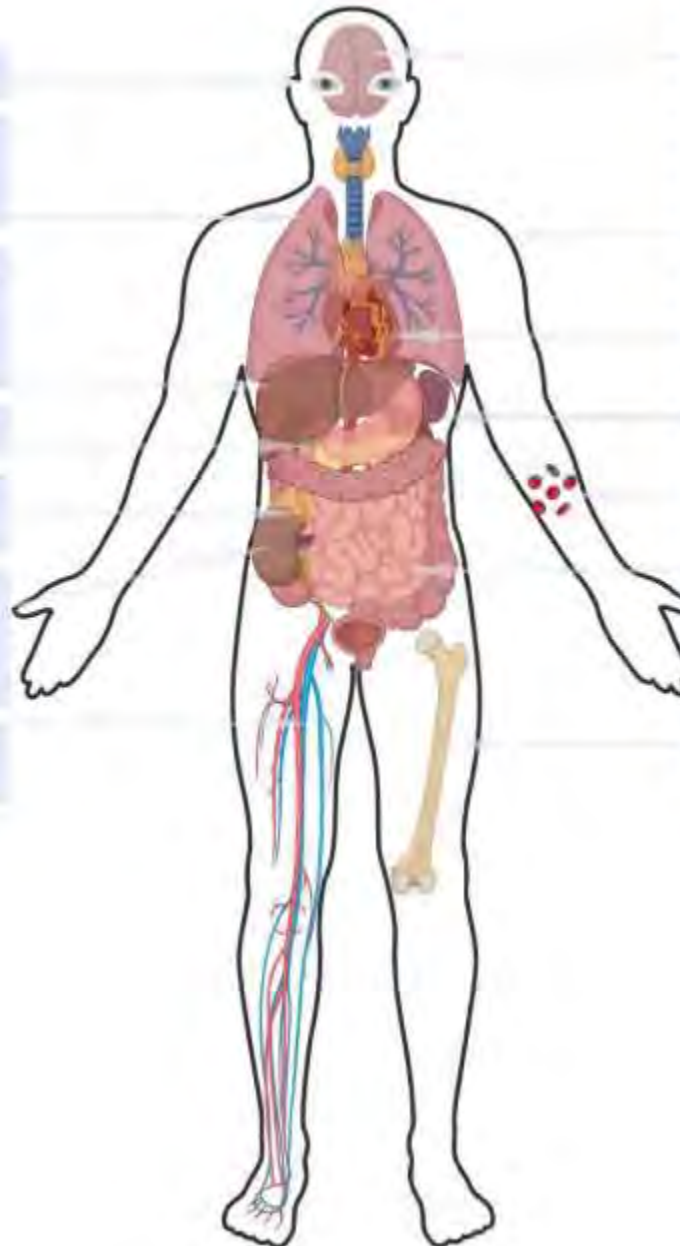
Liver – Micro-thrombosis, Budd-Chiari, hepatic vein or portal vein thrombosis, liver failure, elevated liver enzymes, jaundice, hepatomegaly

Gall bladder – Micro-thrombosis, cholecystitis

Adrenal gland – Hemorrhage, infarcts, venous thrombosis, Addison's disease

Kidney – Arterial and venous thrombosis, infarcts, ischemia, glomerulonephritis, interstitial nephritis, renal failure, arterial hypertension, proteinuria, hematuria

Peripheral vessel – Peripheral venous or arterial thrombosis



Braine – Stroke, transient ischemic attack, infarcts, micro and macro-thrombosis, venous sinus thrombosis, hemorrhage, encephalopathy, seizure, headache

Skin – Livedo racemosa, ulcer, necrosis, ischemia, thrombosis, purpura, cyanosis, Raynaud's phenomenon, ecchymosis, erythema nodosum, epidermolysis bullosa, subungual splinter hemorrhage

Heart – Myocardial infarction, micro-infarcts, atrial or right ventricle thrombosis, heart failure, valvulopathy, Libman-Sacks endocarditis, cardiomegaly

Spleen – Arterial and venous thrombosis, infarcts, splenomegaly

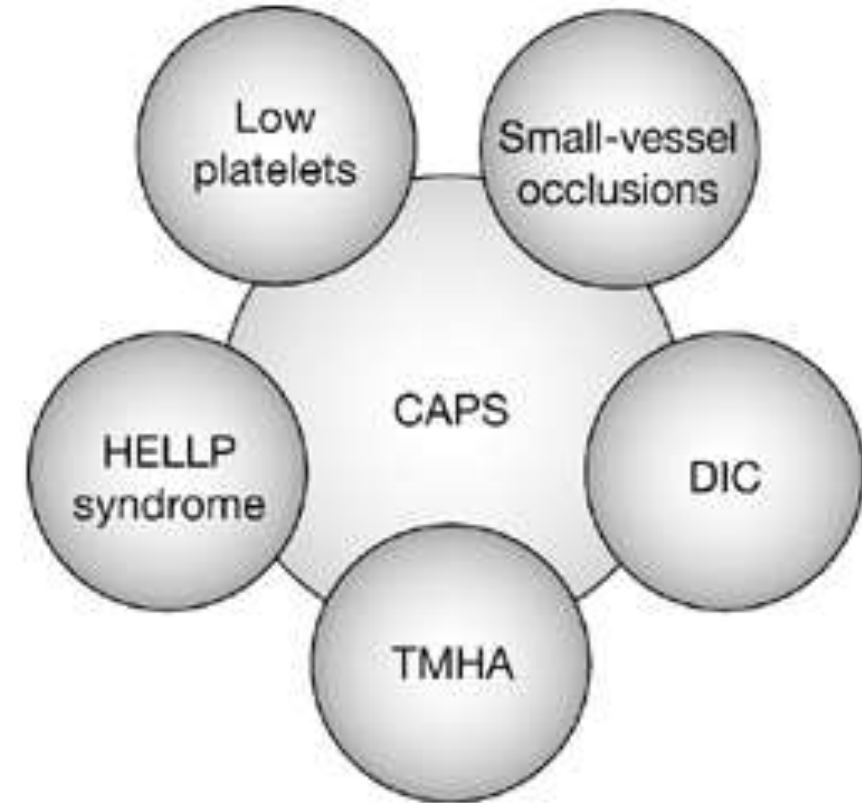
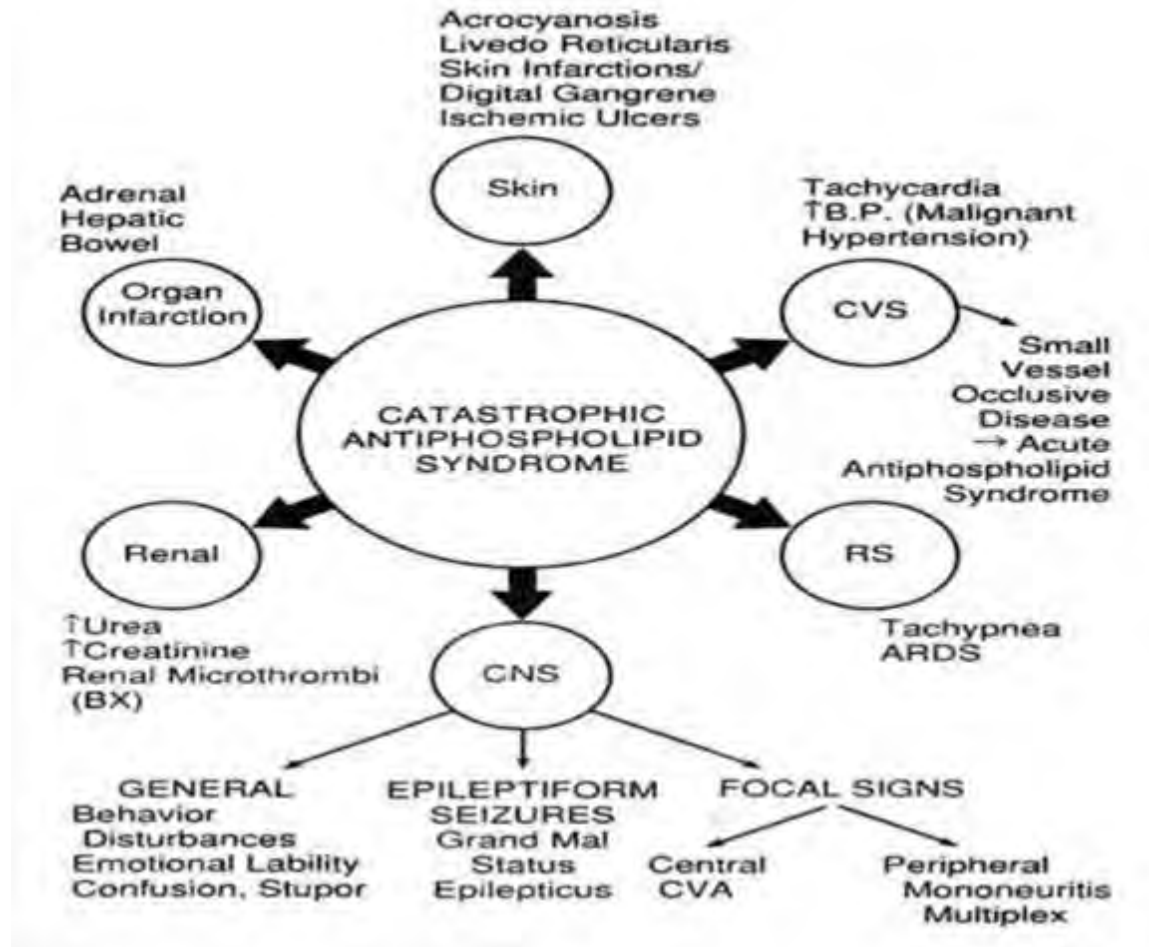
Hematological – Thrombotic microangiopathic hemolytic anemia, disseminated intravascular coagulation

Gastrointestinal – Micro-thrombosis, ischemia, hemorrhage, perforation, ileus

Bone marrow – Infarcts, pancytopenia

Jacobs L et al. Antibodies 2024, 13, 21

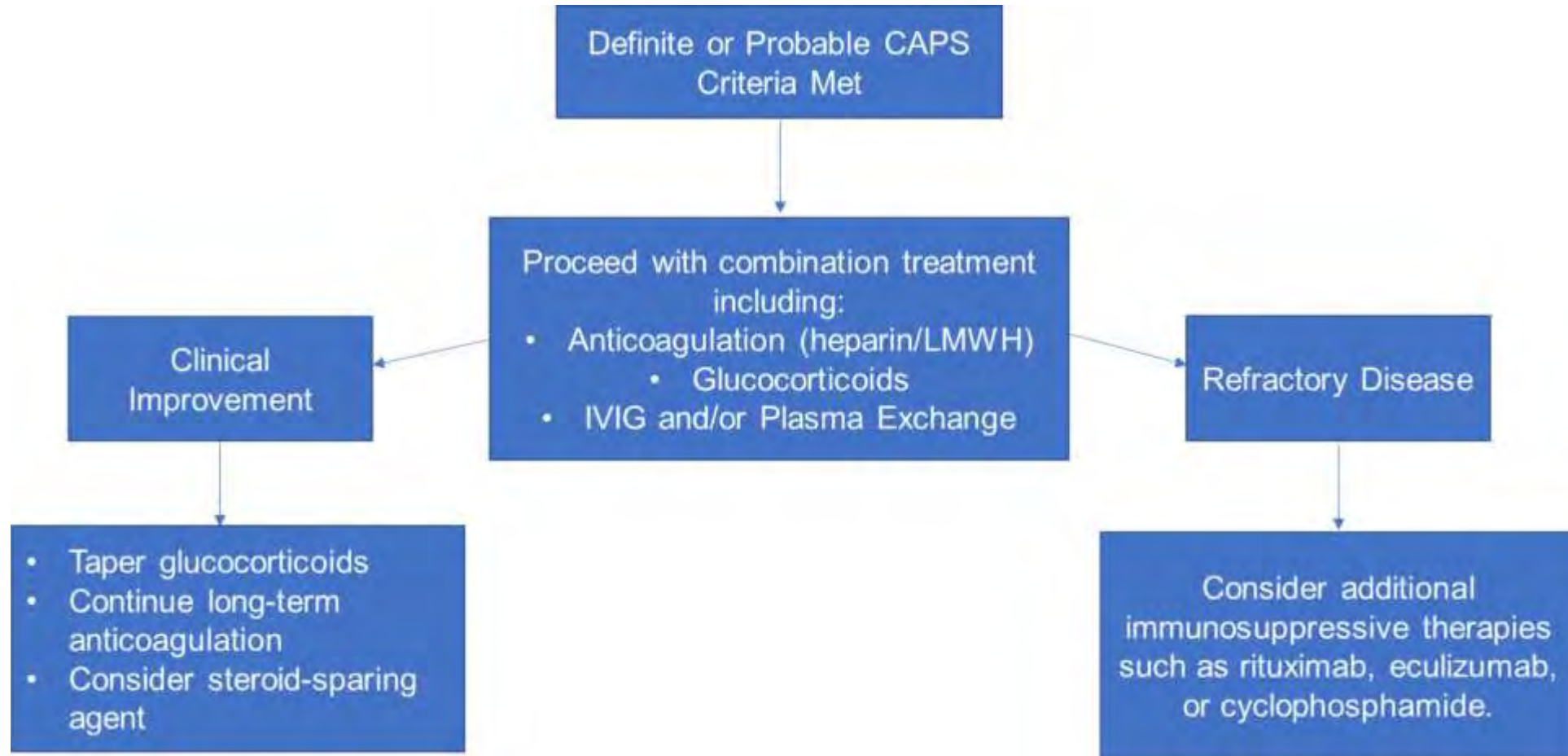
A CAPS klinikai fenotípusai



Cervera R, <https://slideplayer.com/slide/8339194/>

Nature Clinical Practice Rheumatology volume 2, pages81–89 (2006)

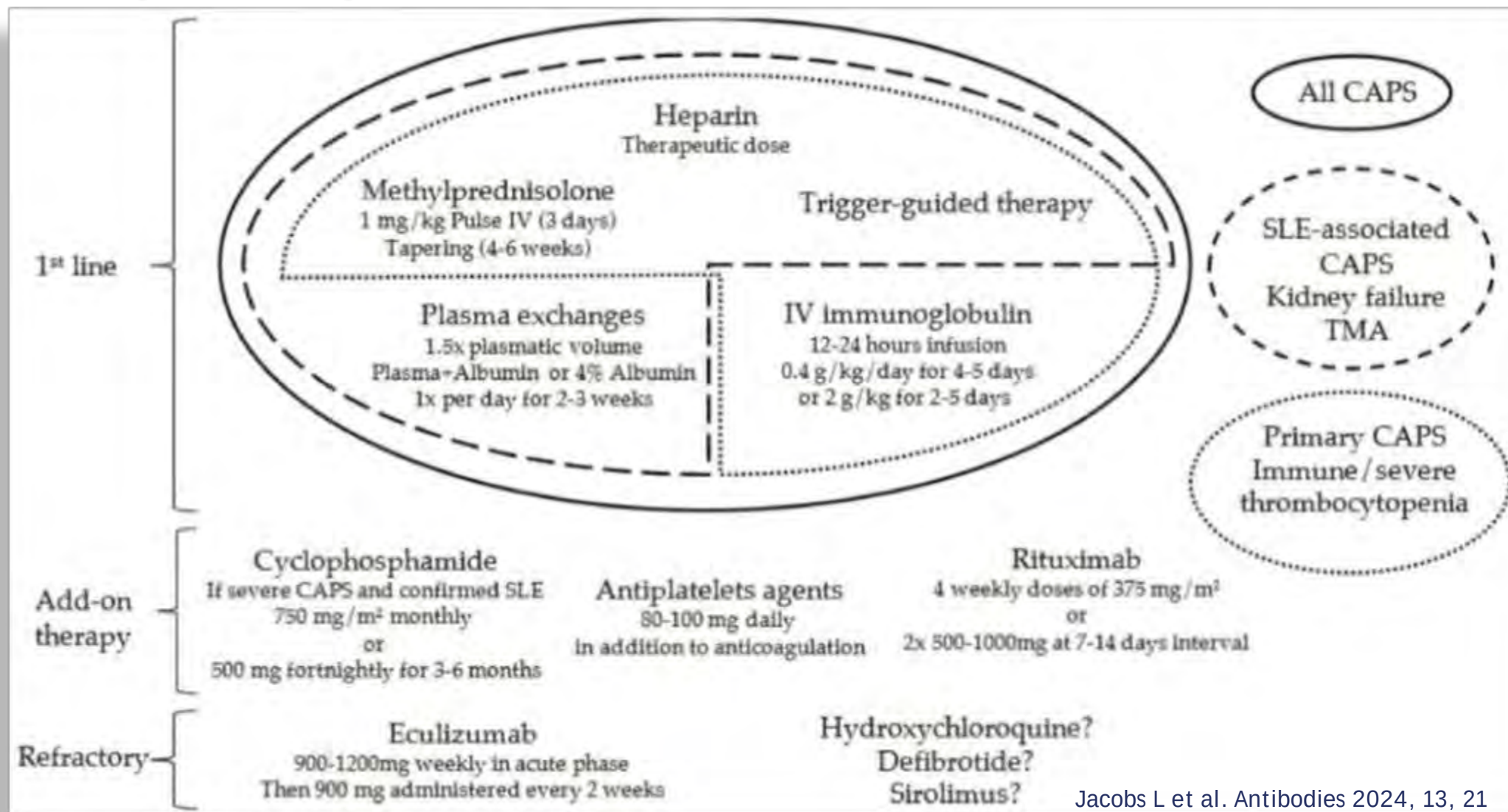
A CAPS kezelése (EULAR 2023)



Terápiás lépcsők a CAPS kezelésében

Túlélési arány:

- o CAPS:
antikoaguláns,
szteroid, PEX -
72%.
- o SLE-asszociált
CAPS:
antikoguláns,
szteroid, PEX -
65%.
- o Primer CAPS:
antikoaguláns,
szteroid, IVIG -
82%.
- o Korábban a
mortalitás
50%-os volt.



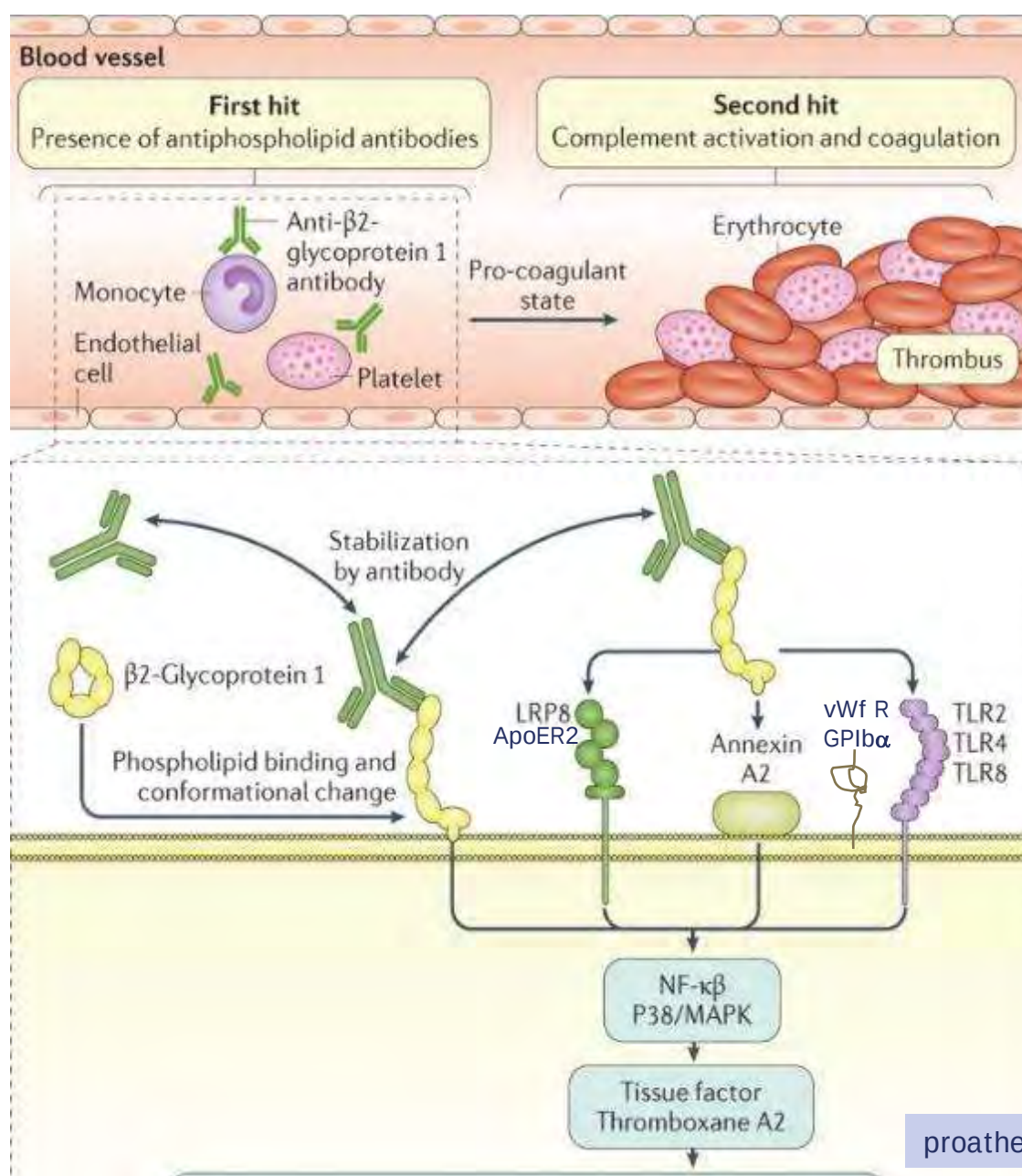
Jacobs L et al. Antibodies 2024, 13, 21

Új terápiás célpontok és lehetőségek a patogenetikai útvonalak mentén

APS patofiziológia

Thrombosis

Kétlépcsős modell



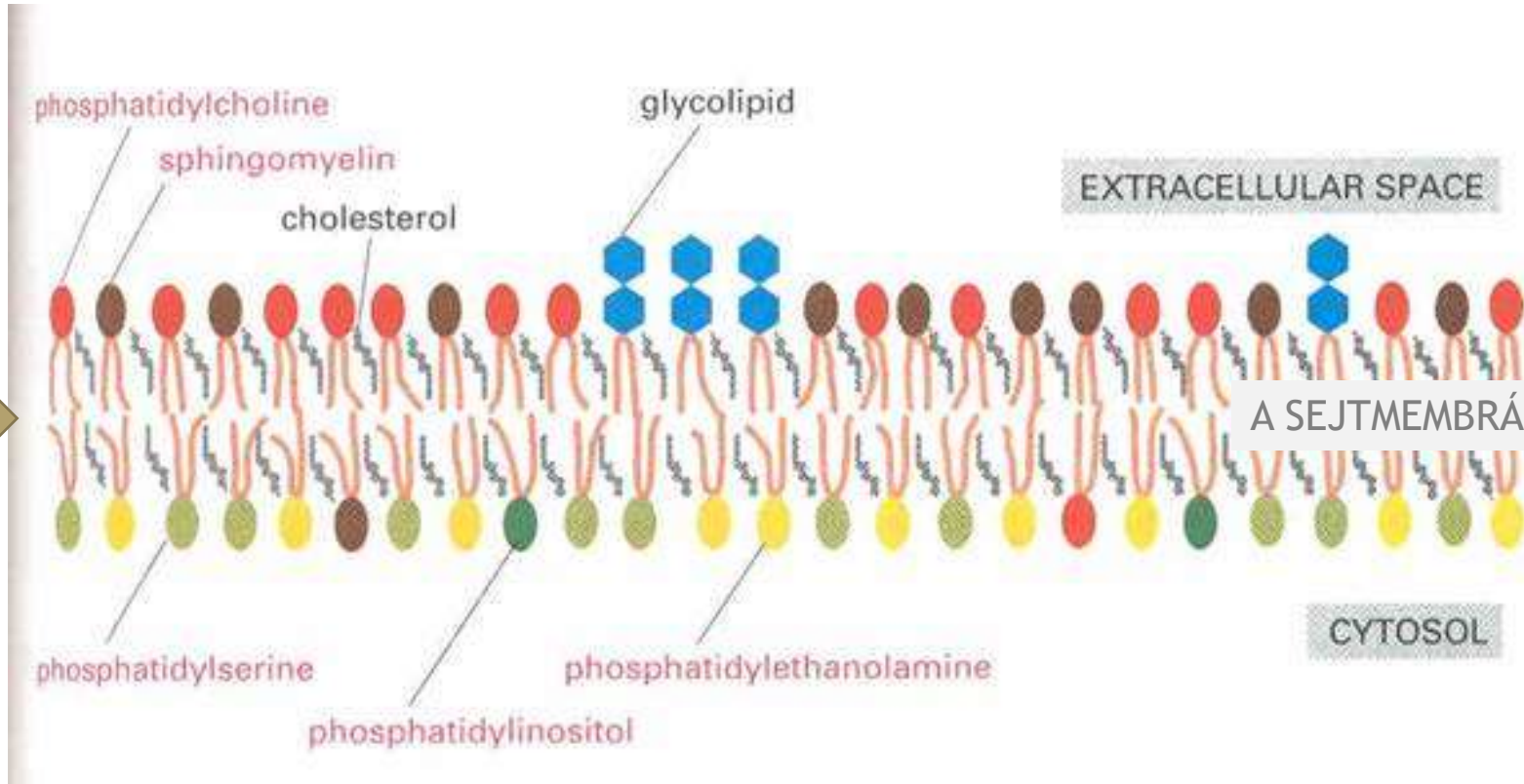
LRP8: Low-density lipoprotein receptor-related protein 8,
ApoER2: apolipoprotein E receptor 2
vWf R: von Willebrand faktor receptor
GPIb α : glicoprotein Ib alfa
TLR: toll like receptor

Schreiber, K., *et al.* *Nat Rev Dis Primers* 4, 17103 (2018).

Kétlépcsős modell

„Second hit”

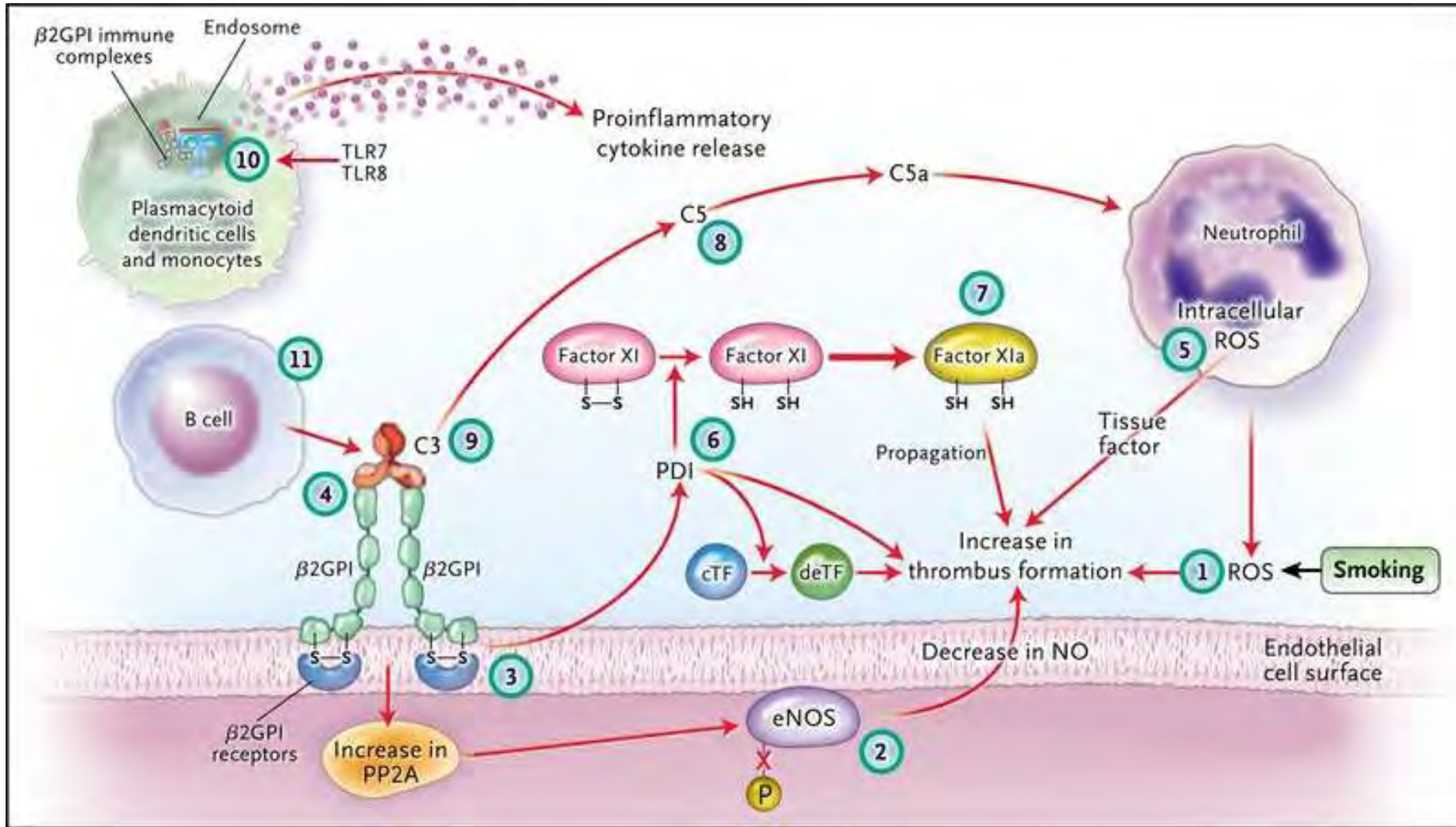
Tumor
Infekció
Gyulladás
Terhesség
Trauma
Műtét
Gyógyszer



A SEJTMEMBRÁN KETTŐS LIPID RÉTEGE

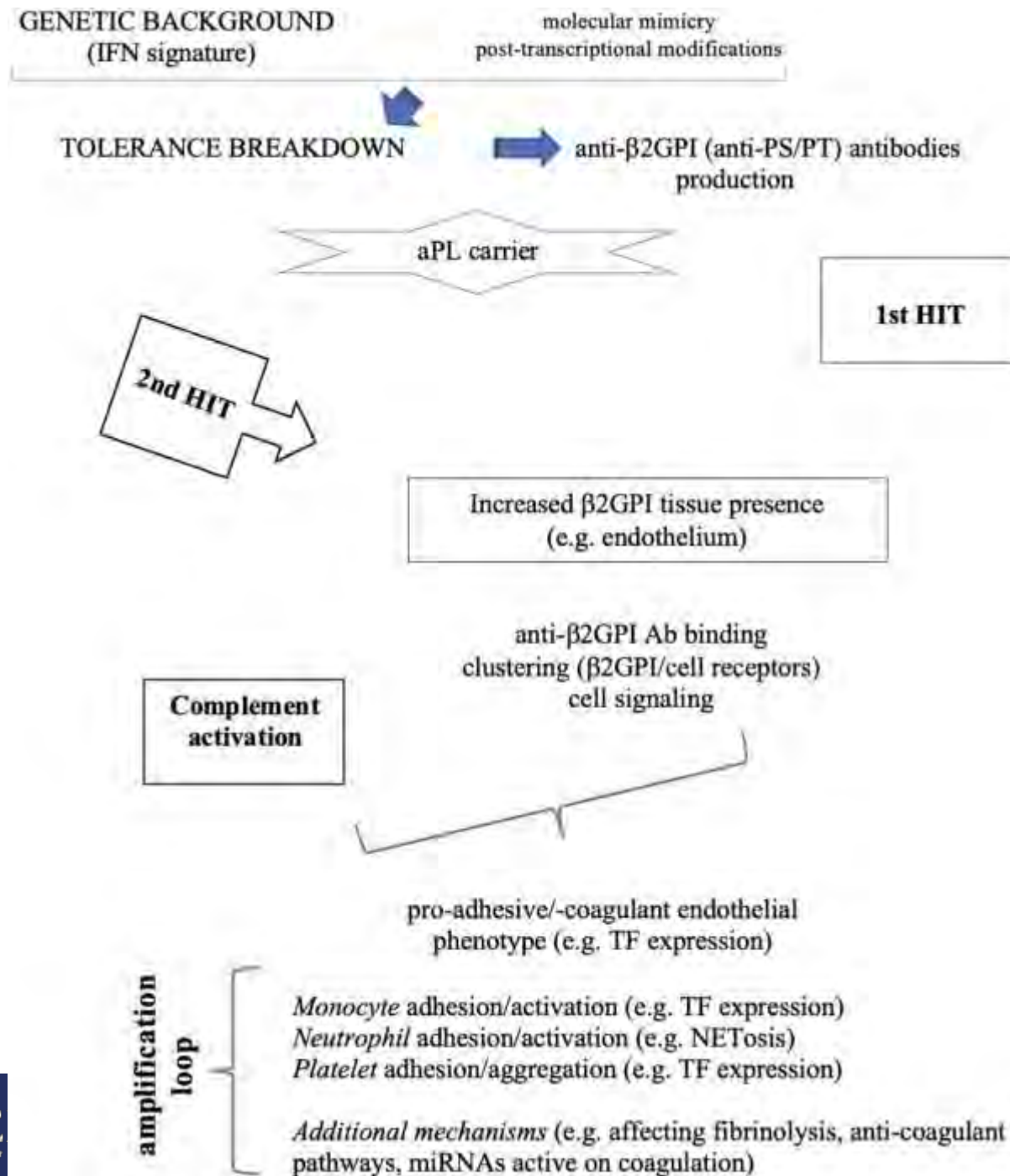
<https://datagrid.hu/boda/Transzport/Beadando/Kripli.htm>

APS: Patofiziológiája- thrombosis



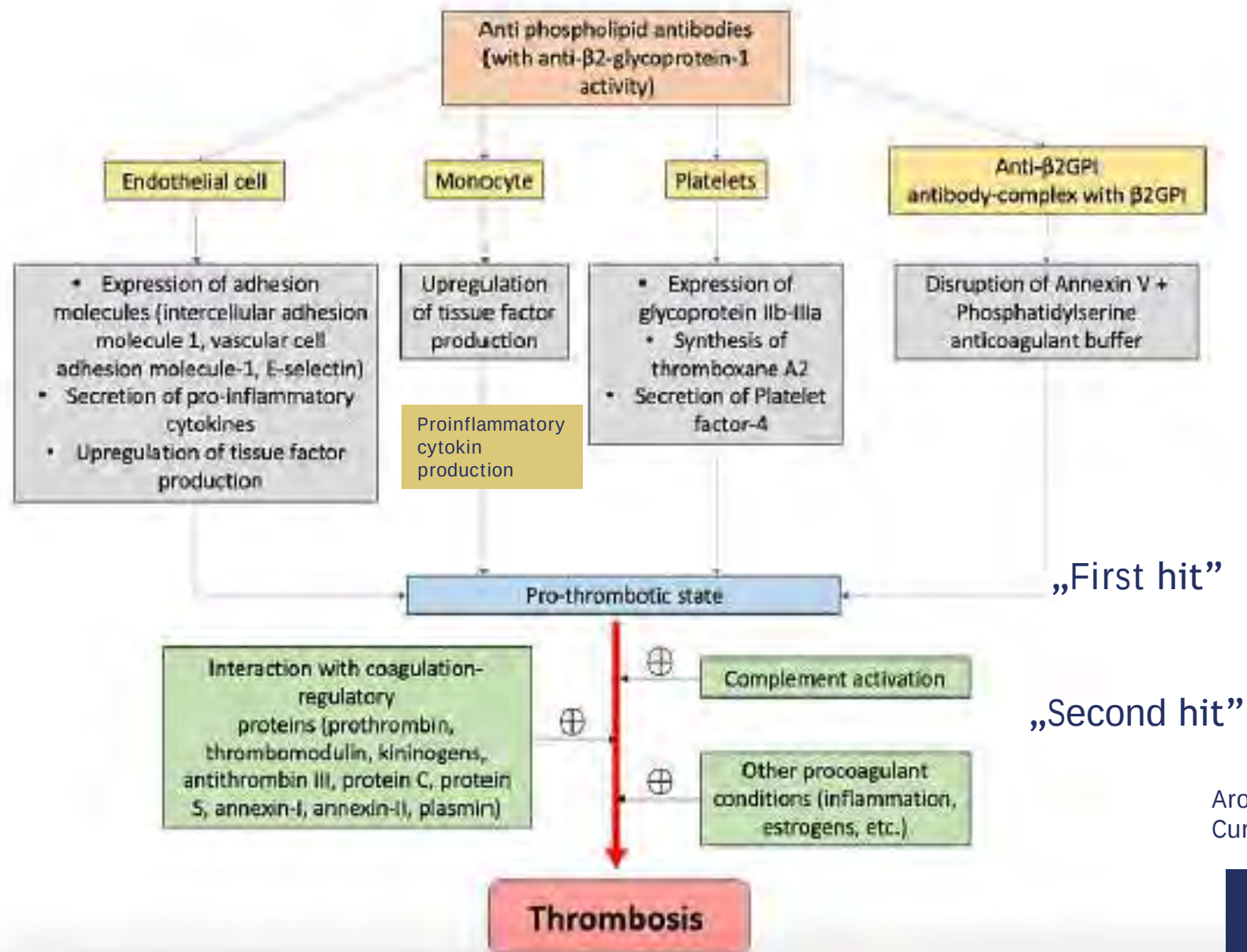
N Engl J Med 2013; 368:1033-1044

Az APS patogenezise



E Raschi et al. Rheumatology, 2024, 63, SI4-SI13

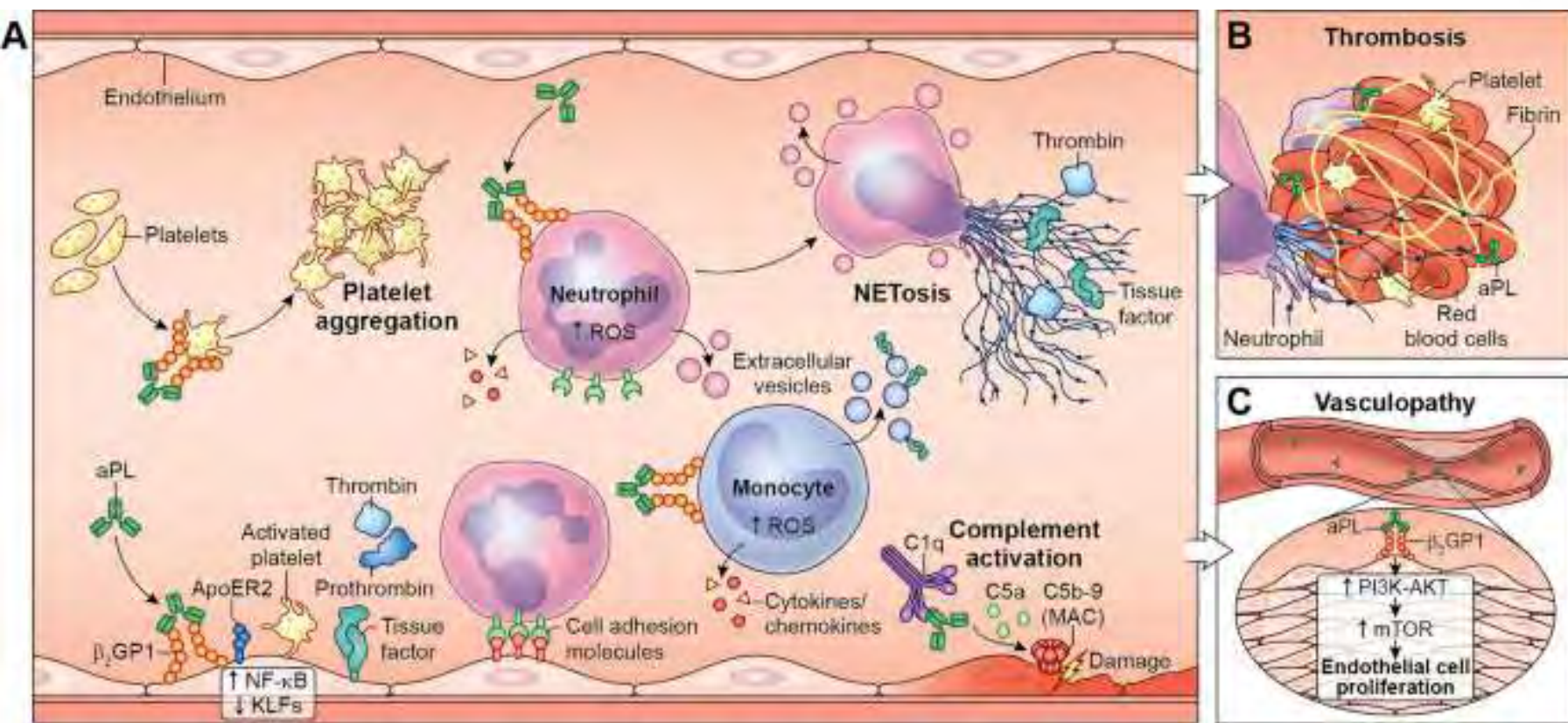
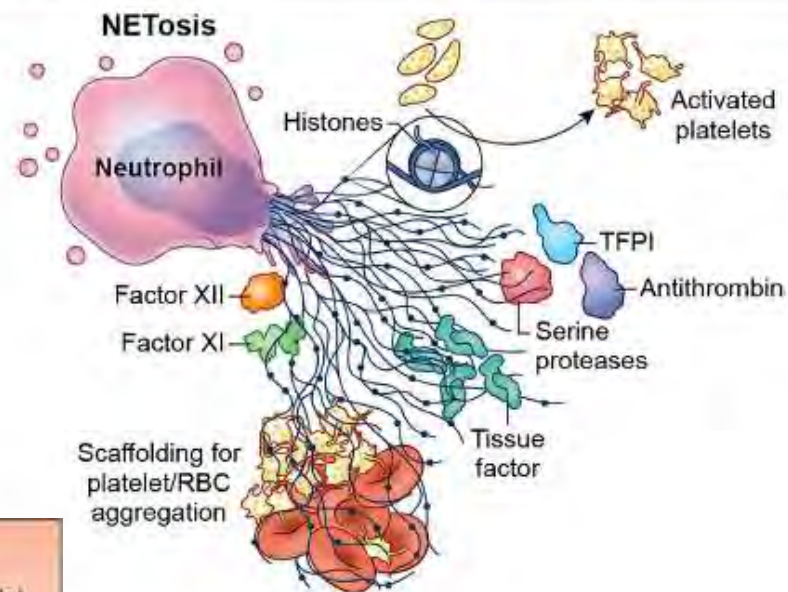
APS: Patofiziológia-immunológiai hatások



Arora S, et al. (2021)
Cureus 13(10): e19009. DOI 10.7759/cureus.19009

APS - patofiziológia: Obliteratív vasculopathia

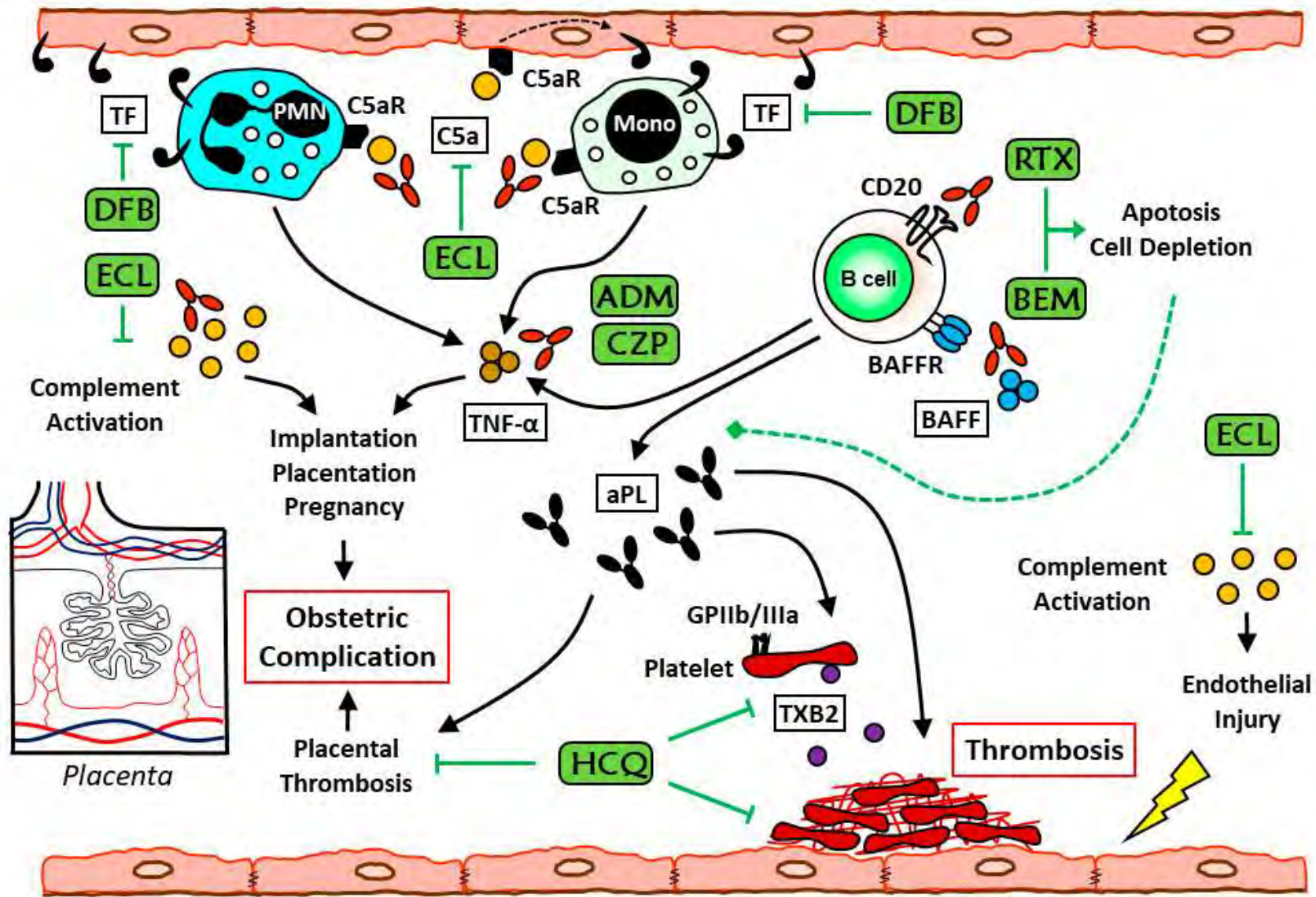
Immun thrombosis - thromboinflammáció



Thrombocyták aktiválják az alvadási kaskád, a komplementrendszert, az endothel sejteket és a neutrophyl leukocytákat

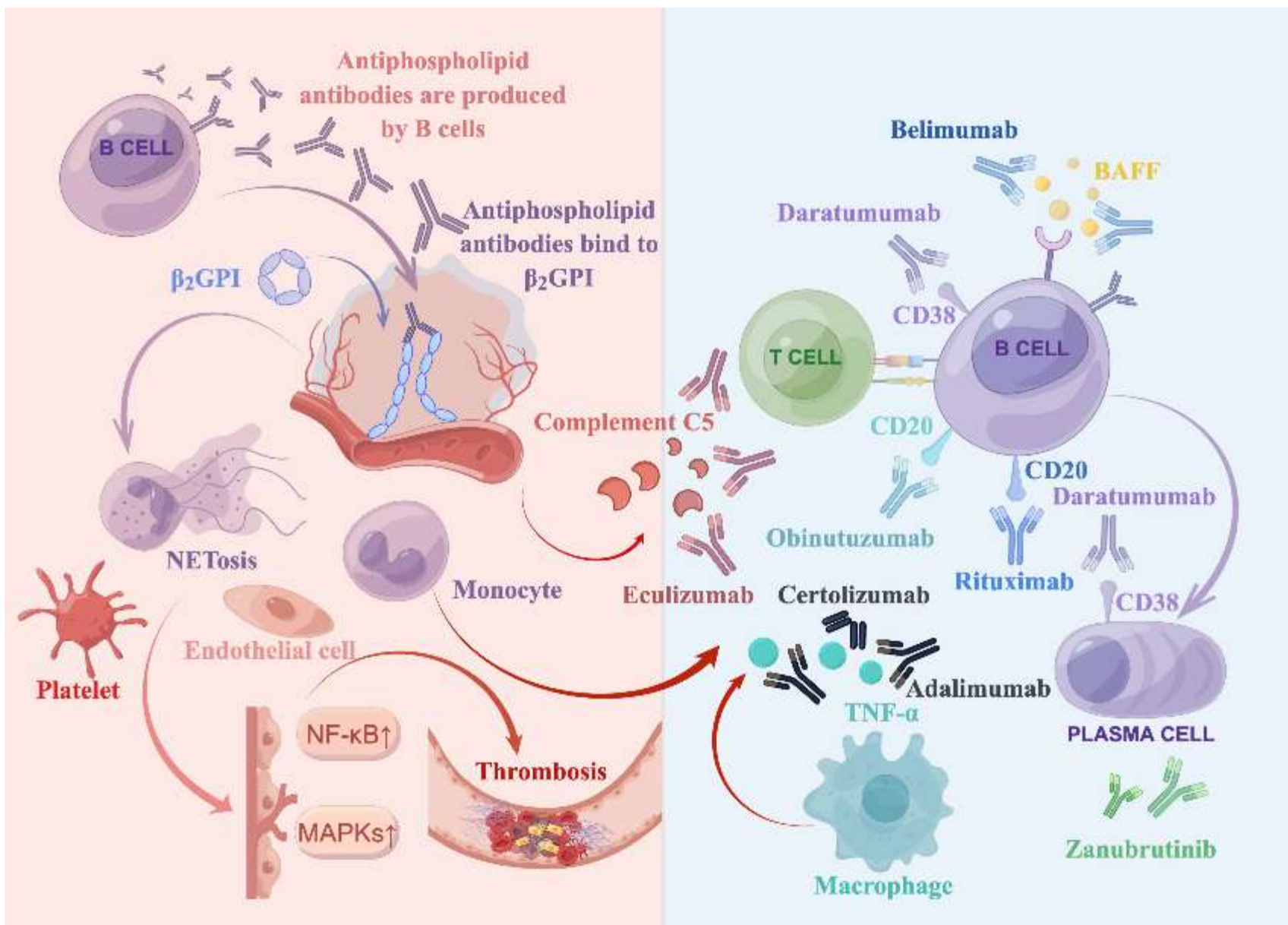
J.S. Knight, Y. Kanthi.
Seminars in Immunopathology (2022) 44:347-362

Immunológiai terápiás célpontok az APS patogenezisében



ADM: Adalimumab; BEM: belimumab;
CZP: certolizumab; ECL: eculizumab;
DFB: defibrotide; GPIIb/IIIa: Glycoprotein IIb/IIIa;
HCQ: hydroxychloroquine; RTX: rituximab;
TF: tissue factor; TXB2: Thromboxane B2.

Mormile I et al.
Biomedicines 2021, 9, 132.



Yun et al. 10.3389/fimmu.2023.1145145

Protektív aPL antitestek?

Medium/high titre of aPL with serological characteristics comparable to those found in APS patients and may persistently present for a long time **in asymptomatic carriers**.

Recent data suggest that the epitope specificity of these anti-b2GPI-dependent **aPL is mainly directed against D5 rather than D1 as in symptomatic patients**. It has been speculated that **antibodies against D5 are not pathogenic**.

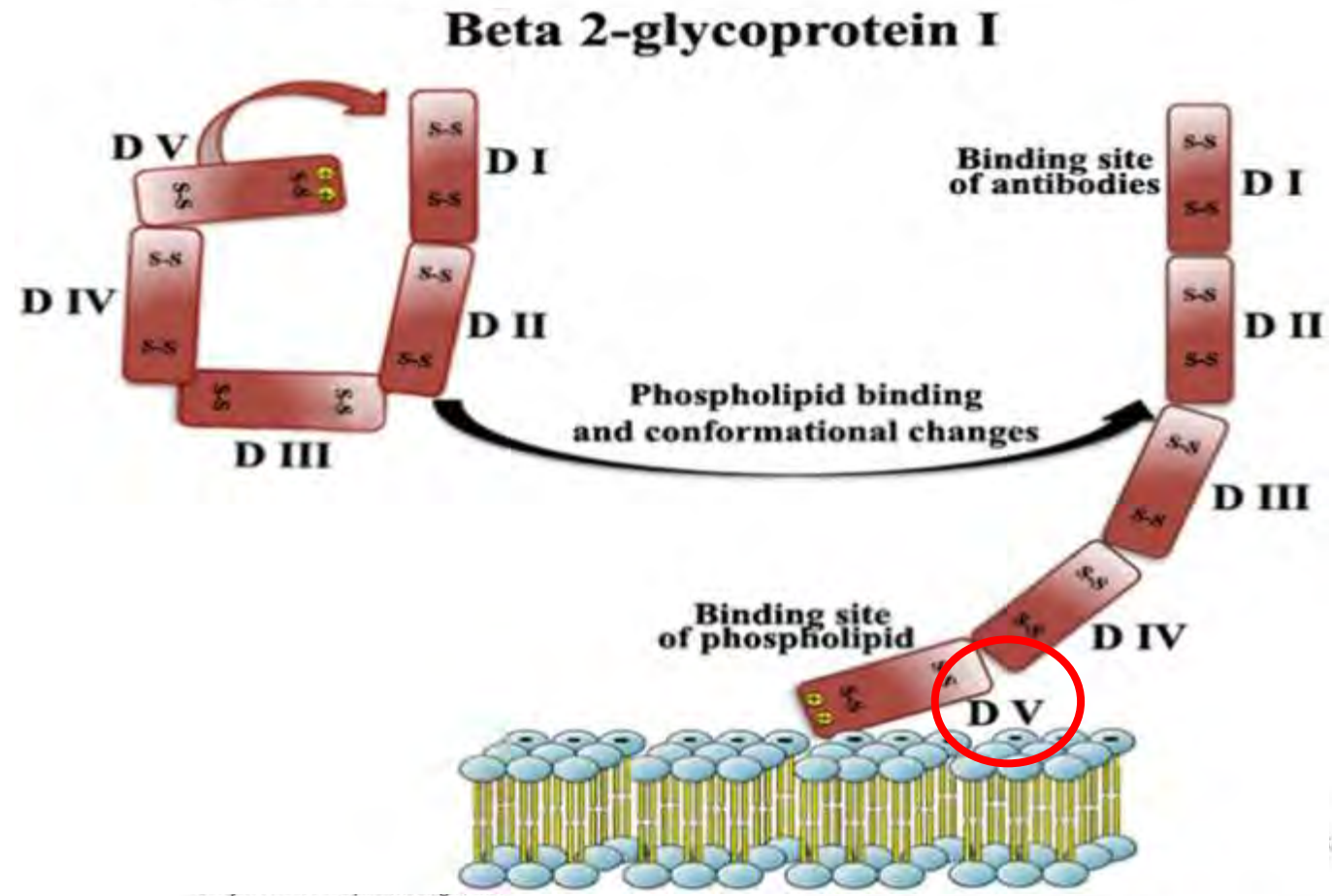
The results obtained from the APS rat model revealed that IgG from monospecific **anti-D5 positive sera fail to trigger complement activation and to promote blood clotting**, suggesting that they are not pathogenic.

These antibodies react with an epitope close to the PL-binding site of the molecule and inhibit the binding of b2GPI to anionic structures/ cell receptors behaving as a sort of 'protective' antibodies. These findings were confirmed by in vitro experiments.

The prevalence of these 'protective' aPL would explain why the carriers do not display any clinical manifestation.

The inhibition of b2GPI binding and the pathogenic effect of b2GPI-dependent aPL **by a synthetic peptide mimicking the PL-binding site of D5 (TIFI)** further supports the relevance of D5 in b2GPI binding and allowing the exposure of the immunodominant epitope in D1 [66, 106].

E Raschi et al. Rheumatology, 2024, 63, SI4-SI13



Összefoglalás



- Az APS magas morbiditású és mortalitású szisztémás autoimmun betegség, ami hemosztázis zavart, thromboemboliás, atherothromboticus, microcirculatioos eltéréseket és pathológiás kimenetelű terhességet okoz.
- Az aPL antitestek egyértelmű kóroki szerepe igazolt. Kimutatásuk alapvető a klasszifikációban. (LA-t sokszor nem néznek, vagy nem korrekt módon)
- Az EULAR kidolgozta a besorolás kritériumait, ami nem azonos egyértelműen a diagnózis felállításával.
- Több nemzetközi szakmai társaság mellett az EULAR is megfogalmazta a terápiás ajánlást, ill. algoritmust.
- Fontos szerepe és terápiás konzekvenciája van a rizikóbesorolásnak.
- Antitrhomboticus és immunmoduláns kezeléseket is vegyük számításba!
- Figyeljünk a CAPS rizikófaktoraira!



Köszönöm a figyelmet!

Kérdések

Graham Hughes

Hughes Syndrome

To Dr. Kiss
With kindest regards
Graham Hughes

Springer

London
Berlin
Heidelberg
New York
Barcelona
Hong Kong
Milan
Paris
Singapore
Tokyo

