

XXIV. VÝROČNÍ SJEZD ČESKÉ KARDIOLOGICKÉ SPOLEČNOSTI, BRNO, 2016

KOAGULACE - edukační workshop České společnosti pro trombózu  
a hemostázu ČLS JEP pro PS Kardio 35

# ANTIFOSFOLIPIDOVÝ SYNDROM

A. Buliková, Brno



# Antifosfolipidový syndrom jako klinicko-laboratorní jednotka

## Klinická manifestace

- trombóza (žilní, tepenná, mikrocirkulaci, bez průkazu zánětu v cévní stěně)
- přesně definovaná reprodukční ztráta či komplikace gravidity

## Laboratorní nález

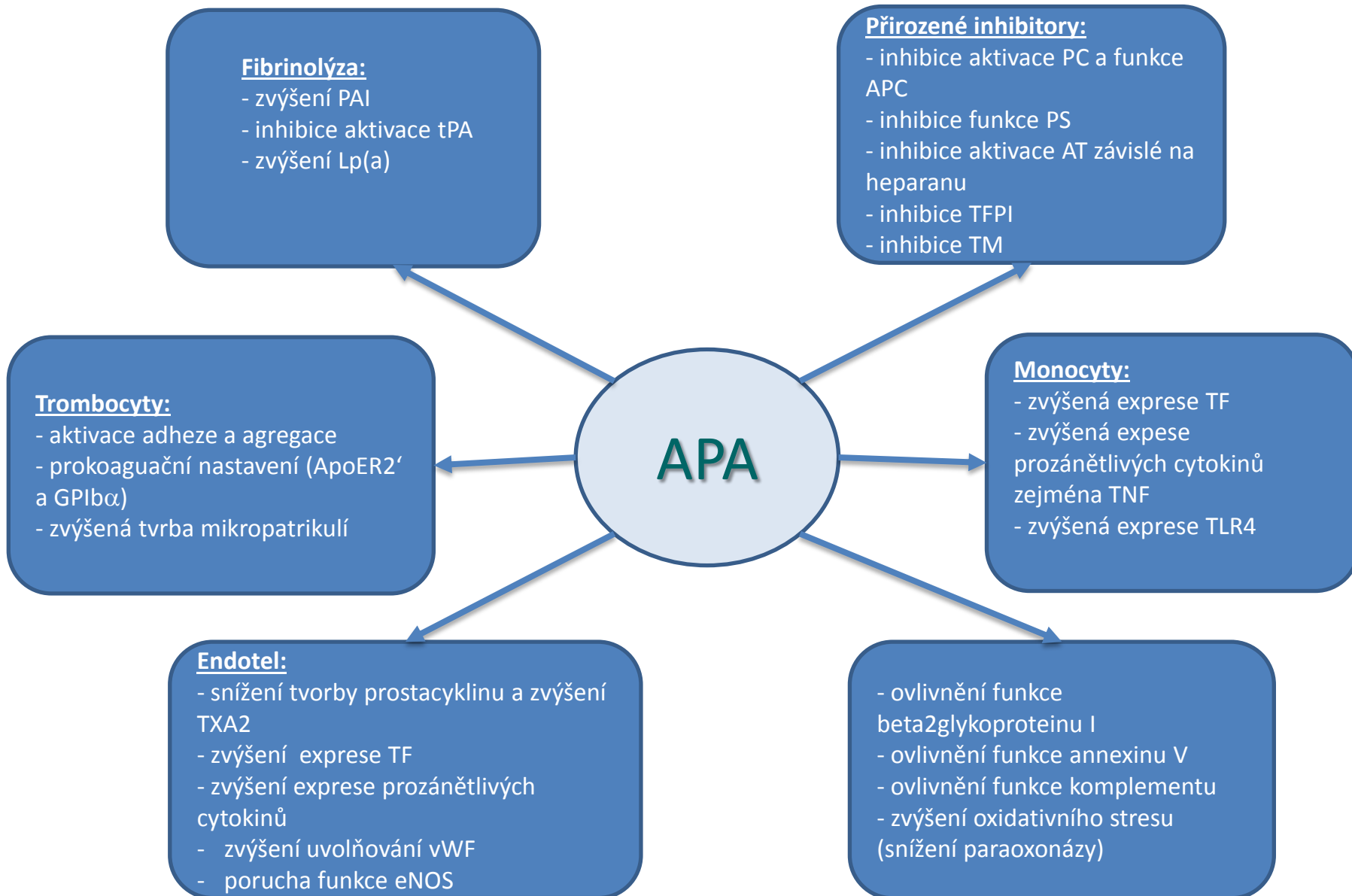
- lupus antikoagulant
- antikardiolipiny IgG/IgM
- anti- $\beta_2$ glykoproteiny I IgG/ IgM

opakovaně za 12 a více týdnů  
cut off 99. percentil

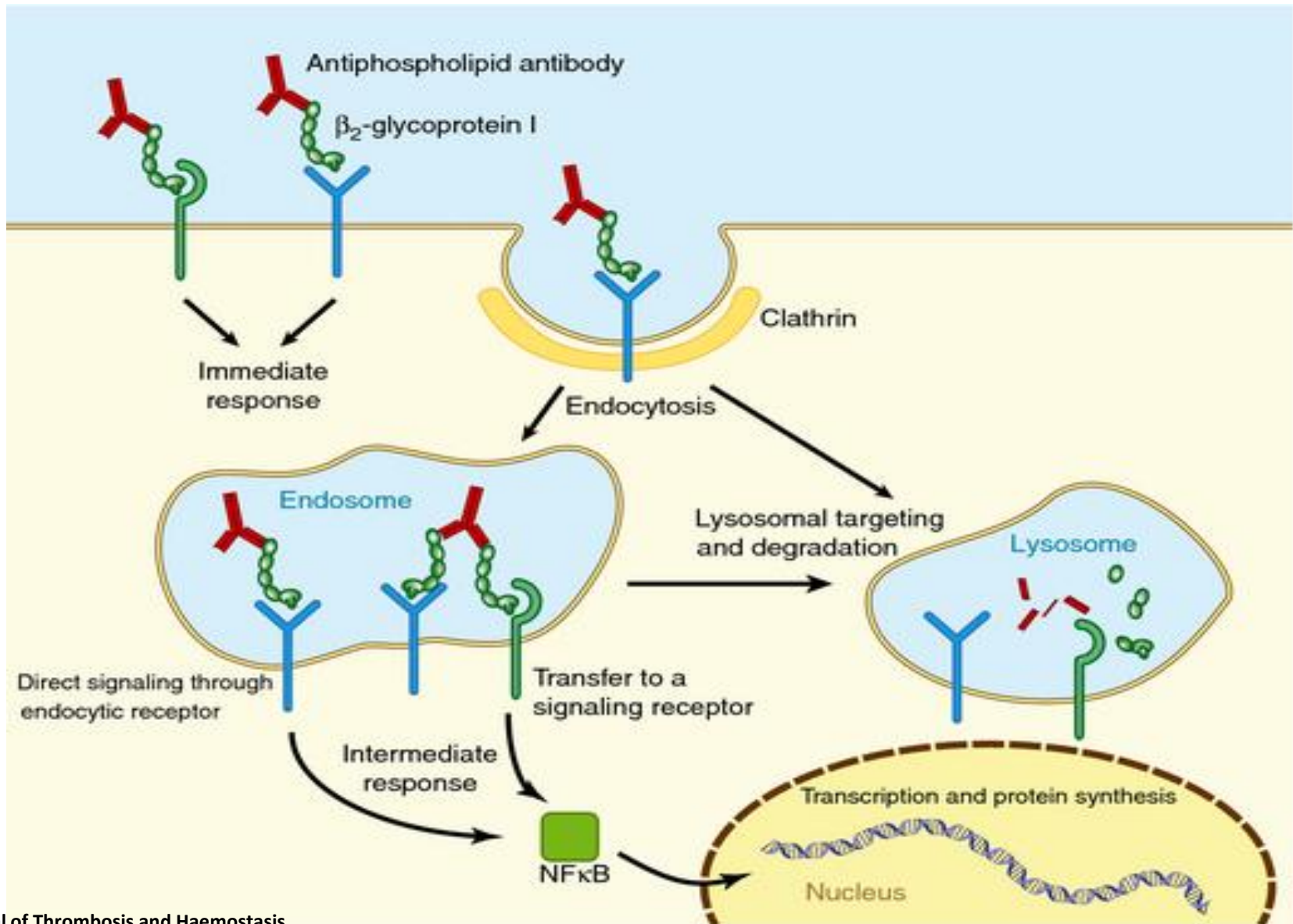
Současný průkaz v  
intervalu 12ti týdnů až 5  
let?

**APS**

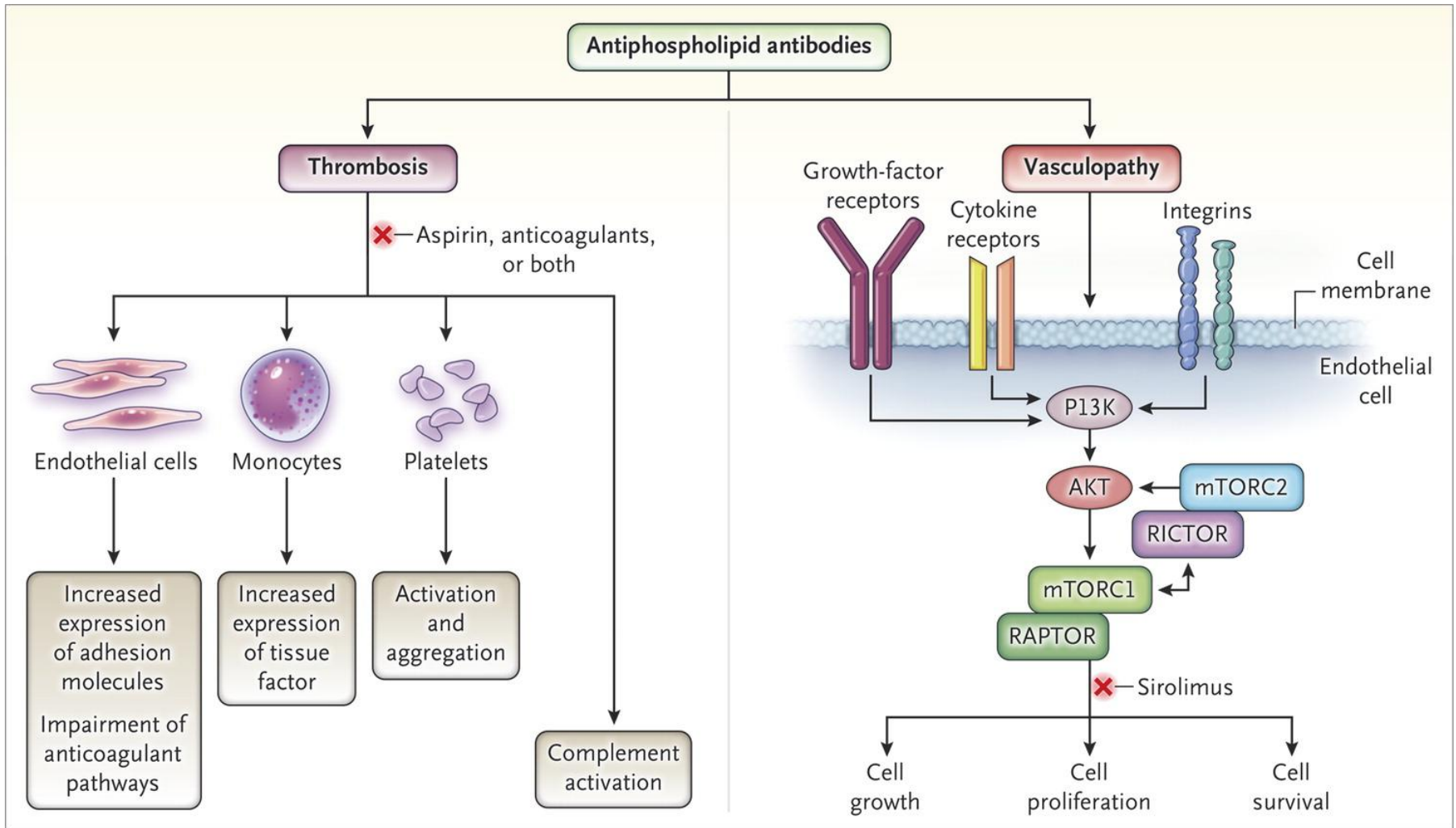
# patofyziologie – trombóza



# Cellular signaling by antiphospholipid antibodies



# Pathogenesis of Thrombosis and Vasculopathy in the Antiphospholipid Syndrome



# APS revidovaná kritéria

## trombóza

- jedna či více klinických manifestací arteriální nebo venózní trombózy, případně trombózy malé cévy v kterékoli tkáni či orgánu; je prokázána objektivními validovanými kritérii, v případě histopatologického průkazu bez známek zánětu v cévní stěně

## porucha těhotenství

- jedno či více nevysvětlitelných úmrtí morfologicky normálního plodu v nebo po 10. týdnu těhotenství s potvrzením normální morfologie plodu ultrasonograficky či přímým vyšetřením
- jedno či více předčasných narození morfologicky normálního novorozence před 34. týdnem těhotenství z důvodu eklampsie či těžké preeklampsie podle standardní definice nebo při prokázaných známkách placentární insuficience
- tři a více nevysvětlitelných následných spontánních potratů před 10. týdnem těhotenství po vyloučení anatomických či hormonálních abnormit matky a po vyloučení chromozomálních abnormit rodičů

# APS revidovaná kritéria

- LA je prokázán v plazmě dva- a vícekrát v časovém odstupu 12-ti a více týdnů je detekován podle doporučení Mezinárodní společnosti pro trombózu a hemostázu
- ACLA je prokázán v séru či plazmě, IgG či IgM izotypu, ve středním a vysokém titru (tj. 40 GPL či MPL, nebo > 99. percentil), je prokázán dva- a vícekrát v časovém odstupu 12-ti a více týdnů, je měřen standardizovaným typem ELISA metody
- antiβ2-GP I je prokázán v séru či plazmě, IgG či IgM izotypu (titr >99tý percentil), je prokázán dva- a vícekrát v časovém odstupu 12 a více týdnů standardizovaným typem ELISA podle doporučeného postupu

klinická manifestace a opakovaný průkaz protilátek nejméně za 12 týdnů, nejvíce za 5 let  
incidence APS je 5/100 000 osob ročně  
prevalence APS je 40-50/100 000 osob

# rozdělení APA dle detekce

## v „solidní“ fázi

- protilátky proti kardiolipinům
- protilátky proti  $\beta_2$ -glykoproteinu I
- „čisté“ antifosfolipidové protilátky
- „jiné“ protilátky u antifosfolipidového syndromu
  - protilátky proti annexinu V, protilátky proti protrombinu, protilátky proti komplexu PS/PT, protilátky proti doméně I  $\beta_2$ -glykoproteinu I, protilátky proti komplexu oxLDL/  $\beta_2$ -glykoprotein I, protilátky proti komplexu vimetin/kardiolipin....

## v „tekuté“ fázi

- lupus antikoagulant

McIntyre JA, Wagenknecht DR. Anti-phosphatidylethanolamine (aPE) antibodies: a survey. *J Autoimmunity* 2000; 15: 185-193

Ruffatti A, Olivieri S, Tonello M, et al. Influence of different IgG anticardiolipin antibody cut-off values on antiphospholipid syndrome classification. *J Thromb Haemost* 2008; 6: 1693-1696.

Shoenfeld Y, Twig G, Katz U, Sherer Y. Autoantibody explosion in antiphospholipid syndrome. *J Autoimmunity* 2008; 74-83

Ortona E, Capozzi A, Colasanti T, et al. Vimetin/cardiolipin complex as a new antigenic target of the antiphospholipid syndrome. *Blood* 2010; 116: 2960-2967

Iaccarino L, Ghirardello A, Canova M, et al. Anti-annexins antibodies: Their role as biomarkers of autoimmune diseases. *Autoimmun Rev* 2011; doi: 10.1016/j.autrev.2011.04.007

Berolaccini LM, Sciascia S, Murru V, et al. Prevalence of antibodies to prothrombin in solid phased (aPT) and to phosphatidylserine-prothrombin complex (aPS/PT) in patients with and without lupus anticoagulant. *Thromb Haemost* 2013; 109: 207-213



# klinické spektrum působení APA

- asymptomatická APA pozitivita
  - 1-5% osob běžné populace
- APS s cévními projevy
  - APA pozitivita 13% u CMP, 11% u AIM, 9,5% u DVT
  - DVT je nejčastější klinickou manifestací (u 29-55% nositelů APA)
- katastrofický APS (< 1% pts s APA)
- APS s poruchami těhotenství
  - APA má 6% pts s reprodukčními ztrátami
- „asymptomatická“ APA pozitivita
  - s „non-criteria“ APA manifestací
    - APA-asociovaná trombocytopenie, - nefropatie, - choroba chlopní, - livedo reticularis, - plicní hypertenze....

## Podskupiny APS:

- probable APS
- seronegative APS (bez rozdílu v klinické manifestaci!)
- RAPS (rapid)
- MAPS (MAHA associated)

*Levine JS, et al. The antiphospholipid syndrome. NEJM 2002; 346:752-763*

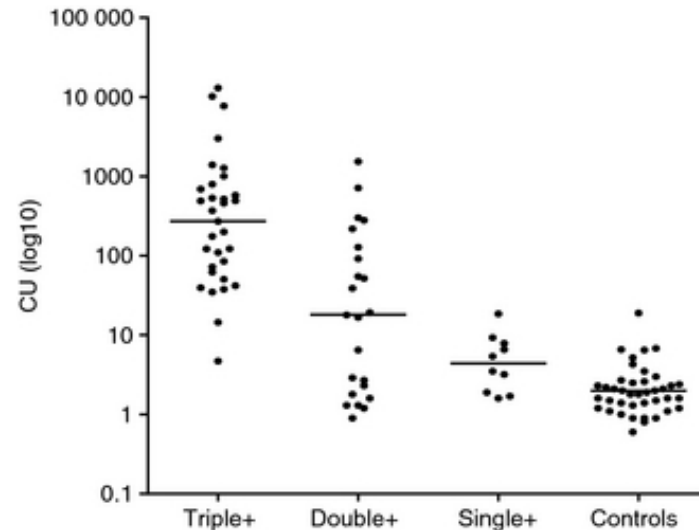
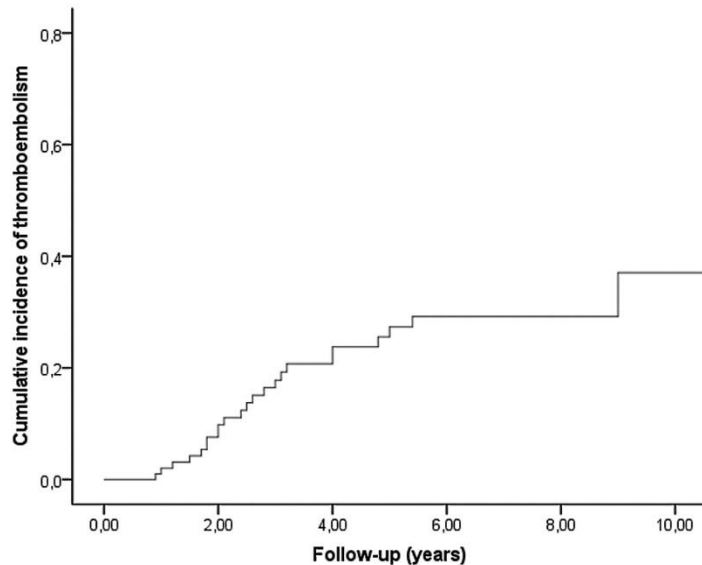
*Erkan D., Lockshin M.D. Antiphospholipid syndrome Curr Opin Rheumatol 2006; 18: 242-248*

*Asherson.R.A. Subset and variants of the antiphospholipid syndrome in 2007. Clin and Exp Rheumatology 2007 suppl. 2*

*Rodriges-Garcia JL, Bertolaccini LM, Cuadrado MJ, et al. Clinical manifestation of antiphospholipid syndrome (APS) with and without antiphospholipid antibodies. (the co-called „seronegative APS“). Ann Rheum Dis 2012; 71: 242-244*

*Gómez-Puerta JA, Cervera R. Diagnosis and classification of the antiphospholipid syndrome. J Autoim 2014; 48-49:20-25*

# prognóza nemocných s „triple pozitivitou“



u nemocných s APS je vysoké riziko rekurence, vyšší bez antikoagulační léčby (HR 2,4;  $p < 0,003$ )

kumulativní incidence doposud asymptomatických nemocných při sledování je 12,2% v 1 roce, 26,1% po 5-ti letech a 44,2% po 10-ti letech

# nová kritéria APS? návrh na změnu?

**15<sup>th</sup>** International Congress on  
Antiphospholipid Antibodies

Istanbul, Turkey  
September 21-24, 2016

- **definitivní trombogenní APS**

- „triple“ pozitivita APA (LA + ACLA IgG či IgM a antibeta2glykoprotein I IgG či IgM – stejná třída!) a prokázaná žilní či tepenná TEN
- mělo by být splněno navíc nejméně:
  - věk < 50 let
  - idiopatická trombóza v žilním či tepenném řečišti resp. trombóza v mikrocirulaci či na neobvyklém místě
  - IgG izotyp
  - vysoký titr protilátek a silně pozitivní lupus antikoagulant
  - pozitivní protilátky proti doméně I beta2glykoproteinu I

- **možný APS**

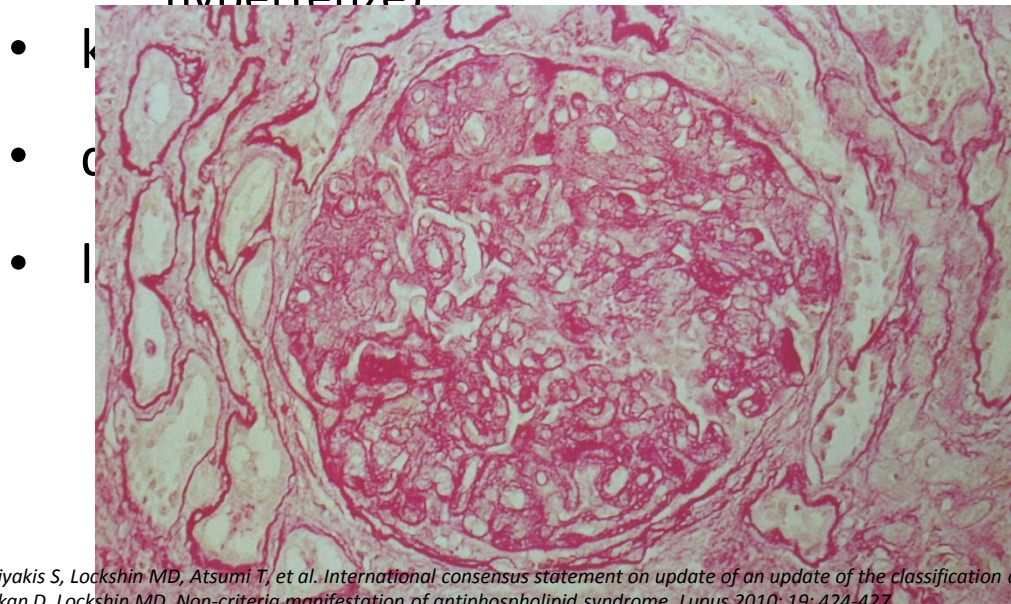
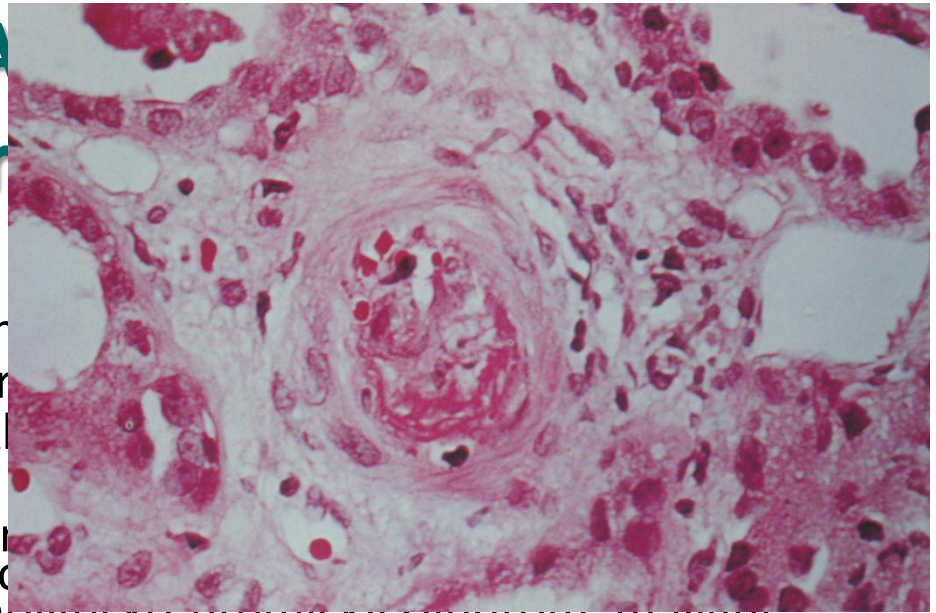
- „double“ pozitivita APA (negativní LA + ACLA + antibeta2glykoprotein I stejný izotyp) a prokázaná žilní či tepenná TEN
- navíc je nutno zvážit:
  - titry protilátek proti beta2glykoproteinu I jsou významné, leč nevedou k pozitivitě LA
  - pozitivita dRVVt je/není provázena APA koncentrací > 50 GPL U
  - nižší titry APA jsou spojeny s nejasným klinickým významem
  - je odlišná „pozitivita“ s gestačním APS

- **nepravděpodobný APS**

- izolovaná pozitivita LA či ACLA či anti-beta2glykoproteinových protilátek a prokázaná žilní či tepenná TEN
- je podpořeno:
  - věkem > 60 let
  - slabým LA či nízkým titrem ACLA či antibeta2glykoprotein I protilátek resp. jejich IgM izotypem
  - průkazem protilátek proti doméně 4/5 beta2glykoproteinu I ve třídě IgG

# nálezky spojené s APS diagnostických kritérií

- histologicky:
  - trombotická mikroangiopatie zahrnující
  - fibrózní intimální hyperplazie s trombozou
  - fibrosní a/nebo fibrocelulární okluzí
  - fokální kortikální atrofie
  - tubulární thyrooidizace – velké zóny  
eoziofilní infiltráty (současně vyloučené  
trombocytoenická purpura, hemolyticko-uremický syndrom, maligní  
hypertenze)



malu progredující renální selhání

kde je nefropatie klinicky zjevná

normalizace,  
diuretika, ACE inhibitory, inhibitory  
renin-angiotenzinového systému resp. i plazmaferéza

# nálezů nezahrnuté do d

- klinická manifestace:
  - nejčastěji jde o livedo reticulari
    - ischemií a tkáňovými infarkty vz
    - ulcerace)
  - artrophie blanche



že

a)

ch  
dní



horní trup a horní končetiny)

ovat

mají vyšší riziko trombózy  
nostických kritérií APS

stejně jako antikoagulační léčba  
sildenafil.

# APA asociovaná trombocytopenie

- trombo < 100G/L prokázaná opakovaně v časovém odstupu 12ti a více týdnů
- pokles trombocytů „nechrání“ před trombózou a dokonce více prací zmiňuje vyšší riziko trombózy zejména v souvislosti s LA
- doporučení pracovní skupiny:
  - trombocytopenie by měla být znovu zařazena mezi diagnostická kritéria APS
  - je vhodné vytvořit multicentrickou prospektivní déle trvající sledovací studii s pacienty s ITP/APS, v níž bude klinická manifestace trombózy jako primární výstup
- léčba:
  - většinou nepotřebná, jinak jako ITP

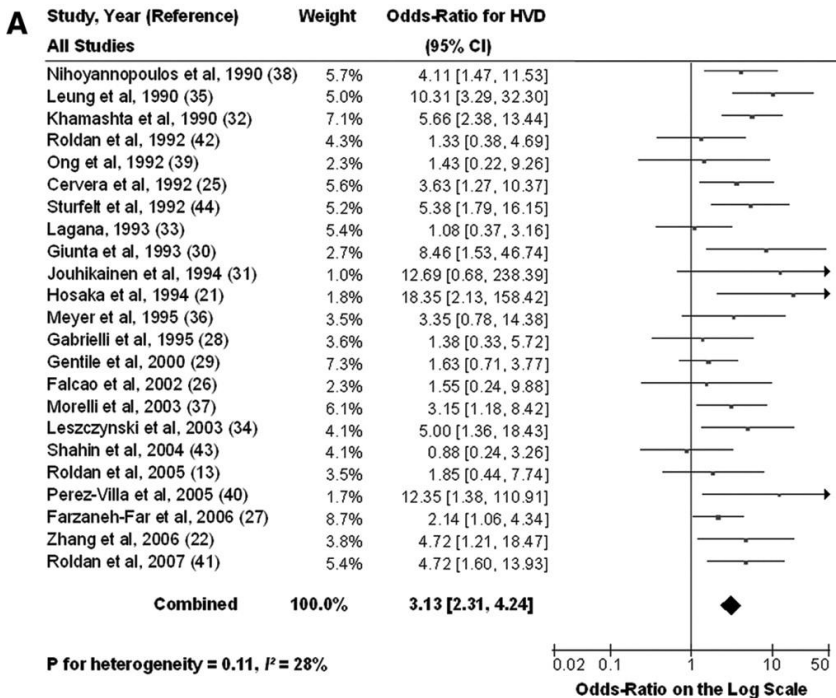
# další non-kritéria klinická manifestace

- kognitivní dysfunkce
  - zřejmě způsobena mnohými mechanizmy, mimo mikrotrombotizace přímým postižením neuronů
    - vazba mění permeabilizaci a vede k depolarizaci buněk
  - léčba?
    - antitrombotika, imunosupresiva, protidestičková léčba, antimalarika s různým efektem
- další možná – ne-trombogenní manifestace v nervovém systému
  - křeče, demence, atrofie optiku, transversální myelopatie, slabost končetin, MS-like disease, Guillian Barre syndrom, chorea, migrény, psychiatrické problémy, epizody bezvědomí, závratě, neostré vidění
- difusní alveolární hemorhagie
  - krvácení do acinárních částí plic, biopsie prokazuje mikrovaskulární trombózu, ztlustění sept a extravazaci, vzhledem k výskytu u plně antikoagulovaných nemocných se počítá s ne-trombogenním vlivem
  - léčba:
    - 1. linie kortikosteroidy
    - použity byly i cyklofosfamid, plazmaferéza, IVIG, azathioprin, cyklosporin, mykofenolát, rituximab
- avaskulární kostní nekróza
  - často postihuje metatarsy, může být jak provázena klinickými projevy, tak náhodným nálezem

# nálezky spojené s APS nezahrnuté do diagnostických kritérií – postižení chlopní

- echokardiografická detekce (TTE vs. TEE různé nálezy)
- postižení nejčastěji mitrální chlopně vegetacemi a/nebo ztluštěním
- definované postižení chlopně
  - ztluštění > 3mm, lokalizace ztluštění v proximální nebo střední části
  - nepravidelné nodulární vegetace na síňové straně mitrální chlopně a na vaskulární straně aortální chlopně
  - histopatologický nález Limban-Sacksovy endokarditidy
- doporučení pracovní skupiny
  - pts s cévní zejména tepennou komplikací mají mít TTE
  - je-li normální a není vysoké riziko aterosklerózy, sledování není nutné, při pozitivním nálezu ano
- léčba?
  - HD W či ASA bez efektu po letech (1 case report zlepšení)
  - kortikoidy potencují hojení, ale zvyšují deformity (významná variabilita výsledků v různých studiích)
  - rituximab – ve studii RITAPS 2 ze 3 pts zlepšení

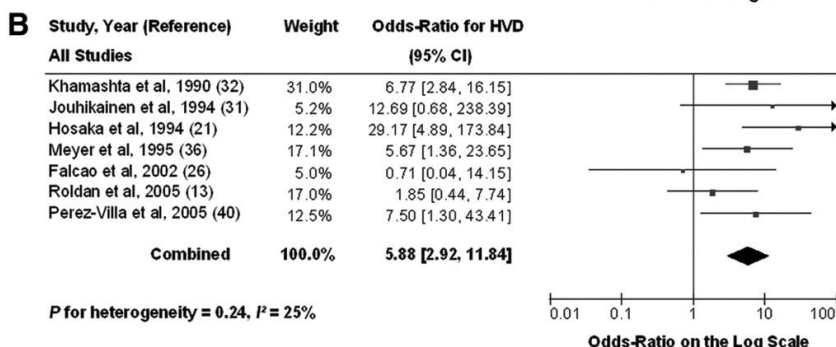




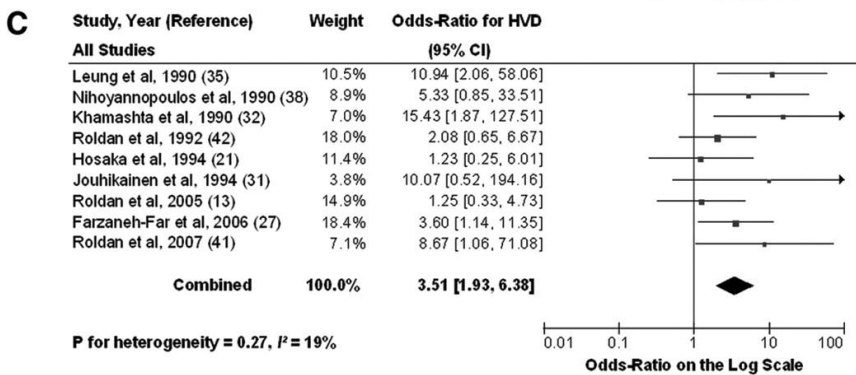
## Meta-analýza echokardiografických studií

- riziko postižení srdečních chlopní  
v přítomnosti antifosfolipidových protilátek  
u systémového lupus erythematosus

A: antifosfolipidové protilátky + HVD



B: lupus antikoagulans + HVD



C: antifosfolipidové protilátky + Libman-Sacksova endokarditida



# kardiální postižení u APS

abnormita	prevalence PAPS	prevalence SAPS	síla dat	konsenzuální doporučení léčby
postižení chlopní	30,5-64% TTE 6%, TEE 82%	33-56% Ø 43%*	řada studií TTE i TEE	Warfarin pro symptomat., ASA pro asympt., imunosuprese?, okolo 5% operační řešení, TAVR?
koronární okluze	5%	5,9%	studie hl. u SLE	agres. léčba aterosklerózy a RF, u prokázané trombózy Warfarin, zvaž HQC, statiny
komorová dysfunkce	???	23-32% u SLE, ???	případové studie (SLE)	žádné doporučení, není známá účinná terapie
intrakardiální trombus	???	???	case reports	Warfarin, možné chirurgické řešení
plicní hypertenze	1-3%	4% sympt., do 14% asympt.	populační studie TTE	Warfarin, zvaž bosentan, epoprostenol

Lockshin M, Tenefios F, Petri M, et al. Cardiac disease in the antiphospholipid syndrome: recommendation for treatment. Committee consensus report. *Lupus* 2003; 12: 518-523

Tenedion F, Erkan D, Lockshin MD, et al. Cardiac involvement in the antiphospholipid syndrome. *Lupus* 2005; 14: 691-696

Erkan D, Lockshin MD. Non-criteria manifestation of antiphospholipid syndrome. *Lupus* 2010; 19: 424-427

Zuily S, Regnaut V, Selton-Suty C, et al. Increased risk for heart valve disease associated with antiphospholipid antibodies in patients with systemic lupus erythematosus. *Meta-Analysis of echocardiographic studies*. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.028522/DC1\*

Abreu MM, Danowski A, Wahl DG, et al. The relevance of „non-criteria“ clinical manifestations of antiphospholipid syndrome: 14th international congress on antiphospholipid antibodies technical task force report on antiphospholipid syndrome clinical features. *Autoimm Rev* 2015; 14: 401-414

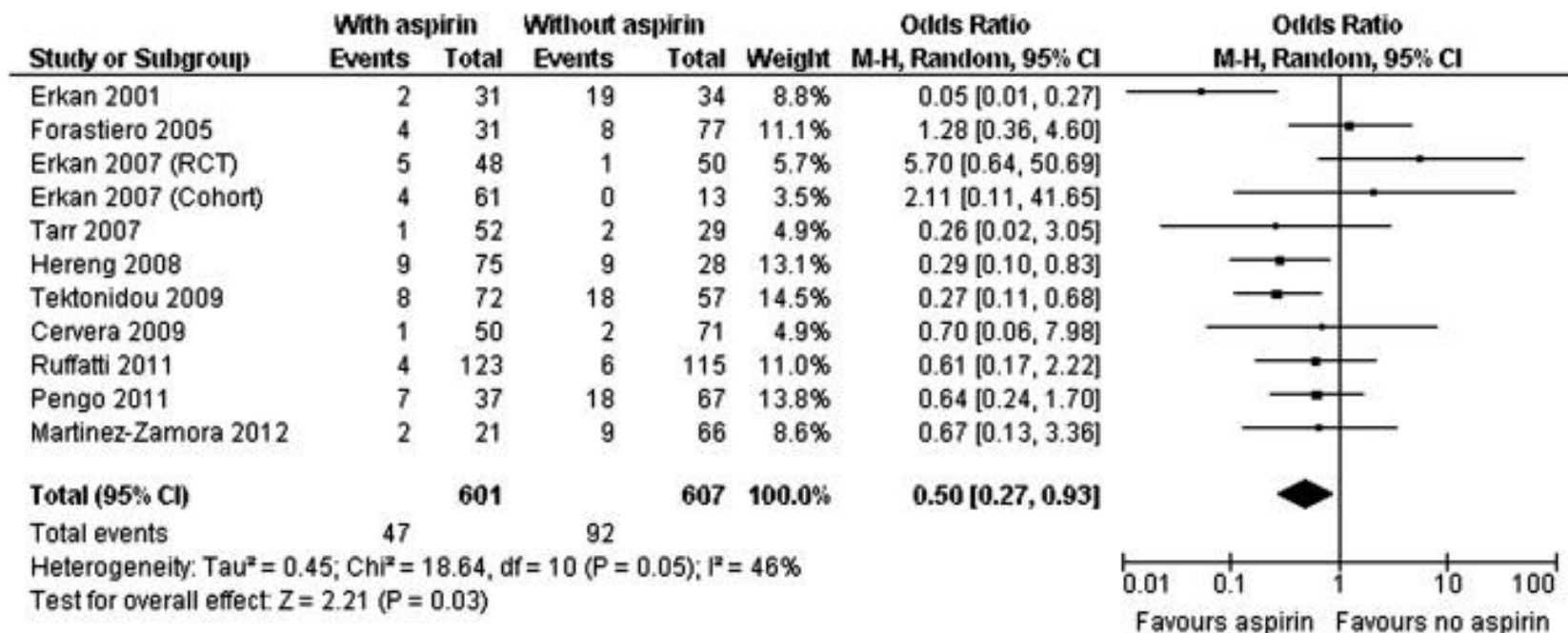
Rosa RF, Ugoni-Lopes MR, Zeinad-Valim AK, et al. Difficult clinical situations in the antiphospholipid syndrome. *Curr Rheumatol Rep* 2015; 17: 29, DOI 0.1007/s11926-015-0502-7

# management trombózy u pacientů s antifosfolipidovými protilátkami

- 1. všeobecná opatření u nosičů APA
  - 1.1. přísná kontrola běžných kardiovaskulárních faktorů u pacientů s HR APL profilem, řešení současného SLE – **NG**
  - 1.2. všichni nosiči APL tromboprofylaxe LMWH v rizikových situacích - **1C**
- 2. primární profylaxe u SLE pts
  - 2.1. pts se SLE pravidelně vyšetřovat na přítomnost APA - **NG**
  - 2.2. pts s s LA nebo izolovanými ACLA středních až vysokých titrů dostanou primární profylaxi HCQ – **1B/2B** - a LD ASA – **2B**
- 3. primární profylaxe u APA pozitivních pts bez SLE
  - pts s HR profilem APL dostanou LD ASA zejména v přítomnosti dalších rizikových faktorů – **2C**

NG – non-graded recommendation

# aspirin v primární prevenci nemocných s antifosfolipidovými protilátkami



Další analýza :

- prokázala protektivní efekt u arteriální trombózy OR 0,48 (0,28-0,82)
- neprokázala protektivní efekt u venózní trombózy OR 0,58 (0,52-1,59)
- efekt je u retrospektivních (OR 0,23) ne však u prospektivních studií (OR 0,91)
- signifikantní efekt je u
  - asymptomatických nosičů APA /OR 0,5 (0,25-0,99)/
  - u nemocných se SLE /OR 0,55 (0,31-0,98)/
  - žen s poruchami gravidity /OR 0,25 (0,10-0,62)/

# současná doporučení na léčbu VTE

- For VTE and no cancer, as long-term anticoagulant therapy, we suggest dabigatran (Grade 2B), rivaroxaban (Grade 2B), apixaban (Grade 2B), or edoxaban (Grade 2B) over vitamin K antagonist (VKA) therapy, and suggest VKA therapy over low-molecular-weight heparin (LMWH; Grade 2C)
- We have not changed recommendations for who should stop anticoagulation at 3 months or receive extended therapy. For VTE treated with anticoagulants, we recommend against an inferior vena cava filter (Grade 1B).
- For recurrent VTE on a non-LMWH anticoagulant, we suggest LMWH (Grade 2C); for recurrent VTE on LMWH, we suggest increasing the LMWH dose (Grade 2C).

# APS a DOAC

- 5-10% pts prodělanou trombózu bylo zahrnuto do předchozích klinických hodnocení, ale specificky neanalyzováno s výjimkou
- dabigatran – RE-MEDY
  - přítomnost trombofilie neovlivnila výsledky tedy non-inferioritu oproti warfarinu, ale pacienti s antifosfolipidovými protilátkami zastoupeni jen 2,7 resp. 3,8%, tedy zastoupení srovnatelné s normální populací
- rivaroxaban in antiphospholipid syndrome (RAPS)
  - 3 měsíce warfarin, pak randomizace – pokračování ve warfarinu (INR 2,5) či rivaroxaban 20mg, resp. 15 mg při CC 30-49ml/min, měření TGA
  - <http://www.controlled-trials.com/ISRCTN68222801>
- rivaroxaban in thrombotic antiphospholipid syndrome (TRAPS)- Padova, Pengo V et al.
  - <http://www.controlled-trials.com/NCT02157272>
  - pacienti s tzv. triple pozitivitou APA, zahájení XII/2014, ukončení XII/2018
- apixaban v sekundární prevenci tromboembolizmu u nemocných s APS (ASTRO-APS)
  - 200 pts s dg. APS randomizovaní na warfarin s INR 2-3 versus apixaban 2,5mg 2xdenně, zahájeno II/2015, ukončení XII/2017
  - <http://www.controlled-trials.com/NCT02295475>
- objevují zprávy o selhání antitrombotické léčby DOAC po převodu z warfarinu (např. 8/26 převedených, nutno vyčkat výsledků randomizovaných studií)

Cohen H, et al. Antithrombotic treatment failures in antiphospholipid syndrome: the new anticoagulants? *Lupus* 2010; 19: 486-491

Giles I, et al. A new dawn of anticoagulation for patients with antiphospholipid syndrome: *Lupus* 2012 21: 1263-1265

Alberio L. The new direct oral anticoagulants in special indications: rationale and preliminary data in cancer, mechanic heart valves, antiphospholipid syndrome, and heparin-induced thrombocytopenia and beyond. *Semin Hematol* 2014; 51: 152-156

Shaered JK, et al. Failure of dabigatran and rivaroxaban to prevent thromboembolism in antiphospholipid syndrome: a case series of three patients. *J Thromb Hemost* 2014; 112: 947-950

Erkan D, et al. 14th international congress on antiphospholipid antibodies task force report on antiphospholipid syndrome treatment trends. *Autoimm Rev* 2014; 13: 685-695

Sciascia S, et al. Target therapy in antiphospholipid syndrome. *Curr opin Rheumatol* 2014; 26: 269-275

Shulman S, et al. Influence of thrombophilia on the efficacy of dabigatran versus warfarin for the extended treatment of acute venous thromboembolism in RE-MEDY. *ASH 2014, San Francisco 6-9.12.2014*

Cohen H, et al. Rivaroxaban in antiphospholipid syndrome (RAPS) protocol: a prospective, randomized controlled phase II/III clinical trial of rivaroxaban versus warfarin in patients with thrombotic antiphospholipid syndrome, with or without SLE. *Lupus* 2015; 1087-1094

Ragab G, Mattar M. Oral direct anticoagulants in thrombosis management in anti-phospholipid syndrome: unanswered questions. [doi.org/10.4172/2329-8790.1000208](https://doi.org/10.4172/2329-8790.1000208)

Signorelli F, et al. Thrombotic events in patients with antiphospholipid syndrome treated with rivaroxaban: a series of eight cases. *Clin Rheumatol* DOI 10.1007/s10067-015-3030y

Pengo V, Nanzato A, Bison E, et al. Efficacy and safety of rivaroxaban vs warfarin in high-risk patients with antiphospholipid syndrome: Rationale and design of the Trial on Rivaroxaban in AntiPhospholipid Syndrome (TRAPS) trial. *Lupus* 2016; 25: 301-306

# management trombózy u pacientů s antifosfolipidovými protilátkami

- 4. sekundární tromboprolaxe
  - 4.1. pts s žilní či tepennou trombózou a APA, kteří nenaplnují kritéria APS jsou řešeni jako pts bez APA – **1C**
  - 4.2. pts s definitivní dg. APS a s první žilní trombózou dostanou antikoagulační léčbu s cílovým INR 2,0-3,0 – **1B**
  - 4.3. pts s definitivní dg. APS a tepennou trombózou jsou léčeni antikoagulační léčbou s INR > 3,0 nebo kombinovanou antikoagulační léčbou s INR 2.0-3,0 + protidestičková léčba – **NG – není konsenzus**
  - 4.4. před HD warfarin resp. W + protidestičková léčba zjistit rizika krvácivých komplikací - **NG**
  - 4.5. pts bez SLE s první non-kardioembolických CMP s LR APA profilem a s přítomností odstranitelných RF mohou být individuálně posouzeni k podávání protidestičkové léčby - **NG**

NG – non-graded recommendation

# management trombózy u pacientů s antifosfolipidovými protilátkami

- 5. trvání léčby
  - 5.1. pts s definitivní dg. APS a trombózou léčit napořád – **1C**
  - 5.2. pts s první žilní trombózou, LR APA profilem a známým odstranitelným RF antikoagulaci limitovat 3-6 měsíců - **NG**
- 6. refrakterní případy
  - 6.1. u pts s rekurentní trombózu, fluktujícím INR, závažným krvácením či vysokým rizikem krvácení může být alternativou antitrombotické léčby - **NG**
    - LMWH
    - hydroxychlorochin
    - statiny
    - IVIG?
    - HSCT? (ojedinělé case reporty)

NG – non-graded recommendation

*Ruiz-Irastorza G, Cuadrado MJ, Ruiz-Azzura I, et al. Evidence-based recommendations for the prevention and long-term management of thrombosis in antiphospholipid antibody- positive patients: report a task force at the 13th international congress on antiphospholipid antibodies. Lupus 2011; 20:206-218*

*Sciascia S, Giachino O, Roccatello D. Prevention of thrombosis relapse in antiphospholipid syndrome patients refractory to conventional therapy Using intravenous immunoglobulin. Clin Exp Rheumatol 2012; 30: 409-413*

*Tenti S, Guidelli GM, Belisai F, et al. Long-term treatment of antiphospholipid syndrome with intravenous immunoglobulin in addition to conventional therapy. Clin Exp Rheumatol 2013; 31: 877-882*

*Owaidah TM, Maghrabi K, Elkarouti MA, et al. Successful treatment of a case of catastrophic antiphospholipid syndrome with autologous BMT: case report and review of literature. Bone Marrow Transplant 2011; 46: 597-600*



# role hydroxychloroquinu

- u nemocných se SLE je používán řadu let pro jejich protizánětlivé a imunoregulační účinky
  - inhibuje fosfolipázovou aktivitu. stabilizuje lysozomální enzymy, blokuje některé pro-inflamatorní cytokiny, narušuje reakce antigen-protilátka závislé na komplementu
- potenciální antitrombotické působení
  - inhibice agregace trombocytů
  - inhibice intravaskulární agregace erytrocytů
  - inhibice vazby APA na fosfolipidové povrchy
- je prokázán jeho pozitivní účinek na rekurenci trombózy i u nemocných s PAPS
- lék přímo snižuje vazbu komplexů antifosfolipidová protilátka +  $\beta_2$ -glykoprotein I na fosfolipidové povrchy a ochraňuje celistvost antitrombotického štítu tvořeného annexinem A5
- snižuje titry APA a OR pro TEN u nemocných s trvalou pozitivitou APA
- probíhající studie:
  - efekt HCQ na vyšetření annexin V resistance – [clinicaltrials.govNCT01475149](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01475149)
  - „HCQ trial“ – primární profylaxe TEN u trvale APA pozitivních osob – [clinicaltrials.govNCT01784523](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01784523)

Rand JH, Xiao-Xuan W, Quinn AS, et al. Hydrochloroquin protects the annexin A5 anticoagulant shield from disruption by antiphospholipid antibodies: evidence for a novel effect for an old antimalarian drug. *Blood* 2010; 115: 2292-2299

Pierangeli SS, Erkan D. Antiphospholipid syndrome treatment beyond anticoagulation: are we there yet? *Lupus* 2010; 19: 475-485

Wu X-X, Guller S, Rand J. Hydroxychloroquin reduces binding of antiphospholipid antibodies to syncytiotrophoblasts and restores annexin A5 expression. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 205:576.e7-14

Schmidt-Tangue A, Voswinkel J, Henrion D, et al. Antithrombotic effects of hydroxychloroquin in primary antiphospholipid syndrome patients. *J Thromb Hemost* 2013; 11: 1927-1929

Broder A, Putterman C. Hydrochloroquin use is associated with low odds of persistently positive antiphospholipid antibodies and/or lupus anticoagulant in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2013; 40: 30-33

Erkan D, Aguiar CL, Andrade D, et al. 14th international congress on antiphospholipid antibodies task force report on antiphospholipid syndrome treatment trends. *Autoimm Rev* 2014; 33: 685-695

Marchetti T, Ruffati A, Waillemain C, et al. Hydroxychloroquin restores trophoblast fusion affected by antiphospholipid antibodies. *J Thromb Hemost* 2014; 12: 912-920

Blizna C. Hydroxychloroquin as an anti-thrombotic in antiphospholipid syndrome. *Autoimm Rev* 2015; 358-362

# další léky u APA pozitivních pacientů

cílová struktura/medikace	průkaz účinku in vitro/animální modely	průkaz účinku v humánní medicíně
TF	dilazep inhibuje APA indukovanou expresi TF na monocytech a endoteliích	ne
NF-kB	inhibice NF-kB snižuje APA indukovanou expresi TF na endoteliích a APA potencovanou trombózu u myší	ne
P38-MAPK	inhibice P38MAPK snižuje APA indukovanou expresi TF na endoteliích, aktivaci destiček a snižuje tvorbu trombu u myší	ne
receptory trombocytů	antagonisté destičkových GP snižují APA potencovanou aktivaci destiček a ruší APA indukovanou tvorbu trombu u myší	ne
antiTNF $\alpha$	uvolnění antiTNF $\alpha$ hraje podstatnou roli fetálního poškození cestou aktivace C5 na myších modelech, blokáda tohoto účinku vede k zabránění efektu	jiné autoimunitní choroby, podáváno i v graviditě, účinný u RFL nebo selhání IVF, 2 případy indukovaného APS!
inhibice TLR-4	snížení exprese TF, p38MAPK, MyD88 a TRIF buňkami THP-1 navozené komplexem anti2GPI/b2GPI	ne
inhibice mTORC	sirolimus snižuje tvorbu neointimy po poškození	po transplantaci pro APA asociovanou nefropatii

Pierangeli SS, Erkan D. Antiphospholipid syndrome treatment beyond anticoagulation: are we there yet. *Lupus* 2010;19: 475-485

Pierangeli SS, Willis R, Harpet B, Harrie NE. Antiphospholipid syndrome – an evolving story of a multisystemic disease. In Buliková A (Ed). *Antiphospholipid syndrome Intech 2012, Rieka*; 199-232

Alijotas-Reig J. Treatment of refractory obstetric antiphospholipid syndrome: the state of the art and new trends in the therapeutic management. *Lupus* 2013; 22: 6-17

Winger EE, Reed JL, Ashoush S, et al. Treatment with adalimumab (Humira) and intravenous immunoglobulin improves rates in women undergoing IVF. *Am J Reprod Immunol* 2009; 61: 113-120

Mangubat CP, Thaker PP, Cavalcant M, et al. Etanercept and immune treatment in multiple IVF failures. *Am J Reprod* 2001; 45:24

Erkan D, Aguiar CL, Andrade D, et al. 14th international congress on antiphospholipid antibodies task force report on antiphospholipid syndrome treatment trends. *Autoimm Rev* 2014; 13: 685-695

Canaud G, Bienaime F, Tabarin F, et al. Inhibition of the mTORC pathway in the antiphospholipid syndrome. *NEJM* 2014; 371: 303-312

# další léky u APA pozitivních pacientů

cílová struktura/medikace	průkaz účinku in vitro/animální modely	průkaz účinku v humánní medicíně
statiny	statiny ruší APA indukovanou aktivaci endoteliálních buněk a expresi TF a upravují zvýšenou tvorbu trombu u myší	snížení prozánětlivých a protrombotických markerů NCT00674297
β <sub>2</sub> -GPI a jeho vazba na cílové bb	peptidy napodobující domény b <sub>2</sub> -GPI nebo blokátory jeho receptorů inhibují APA indukovanou aktivaci endotelií a/nebo APA mediovanou trombózu u myší	ne
komplement	antiC5-monoklonální protilátky snižují APA mediovanou tvorbu trombu u myší, anti-C5aRA peptidy inhibují expresi TF a trombózu u myší, CH2 doména-deletované monoklonální protilátky proti doméně I b <sub>2</sub> -GPI jsou účinné jak proti trombóze tak i reprodukční ztrátě na myších-krysích modelech	„case reports“ s eculizumabem, probíhá studie pts po CAPS před transplanatací ledvin NCT0129587
B-lymfocyty	blokace B-buněčné aktivace (BAFF) zabrání vzniku choroby u myších modelů APS	rituximab je efektivní pro ne-kriteria APS manifestace RITAPS studie NCT00537290 belimumab (mk-pl proti solubilnímu stimulatoru B buněk) ke snížení autoprotilátek, zastoupení APL není definováno

Pierangeli SS, Erkan D. Antiphospholipid syndrome treatment beyond anticoagulation: are we there yet. *Lupus* 2010;19: 475-485

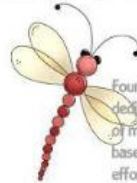
Pierangeli SS, Wilis R, Harpet B, Harrie NE. Antiphospholipid syndrome – an evolving story of a multisystemic disease. In Buliková A (Ed). *Antiphospholipid syndrome Intech* 2012, Rieka; 199-232

Erkan D, Vega J, Ramón G, et al. A pilot open-label phase II trial of rituximab for non-criteria manifestations of antiphospholipid syndrome. *Arthritis Rheumat* 2013; 464-471

Erkan D, Aguiar CL, Andrade D, et al. 14th international congress on antiphospholipid antibodies task force report on antiphospholipid syndrome treatment trends. *Autoimm Rev* 2014; 13: 685-695

Agostinis CH, Durigutto P, Sblattero D, et al. A non-complement-fixing antibodies to beta2glycoprotein I as a novel therapy for antiphospholipid syndrome. *Blood* 2014; 123; 3478-3487

# Děkuji za pozornost



Founded in 2005, the APS Foundation of America, Inc. is the leading United States nonprofit health agency dedicated to bringing national awareness to Antiphospholipid Antibody Syndrome (APS), the major cause of multiple miscarriages, thrombosis, young strokes and heart attacks. We are a volunteer run, community based 501(c)3 non-profit Public Charity organization and is dedicated to fostering and facilitating joint efforts in the areas of education, support, public awareness, research and patient services.

Our URL is <http://www.apsfa.org>



**Hughes Syndrome**  
**FOUNDATION**  
for people with antiphospholipid antibodies

