



Leids Universitair
Medisch Centrum

Wanneer begrijpen we APS nu echt?

Prof. Dr H.C.J. Eikenboom
Interne, Trombose en Hemostase
LEIDEN



Disclosure potential conflicts of interest

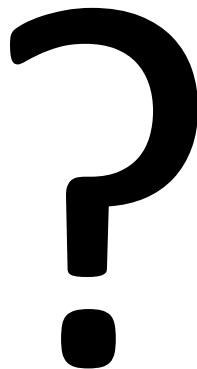
Voor bijeenkomst mogelijk relevante relaties:	Bedrijfsnamen
Sponsoring of onderzoeksgeld	CSL Behring
Honorarium of andere (financiële) vergoeding	Roche
Aandeelhouder	n.v.t.
Andere relatie, namelijk ...	n.v.t.

APS

CAPS

aCL

PAPS



LA

PL-BP

aPL

anti-β₂GPI

Antifosfolipiden syndroom

APS	Antifosfolipidensyndroom
PAPS	Primair antifosfolipidensyndroom
CAPS	Catastrofaal antifosfolipidensyndroom
aPL	Antifosfolipide antilichamen
aCL	Anticardiolipine antilichamen
anti- β_2 GPI	Anti- β_2 -glycoproteïne I antilichamen
LA	Lupus anticoagulans
PL-BP	Fosfolipide bindend proteïne

Internationale consensus criteria voor APS

Kliniek	Minimaal 1 klinisch criterium	
Trombose	Arterieel	
	Veneus	
	Kleine vaten (exclusief tromboflebitis)	
Zwangerschapscomplicaties	≥3 onbegrepen spontane abortussen <10 weken	
	Premature geboorte <34 weken ten gevolge van pre-eclampsie of falende placenta	
	Onbegrepen foetale dood van een morfologisch normale foetus >10 weken	
Laboratorium	Minimaal 1 laboratorium criterium	
Lupus anticoagulans (LA)	Gemeten volgens SSC criteria	Aanwezig op twee meetmomenten met minimaal 12 weken tussenpoos
Anticardiolipine (aCL)	IgG en/of IgM Titer >40 units of >99 percentiel	
Anti-β ₂ -glycoproteïne I (anti-β ₂ GPI)	IgG en/of IgM >99 percentiel	

Non-criteria manifestaties APS

- Trombocytopenie 22%
- Livedo reticularis 20%
- Hartklepafwijkingen
- aPL nefropathie (renale microangiopathie)
- Hemolyse 7%
- Raynaud fenomeen
- Pulmonale hypertensie



Non-criteria manifestaties APS

- Trombocytopenie
- Livedo reticularis
- Hartklepafwijkingen
- aPL nefropathie (renale microangiopathie)
- Hemolyse
- Raynaud fenomeen
- Pulmonale hypertensie
- Cognitieve defecten
- Myelitis
- MS-achtig syndroom
- Chorea
- Migraine
- Syndroom van Sneddon (stroke + livedo reticularis)

Non-criteria manifestaties APS

- Trombocytopenie
- Livedo reticularis
- Hartklepafwijkingen
- aPL nefropathie (renale microangiopathie)
- Hemolyse
- Raynaud fenomeen
- Pulmonale hypertensie
- Cognitieve defecten
- Myelitis
- MS-achtig syndroom
- Chorea
- Migraine
- Syndroom van Sneddon (stroke + livedo reticularis)

Primair versus secundair APS

Primair (PAPS)

- Idiopathisch
- 5-10% ontwikkelt alsnog SLE (na 5-10 j)

Secundair

- 25-45% van SLE patiënten ontwikkelen aPL
- Vaker klinische manifestaties van het APS
- SLE met aPL sterk verhoogd tromboserisico en slechtere prognose

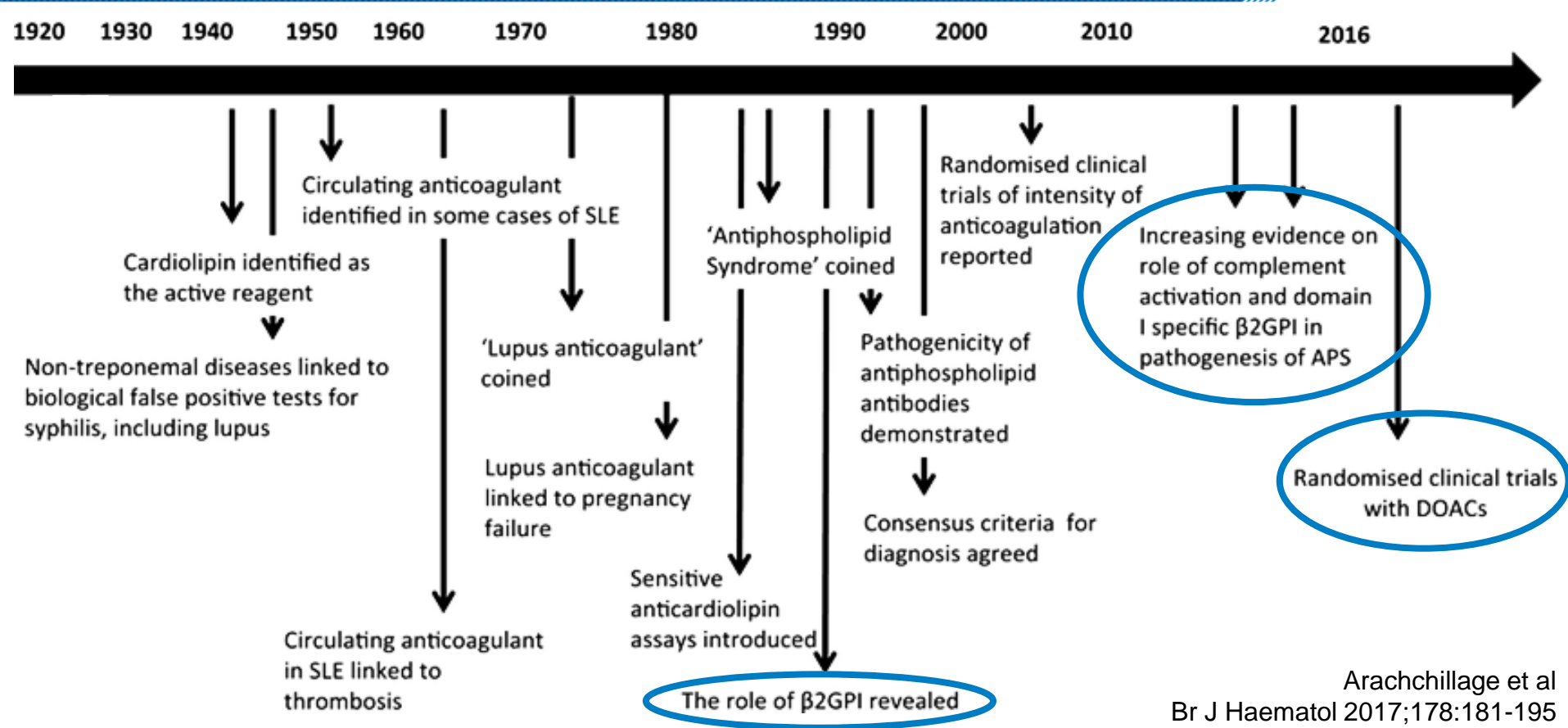
Antilichaam bepalingen

- Anticardiolipine als antigeen (aCL)
- β_2 -glycoproteïne I als antigeen (anti- β_2 GPI)

Lupus anticoagulans (LA)

- Twee fosfolipide gevoelige stoltesten
- APTT
- dRVVT

Ontwikkelingen APS



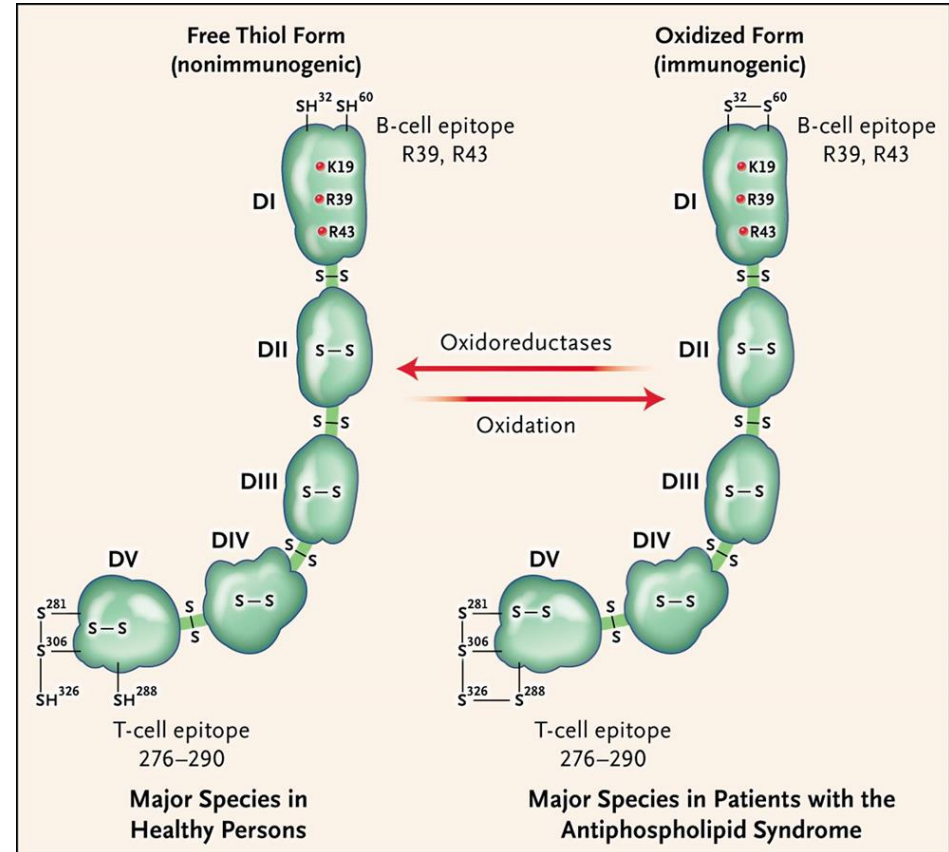
Arachchillage et al
Br J Haematol 2017;178:181-195

Pathogenese APS

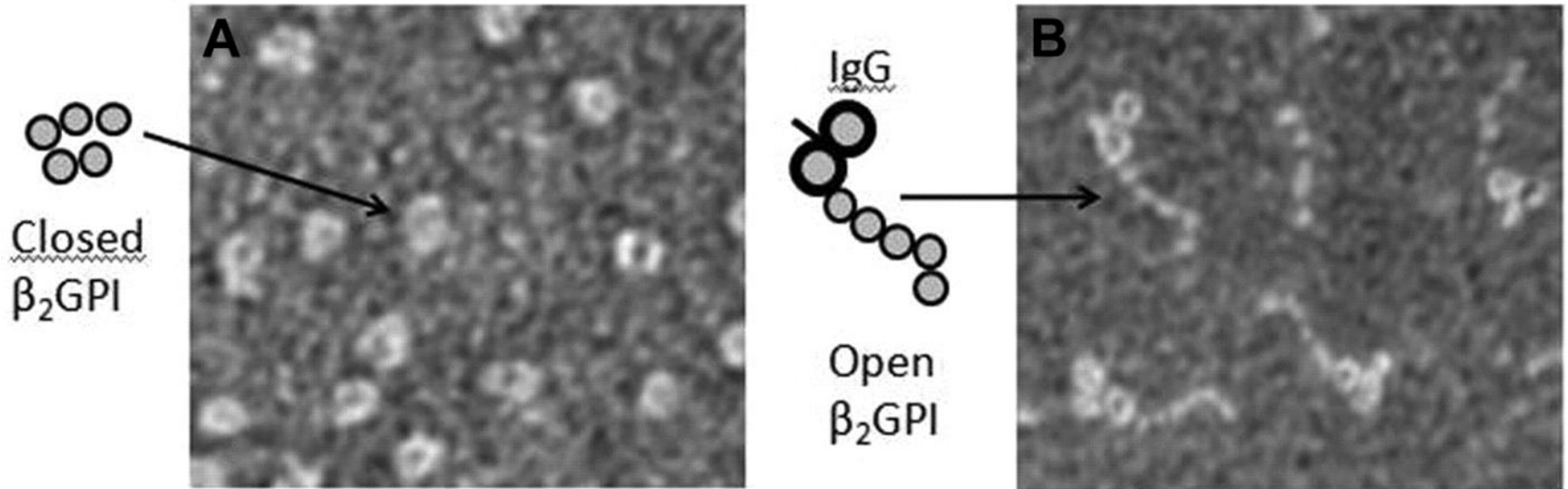
β_2 GPI

- Apolipoproteïne H
- Remt stollingsactivatie
- Remt serotonine release uit bloedplaatjes
- Anti-angiogene eigenschappen
- Anti-apoptotisch

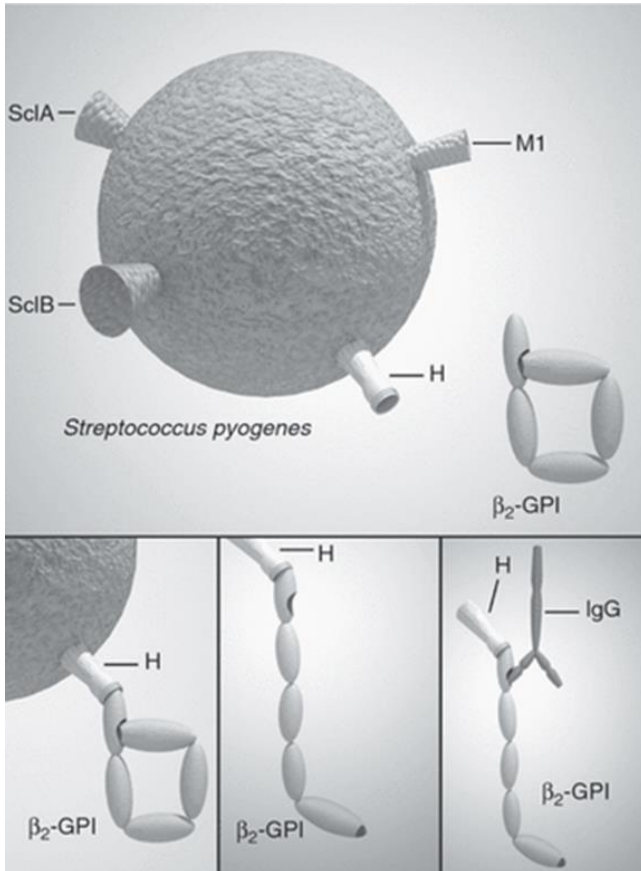
Giannakopoulos et al
NEJM 2013;368:1033-1044



Conformatie β_2 GPI verandert na antilichaambinding



Pathogenese APS



β_2 GPI

- Antilichamen fixeren β_2 GPI in open conformatie
- Bindt aan GPIIb α , annexin A2, Toll-like receptors
- Bindt aan endotheel, monocyten, trofoblasten, bloedplaatjes

Van Os et al, J Thromb
Haemost 2011;9:2447-2456

Mechanismen van trombose en obstetrisch risico

Mechanisme	Bepalend eiwit
Remming proteïne C activiteit	Remming proteïne C en S, trombomoduline, EPCR Inductie APC-resistentie
Verhoogde trombinegeneratie	Verhoogde protrombinebinding, meer micropartikels Remming TFPI Factor XI, XII en heparinecofactor II
Verstoring beschermlaag cellen	Annexine A5
Veranderde fibrinolyse	Verhoogde tPA activiteit, verstoorde annexine A2 functie
Verstoorde complementactiviteit	C3-activatie, C5a-activatie 'membrane attack complex'

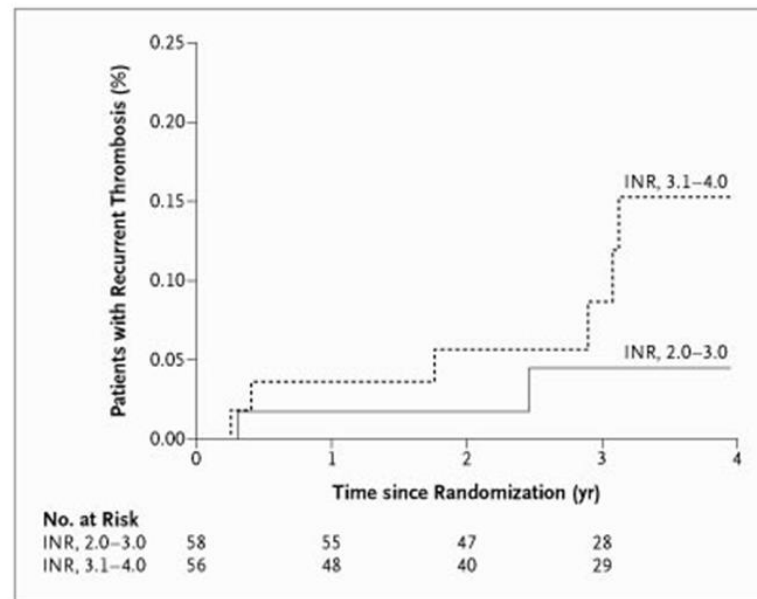
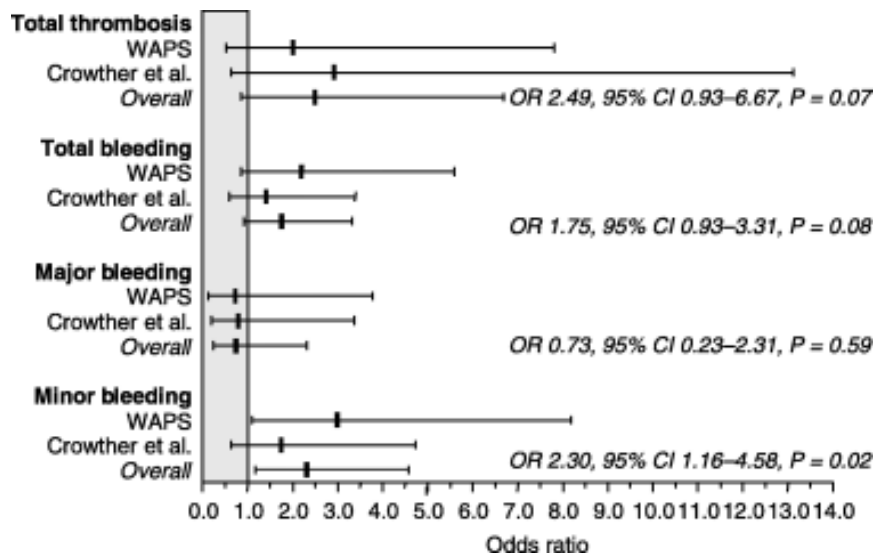
Mechanismen van trombose en obstetrisch risico

Mechanisme	Bepalend eiwit
Verhoogde plaatjes adhesie	Von Willebrand factor
Verhoogde plaatjesactiviteit	Glycoproteïne Iba, LRP8 Plaatjes factor 4, Tromboxaan A2
Endotheelactivatie	TLR4 en TLR2 leidend tot tissuefactor inductie Prostacycline, nitric oxide
Monocytactivatie	Inductie tissuefactor
Neutrofielactivatie	Inductie tissuefactor
Trofoblastactivatie	Verstoring binding groeifactoren
Angiogenese	VEGF- en β FGF-regulatie

Behandeling van trombose bij APS

Eerste veneuze trombose

- LMWH gevolgd door VKA
- VKA met streef INR 2-3



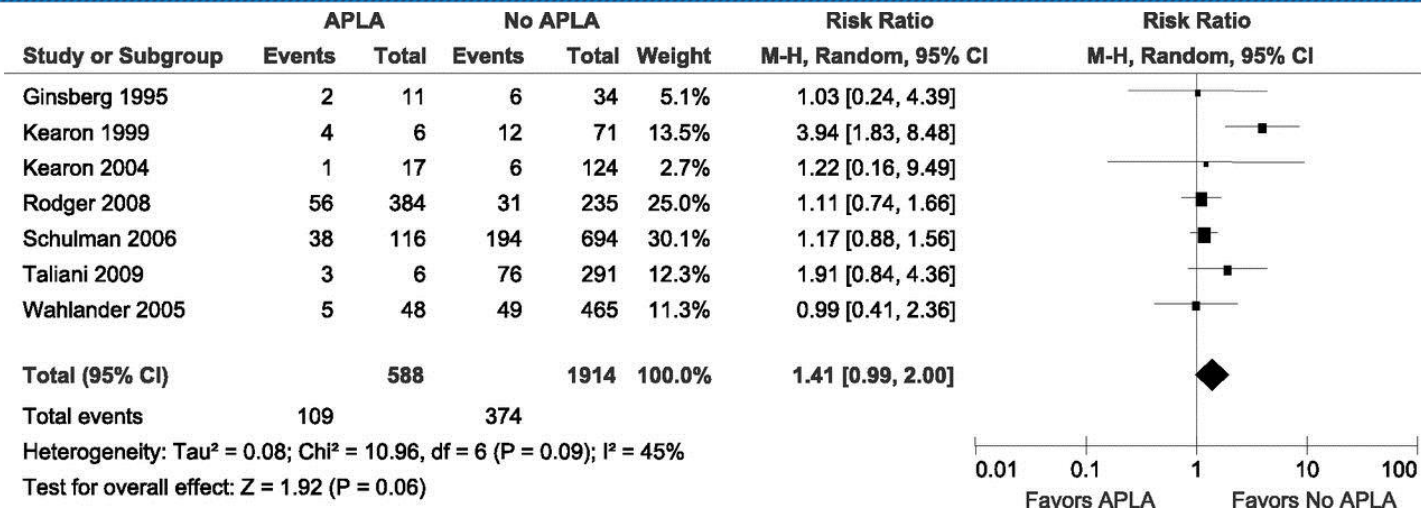
Crowther et al, NEJM 2003;349:1133-1138

Finazzi et al, J Thromb Haemost 2005;3:848-853

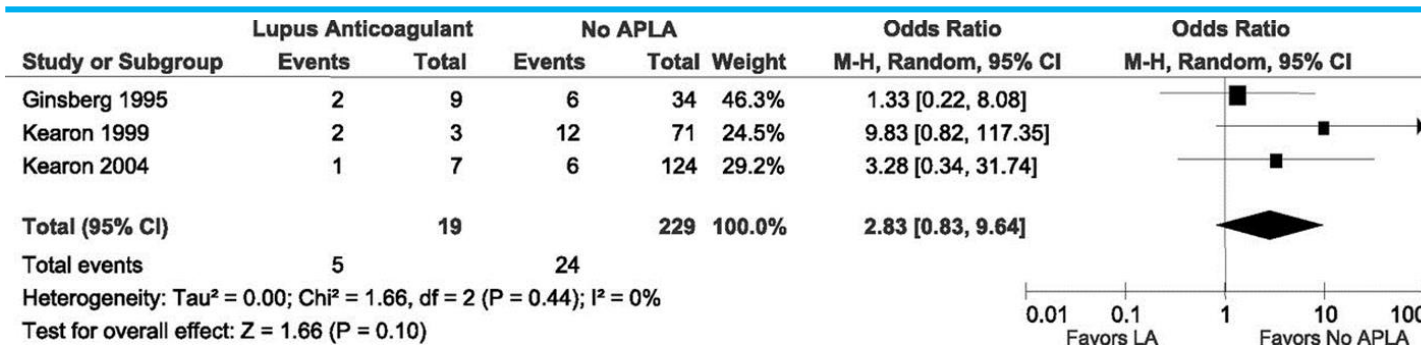
Eerste veneuze trombose

- LMWH gevolgd door VKA
- VKA met streef INR 2-3
- Duur
 - Recidief 10-30% per jaar
 - Langdurig “levenslang”

Recidief risico VTE bij APS



aPL vs no aPL
 OR 1,41
 (CI95 0,99-2,36)



LA vs no aPL
 OR 2,83
 (CI95 0,83-9,64)

Garcia et al, Blood
 2013;122:817-824

Behandeling van trombose bij APS

Eerste veneuze trombose

- LMWH gevolgd door VKA
- VKA met streef INR 2-3
- Duur
 - Recidief 10-30% per jaar
 - Langdurig “levenslang”

Recidief veneuze trombose

- VKA met streef INR 3-4
- Alternatieven
 - Toevoegen acetylsalicylzuur
 - LMWH

Behandeling van trombose bij APS

Eerste veneuze trombose

- LMWH gevolgd door VKA
- VKA met streef INR 2-3
- Duur
 - Recidief 10-30% per jaar
 - Langdurig “levenslang”

Recidief veneuze trombose

- VKA met streef INR 3-4
- Alternatieven
 - Toevoegen acetylsalicylzuur
 - LMWH

Arteriële trombose

- Acetylsalicylzuur
- VKA met streef INR 2-3

Uitgebreide microvasculaire trombose en multi-orgaan falen

- Binnen 1 week ontstaan in ≥ 3 orgaansystemen
- Pathologische bevestiging microvasculaire trombose
- aPL antilichamen aangetoond

Behandeling

- Heparine, continueren met VKA
- Methylprednisolon 3 dg 1 g/d, prednison 1 mg/kg per dag
- Plasmaferese 5 dg, eventueel met IVIG 5 dg 400mg/kg per dag
- Indien geen respons: eculizumab, rituximab overwegen

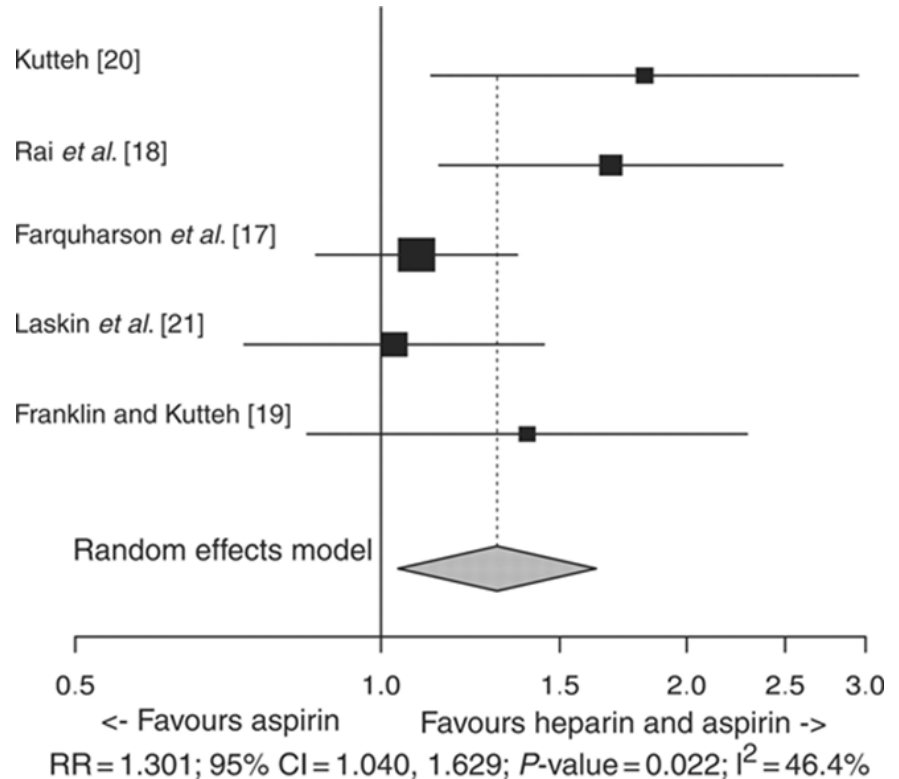
Behandeling van obstetrische APS

Herhaalde miskramen en
foetale dood

- LMWH + acetylsalicylzuur
gehele zwangerschap
 - Levend geboren 74%
 - Bij alleen acetylsalicylzuur 56%

Tromboseprofylaxe

- Kraambed 6 weken LMWH



Asymptomatisch dragerschap van aPL

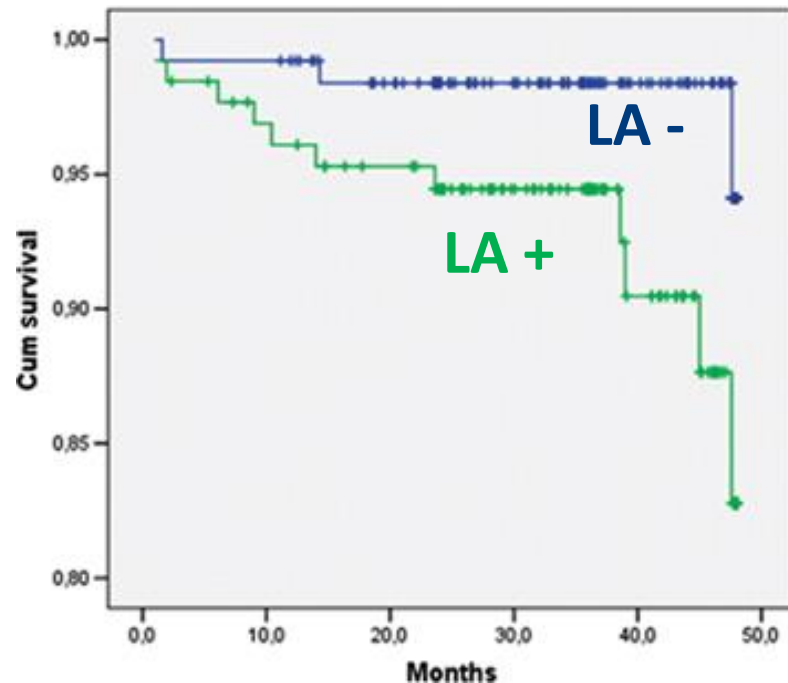
Incidentie tromboembolische events

- 1,86 %/jr (vs 0,1 % populatie)

Preventie tromboembolische events

- Acetylsalicylzuur verlaagt risico niet
 - Pengo et al, Blood 2011;118:4714-4718
 - Erkan et al, Arthritis Rheum 2007; 56:2382-2391

Tromboembolische events

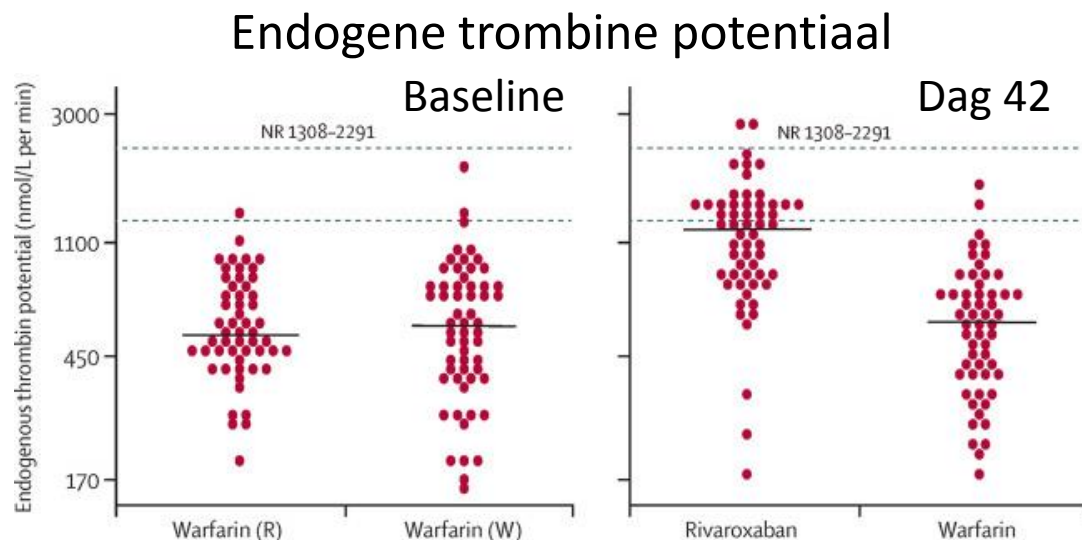


Ruffatti et al, Ann Rheum Dis 2011;70:1083-1086

Nieuwe behandelingsmodaliteiten

DOACs

- Gerandomiseerde studies voor trombosebehandeling lopen



Cohen et al, Lancet Haematol 2016;3:e426-e436

DOACs

- Gerandomiseerde studies voor trombosebehandeling lopen

Hydroxychloroquine

- Primaire preventie studie gestopt door lage recruitment
- Mogelijk aanvullend bij recidiverend trombose ondanks antistolling

DOACs

- Gerandomiseerde studies voor trombosebehandeling lopen

Hydroxychloroquine

- Primaire preventie studie gestopt door lage recruitment
- Mogelijk aanvullend bij recidiverend trombose ondanks antistolling

Rituximab

- Mogelijk effectief bij trombocytopenie en hemolytische anemie

DOACs

- Gerandomiseerde studies voor trombosebehandeling lopen

Hydroxychloroquine

- Primaire preventie studie gestopt door lage recruitment
- Mogelijk aanvullend bij recidiverend trombose ondanks antistolling

Rituximab

- Mogelijk effectief bij trombocytopenie en hemolytische anemie

Eculizumab

- Mogelijk effectief gezien rol complementactivatie

Wanneer begrijpen we APS nu echt?

Voorlopig nog niet!